

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANA BİLİM DALI
Prof. Dr. Refet SAYGILI

17869

GEÇ LUTEAL FAZ DİSFORİK BOZUKLUĞU (PMS) TANILI OLGULARDA
SOSYO - DEMOGRAFİK VE KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ İLE İ. V. KLONİDİN
STİMÜLASYONUNA GH YANITLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Erhan BAYRAKTAR

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İZMİR - 1990

Bağın, Aralık 1990

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
GİRİŞ	1
İNSİDANS VE PREVALANS	3
MENSTRÜEL SIKLUSUN REGÜLASYONU	4
ETİYOLOJİ	10
GÜNLÜK DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ	36
GLFDB İLE AFFEKTİF BOZUKLUKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ ...	41
AMAÇ	61
MATERYAL VE YÖNTEM	62
BULGULAR	68
TARTIŞMA	87
SONUÇLAR	94
ÖZET	95
KAYNAKLAR	96
EKLER	107

ÖNSÖZ

Menstrüasyondan önceki hafta çoğu kadında sınırlılık, öfke patlamaları, el-ayak ve göğüslerde ödem, karında şişkinlik, uyku, iştah ve performans düzeyinde değişiklikler olduğu sık görülen ve oldukça iyi bilinen bir "durum" dur. Bu evede, bir çok fiziksel (astım, epilepsi gibi) ve psikiyatri bozukluğun (depresyon, bulimia, panik ataklar, intihar girişimleri) ilk kez ortaya çıktığı ya da alevlendiği; özellikle depresyon öyküsü bulunan olguların, psikiyatrik hospitalizasyon oranının arttığı gözlenmektedir. Frank'ın 1931 yılındaki tanımlamasından beri "Premenstrüel Sendrom" olarak bilinen bozukluk; 1985 yılında "Üzerinde Daha Fazla Çalışmayı Gerektiren Öneri Düzeyinde Tanı Kategorileri" bölümünde "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" başlığı altında DSM-III-R kapsamına alınmıştır.

Bu çalışmada, DSM-III-R'de tanımlanmış ve üzerinde anlaşılmiş tanı ölçütleri ve Menstrüel Distres Envanteri'nden yararlanarak prospektif olarak değerlendirilmiş GLFDB tanı olgularında, depresyon etyolojisinden sorumlu olduğu öne sürülen alfa-2-adrenerjik reseptör işlevi dolaylı olarak incelenmiştir. Bu sendromun yapısal geçerliğine ilişkin bulgular, affektif bozukluk tanı olguların biyolojik özellikleri ile keştiği ölçüde, bu sendromdan; depresyonun "mini modeli" olarak yararlanmak ve böylece depressif bozuklukların biyolojik, psikolojik ve sosyolojik özelliklerine ilişkin yeni açınımlar elde etmek mümkün olacaktır.

Bu çalışma için olanak sağlayan Prof. Dr. Refet Saygılı'ya; çalışma konusunun belirlenmesinden, tamamlanmasına dek tüm aşamalarda katkılarıyla destekleyen Prof. Dr. Turan Örnek'e; psikometrik verilerin yorum ve değerlendirilmesindeki katkılarıyla yardımcı olan Doç. Dr. Oya Sorias'a, Psk. Nilüfer Karaca ve Psk. Umut Seyfoğlu'na, uzmanlık eğitimin boyunca gelişimde katkıları olan tüm öğretim üyeleri ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erhan BAYRAKTAR

1. GİRİŞ

Menstrüel siklus, çağlar boyunca mitlere konu olmuştur. İkel toplumlarda menstrüasyonun "doğaüstücülük", "kötü talih" ve "felâketlerle" ilişkili olduğuna inanılırdı. Hipokrat zamanındaki Yunan hekimleri, ağırlık duygusu, baş ağrısı, kulak çınlaması ve gözlerin önünde küçük lekeler görülmesi şeklinde minor premenstrüel değişiklikleri tanımlamışlardır (Ricci, 1943) (39). Yolngu'lu yerlilerin antik töreleri incelendiğinde, kadınların menstrüasyon sırasında izole oldukları, diyetle kısıtlamalara gittikleri ve menstrüasyon sonunda yanmakta olan bir ateşin dumanından geçmek suretiyle ruhsal olarak temizlendikleri gözlenmektedir (Money ve ark, 1977) (39). İbraniler'de menstrüasyon sırasında ve sonraki yedi gün boyunca kadın izole edilmekte ve bu dönemde eşi ile cinsel ilişkide bulunmamaktadır. Bu "kirlenme" döneminin sonunda, bu kadınlarda bazı ritüeller tanımlanmaktadır. Wundt bu tabuların, doğaüstü güçlere karşı duyulan korkulardan köken aldığını öne sürmüştür. Menstrüasyon gören kadınlar, bazı kültürlerde bu güçler nedeniyle itibar kazanmışlardır. Pliny'nin (M.S. 37-39 yılları) "Doğa Tarihi" isimli eserinin 7. kitabının XV. bölümünde; bu tür bir kadının şarabı eksittiği, ürünleri mahvettiği, bahçeleri kuruttuğu, meyvaların ağaçtan düşmesine ve arıların ölmesine neden olduğu öne sürülmüştür (Ricci, 1943) (39). Finlandiya Folklor Arşivleri'nde, böyle bir kadının menstrüasyon sırasında tereyağını yayıkta iyi bir şekilde dövemediği yazılıdır (Ihalainen, 1975) (39).

Premenstrüel tansiyonun; konsepsiyonun mümkün olmadığı bir dönemde, erkeğin seksüel enerjisini tüketmesini önlemek için, kadın hostilitesinin oldukça dikkatli bir şekilde programlanmış bir evresi olduğu öne sürülmüştür (Sharma, 1982) (134).

XVIII. ve XIX. yüzyıl literatürü, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan kadınlarda normal menstrüel siklus işlevi sırasında (özellikle premenstruumda ve menstrüasyonda) mizaç ve davranışsal semptomlar oluştuğuna ilişkin çok sayıda kaynak içermektedir. Madden'e (1892) göre, "*kişi, ilk menstrüasyon sırasında çok defa genel bir fenalık duygusundan yakılır. Bu kişilerin daha az ya da daha fazla sinirli, irritabl veya histerik olmaları nadir değildir*". Çeşitli gözlemciler, belirli yapısal özelliklerin bazı kadınlarda premenstrüel yakınmalara neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Von Feuchtersleben (1847) bu konudaki düşüncelerini, "*menstrüasyon, duyarlı kadınlarda hemen daima ruhsal bir endişe, kaygı, irritabilite veya üzüntüye yol açar.*" şeklinde ifade etmiştir. Evans (1983) ise, "*menstrüel siklus işlevine yardımcı sinirsel fenomenin çok belirgin olduğunu ve sinir sistemleri oldukça hassas bir şekilde dengelenmiş bireylerde ortaya çıkan özelliklerin ve şiddetinin değiştiğini*" öne sürmüştür (134).

Klinisyenler tarafından yüzyıllardır bilinmekle birlikte, menstrüasyondan önce ortaya sikluslarla çıkan ve kişiyi oldukça rahatsız eden semptomlar ilk kez 1931 yılında Frank tarafından tanımlanmıştır. Frank, premenstrüel evrede yor-

gunluk, irritabilite ve konsantrasyon yitiminin arttığını bildirmiş ve menstrüasyonun başlamasından 7-10 gün önce ortaya çıkan özgün ve şiddetli affektif sendromu; "premenstrüel tansiyon" terimi ile tanımlamıştır. Frank'a göre bu sendrom, "tanımlanamaz bir gerginlik duygusu..... huzursuzluk ve irritabilite" ile karakterizedir. Frank, 15 olgusunun ikisinde, premenstrüel evrede intihar isteği bulunduğunu bildirmişti (1, 39, 65, 100, 102).

Menstrüasyona ilişkin tutum ve tavırlar, genellikle erken bir yaşta kazanılır ve çoğu kez inançlarımız ve kültürel stereotipler doğrultusunda gelişir. Araştırmalar, kadınların ilk menstrüasyonu çoğunlukla aşırı derecede olumsuz duygularla yaşadıklarını ortaya koymaktadır. Kadınlar bu reaksiyonlarını tanımlamak için "utunma", "korkma", "şaşkınlık", "rahatsızlık", "kusur" veya "kirlenmiş olma" terimlerini kullanırlar. Nitekim Shakespeare gibi ünlü yazarlar bile menstrüasyona "kadının, çekmek zorunda kaldığı bir ceza" anlayışıyla bakmışlardır (100).

Premenstrüel sendrom (PMS), genel olarak bir çok sıklısta ortaya çıkan ve menstrüel siklusun luteal evresiyle yineleyici bir sıklık ilişki çerçevesinde oluşan affektif ve fiziksel değişiklikler kümesine verilen isimdir. Bu bozukluk, bireyde distrese ya da sosyal veya mesleki işlev bozukluğuna yol açacak kadar şiddetli olmaktadır. En sık rastlanan fiziksel yakınmalar şişkinlik, kilo artışı, mastodinia (göğüslerdeki şişkinliğe bağlı ağrı ve acıma), abdominal rahatsızlık ve ağrı, enerji azlığı, baş ağrısı; en sık bildirilen affektif değişiklikler ise disfori veya depressif mizaç, irritabilite, anksiyete, yetersizlik ve kontrolünü yitireceği duygularıdır (64).

Premenstrüel sendromun prevalansına ilişkin hesaplamalar; örnekleme grubunun küçüklüğü, kontrol grubunun bulunmaması, sendromun tanımlanmasındaki yetersizlik, örneklerin heterojen olması, çalışmaların retrospektif olarak bildirilmiş semptomlara dayanarak yapılması ve işlev bozukluğunun şiddetini değerlendirmek için yeterince dikkatli olunmaması gibi yöntemsel sorunlar nedeniyle % 16 ile % 80 arasında değişmektedir.

Premenstrüel sendromun sağaltımı için klinisyenlere müracaat eden hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Uzun süre ihmal edilmiş ve kadınlara özgü bir başka sorun olan "dismenorenin" biyolojik temelini anlaşılması ve etkin bir şekilde sağaltılabilmesi; bu sendromun "medya"lardaki reklâmı; boşanmaya bağlı stres; gittikçe artan sayıda kadının, yaşın ilerlemesine eşlik eden risk faktörleri korkusu nedeniyle önceden kullanılmakta olduğu oral kontraseptif kullanımını kesmesi (oral kontraseptif kullananlarda, PMS insidansının daha yüksek olduğu şeklinde bazı kanıtlar vardır) bu artışı açıklayabilir.

Menstrüasyonu ilk kez 14 yaşında başlayan ve 45 yaşında menapoza girdiği kabul edilen her kadında, yaşamı boyunca 300'ün üzerinde siklus oluştuğu hesaplanacak olursa, sorunun önemi oldukça açık bir şekilde anlaşılabilir olacaktır.

Premenstrüel sendrom tanılı bireylerin, ortalama bir kadına göre daha fazla nevrotisizm göstermedikleri bildirilmişse de (Wendestam, 1980) (64); bazı kişilik özelliklerinin, premenstrüel sendromdan yakınan bireylerin diğer kişilerden ayırtedilmesinde yararlı olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir (31, 36, 50, 52, 65, 72, 79, 100, 134). Premenstrüel disforik değişikliklerle, depressif bozukluklar arasında yüksek bir ilişki bulunması, (59); premenstrüel sendrom tanılı bireylerin birinci dereceden biyolojik akrabalarında, depresyona ilişkin aile öyküsü insidansının yüksek olması (4), depressif kadınların psikiyatri kliniğine yatış oranının (% 41) bu evrede çok yükselmesi (4) ve kadınlardaki tüm intihar girişimlerinin % 35-80'ninin premenstrüel evrede gerçekleştirilmesi (4); premenstrüel sendromun, depresyonun ekivalanı olduğu ve depressif bozukluklara yol açan biyolojik değişkenlerin incelenmesi için bir model olarak kullanılabilceği hipotezinin ortaya atılmasına yol açmıştır (19, 36, 59, 61, 64, 84, 105).

Bu çalışmada literatürde depresyon ekivalanı olduğu bildirilen PMS tanılı hastalarda kişilik özellikleri ve intravenöz klonidine büyüme hormonu (GH) yanıtları araştırılmış; elde edilen veriler yaş olarak benzer kontrol deneklerinden elde edilen bulgularla karşılaştırılarak literatür ışığında tartışılmıştır.

İNSİDANS VE PREVALANS

Premenstrüel sendromun insidans ve prevalansı, çalışmadan çalışmaya oldukça değişmektedir. Bir çalışmada PMS insidansının, % 30 ile % 79 arasında değiştiği belirlenmiştir (Dalton, 1964). Reid ve Yen (1981), Birleşik Devletler'deki kadın popülasyonunun % 70-90'ının, yineleyici premenstrüel semptomlardan yakındığını bildirmişlerdir. Ancak söz konusu klinik tablo, bu bireylerin ancak % 20-40'ında geçici fakat şiddetli mental veya fiziksel yetersizliğe neden olmaktadır (102).

Diğer çalışmalarda, kullanılan tanı ölçütlerine ve örnekleme yöntemlerine bağlı olarak premenstrüel değişikliklerin prevalansının % 16 - % 80 arasında değiştiği hesaplanmıştır (Kessel ve Coppen, 1963; Tonks, 1975; Hargrove ark, 1982; Backstrom, 1983). Çoğu çalışmalarda premenstrüel değişikliklerin, kadınların yalnız % 20-30'unda orta derecede ya da şiddetli olduğu bildirilmiştir. Bir çok kadın, kendilerindeki sıklık somatik ve/veya affektif değişikliklerin farkına varırlar, ancak onları rahatsız edici bulmazlar. Nitekim Fransa'da 2501 kadını kapsayan bir çalışmada, menstrüasyon gören 15-50 yaş arasındaki kadınların % 77'sinin, premenstrüel sorunları olduğunu ortaya koymuştur. Kadınların ek % 8'inin ise geçmişte bu tür sorunlar yaşadığı belirlenmiştir. Böylece menstrüasyon gören kadınların yalnız % 15'inde premenstrüel semptomlar bulunmamaktadır. Premenstrüel sorunları olan kadınların yarısından daha azı tıbbi yardım aramakta ve önemli bir bölümü (% 74'ü) ise, yaşadıkları bu tür semptomları normal olarak değerlendirmektedir (113).

Temel yakınmalar, farklı uluslara mensup kadınlar arasında değişmekle birlikte; cross-kültürel bir çalışmada, benzer bir prevalans oranı saptanmıştır (Janinger ve ark, 1972). 102.000 İsveç'li kadın arasından rastgele seçilen, 18-45 yaşları arasındaki 1000 kadını kapsayan yeni bir araştırmada, bu bireylerin % 35'inin orta derecede veya şiddetli premenstrüel sendromdan yakındığı; ancak bu kadınların da % 10'unun semptomları nedeniyle tıbbi sağıltım isteğinde bulunduğu belirlenmiştir (68).

Birleşik Devletler'de son yapılan bir çalışmada, premenstrüel sendromun insidansının % 30-40 olduğu hesaplanmıştır. Aynı araştırmacılar, PMS'un bu kadınların yalnız % 5-10'ununda sosyal ve mesleksi işlevi bozacak ve sağıltım yardımı aramalarına yol açacak kadar şiddetli olduğunu belirtmişlerdir (Wood ve ark, 1982) (36). Bir başka çalışmada ise, kadınların % 20-80'ninde premenstrüel değişiklikler ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ancak çoğu kadındaki değişiklikler, onların günlük işlevlerini bozmayacak kadar hafiftir. Ancak bu kadınların % 5-8'inde, olumsuz değişiklikler sosyal ve mesleksi işlevi bozacak kadar şiddetlidir (Janowsky ve ark, 1973; Smith, 1976) (64).

MENSTRÜEL SIKLUSUN REGÜLASYONU

Hipofiz ve gonad hormonları arasındaki dinamik ilişkiler, normal reproduktif sürecin sıklık doğasından sorumludur. Bu hormonal değişiklikler, ovaryumda morfolojik değişikliklere yol açar. Biyolojide en olağanüstü olaylardan biri, bu sistemin koordinasyonudur.

Menstrüel siklus, başlıca üç evreye ayrılarak incelenebilir : (1) Folliküler evre, (2) Ovülasyon ve (3) Luteal evre.

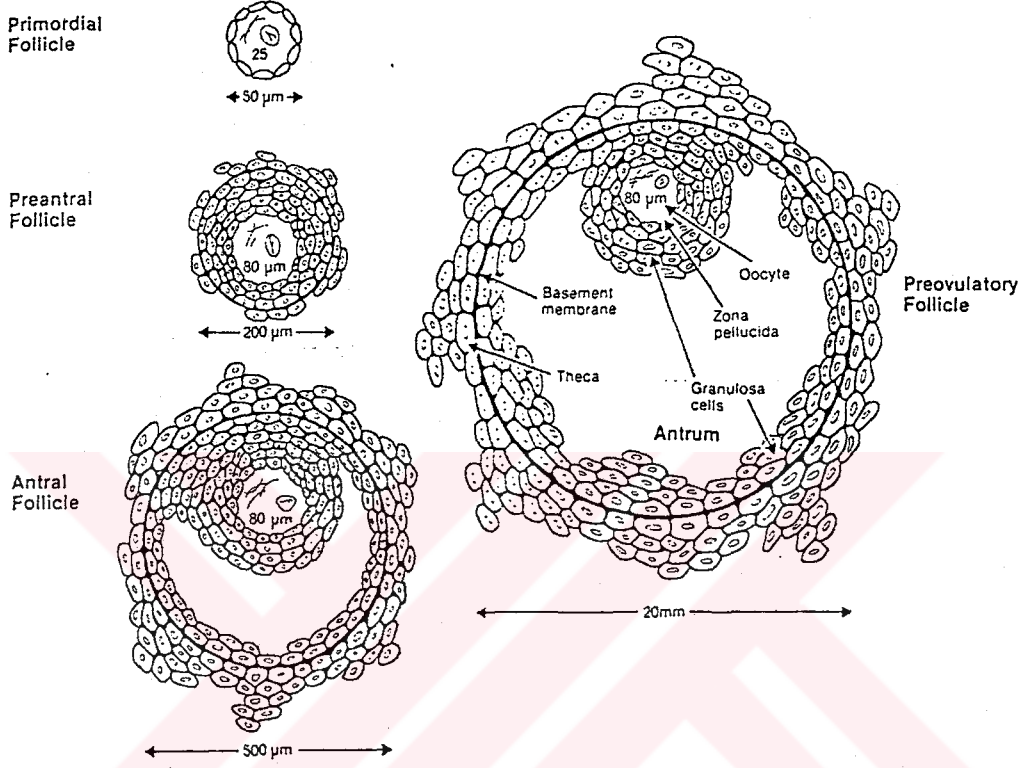
1. Folliküler Evre

Bu evrede, uygun sayıda follikülü ovülasyona hazırlamak için bir dizi olaylar gelişir. İnsan ovaryumunda, bu folliküler gelişimin sonunda yalnız tek bir matür follikül varlığını sürdürür. Bu gelişim, 10-14 günlük bir süreçte oluşur. Hormonların follikül üzerindeki bir dizi etkileri sonucunda primordial follikül; ovülasyona dek preantral, antral ve preovülatuvar follikül şeklinde bir dizi gelişim döneminden geçer.

A. Primordial Follikül

Primordial follikül, granüloza hücrelerinin tek sıralı bir tabaka halinde çevrelediği bir oositin ibarettir. Yaklaşık 50 mikrometre çapındadır (Şekil 1). Folliküler, sayıları tükeninceye kadar tüm fizyolojik koşullar altında bile büyümeye başlarlar. Folliküllerin gelişimi, gebelikte ve anovülatuvar sıkluslarda kesilebilir. Herhangi bir sıklusta, hangi folliküllerin ya da kaç follikülün gelişeceğini belirleyen düzenek bilinmemektedir.

Foliküller, gonadotropin stimülasyonundan bağımsız olarak gelişmeye başlarlar. Bu dönemdeki en önemli olay, follikül uyaran hormon (FHS) düzeyindeki artıştır. Böylece bir grup follikülün atreziye uğraması önlenir.

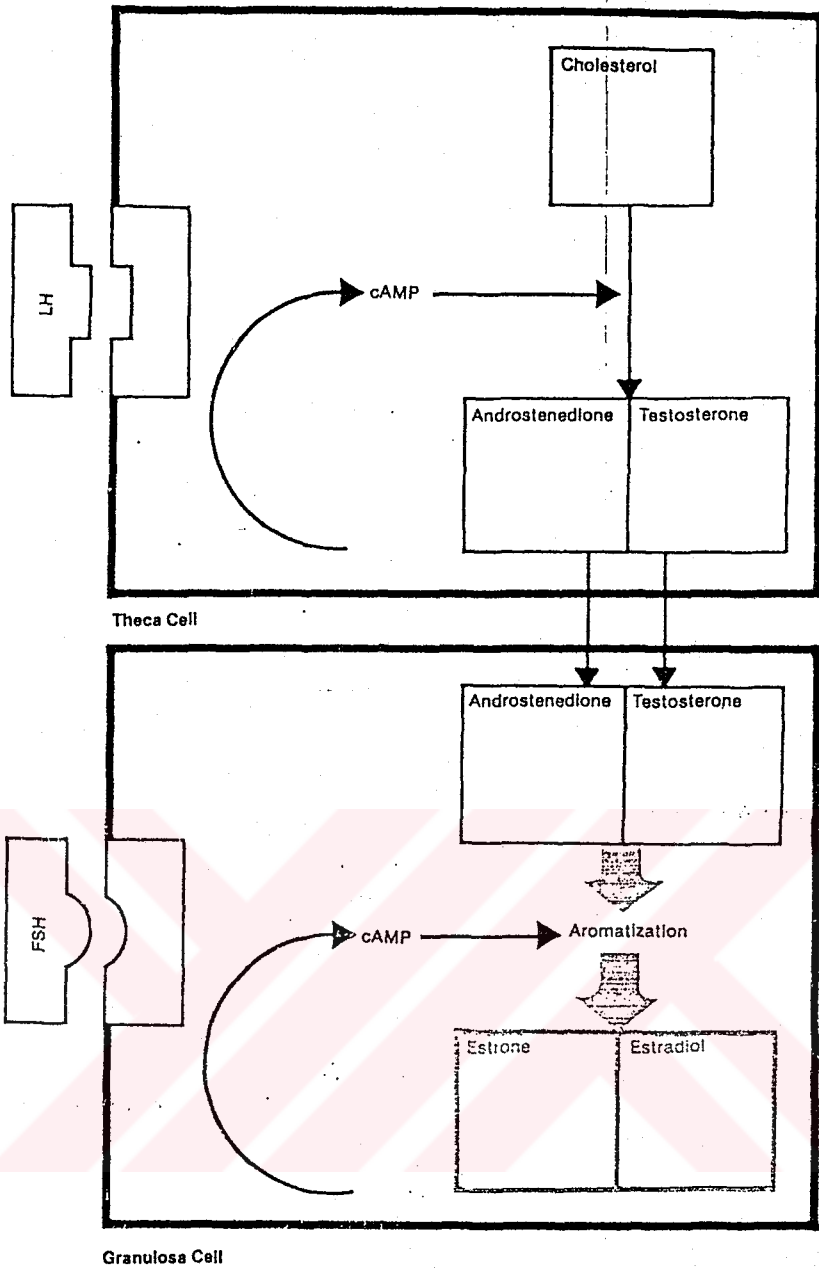


Şekil 1. Folliküler evredeki, folliküllerin gelişim dizgesi. Speroff'tan (1983) alınmıştır.

B. Preantal Follikül

Bu evrede oosit büyür ve etrafı zona pellucida isimli bir membran ile çevrilidir. Granüloza hücreleri çoğalmak suretiyle, çevredeki stromadan farklılaşmaya başlayan tekal tabakaları oluştururlar. Bu gelişim, gonadotropinlere bağlıdır.

FSH'nın etkisiyle, granüloza hücrelerindeki FSH reseptörlerinin konsantrasyonu artar. FSH ise, bu hücrelerdeki aromatisasyonu uyarmak suretiyle androjenleri, östrojenleri çevirirler (Şekil 2). Androjenler, düşük konsantrasyonlarda kendi aromatisasyonlarını arttırarak östrojen üretimine katkıda bulunurken; yüksek konsantrasyonlarda, kısıtlı olan aromatisasyon kapasitesi aşırı derecede zorlanır. Böylece follikül androjenik bir duruma gelir ve sonunda atreziye uğrar. Özetle; bir follikülün başarısı, bir androjen mikro ortamını, bir östrojen mikro ortamına dönüştürebilme yeteneğine bağlıdır.



Şekil 2. Bir granuloza hücresinde, androjenlerin östrojene dönüşümü (aromatizasyon). Speroff'tan (1983) alınmıştır.

Preantral folliküldeki olayların özeti :

1. İlk folliküler gelişme, hormonal etkiden bağımsız olarak ortaya çıkar.
2. FSH stimülasyonu, folliküllerin preantral evreye geçmelerini sağlar.
3. Granuloza hücreleri, FSH'ya bağlı aromatzasyon aracılığıyla androjenlerden, östrojen oluştururlar.
4. FSH ve östrojen, folliküldeki FSH reseptör sayısını arttıırlar.

C. Antral Follikül

Östrojen ve FSH'nın sinerjik etkisi altında, folliküler sıvı üretimi artar ve antral evreye geçilir. Normalde menstrüel siklusun ortasına ya da hemen sonrasında kadar folliküler sıvıda LH bulunmaz. LH düzeyleri, plazma ve antral sıvıda çok erken bir dönemde yükseldiği takdirde granüloza hücrelerindeki mitotik aktivite azalır. Follikül içindeki androjen düzeyleri yükselir ve oositte dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar.

LH reseptörleri bulunan teka hücrelerinde, LH etkisiyle sentez edilen androjenler; daha sonra granüloza hücrelerinde FSH'ya bağlı aromatzasyon ile androjenlere çevrilir. (Mc Natty ve ark, 1979). (123). Östrojenler, hipotalamo-hipofizer düzeyde FSH üzerinde negatif feedback etki ile, daha az gelişmiş diğer folliküllerden gonadotropin desteğinin kesilmesine neden olur (Zelevnik, 1981) (123). Böylece dominant follikül hariç olmak üzere diğer bütün folliküllerin gelişimi inhibe olur.

Dominan folliküldeki FSH reseptör sayısının oldukça fazla ve tekal vasküler ağacın, diğer folliküllerdekının iki katı kadar olması; gonadotropin düzeylerinin azalmasına karşın dominant follikülün gelişimini sürdürmesini sağlar. FSH etkisiyle, granüloza hücrelerinde LH reseptörleri gelişir. Follikül içersindeki östrojen düzeylerinin artışı ile birlikte FSH, etki odağını kendi reseptörlerinden LH reseptörlerine kaydırır.

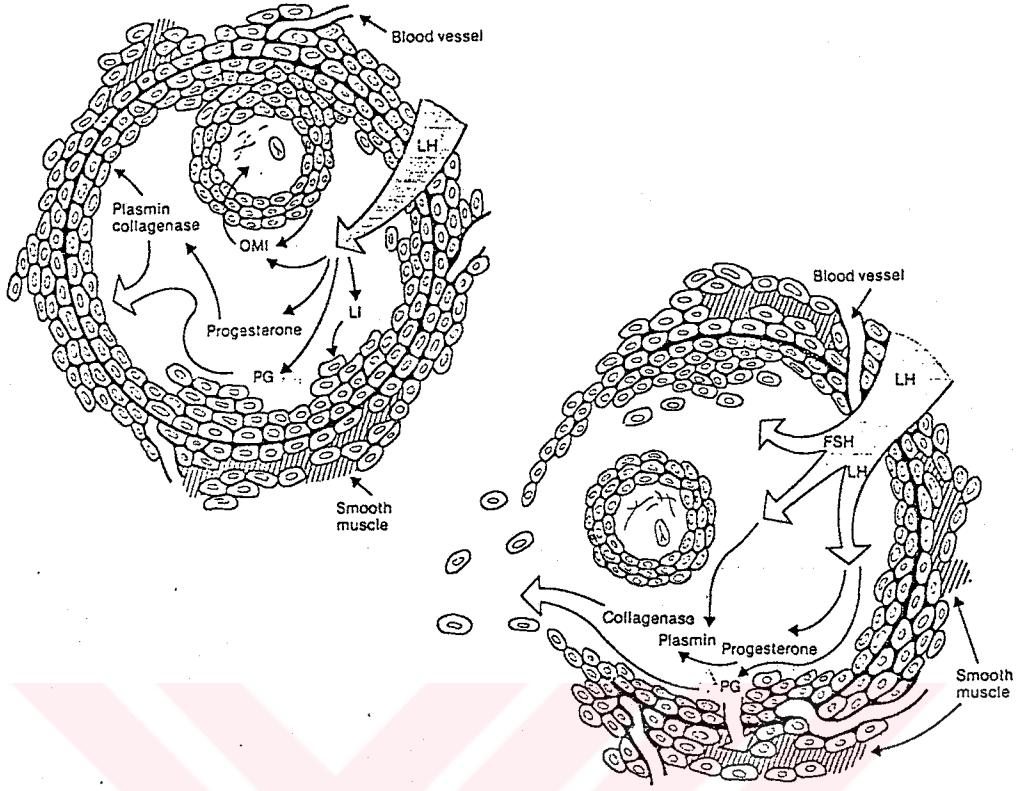
D. Preovulatuvar Follikül

Teka hücreleri vakuolize olurken, granüloza hücrelerinde lipid inklüzyonlar oluşur. Oosit ise mayoz bölünmesini kaldığı yerden sürdürür.

Preovulatuvar follikül olgunlaştıkça, östrojen miktarı giderek artar ve ovülasyondan yaklaşık 24-36 saat önce hızla zirve düzeyine ulaşır (Pauerstein ve ark, 1978) (123). FSH düzeyleri azalırken, LH düzeyleri düzenli bir şekilde artar. LH ise, kendi reseptörlerini etkilemek suretiyle granüloza hücrelerinin lüteinizasyonunu stimüle eder ve progesteron üretimi başlar. Ovülasyondan 12-24 saat önce LH'in zirve düzeyine ulaştığı gün, dolaşımdaki progesteron düzeylerinde de önemli bir artış oluşur (Moghissi ve ark, 1972; diZerega ve ark, 1980) (123).

2. Ovülasyon

Ovülasyon zamanı, aynı bir kadında bile bir siklustan diğerine değişiklik göstermektedir. LH düzeylerinin zirveye ulaşmasından 10-12 saat; östradiol düzeylerinin zirveye ulaşmasından yaklaşık 24-36 saat sonra ovülasyon oluşur (Pauerstein ve ark, 1978; Garcia ve ark, 1981) (123). LH düzeylerindeki artış; oositte mayoz bölünme, granüloza hücrelerinin lüteinizasyonu ve follikül rüptürü için gerekli olan prostaglandin sentezini başlatır.



Şekil 3. Ovülasyon
Speroff'tan (1983) alınmıştır.

Artan progesteron düzeyleri, negatif feedback etkisiyle LH düzeylerindeki artışı sonlandırıcı bir etki gösterir (Helmond ve ark, 1980). LH ve/veya progesteronun stimülasyonu ile follikül içindeki kollajenaz ve plazmin gibi proteolitik enzimler aktive olur. Sonuçta, follikül duvarında gerilme ve incelme şeklinde dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar (Peters ve Mc Natty, 1980) (123).

Ovülasyondan hemen önce folliküler sıvı hacmi hızla artar. E ve F serisinden prostaglandin düzeyleri, ovülasyondan önce zirveye ulaşır. Prostaglandinler ya follikül duvarını sindiren serbest lizozomal enzimleri etkileyerek ya da ovaryumda bulunan düz kas hücrelerinin kasılmasına neden olarak oositin dışarı çıkmasına yardımcı olurlar (Virutomoson ve ark, 1972). Prostaglandin sentezi inhibe edilecek olursa, lüteinizasyon ve oosit matürasyonu süreçleri etkilenmeksizin follikül rüptürü bloke olur (O'Grady ve ark, 1972) (123).

Özetlemek gerekirse :

1. LH düzeylerindeki artış; oositteki mayoz bölünmenin, granüloza hücrelerinin lüteinizasyonunun ve follikül içersinde progesteron ve prostaglandinlerin sentezinin tamamlanmasını stimüle eder.

2. Progesteron, prostaglandinlerle birlikte follikül duvarının sindirimi ve rüptürü için gerekli olan proteolitik enzimlerin aktivitesini artırırlar.
3. Siklus ortasında, progesterona bağlı olarak FSH düzeylerindeki artış, oositin folliküler bağlarından kurtulmasına ve normal bir luteal evre için gerekli sayıda LH reseptörü bulunmasına yardımcı olur.

3. Luteal Evre

Ovülasyondan sonraki ilk 3 gün boyunca granüloza hücrelerinin çapı artar ve lütein isimli, sarı renkli bir pigmentin birikimi ile birlikte karakteristik vaküollü bir görünüm alır. Bu yeni oluşan yapının adı korpus luteumdur. Korpus luteum, üç tür seks steroidi (androjenler, östrojenler ve progesterinler) sentez eder. Korpus luteumun yaşam süresi ve seks steroidi yapım kapasitesi, sürekli ve tonik LH sekresyonuna bağlıdır.

Hem östrojen hem de progesteron, negatif feedback etkileri ile gonadotropin düzeylerini azaltarak, luteal evrede yeni folliküllerin gelişimini inhibe ederler (diZerega ve Hodgen, 1982) (145). Normal bir siklusta LH düzeylerindeki artış ile menstrüasyonun başlaması arasındaki süreç 14 gün kadardır. Kadınlar arasında siklus uzunluğundaki farklılığın, folliküler büyüme ve matürasyon için gerekli olan sürenin farklılığına bağlı olduğu gayet iyi bilinmektedir. Luteal evre, gittikçe artan LH düzeylerine karşın belirsiz bir şekilde uzamaz.

Korpus luteum, ovülasyondan 9-11 gün sonra hızla dejenere olur. Bu dejenerasyonun mekânizması bilinmemektedir. Ancak korpus luteumun oluşturduğu östradiol, luteal hücrelerde morfolojik regresyona neden olmaktadır (Karsch ve ark, 1973). Korpus luteumun oluştuğu ovaryum içersine doğrudan östradiol enjekte edilecek olursa, lüteolizisin stimüle olduğu görülür (Karsch ve Suttin, 1976) (123).

Gebelik oluşmadığı takdirde, korpus luteumun dejenerasyonu kaçınılmazdır. Gebelikle birlikte, miktarı giderek hızla artan HCG (insan koryonik gonadotropini) stimülüsü sonucu korpus luteum, canlılığını sürdürür. Bu hormon ise, plasentanın steroid yapımını tamamen üstlendiği gebeliğin yaklaşık 9. veya 10. haftasına kadar korpus luteumun, vital steroid yapımını sürdürmesini sağlar (123).

Özetlenecek olursa :

1. Normal bir luteal işlev için, preovülatuar folliküler gelişimin optimal düzeyde olması ve tonik LH stimülasyonunun sürmesi gerekir.
2. Progesteron, ovaryum içinde yeni bir follikülün gelişimini hem lokal hem de santral olarak süprese etmek suretiyle etki gösterir.
3. Korpus luteum, östrojenin lüteolitik etkisiyle regrese olur.
4. HCG, plasentanın bizzat kendisinin steroid yaptığı bir döneme kadar luteal işlevi sürdürür.

ETİYOLOJİ

1. PREMENSTRÜEL SENDROMA PSİKOLOJİK YAKLAŞIM

Premenstrüel sendrom etiyojisini aydınlatmaya yönelik araştırmaların önemli bir bölümü biyolojik alanda yapılmıştır. Plasebonun, hastaların önemli bir bölümünde, premenstrüel semptomları en azından geçici olarak düzeltebildiği oldukça iyi bilinmektedir. Değişik çalışmalarda, premenstrüel sendrom tanılı hastaların plaseboya yanıt oranlarının % 15 (Morton, 1950), % 19 (Jordheim, 1972), % 20 (Appleby, 1960), % 20-25 (Kupperman, 1963) ve % 88 (Mattson ve Schoultz, 1974) olduğu saptanmıştır. Yeni yapılan çift-kör, çapraz tasarımlı araştırmalarda da plasebo etkisinin, premenstrüel semptomlar üzerinde önemli olduğunun saptanması; premenstrüel sendrom etiyojisinde psikolojik faktörlerin önemli bir rol oynayabildiğini düşündürmektedir (102).

(A) Psikodinamik

Menstrüasyon kadının; gebelik, çocuk sahibi olma, kastrasyon korkuları (mutilasyon, parturisyon ve ölüm gibi), kirlilik, bedensel işlevler üzerindeki kontrolün yitimi, saldırganlık, penis özlemi (penis envy) ve mastürbasyon hakkındaki bilinçli ve bilinç dışı çatışmalarının yoğunlaşmasına ve alevlenmesine yol açabilir (Deutsch, 1944) (39, 134) İsrail (1938) ise, "çözümlememiş oedipal çatışmalar ve evliliğe ilişkin gizli geçimsizliklerin" bu nöroendokrin bozuklukta rol oynayabileceğini öne sürmüştür (39). Yaralanabilir ve incinebilir bir ego yapısının varlığında, nevrotik ya da psikotik reaksiyonlar ortaya çıkabilir (134). Psikoanalitik teknikleri kullanan Benedek ve Rubinstein (1939); premenstruumun, bireyin kendi bedenine neler olduğu ve mutilasyon korkularının, infantil seksüel fantazilerin yinelenmesi ve nevrotik çatışmaların yoğunlaşmasına yol açtığını saptamışlardır (14).

Benedek ve Rubinstein tarafından 1937-1939 yılları arasında yapılan oldukça alışılmadık ve mükemmel bir çalışmada, psikoanaliz uygulanmakta olan bir grup hastadan elde edilen günlük vaginal smear örnekleri ve psikoanaliz raporları biriktirilmiştir (14, 39, 134). Emosyonel durumun, folliküler fazda aktif heteroseksüel komponente uygun düştüğü ve birbiriyle çatışan psikodinamik eğilimlerin, ovülasyon öncesi gerilime neden olduğu bildirilmiştir. Benedek ve Rubinstein'e göre ovülasyon, aktif libidoda ani bir azalmaya ve vücudun narsisistik erotizasyonunda bir artışa yol açmaktadır. Ovülasyondan sonra kabul edici (reseptif) ve biriktirici eğilimlerin manifestasyonları egemen durumdadır. Bu dönem aynı zamanda, gebelik isteği veya gebelik korkusu ya da gebeliğe karşı hostilete gibi emosyonel anlatımlarla karakterize gebeliğe hazırlık dönemidir (14).

Benedek, siklusun luteal evresinde artan reseptif ve biriktirici eğilimlerin, erken bebeklikteki çatışmaların bellekteki izlerini, anne olabilmek ya da olamamak şeklinde harekete geçirdiğini belirtmektedir (14).

Diğer araştırmacılar da premenstrüel evrenin, psikiyatrik bir sorunu olmayan popülasyonda mutilasyon ve beden değişikliği korkuları ile karakterize olduğunu doğrulamışlardır. Shainess (1961) ise, premenstrüel semptomların; kadınlığı reddin sabit ve kompulsif bir özeti olduğunu ve doğrudan doğruya anne ile ilgili hoş olmayan küçük düşürücü, tatsız yaşantılara bağlı olduğunu öne sürmüştür (14).

Shainess (1961), bir kızın seksüel gelişimi üzerindeki çalışmasında, menarş zamanında anne-kız arasındaki ilişkinin, daha sonra premenstrüel belirtiler gösteren kadınlarda çoğunlukla olumsuz ve kötü olduğunu vurgulamışlardır (15). Shainess, premenstrüel semptomları iki bölüme ayırmıştır. İlk kategorideki semptomlar, sevgiye duyulan özlemi, yetersiz ve zayıf bir savunma durumunu ifade etmektedir. Diğer kategorideki belirtiler ise, olacağı önceden sezinlenen atağa karşı öfkeli bir savunma reaksiyonunu ve yaralanabilirlik duygularını yansıtmaktadır.

Her iki gruptaki semptomlar, özellikle kadınlık rolünün kabulü konusunda egonun tükenişini yansıtmaktadır. Menstrüasyonun başlaması, anneliğin habercisidir. Bu nedenle, belirli miktarda anksiyetenin kaçınılmaz şekilde menarşa eşlik etmesi sürpriz değildir. Ancak anksiyetenin derecesi, devam ediş süresi ve bir kadın olarak, kişinin kendi benliğinin farkında olabilirliğinin kalitesi, büyük ölçüde anne-kız ilişkisinin doğasına bağlıdır. Shainess'a göre her menstrüasyon, fizyolojik menarşa eşlik eden emosyonel iklimin bir kompulsiyonudur (14).

Thompson (1950) ise, bireyin kendi bedenini ve onun fonksiyonlarının kabulünün; benlik saygısı ve benlik değerinin kurulabilmesi için temel olduğunu ifade etmiştir. Kadının cinsel organlarından gelen menstrüasyon kanının ve diğer sekresyonların kontrol edilmesindeki yetersizlik, "kirlilik" ve "kabul edilmezlik" duygularına katkıda bulunmaktadır. Bireyin seks yaşamına, cinsel organlarına ve bu organların işlevlerine verilen değerini yitimi, kişinin benlik değeri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (14). Berry ve Mc Guire (1972), menstrüel distrese ilişkin fiziksel semptomlar ile kadınlık rolünün kabulü arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunduğunu saptamışlardır (15).

Suarez-Murias, PMS tanılı hastanın rahatsız edici çevresel koşullar, kişiler arasındaki sorunlar ve kadınlığa ilişkin kendi tutumları hakkındaki distressi, menstrüel işlevi aracılığıyla bilinç dışı olarak ifade ettiğini belirtmişlerdir (39). Diğer yazarlar premenstrüel semptomlar ile menarş ve menstrüasyona karşın bozuk tutumlar, seksüel isteklere karşı suçluluk duyguları, ciddi medikal veya jinekolojik hastalık öykülerinin varlığı, evlilikte ve seksüel uyumda yetersizlik ve yüksek nevrozizm puanları arasında bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (39).

(B) Sosyolojik

Kızlarda menarşa karşı bir takım olumsuz ya da nötral beklentiler vardır ve bunu çoğu kez erkek arkadaşlarıyla (ülkemizde durum farklıdır) paylaşırlar (134).

Paulson (1961), premenstrüel sendromdan yakınan kişilerin, "psikososyal" ve "psikoseksüel" rollerini reddettikleri ya da memnun olmadıklarını saptamıştır (134). Affekteki sıklık değişiklikler sosyal olarak öğrenilmiş olabilir. Paulson, oldukça şiddetli premenstrüel sendromdan yakınan bireylerin % 58'inin annelerinde de dismenore ve premenstrüel işlev bozukluğu bulunduğunu; buna karşılık premenstrüel gerilimi düşük olan gruptaki bireylerin ancak % 27'sinin annesinde benzer yakınmalar bulunduğunu saptamıştır (39). Koeske ve Koeske (1973), bireyin menstrüasyona karşı tavır ve yaklaşımının, negatif mizaç oynamalarından sorumlu olduğunu öne sürmüştür (39).

Parlee (1974), menstrüasyon hakkında stereotipik inançlar bulunduğunu ve kadınların, hem premenstrüel hem menstrüel evrelerde olumsuz fiziksel ve affektif değişiklikler yaşadıklarını bildirmişlerdir (39). Menstrüasyona karşı olumsuz tutumlar, premenstrüel yakınmaların artmasına yol açmaktadır (Levitt ve Lubin, 1967; Schneider ve Schneider-Duker, 1973) (134). Menstrüasyonun uzunluğu, şiddeti ve düzenliliği; bu tutum ve tavırların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Paulson, 1961; Shedrake-Cormak, 1976; Brooks ve ark, 1977) (134).

Din ve PMS arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Geleneksel kadın rolünü kabul eden Katolik kadınlarda, PMS çok şiddetli seyretmektedir. Aynı şekilde, menstrüasyona ilişkin sosyal ve hijyenik bazı ritüelleri olan Yahudi kadınları arasında PMS oldukça sık görülmektedir (100).

(C) Davranışçı

Her ne kadar büyük ve mikst bir popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada, premenstrüel semptomları olan kadınların, ortalama bir kadına göre daha fazla nevrozizm göstermedikleri bildirilmişse de (Wendestam, 1980) (39); bazı kişilik özelliklerinin, premenstrüel sendromdan yakınan kadınların, diğer kadınlardan ayırdedilmesinde yardımcı olması olasıdır. İki çalışmada, nevrozizm ile premenstrüel gerginlik arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Coppen ve Kessel, 1963; Taylor, 1979) (134). Coppen ve Kessel (1963), affektif premenstrüel semptomların, nevrozizmle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Gruba ve Rohrbaugh (1975) da benzer bulgular bildirmişlerdir (134). PMS tanılı bireyler, ruhsal olarak stabil olmayan, nevrozik, histerik ve "tipik dişi" olarak tanımlanmaktadır (100).

F.Dunbar, belirli kişilik profilleri ile belirli psikosomatik bozukluklar arasında bir bağ kurmaya çalışmıştır. Örneğin, migrenlilerde aşırı obsesif kişilik; astımlılarda aşırı bağımlı; koroner arter hastalığında ise başarı düşkünü ve aşırı hırslı kişilikler tanımlamıştır. Son yıllarda koroner arter hastalığı bulunanlarda, Tip A olarak belirlenen başarı düşkünü, sabırsız, öfkeyi denetleyemeyen

kişilik örgüsünün, Tip B'ye göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (95). Son zamanlarda yapılan çeşitli araştırma verileri, Tip A-B davranışı ile stresle bağlantılı çeşitli bozukluklar arasında ilişkiler bulunduğunu düşündürmektedir. Abplanalp, stresin PMS etiolojisinde olasılıkla en önemli faktörlerden biri olduğunu kaydetmiştir (72). Stresin, PMS semptomlarını ağırlaştırdığı bilinmektedir (72, 100). Ayrıca PMS'un bazı semptomları ile Tip A profili gösteren bireylerdeki stresle bağlantılı bozuklukların semptomları benzeşmektedir.

Hicks ve arkadaşları (1986), Tip A profili gösteren kadınlarda PMS semptomlarının; Tip B profili gösteren kadınlara göre daha fazla olup olmadığını belirlemek üzere yaşları 18 ile 46 arasında değişen 88 gönüllü kadın üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Üniversite öğrencisi ve çalışan kadınlardan oluşan hasta popülasyonu, iki eşit gruba ayrılmış ve her iki gruba da Tip A-B davranışını değerlendirmek için Jenkins Aktivite Envanteri'nin Glass tarafından hazırlanmış versiyonu ile menstrüasyondan önceki 2. ve 14. günlerde PMS Semptomlar Listesi uygulanmıştır. Bu listede en sık rastlanan 19 PMS semptomu (baş ağrısı, karında şişkinlik, göğüslerde şişme ve dolgunluk, huzursuzluk, yorgunluk, irritabilite, mizaç dalgalanmaları, ağlama nöbetleri, ani öfke patlamaları, bazı yiyeceklere karşı iştah artışı, kilo artışı, barsak hareketlerinde artma, meteorizm, kol veya bacaklarda uyuşma, sırt ağrısı, bulantı, iştah kaybı, karında kramp tarzında ağrılar ve akne) bulunmakta idi (72).

Tip A davranışı gösteren kadınların, Tip B davranışı gösteren kadınlara göre yaklaşık % 50 daha fazla PMS semptomundan yakındığı saptanmıştır. Ancak bu veriler çeşitli şekillerde yorumlanabilir. Örneğin, belki Tip A profili gösteren kadınlar gerçekten de Tip B profili gösteren kadınlara göre daha fazla sayıda PMS semptomundan yakınmaktadır. Ancak bu kadınların, Tip B davranışı gösteren kadınlara göre bu semptomları daha iyi ve daha yoğun hissetmeleri ve hatırlamaları da olasıdır.

PMS tanılı kadınlardaki anksiyete düzeylerinin, menstrüel siklus boyunca kontrol deneklerine göre önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Watts ve arkadaşları (1980), 25 PMS tanılı ve 23 kontrol deneginden oluşan bir gruba STAI (State Trait Anxiety Inventory), Eysenck Personality Inventory-B formu ve Rol Kabul Ölçeği (Role Acceptance Scale) uygulamışlar ve premenstrüel sendromdan yakınan kadınlarda, kontrol grubundaki kadınlara göre önemli derecede yüksek "sürekli" anksiyete, nevrozizm, kendi bedenleri, cinsel organları ve mastürbasyona karşı daha olumsuz tutumlar bulunduğunu belirlemişlerdir (134).

Nevrotizm ve sürekli anksiyete, premenstrüel semptomların şiddetini artırabilir. Bu kadınlar, yaşamın bir çok alanındaki başatma mekânizmalarının yetersiz olması nedeniyle de bu sendromdan yakınabilirler. PMS tanılı kadınlarda, diğer kadınlara göre daha fazla emosyonel sorunlar bulunması, sonuncu açıklamayı desteklemektedir. Yakınmaların premenstrüel siklusa odak-

lanması PMS tanılı kadınların genital organla ve cinselliğe karşı olumsuz tavırları ile açıklanabilir. Sonuç olarak PMS tanılı kadınlarda hem intrapersonel (fiziksel benliğin kabul edilmeyişi) hem de interpersonal (yetersiz başatme biçimleri) alanlarda sorunlar bulunmaktadır.

Hallman ve arkadaşları (1987), şiddetli premenstrüel sendromdan yakınan 40 kadın ve 34 kontrol deneğinde, trombosit monoamino oksidaz enzim düzeyleri ile kişilik özelliklerini (Karolinska Kişilik Ölçekleri, Eysenck Kişilik Envanteri ve Eysenck Dürtüsellik Ölçeği kullanılarak) araştırmışlardır. Hasta grubu, egemen semptomun irritabilite ve depresyon oluşuna göre iki gruba ayrılmıştır. Her iki hasta grubunda trombosit MAO aktivitesinin, kontrol deneklerine göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu; ayrıca PMS tanılı hastalar ile kontrol denekleri arasında kişilik özellikleri açısından da dikkate değer farklılıklar bulunduğu belirlenmiştir. PMS tanılı hastalar somatik anksiyete, kas gerginliği, pasif saldırganlık ve sözel agresyon açısından oldukça yüksek puanlar alırlarken; sosyalizasyon puanlarının oldukça düşük oluşu dikkati çekmiş ve bu özelliklerin, trombosit MAO aktivitesi ile mizaç arasındaki daha önceden bilinen ilişkiye tümüyle uyduğu belirlenmiştir (65).

Keye ve arkadaşları (1986), PMS tanılı 68 hastanın tıbbi ve psikolojik özelliklerini belirlemek üzere (kontrol grubunda 34 kadın bulunmaktadır) bu kişilere menstrüel siklusun luteal evresinde MMPI ve Lock-Wallace Evlilikte Uyum Ölçeği (Lock-Wallace Marital Adjustmen Scale) uygulamışlardır. Premenstrüel sendrom tanılı kadınlar, kontrol grubundaki bireylere göre, MMPI'nin on alt ölçeğinin sekizinde anlamlı derecede yüksek puanlar kazanmışlardır. Bu araştırmada söz konusu kadınların pasif (edilgen), çok içe dönük, girişimden yoksun, boyun eğici özellikleri belirgin kişiler oldukları belirlenmiştir. Bu kadınlar, çok güçlü bir bağımlılık-bağımsızlık çatışmasından yakınmaktadır. Bu kişilerin çevrelerinden çok fazla destek, ilgi ve içtenlik beklemekle birlikte, bu tür destekler nedeniyle de kızgın oldukları belirlenmiştir. Bu kadınların çoğu belirli bir süre öfke ve kızgınlıklarını bastırmakta, yadsırmakta ya da kontrol altına almayı başarmakta; ancak daha büyük öfke ve şiddet atakları yaşamak suretiyle öfke ve dürtü denetimi konusunda bazı sorunları olduğunu sergilemektedirler. Bu kadınların büyük bir bölümünün, öfkelerinden köken alan suçluluk duygularını ve sorunlarını başkalarına veya dış çevredeki olaylara projekte ettikleri belirlenmiştir (79).

Chuong ve arkadaşları (1988), PMS tanılı 20 hastaya, menstrüel siklusun yedinci (folliküler evre) ve 25. günü (luteal evre) MMPI uygulamışlar ve iki farklı PMS alt grubu bulunduğunu öne sürmüşlerdir. İlk grubu, folliküler evrede tamamen normal MMPI değerleri bulunan fakat luteal evrede önemli ölçüde disfonksiyon gösteren bireyler oluşturmaktadır. İkinci gruptaki hastalar ise; PMS'u olmayan kadınlara göre, siklus boyunca önemli ölçüde daha fazla psikolojik stres yaşayan ve disfonksiyon gösteren ve bu semptomları luteal evrede alevlenen kişilerdir (31)

GONAD HORMONLARI VE PREMENSTRÜEL SENDROM

Östrojen ve progesteron gibi gonad hormonlarının, 1930'lardan beri premenstrüel değişikliklerden sorumlu etiyolojik faktör olduğu öne sürülmüştür. Frank (1931), menstrüasyonun başlamasından 7-10 gün önce ortaya çıkan ve menstrüasyona dek süren bronşial astım, epileptik nöbetler ve "tanımlanamaz" gerginlikten yakınan 15 kadındaki söz konusu semptomların, dolaşımdaki fazla miktardaki kadın seks hormonlarına bağlı olduğunu belirtirken; Israel (1938), endometriumdaki gelişimin, proliferasyon evresinde kalmış olduğu dört kadındaki şiddetli premenstrüel gerginliğin progesteron üretimindeki defekte bağlı olduğunu öne sürmüştü (64, 102, 126).

Negatif semptomların prevalansı, luteal evrede belirgin şekilde yüksek olduğu için, salgılanması bu evrede egemen olan progesteron, premenstrüel değişikliklerden sorumlu tutulan ilk faktör olmuştur. Premenstrüel gerginlikten yakınan kadınlarda luteal faz steroid düzeyleri (Backstrom-Mattson, 1975; Munday ve ark, 1977), endometrium biyopsileri (Morton, 1950) ve vaginal smearlerle (Morton, 1950; Widholm ve ark, 1967) korpus luteum fonksiyonunun yetersiz olduğunu vurgulayan veriler, Israel'in tezini desteklemiştir (102). PMS tanılı hastalarda luteal evrede, plazma progesteron konsantrasyonlarının kontrol deneklerine kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Backstrom ve Carstensen, 1974; Munday ve ark, 1977 ve 1981; Taylor, 1979; Abraham-Hargrove, 1980; O'Brien ve ark, 1980) (64, 90, 129). Ancak bu bulgu, diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (Hamburg, 1966; Adams ve ark, 1973; O'Brien ve ark, 1979; Backstrom ve ark, 1983; Halbreich ve ark, 1986) (10, 58, 60, 63).

Progesteron eksikliğinin premenstrüel semptomlardan sorumlu tutulması; "doğal" progesteron preparatlarının yaygın bir şekilde kullanılmasına yol açmıştır. İngiltere'den Katherine Dalton'un, progesteronu PMS sağaltımında kullandığı öncü çalışma; bu tür denemelerin sonuçları inandırıcı olmasa bile, premenstrüel sendromun en popüler sağaltım şeklini oluşturmuştur. Dalton, binlerce kadını "doğal" progesteron ile sağaltmış, fakat hiç bir zaman çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmamıştır. Birleşik Devletler'deki uzmanlar, çalışmalarında kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle Dalton'u eleştirmişler ve kendilerinin, progesteron kullanarak yaptıkları çalışmalarda aynı başarıyı elde edemediklerini bildirmişlerdir (30, 63, 116, 136). Gerek "doğal" progesteron süpozituarlarının (Sampson, 1979; van der Meer ve ark, 1983; Andersch ve Hahn, 1984; Maddocks ve ark, 1986) gerekse sentetik progesteron preparatlarının (Jordheim, 1972; Sampson, 1982; Williams ve ark, 1983) kullanıldığı çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda; progesteronun, plasebodan üstün olmadığı saptanmıştır (30, 102, 136).

Yeni literatürde PMS tanılı hastalarda progesteron sağaltımına olumlu yanıt alındığını bildiren tek çalışma, Dennerstein ve arkadaşlarının (1985) oral mikronize progesteron preparatı uyguladıkları çift-kör, rastgele ve çapraz tasarımlı

araştırmadır (40). Bu çalışmada, PMS tanılı 23 kadında 200 mg/gün progesteron sağaltımı ile belirgin düzelme elde edildiği belirtilmiştir. Ancak bu çalışma, istatistiksel analiz tipi nedeniyle eleştirilmiştir.

Premenstrüel irritabilite, anksiyete ve hostilite gibi özelliklerle karakterize grupta östrojen/progesteron oranının yüksek; premenstrüel depressif özelliklerle karakterize grupta ise östrojen/progesteron oranının düşük olduğu öne sürülmüştür (63).

Premenstrüel sendrom yalnız siklik ovarian işlevi sürmekte olan kadınlarda oluştuğu için, söz konusu siklik ovarian işlevin PMS semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Muse ve arkadaşları (1984), küçük, çift-kör, çapraz tasarımlı bir çalışmada PMS tanılı sekiz kadına altı ay boyunca bir GnRH agonisti uygulamışlardır. Bu çalışmada GnRH agonisti aracılığıyla siklik ovarian işlevin süpresyonu sonucu, PMS semptomlarının kısa sürede ortadan kalktığı gözlenmiştir (91).

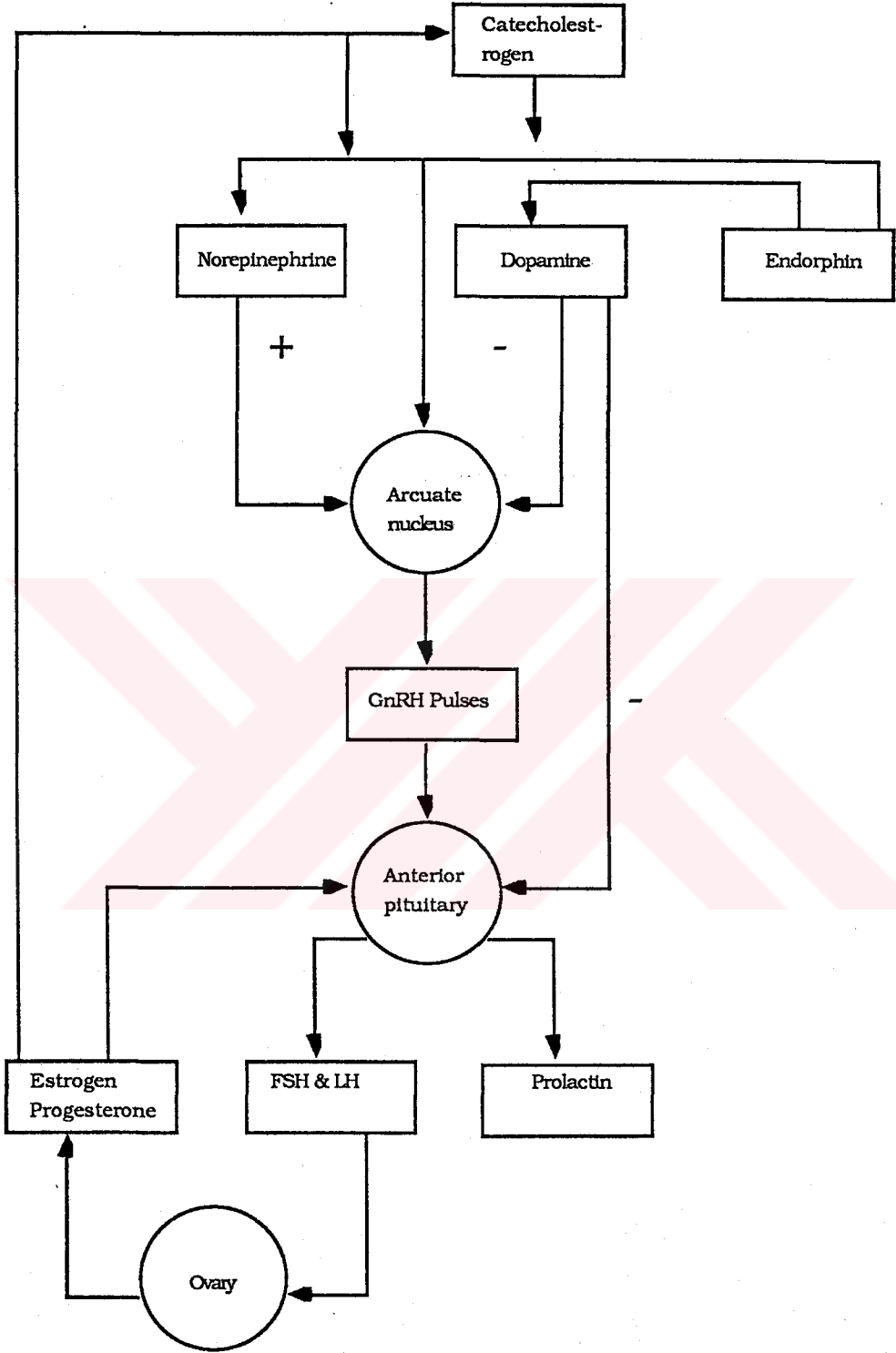
Beyin üzerindeki etkileri nedeniyle ovarian steroidler, uzun zamandan beri üreme davranışı yanı sıra mental durumun da düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır (Rubin ve ark, 1981) (91). Deneysel veriler, periferden köken alan ve beyindeki nöronal aktiviteyi etkileyen en güçlü kimyasal sinyallerin steroid hormonlar olduğunu; östrojen ve progestinlerin özellikle hipotalamustaki sinir hücrelerinin elektriksel ve kimyasal özelliklerini değiştirdiğini göstermektedir (Muse ve ark, 1984) (91).

Beyin tabanında yer alan hipotalamusta bulunan peptiderjik nöronlarda salgılatıcı (releasing) ve inhibe edici hormonlar sentez edilir. Bu hücreler, hem nöronların hem de endokrin bez hücrelerinin özelliklerine sahip oldukları için, kan akımı yanı sıra beyindeki nörotransmittörlere de yanıt verirler. Bu süreç "nörosekresyon" olarak bilinmektedir.

Hipotalamustan, gonadotropinlerin regülasyonundan sorumlu olan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) isimli bir nörohormon salgılanmaktadır. İlk önceleri follükül uyaran hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) için iki ayrı salgılatıcı tropik hormon için tek bir nörohormon bulunduğu bilinmektedir.

GnRH sentez eden hücreler arkuat nukleusta lokalize olmuştur. Bu hormonun portal dolaşıma dağılımı, tuberoinfundibuler aksonal traktus aracılığıyla olmaktadır. İmmünohistokimyasal teknikler aracılığıyla bu aksonların; posterior hipotalamusa, posterior hipofize, anterior hipotalamik alan ve limbik sisteme projekte olduğu belirlenmiştir.

GnRH'nun yanı sıra yalnızca bir kaç dakika olduğu için, reproduktif siklusun kontrolü, GnRH'nun sabit ve düzenli salınımına bağlıdır. Bu işlev, salgılatıcı hormonlarla diğer hormonların (hipofizer gonadotropinler ve gonad hormonları) karmaşık ve koordineli ilişkilerine bağlıdır. Ayrıca santral sinir sisteminin yüksek merkezlerinden köken alan sinyaller, başta dopamin ve noradrenalin olmak üzere serotonin, melatonin ve endorfinler gibi nörotransmittörler aracılığıyla GnRH salınımını modifiye etmektedirler (Şekil 4).



Şekil 4. Gonad hormonlarının nörotransmittör sistemleri ile ilişkileri Sperofftan (1983) alınmıştır.

Dopamin sentez eden hücrelerin gövdeleri, arkuat ve periventriküler nukleuslarda bulunmaktadır. Dopaminerjik tuberoinfundibuler traktus, medial bazal hipotalamustan köken alır ve median eminens'e projekte olur. İntravenöz dopamin infüzyonu, hem erkeklerde hem de kadınlarda dolaşımdaki prolaktin ve gonadotropin düzeylerinin süprese olmasına yol açar.

Buna karşılık noradrenalin sentez eden hücre gövdelerinin çoğu, mezensefalonda ve alt beyin sapında bulunmaktadır. Bu hücreler serotonin de sentez ederler. Bu aksonlar, hipotalamus dahil olmak üzere çeşitli beyin yapılarında sonlanmak üzere ön beyin huzmesi (medial forebrain bundle) içinde yükselirler.

Dopamin ve serotonin, GnRH üzerinde inhibitör etkiler gösterirken; noradrenalin eksitatör etkiler gösterir. Katekolaminler muhtemelen GnRH boşalım sıklığını değiştirmek suretiyle etki göstermektedirler. Bu nedenle hipofiz işlevini etkileyen farmakolojik ya da psikolojik faktörler, katekolamin sentezini veya metabolizmasını ve dolayısıyla GnRH'nun pulsatil salınımını da etkilerler (123).

Konunun burasında katekolöstrojenlerden bahsetmek uygun olacaktır. Bunlar, bir katekol kısmı bir de östrojen kısmı bulunan iki yönlü maddelerdir. Hipotalamus, östrojenleri katekolaminlere çeviren enzimlerden zengindir. Ayrıca hipotalamus ve hipofizdeki katekolöstrojen konsantrasyonları, östrojen ve östradiol oranla daha yüksektir.

Bunlar, hem katekolaminlerin hem de östrojenlerin aracılık ettiği sistemleri etkileme potansiyeline sahiptirler. Katekolöstrojenler, tirozin hidroksilaz enzimini özgün olarak bloke edebilirler. Böylece katekolamin düzeyleri azalır. GnRH; östrojenler ve katekolöstrojenlerle benzer alanlarda lokalize oldukları için; katekolöstrojenler, katekolaminler ile GnRH salınımı arasındaki etkileşime katkıda bulunurlar (123).

2. PROLAKTİN VE PREMENSTRÜEL SENDROM

Prolaktin ile mizaç ve stres arasındaki ilişki yanı sıra prolaktinin sodyum, potasyum ve sıvı retansiyonu üzerindeki etkileri; prolaktinin premenstrüel sendromdaki olası rolünün incelenmesine yol açmıştır.

Normal menstrüel siklus sırasında, dolaşımdaki prolaktin düzeyleri çeşitli araştırmacılar tarafından ölçülmüş ve serum prolaktin konsantrasyonu paterninin, menstrüel siklus sırasında bifazik nitelikte olduğu anlaşılmıştır. Ovülasyon zamanı prolaktin düzeyleri zirveye ulaşır. Luteal evredeki ortalama prolaktin düzeyleri, folliküler evredekinden daha yüksektir (85, 102, 133). Menstrüel siklus sırasındaki serum prolaktin düzeyi paterni, dolaşımdaki 17-beta-östradiol paternine benzemektedir. Östrojen ve prolaktin arasındaki bu paralellik gebelikte, ergenlikte, menapozda ve hipofiz tümörüne bağlı olmayan amenoreik kadınlarda da aynıdır (133).

Prolaktinin, premenstrüel sendromdan sorumlu etiyolojik bir faktör olduğu ilk kez 1971 yılında Horrobin tarafından öne sürülmüştür. Kısa bir süre sonra, PMS tanılı hastalarda, luteal evrede prolaktin düzeylerinin arttığına ilişkin bir kaç bildiri yayınlanmıştır (Mc Neilly ve ark, 1974; Epstein ve ark, 1975; Halbreich ve ark, 1976; Vekeman ve ark, 1977) (45, 136). Ancak bu bulgu, diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (Backstrom ve Aakvaag, 1981; Steiner ve ark, 1983). Steiner ve arkadaşları (1983), şiddetli premenstrüel sendromdan yakınan iki hasta ile asemptomatik iki kontrol deneğinde, menstrüel siklusun 9. (folliküler evredeki özel gün) ve 26. (luteal evredeki özel gün) gününde serum prolaktin, GH ve kortizolün sirkadiyen sekresyon profilini araştırmışlar ve premenstrüel sendrom ile hormonal sekresyon profili arasında bir ilişki saptamamışlardır (127).

Premenstrüel sendromlu hastalarda prolaktin düzeylerinin yüksek olduğu şeklindeki iddialar üzerine, prolaktin sekresyonunu inhibe eden bromokriptin, PMS sağaltımında kullanılmaya başlanmıştır. Plasebo kontrollü dört çalışmada, bromokriptinin somatik semptomlar üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Benedek-Jaszmann, 1976; Andersch ve ark, 1978; Elksner ve ark, 1980, Harrison ve ark, 1985) (132, 136). Ancak plasebo kontrollü diğer dört çalışmada, prolaktinin PMS semptomlarının sağaltımında etkinliği gösterilememiştir (63, 68, 102, 112). Bu çalışmalarda kullanılan bromokriptin dozlarındaki farklılıkların, değişik sonuçlar elde edilmesine yol açtığı belirtilmiştir.

Andersen ve arkadaşları, 21 kadını kapsayan rastgele çift-kör, çapraz tasarımlı bir çalışmada bromokriptinin, plasebodan üstün olmadığını, saptamışlardır. Bromokriptinin yalnız mastodinia sağaltımında plasebodan üstün olduğu belirlenmiştir (30). Yine 19 kadında bromokriptin ile bumetanid'in (bir diüretik) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada; hem bromokriptin hem de bumetanid'in psikiyatrik semptomlarda düzelmeye yol açtığı ve 19 kadından 11'inde bro-

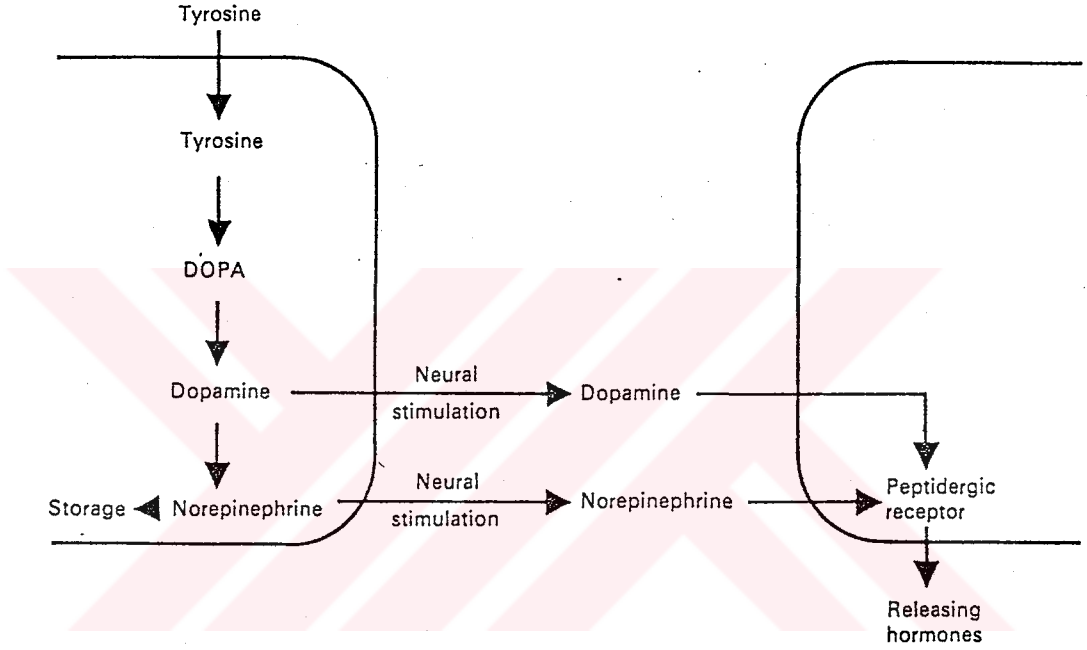
mokriptinin daha etkili olduğu saptanmıştır (112). Bu çalışmalara katılan kadınlardaki prolaktin düzeylerinin normal olduğu ve günde 5 mg dozda bromokriptin uygulandığı belirtilmiştir.

Prolaktin salgısının süprese edilmesi sonucu sıvı retansiyonunun düzeleceğine ilişkin kanı, prolaktinin bu semptomdan sorumlu olduğu şeklindeki verilere dayanmaktadır. Prolaktinin hem balıklarda hem de hayvanlarda belirgin bir ozmoregülatör rolü bulunmasına karşın, insanlarda benzer bir etkisi olduğu halen kesin olarak kanıtlanamamıştır. Kontrollü koşullar altında oluşturulan ozmotik değişikliklerin prolaktin düzeylerinde değişikliğe yol amaması ve TRH ile oluşturulan hiperprolaktinemiden sonra akut ozmotik değişikliklerin ortaya çıkmaması nedeniyle prolaktinin sıvı dengesindeki rolü hakkında kuşkular uyanmıştır.

Bromokriptinin santral sinir sisteminde ve böbrekler düzeyinde bir dopamin agonisti olarak işlev görmesi ve bu alanlarda defektli dopaminerjik işlevi düzeltmek suretiyle mizacı da düzeltmesi veya sıvı retansiyonunu tersine çevirmesi olasıdır. Mevcut veriler, PMS tanılı olgularda prolaktin düzeylerindeki göreceli artışın önemli bir faktör olduğu şeklinde bir sonucun çıkarılmasına olanak vermemektedir. Bromokriptinin normal serum prolaktin düzeylerinin varlığında, göğüslerdeki dolgunluk ve mastodinia yakınmalarını düzeltmesine karşın, premenstrüel sendrom sağaltımında teorik bir dayanağı yoktur.

3. NÖROPEPTİDLER VE PMS

Nörotransmittör olarak işlev gören çeşitli peptidler (nörotensin, P maddesi, kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), somatostatin ve endorfinler) davranışı etkilemektedir. Endojen opiyatlar, monoamin nörotransmittörleri yanı sıra gonadal ve diğer hormonlarla karmaşık ilişkiler içinde bulunurlar (63, 123).



Şekil 5. Peptiderjik sistemin, monoamin sistemi ile ilişkisi
Speroff'tan (1983) alınmıştır.

1970'lerin ortalarında bulunuşlarından kısa bir süre sonra bu opiyatların, menstrüel siklusun farklı evrelerinde hipotalamo-pituitar-gonadal eksenle karşılıklı etkileştiği anlaşılmıştır. Endojen opiyatlar, arkuat nükleustaki GnRH salınımından sorumlu nöronları doğrudan inhibe etmek suretiyle pulsatil gonadotropin salgılanmasının regülasyonunda önemli rol oynarlar. Beta-endorfin konsantrasyonları, östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak değişmektedir (32). Nitekim insanlardaki gibi 28 günlük siklusu olan rhesus maymunları üzerindeki gözlemler; hipotalamustan hipofize giriş yapan kandaki beta-endorfin konsantrasyonunun, luteal evrede zirveye ulaştığını ve menstrüasyonun başlangıcında ise saptanamayacak kadar azaldığını göstermektedir (Wehrenberg, 1982) (32).

Postpartum depresyonda östrojen ve progesteron düzeyleri, endorfin düzeyleri ile birlikte azalmaktadır (Gintzler, 1980) (32). Opiyat yoksunluğunda; irritabilite, emosyonel labilite, depressif mizaç, engellenme eşiğinin azalması, iştah değişiklikleri ve karın ağrısı gibi premenstrüel sendromda da gözlenebilen semptomlar ortaya çıkmaktadır. Opiyat yoksunluğu semptomları; beta-endorfinin, locus coeruleus' ta noradrenalin üzerindeki regülatör etkisinin bozulması nedeniyle oluşmaktadır (Gold ve ark, 1980) (56).

Normal gönüllülere yüksek doz nalokson uygulandığında, PMS'dakine benzer mizaç ve davranışsal değişiklikler oluşmaktadır. Ayrıca preluteal evrede beta-endorfin düzeyindeki göreceli azalmanın oranı, PMS semptomlarının şiddeti ile orantılıdır (Giannini ve ark, 1988) (53). Dolayısıyla PMS, periyodik bir opioid yoksunluk fenomeni olabilir (Giannini ve ark, 1988; Halbreich ve Endicott, 1981) (46, 53).

Chuong ve arkadaşları (1985), PMS tanılı 20 kadın ile 20 asemptomatik kontrol deneğini kapsayan bir araştırmada; PMS tanılı kadınların luteal evredeki plazma beta-endorfin düzeylerinin, bizzat hastaların folliküler evredeki endorfin düzeyleri ile kontrol deneklerinin luteal evredeki endorfin düzeylerine göre düşük olduğunu saptamışlardır (32).

Hem opiyat yoksunluğunun hem de bipolar affektif bozukluğun, klonidine yanıt vermesi nedeniyle, locus coeruleus'daki noradrenalin aktivitesinin beta-endorfin tarafından regülasyonunun her iki bozuklukta ortak özellikler olduğu ve premenstrüel sendroma da uygulanabileceği öne sürülmüştür. Nitekim kolnidinin, premenstrüel semptomların düzelmesinde plasebodan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Giannini ve ark, 1988) (53).

Endojen opiyatlar, muhtemelen premenstrüel değişikliklerde rol oynayan diğer faktörlerle etkileşmektedir. Beyindeki dopaminerjik nöronlarda, opioid reseptörleri bulunmaktadır. Dolayısıyla opioidler, dopaminerjik sistemi de etkilemektedir. Opioid yoksunluğundaki özgün yanıtların, dopaminerjik sistemin hiperaktivitesinden kaynaklandığını düşünenler de bulunmaktadır. Çünkü dopaminerjik agonistler bu etkiyi arttırırken, dopamin reseptör blokerleri bu etkiyi ortadan kaldırmaktadırlar (102).

Endojen opiyatlar diğer sistemlerle de etkileşmektedir. Opioid aktivitesinin artışı sonucu, pankreatik beta hücrelerinin aşırı fonksiyonuna bağlı olarak hiperinsülinizm ortaya çıkar. Bu düzenek, hipoglisemik semptomlardan sorumlu olabilir (102). Endojen opiyatlar, vazopressin (VP) salınımını da etkileyebilirler. Morfinin, gerek hayvanlarda gerekse insanlarda antidiüretik etkisi olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Sıçan ve tavşanlarda, opioid uygulamasını takiben vazopressin salındığı bildirilmiştir (102). Sıçanlarda, dehidratasyon sırasında nörointermediat lobda opioid benzeri peptidlerin tükendiği sap-

tanmıştır (Mata ve ark, 1977) (102). Tüm bu veriler, endorfinlerin VP salınımının modülasyonunda fizyolojik bir rol oynayabildiğini göstermektedir.

Ancak burada, yoğun tartışmalara neden olan bir noktadan bahsetmek gerekir. Kan-beyin engeli, beta-endorfin dahil olmak üzere ön hipofiz hormonlarına karşı geçirgen olmadığı için (Jeffcoate ve ark, 1978), periferdeki beta-endorfin düzeyleri ile santral sinir sistemi aktivitesi arasında herhangi bir ilişki kurmak doğru değildir. Ancak menstrüel sıklısta, yakınmaların en şiddetli olduğu luteal evrede periferdeki beta-endorfin düzeylerinin düşük olması, bu iki parametre arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir (102). Periferik ve santral endorfinler, farklı bir kontrole sahip oldukları için; PMS tanılı hastaların opioid sisteminde santral düzeyde de benzer bir bozulma bulunduğu söylenebilir (Fachinetti ve ark, 1983) (46). Dolayısıyla premenstrüel evrede beta-endorfin düzeylerindeki azalma, santral düzeydeki azalmayı da yansıtabilir ve PMS kompleksinden sorumlu olabilir. Premenstrüel evrede, periferik beta-endorfin düzeylerinde azalma olduğunun gösterilmesi, PMS için objektif bir marker olabilir.

4. PROSTAGLANDİNLER VE PREMENSTRÜEL SENDROM

Prostaglandinler, dismenorenin fizyopatolojisinde önemli bir rol oynarlar (Budoff, 1983) (63). Premenstrüel sendrom ile dismenore farklı antiteler olmakla birlikte, prostaglandinlerin söz konusu değişikliklerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Horrobin, 1973; Craig, 1980; Wood ve Jakubowicz, 1980) (102). Çeşitli prostaglandinler termoregülasyonu etkilemekte; baş ağrısı, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, sedasyon, kapiller permeabilitede artış ve diğer semptomlara neden olabilmektedir (Ferreira, 1974) (63).

Gonadal hormonlar, prostaglandin sentezini etkiledikleri için, endometriumdaki prostaglandin düzeyleri de menstrüasyonla ilişkili sıklık değişiklikler gösterir. Östrojenler, endometriumda prostaglandin sentezini stimüle ederken; progesteron, inhibe edici bir etki gösterir ve prostaglandinlerin metabolizmalarını da artırırlar (Backstrom ve ark, 1982) (63). Bu bulguların, geçici sıklık benzerliklerin ötesinde, premenstrüel değişikliklerle bir ilişkisi olup olmadığı halen belirsizdir ve koinsidans olabilir.

Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin premenstrüel sendrom sağaltımında kullanımı, bazı prostaglandin (PGF_2 -alfa ve PGE_2) düzeylerinin, menstrüel siklusun luteal evresinde; folliküler evresine göre daha yüksek olduğu şeklindeki verilere dayanmaktadır. Prostaglandinlerin santral sinir sistemindeki pre-/postsinaptik alanlardaki mediyatör rolü, kapiller permeabilite üzerindeki etkisi ve prolaktin salgılanmasını arttırıcı etkileri de klinik kullanımlarındaki önemli dayanak noktalarıdır (Gross ve ark, 1977; Moncada ve ark, 1980) (68).

Dismenore ve ona eşlik eden baş dönmesi, fenalık hissi, bulantı gibi semptomların sağaltımında son derece etkili olan prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin PMS sağaltımındaki etkinliği, yeterince değerlendirilememiştir (30, 63, 68, 100). Mefenamik asidin PMS tanılı hastalardaki gerginlik, iritabilite, ağrı ve depressif mizaç şeklindeki yakınmaları, plaseboya kıyasla etkin bir şekilde düzelttiği saptanmıştır (Wood ve Jakubowicz, 1980) (30). Rastgele, çift-kör, çapraz ve plasebo kontrollü bir çalışmada ise, mefenamik asidin fizik yakınmalar yanı sıra mizaçla ilgili semptomlarda da belirgin düzelme sağladığı bildirilmiştir (Mira ve ark, 1986) (30).

Ancak PMS tanılı bazı kadınlarda, özellikle PGE₁ düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle gama-linoleik asit ve cis-linoleik asit gibi prostaglandin E1 prekürsörlerinin doğal kaynakları olan çuha çiçeği ve ay çiçeği yağı ile, var-sayılan prostaglandin eksikliğinin giderilmesi çabaları başarılı olmuştur (Horrobin, 1983) (68). Özellikle akşamları uygulanan çuha çiçeği yağı, göğüslerdeki dolgunluk ve sıvı retansiyonunu düzeltmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin, PGE₁'e dönüşümünü arttıran piridoksin, çinko, magnezyum, niasin ve askorbik asitle yapılan açık denemelere ilişkin veriler; prostaglandinlerin, premenstrüel değişikliklerdeki rolünü desteklemektedir.

Prostaglandin sentetaz inhibitörleri yanı sıra prostaglandin prekürsörlerinin de, premenstrüel semptomların sağaltımında etkili olduğuna ilişkin çelişkili bildiriler ve çeşitli prostaglandinlerin, diğer bileşiklerle kompleks ilişkiler içerisinde olduğuna ilişkin yayınlar, premenstrüel değişiklikleri kapsamlı şekilde açıklayabilecek "tek değişken" teorisi hakkındaki kuşkuları güçlendirmektedir. Kendi içinde bütünleşen çok boyutlu bir modele gereksinim vardır.

5. MİNERALOKORTİKOİDLER-VAZOPRESSİN VE PMS

Premenstrüel evrede ortaya çıkan depresyon ve sıvı retansiyonu nedeniyle oluştuğu düşünülen semptomlar (kilo artışı ve şişkinlik gibi), premenstrüel değişikliklerin etiolojisinde su ve elektrolit dengesizliğinin rolünün araştırılmasına yol açmıştır (63).

Normal menstrüel sıklısta, sıvı dengesi üzerinde yapılmış az sayıda kontrollü araştırma vardır. Bir çok çalışmada kilo artışı, sıvı retansiyonunun dolaylı bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. Ancak söz konusu değişiklikler, beden ağırlığındaki rastgele değişiklikleri yansıtabilir. Ayrıca total sodyum (Klein, 1957; Michelakis ve ark, 1971) ve total vücut sıvısı (Andersch, 1978; Preece, 1975) ölçümlerinin yapıldığı çalışmalarda, luteal evrede herhangi bir kilo artışı olmadığı gibi, folliküler ve luteal evreler arasında da önemli farklılık bulunmadığı saptanmıştır (63, 102).

Östrojen, plazma renin substrat (PRS) düzeylerini artırır. Bu ise plazma renin aktivitesi (PRA) ve angiotensin II düzeylerinin artışına neden olur. Sonuçta aldosteron salınımı ve atılımı artar. Böylece östrojen, sodyum retansiyonuna yol açar (63, 102). Progesteronun natriüretik ve diüretik bir etkiye sahip olduğu ilk kez Landau ve Lugibihl (1958) tarafından tanımlanmıştır (102). Plazma aldosteron düzeyleri yanı sıra plazma renin aktivitesi de progesteronunkine benzer sıklık bir özellik gösterirler (102).

Petersen ve Milles (1926), premenstruumda kapiller permeabilitenin arttığını göstermişlerdir (102). Hem östrojen, hem de progesteron, angiotensin II düzeylerinin artmasına yol açar. PMS'da angiotensin II'nin rolü bilinmemekle birlikte, kapiller permeabiliteyi arttırmak ve susuzluk duygusunu santral yoldan uyarmak suretiyle ödem ve şişkinlik gelişiminde rol oynayabilir (47). İdrar potasyum/sodyum (K/Na) oranı, beden ağırlığı ve emosyonel belirtilerde, premenstrüel evrede artış gözlenmesi, renin-angiotensin-aldosteron sistemindeki bir bozukluğun, premenstrüel sendromdan sorumlu olduğunun öne sürülmesine yol açmıştır (Janowsky ve ark, 1973) (63). Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin, santral sinir sistemi, mizaç ve davranış üzerinde öne sürülen etkileri ve bu alanda sorumlu olduğu düşünülen düzenekler halen tam anlamıyla bilinmemektedir (63).

Premenstrüel sendromu olan ve olmayan kadınlarda, plazma angiotensin ve aldosteron düzeylerinde farklılıklar bulunduğunun gösterilmesi, renin-angiotensin-aldosteron teorisine yeni destekler sağlayabilir. Ancak bu tür farklılıklar saptanmamıştır (Munday ve ark, 1981; O'Brien ve ark, 1979) (90, 93). PMS tanılı hastalarda, luteal evrede aldosteron atılımında (idrarla) önemli bir artış olmaktadır. Bu artışın düzeneği bilinmemekle birlikte, gonad hormonlarının düzeylerindeki değişikliklere ya da daha basit olarak, PMS'a eşlik eden strese bağlı olabilir. Anksiyetenin, aldosteron atılımını arttırdığı bilinmektedir. Bir aldosteron antagonisti olan spirinolaktunun, premenstrüel sendrom sağaltımında plasebodan daha etkili olduğu belirlenmiştir (93). Ancak diğer diüretikler için benzer şeyi söylemek mümkün değildir (30).

Premenstrüel su ve elektrolit dengesizliğinden sorumlu tutulan diğer bir madde ise, bir hipofiz hormonu olan arginin-vazopressin'dir. Vazopressin (VP), supraoptik ve paraventricüler nukleuslardaki nöronlarda sentez edilmekte ve gerektiğinde salgılanmak üzere median eminens'e ve posterior loba, nörofizin-VP kompleksinin bir parçası olarak taşınmaktadır (63, 102). Vazopressinin, intravasküler volüm ve tonisitenin incelikli regülasyonunda önemli işlevleri bulunmakla birlikte; immünohistokimyasal araştırmalar, VP'nin diğer beyin işlevlerini de modüle ettiğini göstermektedir. Son zamanlarda VP analoglarının, hayvanlarda ve insanlarda bellek ve diğer bilişsel işlevler üzerinde pozitif bir etkisi olduğu bildirilmektedir (Abraham, 1978; O'Brien ve ark, 1980; Taylor, 1979) (90, 102, 136).

Sıçanlarda hipofizin VP içeriği ile plazma VP düzeyleri, östrus siklusu sırasında dalgalanma göstermektedir. Dolaşımdaki östrojen düzeylerinin en yüksek olduğu proöstrus sabahında, VP düzeyleri de zirveye ulaşmaktadır (63, 102).

Östrojen, dopaminerjik işlevi değiştirmek suretiyle VP salınımını dolaylı bir şekilde regüle etmektedir. Östradiol reseptörleri, tuberoinfundibuler dopaminerjik nöronların köken aldığı arkuat nukleustaki nöronlarda lokalize olmuştur. Kastrasyon, bu sistemde dopamin turnoverini azaltarak plazma VP düzeylerinde azalmaya neden olurken, östrojen sağaltımı zıt bir etki gösterir. Bu gözlemler, menstrüel siklus sırasında değişen östrojen düzeylerinin, tuberoinfundibuler dopaminerjik aktivitede değişiklikleri uyarmak suretiyle VP salınımını modüle edebildiğini düşündürmektedir (63).

Gonad hormonlarının, VP salınımı üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. Günümüze dek, insanlardaki menstrüel siklus sırasında VP düzeylerinde değişiklik olduğu bildirilmemiştir. Ancak bazı yazarlar, VP antagonistleri uygulamak suretiyle PMS'un düzeldiğini bildirmekle birlikte, yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır (102).

6. PİRİDOKSİN (B₆) VE PMS

Premenstrüel sendromda piridoksin sağaltımı 1940'larda önerilmiştir. Bis-kind (1940), B kompleks vitaminleri eksikliğinin, PMS'da görülen belirgin östrojen fazlalığına yol açtığını öne sürmüştür. Gerçekten de B kompleks vitaminleri eksikliği, sıçanlarda östrojen metabolizmasını bozmaktadır (102).

İlk önceleri piridoksinin, PMS'da bozulmuş olan östrojen metabolizmasını düzelttiği düşünülmüş, fakat son zamanlarda tüm dikkatler, bu vitaminin beyin monoamin metabolizmasının regülasyonundaki rolüne çevrilmiştir (102). Piridoksin, dopamin, noradrenalin ve serotonin metabolizmasında bir ko-enzim olarak işlev görür. Beyin monoaminleri metabolizmasındaki anormallik, hem hipotalamohipofizer fonksiyon bozukluklarında hem de çeşitli mizaç ve davranış bozukluklarında önemli rol oynamaktadır.

Östrojen, piridoksinin hem dokulardaki dağılımını değiştirerek hem de hepatic enzimleri indüklemek suretiyle "göreceli" bir piridoksin eksikliğine neden olabilir (102). Piridoksin eksikliğinde ise, triptofan metabolizması, serotonin oluşumundan nikotinik asid sentezine kayar. Bu ise, serotoninin aktivitenin azalmasına yol açar. Bu düzenegin, hem oral kontraseptif kullananlarda, hem de PMS tanılı bireylerde görülen depresyondan sorumlu etiyolojik faktör olduğu öne sürülmüştür (Judd ve ark, 1976; Rose, 1978) (102, 63).

Çift-kör bir çalışmada, oral kontraseptif kullanan ve depressif reaksiyon gösteren bireylerde, piridoksin uygulamasını izliyerek oldukça önemli düzelme görülmesine ve piridoksin eksikliğinde, triptofan metabolizmasında anormallik

bulduğuna ilişkin kanıtlara karşın, PMS sağaltımında piridoksinin rolüne ilişkin az sayıda çalışma yapılmıştır.

PMS tanılı 13 hastayı kapsayan çift-kör, plasebo kontrollu bir çalışmada (50 mg/gün piridoksin ya da plasebo uygulanmıştır) piridoksinin, premenstrüel semptomlar üzerinde etkili olmadığı gözlenirken (Stokes ve Mendels, 1972) (63); orta derecede veya şiddetli premenstrüel semptomlardan yakınan 38 gönüllüde yapılan çift-kör, plasebo kontrollu çapraz bir çalışmada (500 mg/gün piridoksin veya plasebo) uygulanmıştır) piridoksinin, 25 denekten 21'inde fizik ve affektif semptomlar üzerinde önemli derecede etkili olduğu saptanmıştır (Abraham ve Hargrove, 1980) (3).

Piridoksin sağaltımı, prolaktin sekresyonunu ve laktasyonu inhibe ederek, dopamin biyosentezini arttırabilmektedir. Ancak normal, postpartum dönemde ve hiperprolaktinemik kadınlarda piridoksin sağaltımına ilişkin daha sonra yapılan çok sayıdaki çalışmalarda piridoksinin, yeterli bir dopaminerjik etkiye sahip olmadığı gösterilmiş ve PMS'da, piridoksin sağaltımının dayandığı temel mantık dizgesi konusunda haklı kuşukular uyandırmıştır (Tolis ve ark, 1977; Peters ve ark, 1978; Husami ve ark, 1978; Lehtovirta ve ark, 1978) (102).

Progesteron ve özellikle östrojenin; piridoksin düzeylerini etkileyerek bu vitaminin aktivitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmekle birlikte; PMS 'u bulunan veya bulunmayan kadınlar arasında piridoksin düzeyleri açısından hiç bir farklılık saptanmamış olup, sağaltımsal çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

7. A VİTAMİNİ VE PMS

Simkins (1947), masif dozda A vitamini ile sağaltılan hipertiroidili bir hastada, bu sağaltım rejiminin aynı zamanda premenstrüel semptomları da düzelttiğini rastlantısal olarak saptamıştır (102). Daha sonra Argonz ve Abinzano (1950), PMS tanılı 30 hastayı yüksek doz A vitamini ile başarılı bir şekilde sağalttığını bildirmiş ve A vitamininin, östrojen metabolizmasındaki bir anormallığı düzeltbildiğini öne sürmüşlerdir (102). Değişik araştırmacılar da A vitamininin, PMS sağaltımında etkili olduğunu bildirmişlerdir (Pagani, 1952; von Klein, 1954; Block, 1960) (102). A vitamininin, tiroid hiperfonksiyonunu önlemek (von Klein, 1954) veya direkt antiöstrojenik (Pagani, 1952) ya da diüretik etki (Pagani, 1952) göstermek suretiyle PMS belirtilerini hafiflettiği düşünülmüştür (102). Ancak bu hipotezlerden hiç biri, günümüzde doğrulanmamıştır.

Özetle, PMS'da herhangi bir vitamin eksikliği teorisinin geçerli olarak kabul edilebilmesi için; insanlarda hormon metabolizmasında vitaminlerin rolünün daha kesin olarak belirlenmesi; kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında, etkilenen hastalarda bir vitamin eksikliğinin gösterilmesi ve büyük, kontrollu ve çift-

kör denemelerde söz konusu vitaminin, PMS sağaltımında etkin olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. PMS'da sıklık bir vitamin eksikliği bulunduğunu ortaya koyma olasılığı, zayıf bir ihtimal gibi gözükmemektedir.

8. KARBONHİDRAT METABOLİZMASI VE PMS

Premenstrüel evrede yeme atakları, tatlı yiyeceklere karşı (özellikle çikolata) aşırı istek ve iştah artışı gibi semptomlar çok sık bildirilmiştir (19, 38, 54, 61, 63). Bu yakınmalar bazen depressif mizaç, iritabilite, yorgunluk ve baş dönmesi gibi yakınmalara eşlik etmektedir. Endojen opiyatlar, feniletamin ve anjiyotensin II düzeyindeki değişiklikler bu semptomlara neden olabilirler. Ancak bu semptomlara, çoğu zaman hipogliseminin neden olduğu bildirilmiştir (63).

1925 yılında Okey ve Robb, menstrüasyon sırasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) eğrilerinin düzleştiğini ve gecikmiş bir hipoglisemi görüldüğünü bildirmişlerdir (63, 102). Harris (1944), kadınların çoğunlukla menstrüasyondan hemen önce öfke, sinirlilik, yorgunluk, terleme ve belirsiz gastrointestinal yakınmaları olduğunu gözlemiş ve hipoglisemi semptomları ile over fonksiyonu arasında bir ilişki bulunduğunu öne sürmüştür. Daha sonra yapılan iki çalışmada, Okey ve Robb'un bulguları doğrulanmıştır (Billig ve Spaulding, 1947; Morton ve ark, 1953) (102). Bu bulgular, premenstrüel evrede tatlı yiyeceklere karşı istek artışı ve şiddetli sinirsel semptomları olan kadınlarda daha belirgindi. Menstrüasyondan sonra yinelenen OGTT'lerinin normal olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalar, OGTT'in uygulandığı uygun kontrol gruplarının bulunmayışı nedeniyle eleştirilmiştir.

Monositlere insülin bağılanışı, östradiol ve progesteron düzeyleri ile bir şekilde ilişkilidir (Ferreira ve ark, 1974; Bertoli ve ark, 1980) (38, 63). Diğer çalışmalarda ise, oral glukoz toleransında, siklusun ortasında başlayan ve premenstrüel evreye dek süren önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (Jarret ve ark, 1968; Royve ve ark, 1971; Reid ve Yen, 1981) (63, 102). Aksine bir başka çalışmada, folliküler ve luteal evrelerde glukoz toleransları arasında ve intravenöz glukoz uygulamasını izliyerek insülin yanıtlarında önemli farklılıklar saptanmamıştır (Spellacy ve ark, 1967) (102).

Sınırlı veriler, premenstrüel evrede karbonhidrat toleransının artabildiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, bazı kadınlarda premenstrüel evrede ortaya çıkan tatlı yiyeceklere karşı "artmış isteği" açıklayabilir. Ancak PMS tanılı kadınlar yanı sıra normal deneklerde de gözlenebilen ve çoğu kez asemptomatik olan reaktif hipoglisemi, diğer premenstrüel semptomların nedeni olarak görülmemelidir. Üstelik premenstrüel semptomlar, nadiren hipogliseminin maksimal olduğu döneme sınırlıdır ve genelde yiyecek alımı ile giderilemez. Menstrüel siklus sırasında, karbonhidrat toleransındaki değişiklikleri çözümlenebilmek için ek çalışmaların yapılması gerekir.

9. MELANOSİT STİMÜLAN HORMON- MELATONİN - TESTOSTERON

KORTİZOL VE PMS

Son yıllarda alfa-melanosit stimülan hormon (alfa-MSH) oldukça büyük bir ilgi alanı oluşturmuştur. MSH, pars intermeida ve ön hipofizde, ACTH molekülündeki ilk 13 amino asidin ayrılması ile oluşur. Hipofizden salınımının, kısmen salınımı uyaran ve inhibe eden hipotalamik faktörlerin dengesine bağlı olduğuna inanılmakla birlikte, günümüze dek bu faktörleri tanımlayabilmek mümkün olmamıştır. Sıçanlar üzerindeki araştırmalarda, hipotalamus ve median eminensdeki alfa-MSH konsantrasyonunda önemli günlük değişimler olduğu gözlenmiştir (O'Donohue, 1979) (102, 123).

Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda östrojenin, alfa-MSH sentezini uyardığı, fakat salınımını inhibe ettiği saptanmıştır. Progesteron ise bu hormonun salınımını arttırmaktadır (Taleisnik-Tomatis, 1969; Celis, 1977; Vivas-Celis, 1978) (102). Bu bulgularla uyumlu olarak, kadınların yaklaşık % 50'sinde gebeliğin ilk trimestirinde plazma alfa-MSH düzeyleri artmaktadır (63, 102). Alfa-MSH ile prolaktinin regülasyonu arasında bazı benzerlikler vardır. Dopamin agonistleri, santral yol yanı sıra hipofiz üzerine olan direkt etkileri ile alfa-MSH düzeylerini süprese ederler (Penny ve ark, 1979) (63). Bu hormonun, dopamin salınımı üzerinde kısa halkalı bir feedback etkisi vardır (Lichtensteiger, 1977) (63). Alfa-MSH'nun premenstrüel değişikliklerde muhtemelen önemli bir rol oynadığı öne sürülmüş, fakat henüz kanıtlanmamıştır (102).

Alfa-MSH'nun, büyüme hormonu (GH) ve gonadotropin düzeylerinde artışa neden olabildiği anlaşılmıştır (Strauch, 1973) (102). Bu hormon, gonadal steroidler ve beta-endorfin tarafından önemli ölçüde etkilendiği için, insanlarda mizaç, davranış ile ön ve arka hipofiz işlevlerinin bütünleşmesinde önemli bir modülatör olarak rol oynayabilir (102).

Son zamanlarda, bir pineal bez hormonu olan melatonin, premenstrüel değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (Clare, 1985) (63). Melatonin düzeyleri, menstrüel siklus sırasında değişir ve perimenstrüel evrede en yüksek düzeylerine ulaşır. Bu hormonun, gonadal hormonlarla oldukça karmaşık bir ilişkisi vardır. Melatonin yalnız karanlıkta salgılanır ve mevsimsel affektif bozukluklu hastalarda, depressif atak sırasında plazma melatonin düzeylerinin arttığı ve disforik mizacın daha da kötüleştiği gözlenmektedir (63).

Premenstrüel evrede akne, cinsel istekte artış ve saldırganlığın ortaya çıkışı nedeniyle androjen düzeylerinin, premenstrüel evrede arttığı öne sürülmüştür (Wakoh ve ark, 1960; Sutherland ve Stewart, 1965; Steiner ve Carroll, 1977) (63). Ancak androjenler ile saldırganlık arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ayrıca premenstrüel değişiklikleri olan ve olmayan kadınlar arasında testosteron ve diğer androjenlerde siklik değişimler olduğu kanıtlanamamıştır (Abraham, 1974; Vermeulen, 1979; Backstrom ve ark, 1983) (11, 63).

Hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen (HPA), psikiyatrik hastalarda en yoğun bir şekilde incelenmiş olan bir eksenidir. Bu sistem ve özellikle son ürünü olan kortizolün, premenstrüel sendromla ilgili bazı çalışmalarda ilgi odağı alması sürpriz değildir. Plazma kortizol düzeylerinin, menstrüel siklus sırasında dalgalanmadığı gösterilmiştir (Saxena, 1974) (63). İdrar serbest 17-hidroksikortikosteron (Walker, 1985), plazma kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) (Genazzani ve ark, 1975) düzeylerinin luteal evrede artmış olduğu bildirilmişse bile, HPA ekseninin bazal aktivitesinin premenstrüel semptomlardan sorumlu olduğuna ilişkin hiç bir veri bulunmamaktadır (63).

Premenstrüel evredeki DST sonuçları, folliküler evreye göre farklı değildir (Haskett ve ark, 1984) (69). Menstrüasyon sırasında daha sık DST uygulanarak yapılan son bir çalışmada, DST sonuçlarında, menstrüel siklusla ilgili bir dalgalanma olduğu belirlenmiştir (Tandon ve ark, 1985) (105). HPA eksenini aktivitesinin premenstrüel evrede arttığına ilişkin en iyi gösterge, strese karşı verilen kortizol yanıtı olacaktır. Bir çalışmada, strese karşı kortizol yanıtının arttığı (Marinari, 1976), diğerinde ise artmadığı (1977, Abplanalp) saptanmıştır. Bu konu, aydınlatılmayı beklemektedir.

10. HIPOTALAMO-PİTÜİTER-TİROİD (HPT) EKSENİ VE PMS

Normalde kadınlarda, tiroid bezinin hacminde menstrüasyonla ilgili değişiklikler oluşmaktadır. Daima normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, ultrasonik tarama sonucu luteal evrenin ikinci yarısında bez hacminin arttığı saptanmıştır (Hegedus ve ark, 1986) (70).

Bez hacmindeki değişiklikler ile serum tiroksin, triiodotironin, triiodotironin-resin uptake ve tirotropin (TSH) gibi tiroid işlevini yansıtan veriler bir uygunluk göstermemektedirler (Ylostolo ve ark, 1982; Hegedus ve ark, 1986) (63)

Ancak sıçanların östrus siklusu sırasında, TRH düzeyleri ile tiroid aktivitesinde sıklık değişiklikleri oluşmaktadır. Östrojenler, total serum tiroksin ve triiodotironin düzeylerini arttırmırlar. Ancak aynı zamanda tiroksin bağlayan globulin (TGB) oluşumunu da stimüle etmeleri nedeniyle, bu hormonların plazmadaki serbest formlarının düzeyleri etkilenmez (63). Östrojenin, tiroid hormonları ve beyin regülatör düzenekleri ile olan ilgisi nedeniyle tiroid işlevinde, menstrüasyonla ilgili sıklık değişikliklerin oluşması akla yatkın bir durumdur. Ancak bu tür değişikliklerin, premenstrüel sendromla ilişkisi halen bilinmemektedir.

Premenstrüel değişiklikleri olan bazı kadınlarda, olasılıkla bu kişileri premenstrüel sendroma duyarlı kılan subklinik hipotiroidizm bulunmaktadır. Araştırmacılar, premenstrüel disforik değişiklikleri, istatistik olarak yaşam boyu

affektif bozukluk (özellikle bipolar ve I veya II) öyküsü ile ilişkili bulmuşlardır. Premenstrüel evrede, kadınlarda mizacın bipolaritesi belgelenmiştir.

Son zamanlarda yapılan iki çalışmada, premenstrüel disforik değişiklikleri olan bazı kadınlarda TRH'ya TSH yanıtlarının artmış olduğu bildirilmiştir (Muse ve ark, 1984; Roy-Byrne ve ark, 1987) (63, 107). Ancak çalışmalardan birindeki denek sayısı yetersiz olup; diğerinde ciddi yöntemsel hatalar bulunmaktadır. PMS tanılı bazı kadınlarda ise, TRH'ya TSH yanıtları düzleşmiştir. Ayrıca premenstrüel değişiklikleri daha fazla olan kadınlarda, tamamen asemptomatik olması gereken folliküler evrede hormon yanıtlarının anormal olduğu belirlenmiştir. Tiroid işlevleri, bunların gonad hormonları ile etkileşimi, T₃ ve T₄ 'ün premenstrüel semptomlar üzerindeki etkisini anlamak için, iyi tasarlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Menstrüasyondan önceki hafta kadınların irritabl, gergin ya da deprese oldukları ve kişilerarası ilişkilerde çoğunlukla geçici bir bozulma olduğu bilinmektedir. Bu sendrom eşler arasında anlaşmazlığa (Shabanah, 1963), çocuk kötüye kullanımına (Dalton, 1964) ve kriminal davranışa (Dalton, 1961) yol açabilir (64, 102). Bazı kadınlarda menstrüel sıklusla ilgili endokrin veya metabolik değişiklikler, agressif davranış için tetikleyici bir faktör olarak etki gösterebilir. Nitekim 1981 yılında bir İngiliz Mahkemesi, cinayetle (daha önce tasarlanmaksızın) suçlanan iki kadın hakkındaki kararını; bu kişilerin olay anında premenstrüel evrede olduğu ve davranışlarının, bu evredeki olumsuz değişikliklerden etkilendiği şeklindeki belgelenmiş savunmalar nedeniyle değiştirmiştir. 1957 yılında düzenlenmiş İngiliz ceza yasasının ikinci bölümündeki maddelerde premenstrüel sendrom, bir akıl hastalığı olarak ele alınmıştır (Craddock, 1981; D'Orban, 1981) (42).

Güncel yasalar, Birleşik Devletler'deki eyaletlerin çoğunda, bireyin davranışlarının sonuçlarını değerlendiremeyeceği bir mental bozukluğun varlığı kanıtlandığı zaman, bu veriyi şahsın savunmasında kullanmasına olanak vermektedir. Bu ise, genel olarak bireyin psikotik bir bozukluğu olmasını gerektirmektedir. Geç Luteal Faz Disforik Bozukluk (GLFDB), nadiren psikotik davranışa yol açtığı için, Birleşik Devletler'deki bir cinayet davasında bu bozukluğun savunmada başarılı bir şekilde kullanılması olası değildir. GLFDB'nun, psikotik semptomlara yol açtığı nadir olgularda jürinin, bu bozukluğun varlığının hüküm vermede hafifletici bir neden olup olamayacağına karar vermesi gerekir (124).

Endüstride kadının rolünün artması nedeniyle dikkatler, GLFDB'nun iş devamsızlık ve iş veriminin azalması üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Bir topluluktaki 1500 kadının % 36'sının, premenstrüel dönemde sedasyona gereksinim duyduğu gözlenmiş ve yalnız 1969 yılında; premenstrüel sendroma bağlı iş devamsızlık nedeniyle 5 milyar dolarlık maddi kayıp olduğu hesaplanmıştır. Bu rakama, bireylerde rahatsızlık yaratan belirtileri kontrol etmek için uygulanan narkotik analjezik veya diğer ilaçlara her yıl harcanan milyonlarca dolar dahil değildir (Reid ve Yen, 1981) (102).

Menstrüel sıklusunun, çeşitli tıbbi ve psikiyatrik sendromlar üzerindeki etkisi dikkate değer bir ilgi alanı oluşturmuştur. Premenstrüel evrede ve menstrüasyon sırasında epilepsi (Newmark, 1980), astım (Beynan ve ark, 1988), allerjik hastalıklar ve migren (Harrison ve ark, 1985) gibi tıbbi hastalıklar alevlenmektedir (17, 125, 64). Benzer şekilde bu dönemde kazaların (Dalton, 1960), intihar düşüncelerinin (Ribeiro, 1962), intihar girişimlerinin (Dalton, 1959; Mandel, 1967; Wetzel ve ark, 1972; Rubinow ve ark, 1984; Halbreich ve ark, 1985; Roy-Byrne ve ark, 1987), psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatış oranının (Janowsky ve ark, 1969) önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (17, 36, 55, 59, 102, 105, 110, 112, 125).

Paramenstruumdaki psikiyatrik kriz sıklığı, siklusun geri kalan günlerine göre daha yüksektir (Price ve DeMarzio, 1986) (4, 16, 100). Ancak daha önceleri, premenstruumdaki özel günlerin, kriz sıklığında artışa yol açma veya tüm etkilere sorumlu olma olasılığı; psikiyatrik hastalarda ya da herhangi bir özgün tanısal grupta araştırılmamıştır. Abramowitz ve Baker (1982), 2 yıl süreyle Pilgrim Psikiyatri Merkezi'nin Acil Psikiyatri Ünitesi'ne müracaat eden 332 kadına ilişkin kayıtları retrospektif olarak incelemişlerdir. Yazarlar, menstrüasyondan önceki son dört gün ile menstrüasyonun ilk dört gününü paramenstruum olarak kabul etmişler; menstrüasyondan hemen önceki gün ile menstrüasyonun ilk gününü "özel paramenstrüel günler"; paramenstruumdaki diğer günleri ise, "paramenstruumun diğer günleri" olarak tanımlamışlardır (4).

Depressif kadınların, iki özel paramenstrüel günde psikiyatri kliniğine yatış oranlarının, paramenstrüel evredeki diğer altı güne oranla daha sık olduğunu saptamışlardır. Ancak şizofrenik kadınlarda benzer bir eğilim gözlenmemiştir. Tüm siklus dikkate alındığında, depressif kadınların psikiyatri kliniğine yatış oranının, paramenstrüel olmayan 20 günde oldukça düşük (her gün, tüm depressif hastaların yalnız % 1.5'u); paramenstrüel evredeki diğer altı gün boyunca orta derecede (her gün, tüm depressif hastaların % 4.5'u) ve iki özel paramenstrüel günde ise çok yüksek (her gün, tüm depressif hastaların % 20.5'u) olduğu belirlenmiştir (4).

Buna karşılık diğer bazı araştırmacılar, intihar girişimleri ile menstrüel siklus fazları arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (Buckle ve ark, 1965; Holding ve Minkoff, 1973) (36).

Psikiyatrik bozuklukların, premenstrüel evrede kötüleştiği gözlenmektedir. Örneğin, affektif, şizofrenik, anksiyete ya da borderline kişilik bozukluğu bulunan bazı kadınlarda, söz konusu bozukluklar premenstrüel evrede yinelemekte ya da semptomları alevlenmektedir (Healy, 1928; Simpson ve ark, 1962; Swanson ve ark, 1964; Endo ve ark, 1978; Glick ve Steward, 1980; Brockington ve ark, 1988) (23, 36, 67, 125). Premenstrüel evrede ya da menstrüasyonun ilk günü, hastaneye yatırılan depressif kadınların insidansında çarpıcı bir artış gözlenmektedir (Pallis ve Holding, 1976; Abramowitz ve Baker, 1982) (4, 105). Bu sorunun şiddeti, kadınlardaki tüm intihar girişimlerinin % 35-80'inin, menstrüasyonun başlangıcı civarındaki haftada gerçekleştirildiği belirtilerek açıkça ortaya konmuştur (67).

Egemen olarak kadınlarda görülen panik bozukluk ile menstrüel siklus evreleri arasındaki ilişkiye ait veriler oldukça sınırlıdır. Panik bozukluk tanılı 41 kadını kapsayan bir çalışmada, hastaların % 63'ünde anksiyete, panik ataklar ve fobik kaçınma gibi semptomların premenstrüel evrede kötüleştiği bildirilmiştir (Stein ve Uhde, yayınlanmamış gözlemler) (125). Bir başka çalışmada ise agorafobik kadınların % 51'inde anksiyete semptomlarının, premenstrüel evrede alevlendiği saptanmıştır (Breier ve ark, 1986) (22). Panik bozukluk tanılı 10 hastayı kap-

sayan bir çalışmada, hastaların retrospektif değerlendirmelerine dayanarak semptomların premenstrüel evrede kötüleştiği bildirilmekle birlikte, prospektif değerlendirmeler sırasında genel olarak bunun doğru olmadığı belirlenmiştir (Cameron ve ark, 1988) (125).

Yeni bir çalışmada, panik bozukluk tanılı 20 hastada panik bozukluk ile menstrüel siklus arasındaki ilişki prospektif olarak değerlendirilmiştir. En az iki menstrüel siklus boyunca ölçekler (Spielberger 'ın STAI ve Görsel Analoji Ölçeği) aracılığı ile anksiyete ve panik ataklarını değerlendiren hastalardan elde edilen veriler; 20 sağlıklı kontrol deneği ile 20 PMS tanılı hastadan elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Panik bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol deneklerinde menstrüel siklus fazının, anksiyete puanları üzerinde hiç bir anlamlı etkisi olmadığı; ancak PMS tanılı 20 hastada premenstrüel anksiyete oldukça önemli bir artış olduğu saptanmıştır (Stein ve Schmidt, 1989) (125).

Bireyin sağaltım yardımı aramasına neden olacak kadar şiddetli premenstrüel semptomlardan yakınan kadınların çoğunda, mizaç bozukluğu belirgin olduğu için premenstrüel sendrom, psikiyatri kapsamında çok büyük bir ilgi alanı oluşturmuştur. Çoğu psikiyatrist, bu sendromun tanımı ve sağaltımı konusunda bilgilendirilmemiştir. Bu nedenle bir çok hasta sağaltılamaz ve bir kısmı da fiziksel bozukluk (örneğin, dismenore) ya da başka bir psikiyatrik bozukluk (örneğin, distimi, majör depresyon, kişilik bozukluğu) şeklinde yanlış tanı alarak, yanlış bir şekilde sağaltılabilir. PMS ile ilgilenen çoğu araştırmacı, mizaç bozukluğunun egemen semptom olduğu PMS olgularını, fiziksel semptomların başat olduğu olgulardan ve yalnızca premenstrüel evrede alevlenen kronik mental bozukluklardan ayırdedecek tanı ölçütlerine acil bir gereksinim bulunduğuna inanmaktadırlar. Bu ölçütler sayesinde PMS teriminin klinik olarak yerli yersiz kullanımı kısıtlanmış ve bu alanda çalışan psikiyatristler ve diğer hekimlerin iletişiminde ortak bir dil kullanımına yönelinmiştir.

Bu nedenlerle 1985 yılı Haziran ayında DSM-III-R Öneri Komitesi, mizaç bozukluğunun egemen semptom olduğu PMS durumlarının bir kategori olarak DSM-III-R'ye dahil edilmesini görüşmek üzere toplandı. Başkanlığını Robert L.Spitzer'in yaptığı komitede Dr. Janet B.W. Williams (çalışma grubu üyesi) ve Dr.Harrison Pope'dan (DSM-III'teki çeşitli tanı kategorilerinin düzeltilmesine aktif olarak katılan bir psikiyatrist) başka, bu alanda uzmanlaşmış ve son derece tanınmış 11 araştırmacı (Dr. Judith Abplanalp, Dr.Susan Blumenthal, Dr.Jean Endicott, Dr.Ira Glick, Dr. Jean Hamilton, Dr.Wilma Harrison, Dr.Roger Haskett, Dr.Howard Osofsky, Dr.Barbara Parry, Dr.David Rubinow, Dr.Sally Severino) bulunuyordu.

Öneri komitesi ilk önce PMS'u tanımlamaya yönelik daha önceki girişimleri gözden geçirdi. DSM-III-R'ye bu tanı kategorisinin dahil edilip edilmeyeceği konusu ise, mizaç bozukluğunun temel bulgu olduğu PMS olguları için ilk tanı ölçütleri taslağı elde edilinceye kadar ertelendi. Ek-I'de, yaygın bir şekilde "Premenstrüel Send-

rom" olarak bilinen "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluk" için DSM-III-R'de yer alan tanı ölçütleri gösterilmiştir.

"A" ölçütünde, bu bozukluğun semptomları ile menstrüel siklus arasında zamansal bir ilişki bulunduğu belirtilmektedir. Ovaryumları sağlam ve fonksiyone olduğu halde, histerektomi vb. nedenlerle menstrüasyon görmeyen kadınlarda da bu bozukluğun ortaya çıkabileceği gerçeği nedeniyle bu kayıt düşünülmüştür (5).

"B" ölçütünde ise, bu bozukluğun semptomları tanımlanmıştır. Bu ölçüt gözden geçirildiğinde, yalnızca fiziksel semptomlara dayanarak PMS tanısı konulamayacağı vurgulanmaktadır. Tanı koymak için, listede verilen 10 semptomdan beşinin, söz konusu olguda bulunması gerekir. Semptomlardan en az biri, mizaç bozukluğu (belirgin affektif labilite, ısrarlı öfke, belirgin anksiyete veya belirgin depresyon) ile ilgili olmalıdır. Fiziksel semptomlarda ölçütlere dahil edilmiş, ancak davranışsal semptomlara göre daha az ağırlık verilmiştir.

Bozukluğun şiddeti, "C" ölçütünde tanımlanmaktadır. Bir çok kadında, premenstrüel evrede hafif düzeyde rahatsız edici mizaç değişiklikleri oluşmaktadır. Ancak bu değişiklikler, söz konusu kişilerin mesleki veya sosyal aktivitelerini ya da ilişkilerini ciddi şekilde bozacak kadar şiddetli değildir. Bu tür kadınlar "C" ölçütünü karşılamazlar. Çünkü bu ölçütte, bireyin yakındığı semptomların, işlev bozukluğuna yol açacak kadar şiddetli olması gerektiği vurgulanmaktadır.

GLFDB'nun muhaliflerinden bazıları, kadınlardaki premenstrüel değişikliklerin üniversal olduğunu ve bu nedenle GLFDB'nun, normal bir fenomenin abartılı görünümünden başka bir şey olmadığını öne sürmektedirler. Benzer tartışma, çok iyi bilinen diğer bazı tanınan kategoriler için de yapılmıştır. Popülasyonda zekâ dağılımının aşırı bir ucu "mental retardasyon", üzüntü ve kederin aşırı formları "depressif bozukluklar" ve nihayet beden ağırlığı, şekli ve görünümü ile ilişkili aşırı endişeler ise "yeme bozuklukları" olarak tanımlanmıştır. GLFDB'ü ölçütlerinin, premenstrüel semptomları olan kadınların görece küçük bir bölümünün bu tanının konulmasına olanak verdiğini belirtmek gerekir.

"D" ölçütü ise ayırıcı tanıya ayrılmıştır. Mizaç veya anksiyete bozukluğu gibi başka bir mental bozukluğu bulunan kadınlarda, bu bozuklukların premenstrüel evrede alevlenmesi nadir karşılaşılan bir durum değildir (Williams, 1952; Glick ve ark, 1980; Gladis ve Walsh, 1987; Roy-Byrne ve ark, 1987) (124). Premenstrüel evrede alevlenen bozuklukların etiyoloji ve sağaltımının, yalnız premenstrüel evreye sınırlı bu bozukluktan farklı olduğu iyi bilinmektedir. Bu ölçüt, semptomların yalnızca bir başka mental bozukluğun alevlenmesine bağlı olduğu durumlarda, GLFDB tanısı konulamayacağını vurgulamaktadır.

"E" ölçütü, GLFDB tanısının, günlük değerlendirme ölçekleri ile doğrulanması gerektiğini belirtir. Çalışmalar, şiddetli premenstrüel semptomlardan yakınan

kadınlara uygulanan günlük değerlendirme ölçeklerinin, bu semptomların ilk bildirildiği kadar şiddetli olmadığını ya da bu semptomların, menstrüasyonun başlamasından bir kaç gün sonra ortadan kalkmadığını göstermektedir (110, 111). Günlük değerlendirme ölçekleri, diğer olgularda ise; semptomlar ile luteal evre arasında hiç bir istikrarlı ilişki bulunmadığını gösterir. Bu nedenlerle, yalnız retrospektif bildirimlere dayanan tanının, "geçici" olacağını belirtmek gerekir.

GÜNLÜK DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Perimenstrüel semptomlara ilişkin ilk bildirimler anekdotal niteliktedir. O dönemde, herhangi bir veri biriktirme yöntemi belirlenmemiştir (Frank ve Goldberg, 1928; Frank, 1931). Daha sonra yapılandırılmamış görüşmeler (Green ve Dalton, 1953; Rees, 1953); envanterler (Paulson, 1961; Kessel ve Coppen, 1963; Sutherland ve Stewart, 1965); semptom değerlendirme ölçekleri (McCance ve ark, 1937); bireylerin bizzat kendilerinin uyguladıkları envanter ve değerlendirme ölçekleri (Beumont, 1975) ve çeşitli kaynaklardan elde edilen affekt değerlendirme araçları da (Kane ve ark, 1967; Ivey ve aBardwick, 1968; Paige, 1971; Luschen ve Pierce, 1972) kullanılmıştır. Bu yöntemlerin geçerliği, güvenilirliği ve duyarlılığı nadiren incelenmiştir (Steward, 1944; Parlee, 1973). Tüm bu yöntemlerin bazı defektleri vardı ve bazıları ise oldukça güvenilir araçlardı (130).

Değişik nedenlerle, premenstrüel semptomları kaydetmek ve değerlendirmek gerekir. Herhangi bir bozukluğun varlığını, insidansını ve epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmek için bozukluğun mümkün olduğu kadar kesin bir şekilde tanımlanması gerekir. Tüm bir menstrüel siklus boyunca semptomların tipi ve/veya şiddetindeki değişimi, bu semptomların menstrüasyona göre ortaya çıkış zamanını (62, 113) veya PMS tanılı hastaların sağaltıma yanıtını değerlendirmek ya da bir hastayı, başka bir hasta ile karşılaştırmak için semptomların uygun bir şekilde kaydedilmesi gerekir (113).

Premenstrüel semptomlar, başlıca dört farklı şekilde kaydedilmektedir :

1. Menstrüel siklusun belirli bir gününde kayıtlama

Premenstrüel sendroma ilişkin bazı çalışmalarda semptomlar, siklus sırasında daha önceden belirlenmiş bir zamanda standart bir yöntem kullanılarak değerlendirilmektedir. Değerlendirme zamanı, genellikle premenstrüel evrede yer alır. Ancak menstrüasyonun başlangıcının önceden tahmin edilememesi, semptomların değerlendirileceği uygun günlerin belirlenmesinde sorunlara ve güçlüklerle yol açar. Ancak bu yöntemde söz konusu sorun, şu şekilde aşılmaktadır: 28 günlük bir sıklusta, 25. günden itibaren; 35 günlük sıklusta ise 11 gün önceden itibaren kayıtlamaya başlamak gibi.

Semptomlar yalnızca premenstrüel evrede kaydedildiği takdirde, siklus sırasında semptomların şiddetindeki değişiklikleri gözlemek mümkün olmayacaktır. Dolayısıyla semptomların, sağaltıma verdikleri yanıtın şeklini değerlendirmek olanağı da söz konusu değildir.

2. Siklusta, önceden belirlenmiş değişik zamanlarda kayıtlama

Çeşitli çalışmalarda, premenstrüel semptomların; siklusta daha önceden belirlenmiş bazı günlerde kaydedildiği gözlenir. Silbergerd, Brast ve Noble (1971), hastalardaki semptomları siklusun 2, 7, 9, 14, 16, 19, 24, 26. ve 28. günde (daha uzun sikluslu hastalarda, 28. günden sonra haftada bir), 24 saat içerisinde değerlendirmişlerdir (113). Diğer çalışmalarda ise semptomlar, siklusun folliküler ve daha sonraki premenstrüel evresinde birer kez ya da birer haftalık aralıklarla kaydedilmiştir.

3. Retrospektif değerlendirme

Bu yöntemde hastalar, premenstrüel evrede yaşadıkları semptomları sonradan anımsayabildikleri ölçülerde, değerlendirme ölçeklerine aktarmaktadırlar.

McCance, Luff ve Widdowson (1937), ile Altman, Knowles ve Bull (1941), menstrüel siklus boyunca günlük olarak elde edilen veriler ile sonradan anımsanan veriler arasındaki farklılığa işaret etmişlerdir (113). May (1976), menstrüel siklus boyunca izlediği kadınların mizaç durumlarını bir kaç farklı şekilde kaydetmiş ve daha sonra uyguladığı bir klinik görüşmede, söz konusu kadınların fizik ve mizaç durumlarına ilişkin retrospektif ölçümler yapmıştır. May, kadınların klinik görüşmede bildirdikleri mizaç değişiklikleri ile menstrüel siklusun farklı evrelerinde gerçekten bildirdikleri değişiklikler arasında hiç bir ilişki saptamamıştır. Sampson (1980), siklusların yalnız % 60'ında, hasta tarafından günlük olarak derecelendirilen semptomlar ile retrospektif olarak derecelendirilen semptomlar arasında bir uyuma bulunduğunu saptamıştır. Sampson, retrospektif değerlendirmelerin; değerlendirmenin yapıldığı gün deneyin mizaç durumundan etkilendiğini öne sürmüştür (113)

4. Günlük kayıtlama (Prospektif kayıtlama)

Menstrüel siklus boyunca ortaya çıkabilecek değişimleri belirlemek üzere, fizik durum veya mizaca ilişkin semptomların günlük olarak kaydedildiği bir yöntemdir.

Çeşitli psikiyatrik bozuklukların bugünkü ve yaşam boyu prevalansı, 1-2 saatlik tek bir standart klinik görüşme ile retrospektif olarak uygun bir şekilde değerlendirilebilmekle birlikte, PMS tanısı koyabilmek için söz konusu semptomların en az iki siklus boyunca prospektif olarak değerlendirilmesi gereklidir (101, 105, 111). Bu süreç araştırmacılar için zaman tüketici ve PMS tanılı hastalar için zahmetli ve früste edicidir. Bazı araştırmacılar alternatif olarak, retrospektif yöntemden kaynaklanan sorunların çözümü için tek bir menstrüel siklusun iki farklı evresinde klinisyenlerin hasta ile görüşmelerini önermişlerdir (Parry, 1985; Haskett ve Ablanalp, 1983) (105). Bu yöntemin daha yansız olma gibi bir avantajı bulunmakla birlikte, bir kaç dezavantajı da beraberinde getirmektedir :

- a. Her siklus PMS oluşmayan kadınlarda, yanlış negatif sonuçlar verebilir.
- b. Rastlantısal mizaç değişiklikleri veya diğer semptomlar gelişen kadınlarda (bu semptomlar özellikle premenstrüel görüşme gününde oluşmuş ise) yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir.
- c. Daha önceden mevcut olan mizaç bozukluğu ya da başka bir psikiyatrik bozukluğa ilişkin semptomların premenstrüel evrede alevlendiği hastalarda bu yöntem, yanlış pozitif sonuçlar verecektir.

Premenstrüel semptomların retrospektif ve prospektif olarak yapılan değerlendirmeleri karşılaştırıldığında; retrospektif değerlendirmelerin açıkça hatalı olduğu ve bireyin yaşadığı semptomları abartmaya eğilimli olduğu gözlenmektedir (May, 1976; Abplanalp ve ark, 1979) (1, 2, 111) . Retrospektif olarak yapılan değerlendirmelerde, bireylerin özellikle olumsuz değişiklikleri abartmaya eğilimli olduğu saptanmıştır (Rapkin ve ark, 1988) (101). Bu olgu, göğüslerde dolgunluk ve ağrı gibi fiziksel duyular yanı sıra depressif semptomlar için de geçerlidir.

Bir kaç çalışmada, retrospektif değerlendirmelerin, PMS prevalansının belirgin şekilde daha fazla hesaplanmasına yol açtığı kesin bir şekilde gösterilmiştir (Rubinow ve ark, 1984; Endicott-Halbreich, 1982) (105, 111). Retrospektif self-raporlara dayanarak PMS tanısı almış olguların % 50'sinde, prospektif değerlendirmelerle PMS bulunmadığı saptanmıştır (Halbreich ve ark, 1982; Rubinow ve ark, 1984) (62, 111). DSM-III-R'ye göre, PMS'un sağaltımı için bir psikiyatri kliniğinde hospitalize edilecek ya da PMS ile ilgili bir araştırma kapsamına alınacak bireylerde, bu sendromun varlığı prospektif olarak doğrulanmalıdır (Sampson ve ark, 1981; Halbreich ve ark, 1982 ve 1983; Rubinow ve Roy-Byrne, 1984) (62, 110, 113) Ancak son 50 yıldan beri PMS üzerinde yapılmış olan çalışmaların önemli bir bölümünde bu koşul sağlanmadığı için, yalnızca retrospektif değerlendirmelere dayanan bu çalışmaların verileri çelişik, karmaşık ve sonuçsuzdur.

Premenstrüel semptomları değerlendirmek üzere çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bunlar arasında bulunan üçünden söz etmek uygun olacaktır. DSRS (Daily Symptom Rating Scale [Günlük Semptom Değerlendirme Ölçeği]) menstrüel semptomları değerlendirmek için daha önce kullanılmış envanter ve değerlendirme ölçeklerindeki itemlerden yararlanılarak Taylor (1979) tarafından geliştirilmiştir (130). En sık rastlanan premenstrüel semptomlar listesindeki çeşitli itemler (irritabilite, depresyon, gerginlik, yorgunluk, baş ağrısı, pelvik ya da abdominal ağrı, sırt ağrısı, yüz-el veya ayak bileklerinde şişme, karında şişkinlik) değiştirilmeksizin DSRS'ye dahil edilmiştir. Bireyin, menstrüasyon sırasında kullandığı tampon sayısı ile premenstrüel semptomları gidermek için kullandığı ilaç ile dozu da formun arka yüzüne kaydedilmektedir. DSRS'de toplam 17 item bulun-

maktadır. İlk on item (1-10. itemler) affektif; geri kalan itemler (11-17. itemler) ise somatik itemlerdir. Bireyler, semptomun şiddetine göre itemlere, "0" (hiç semptom yok) ile "5" (çok şiddetli) arasında bir puan vermektedirler. DSRS'nin PM (premenstrüel), M (menstrüel), İM (intermenstrüel) fazları ile tüm bir siklus için test-retest güvenilirlik katsayıları ölçülmüş ve 0.82 ile 0.92 arasında değiştiği saptanmıştır. DSRS ile MDQ (Menstrüel Distress Questionnaire (Menstrüel Distres Envanteri)) semptom profilleri çok farklı olmakla birlikte, her ikisi de benzer sonuçlar vermektedir. DSRS'nin, yeterli olmamakla birlikte premenstrüel distressi ölçmek için uygun bir araç olduğu kaydedilmektedir (130).

Yukarıda menstrüel siklus boyunca ortaya çıkan emosyonel değişikliklerin, prospektif olarak değerlendirildiğinde; retrospektif olarak yapılan değerlendirmelerin çoğu kez doğrulanmadığına ilişkin gittikçe artan veriler bulunduğu belirtilmiştir (110, 111). Hatta bazı araştırmacılar, retrospektif raporların hiç bir değeri olmadığını öne sürecek kadar ileri gitmişlerdir (110). Ancak prospektif değerlendirmelerin, retrospektif olarak değerlendirilmiş daha şiddetli PMS tanılı olguları genelde doğruladığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.

Son tartışmalara rağmen retrospektif değerlendirme yöntemleri, günlük değerlendirme yöntemlerinin uygulanmasının kısıtlı olduğu alanlarda, premenstrüel disforik değişiklikler üzerinde yapılan araştırmalara olumlu katkıda bulunabilir. Çeşitli popülasyonlarda, premenstrüel disforik değişikliklerin (PMDD) dağılımına ilişkin oldukça az şey bilinmektedir ve PMDD'in, menstrüel siklus sırasındaki "normal" mizaç dalgalanmalarından ayırtilmesine ilişkin hayli tartışmalar vardır. Geniş topluluk örneklerine uygulanabilen güvenilir retrospektif bir izlem aracı, bu konularda ortaya çıkan bazı sorunların çözümünde başarılı olabilir (104).

Yukarıdaki düşüncelerden hareketle Halbreich, Endicott, Schacht ve Nee (1982), premenstrüel disforik değişikliklerin farklı türlerinin daha ayrıntılı ve duyarlı bir şekilde tanımlanması için PAF'ı (Premenstrüel Assessment Form [Premenstrüel Değerlendirme Ölçeği]) geliştirmişlerdir (62). PAF'ta premenstrüel evrede mizaç, davranış ve fizik durumun özgün türlerindeki değişiklikleri tanımlayan 95 item bulunmaktadır. İtemler, premenstrüel semptomlardan yakınan hastalar tarafından son üç siklus boyunca "0" (hiç semptom yok) ile "6" puan (çok şiddetli) arasında bir puan verilerek değerlendirilir. PAF itemleri ve puanlama sistemlerinin test-retest güvenilirliği, Halbreich ve Endicott tarafından aynı yıl içerisinde yapılan bir başka çalışmada saptanmaya çalışılmıştır. Güvenirlik açısından korelasyon katsayısının 0.60 ile 0.91 (ortalama 0.79) arasında değiştiği saptanmıştır (62).

PAF daha sonra modifiye edilmiştir. Modifiye PAF'ta; menstrüasyonun başlamasından önceki hafta mizaç, davranış ve fizik iyilik halindeki değişikliklere ilişkin 33 item bulunmaktadır. Bu ölçek için Cronbach'ın alfa değeri

0.98 olarak saptanmıştır. Bu ise, söz konusu ölçeğin içrel tutarlılığının son derece yüksek olduğunu göstermektedir (104).

Genel popülasyonda anksiyete ve depresyonu ölçmek için uygulanmış çeşitli ölçekler, premenstrüel sendromlu hastaların prospektif olarak değerlendirilmesinde kullanılmak üzere kullanılmış ya da uyarlanmıştır. Persky (1974), MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ve Beck Depresyon Ölçeği'nden uyarlandığı ölçekleri kullanmıştır (113). Beamont ve arkadaşları (1975) ise, daha önce Herzberg, Johnson ve Brown (1970) tarafından kullanılmış olan Beck Ölçeği'nin modifiye formunu kullanmışlardır (113). Silbergeld ve arkadaşları (1971) ise, prospektif günlük değerlendirmeler için Green-Nowliss Mood Adjective Check List (MACL) ölçeğinden yararlanmışlardır (110, 113).

DSM-III-R Öneri Komitesi, çok defa fiziksel semptomlara sınırlı bozuklukları tanımlamak için kullanılan ve son derece belirsiz olan "premenstrüel sendrom" terimine yer vermekten kaçınmak üzere, bu bozukluk için çeşitli isimler önermiştir. Komitenin seçtiği ilk isim, "Premenstrüel Disforik Bozukluk" idi. Bu terim ile, temel semptomların disforik mizaç durumları olduğu vurgulanmak isteniyordu. Aylar sonra; menstrüasyon görmediği halde bu bozukluktan yakınan az sayıdaki kadın popülasyonu gözönünde bulundurularak bozukluğun ismi, "Periluteal Faz Disforik Bozukluğu" olarak değiştirildi. Ancak bu terim de, kadın-doğum uzmanları ile yapılan görüşmeler sonucunda bir kez daha değiştirildi. Çünkü kadın-doğum uzmanları, bu semptomların luteal faz civarında ("around" ya da "-peri" ekleri ile anlatılmak istendiği gibi) değil, gerçekten de geç luteal evrede oluştuğunu belirtmişlerdi. Böylece bu bozukluk en sonunda "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" olarak isimlendirildi.

Öneri komitesi daha sonra bu kategorinin, DSM-III-R'ye dahil edilmesinin avantaj ve dezavantajlarını tartışmıştır. Öneri Komitesi'ndeki iki üye dışında, bu kategorinin yeni sınıflandırmaya dahil edilmesi güçlü bir şekilde desteklenmiştir.

Bu bozukluk şimdiye kadar, ICD'nin (International Classification of Diseases) genitoüriner sistem hastalıkları bölümünde, "625.4" kod numarası ile "Premenstrüel Tansiyon Sendromları" başlığı altında sınıflandırılmıştır. Bu bozukluk ayrıca HICDA (The Hospital International Classification of Diseases Adaptation) isimli sınıflandırma sisteminin jinekolojik hastalıklar bölümünde, "Menstrüel Siklus Bozuklukları" (kod numarası, 626.8) başlığı altında da ele alınmıştır (126). Ancak her iki sınıflandırma sistemindeki bu kategorinin, sendromal tanımı ve kesin betimsel ölçütleri belirtilmemiştir.

Tanımı gereği hem mizaç bozukluğu hem de işlevsel bozukluğun gerekli olması nedeniyle, GLFDB'nun bir fiziksel mi yoksa bir mental bozukluk olarak mı sınıflandırılacağı önemli bir sorundur. Spitzer, GLFDB'nun DSM-III-R'de mental

bozukluk için belirtilen tanımı (bir bireyde, klinik olarak anlamlı davranışsal veya psikolojik sendromun ortaya çıkması ve bu bozukluğun, bireyde distrese ya da işlevselliğin bir ya da bir kaç alanında bozulmaya yol açması) karşıladığına inanmaktadır. GLFDB'nun bir mental hastalık olarak sınıflandırılması karşısında çoğu kişi, GLFDB'da biyolojik faktörlerin temel olmadığı ve bu nedenle de esas sağaltım yönteminin psikoterapi olduğu şeklinde bir tartışma başlatmıştır (5, 124).

GLFDB'nun DSM-III-R'ye dahil edilmesine yönelik temel eleştirilerden biri, bu bozukluk hakkında çok az şey bilindiğidir. Bu bozuklukla ilgili veriler ya yetersiz veya çelişkilidir. Bu nedenle hem klinisyenlerin hem de araştırmacıların birlikte kullandığı mental bozukluklara ilişkin resmi sınıflandırmaya bu tür bir kategorinin eklenmesi, "prematüre" olarak değerlendirilebilir (124).

Bu bozukluğun etiyojisi ve sağaltımı konusunda bilinenlerin sınırlı olduğu gerçeğine karşın, bu bozukluğun semptomları konusunda tam bir uzlaşma bulunmaktadır. Bu nedenle GLFDB, geçerliliği kuşku götürmeyen diğer bir çok mental bozukluktan farklı değildir. Nitekim, antisosyal kişilik bozukluğu ve hipokondriazisin de etiyojisi ve sağaltımı bilinmemektedir (124).

GLFDB'nun, DSM-III-R'ye eklenmesi, DSM-III'teki yeni kategorilerin çoğunda yaşanmış olduğu gibi, bu bozukluğun etiyojisi ve etkin sağaltımını araştırma gereksinimi duyan araştırmacıların işlerini kolaylaştırmış olacaktır. Kesin tanısal ölçütlerin varlığı, araştırmacıları stimüle eder. Nitekim affektif bozukluklar için tanısal ölçütlerin geliştirilmesinden sonra, affektif bozukluk üzerindeki araştırmaların çoğaldığı gözlenmiştir.

GLFDB'nun tanısal ölçütleri gözden geçirilecek olursa, işlevsel bozulma konusunda hiç bir objektif ölçü bulunmadığı görülür. Gerçekten de klinisyen, semptomların; söz konusu kişilerin mesleki ve olağan sosyal aktivitelerini ya da başka bireylerle ilişkilerini bozacak kadar şiddetli olup olmadığı konusunda, yalnızca bireyin değerlendirmelerine bağlı kalacaktır. Ancak benzer sorun, diğer tanı kategorileri için de geçerlidir. Örneğin, obsesif-kompulsif bozukluk ya da basit fobi tanısı; bu semptomların, bireyin işlevini önemli ölçüde bozduğu şeklindeki klinik yargıyı gerektirir.

Araştırmalar, şiddetli premenstrüel semptomları olan kadınlarda, endokrin bozukluk gibi herhangi bir biyolojik anormallik bulunduğunu göstermemiştir. Bu nedenle GLFDB, menstrüel siklusun bir bozukluğu değil; menstrüel sıklusa eşlik eden bir bozukluk da olabilir. Diğer tartışma alanlarından biri de, bu bozukluğa komitenin uygun görmüş olduğu isimdir. Çünkü "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" terimi, doğrudan doğruya biyolojik bir etiyojisiye vurgu yapmaktadır (124).

GLFDB İLE AFFEKTİF BOZUKLUKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

PMS'a ilişkin daha ileri tanısal yöntemler, PMS tanılı kadınlar ile major affektif bozukluklu kadınlar arasında daha ileri karşılaştırmaların yapılabilmesi-

ne olanak vermiştir. PMS ile affektif bozukluk ve özellikle depresyon arasındaki ilişki, aşağıdaki alanlarda araştırılmıştır : semptom profili, longitudinal gidiş, aile öyküsü, sağaltıma yanıt ve biyolojik özellikler.

SEMPTOM PROFİLİ

Hem psikiyatrik hem de jinekolojik çalışmalardan elde edilen veriler; premenstrüel mizaç değişikliklerinin (depresyon irritabilite, mizaç oynamaları vb.), PMS tanılı hastaların sağaltım yardımı aramalarına en sık yol açan semptom olduğunu düşündürmektedir (36, 44, 116 135). Freeman ve arkadaşları, PMS olduğu daha sonra doğrulanan 241 kadında, en sık rastlanan 5 semptomun şunlar olduğunu bildirmiştir : (1) Depresyon (% 56); (2) İrritabilite (% 48); (3) Anksiyete (% 36); (4) Mizaç oynamaları (% 26); (5) Baş ağrısı (% 23) (49). Schinfeld ve arkadaşları da benzer şekilde, PMS nedeniyle sağaltım isteğinde bulunan 100 kadında en sık rastlanan semptomun depresyon (% 55) olduğunu bildirmiştir (104). Bunu izleyen diğer dört yakınma ise sıklık sırasına göre şöyledir : (2) Baş ağrısı, (% 42); (3) İrritabilite (% 33); (4) Yorgunluk (% 23) ve (5) Ağlama (% 19) 'dir.

Bazı kadınların mizaç ve davranışında, depressif sendrom ölçütlerini karşılayan premenstrüel değişiklikler ortaya çıkar (61). Bununla birlikte bu değişiklikler, affektif bozukluklu hastalarda görüldenden genel olarak daha hafiftir. Bu tür depressif bulgular, "klâsik" endojen depresyondakinden farklı olduğu için bazı araştırmacılar, bu tür premenstrüel değişikliklerin affektif bozukluk için bir "model" olamayacağına inanırlar (126).

Son 10 yıl içinde bazı araştırmacılar, premenstrüel sendroma eşlik eden özelliklerle, endojen olmayan depressif durumlar arasında bazı benzerlikler bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Premenstrüel disforik değişikliklerin, endojen olmayan major depressif bozukluk ve daha hafif, epizodik ya da kronik depressif bozukluklar için bir model olarak işlev görebileceği ve böyle bir modelin, premenstrüel disforik değişikliklere ilişkin nozolojik tartışmaların çözümüne katkıda bulunabileceği ümit edilmektedir (61).

Şiddetli depresyondan yakınan bir çok hastada endojen bulgular saptanmaz. Üstelik, endojen bulgulu "major" depressif ataklar geçiren hastalarda, diğer zamanlarda bu tür endojen bulguların klinik tabloya eşlik etmediği depressif ataklar ya da daha hafif kronik depressif durumlar ortaya çıkabilir. Premenstrüel sendromun klinik bulguları, endojen olmayan depressif durumlardakini anımsatır. Bazı kadınlarda aşırı uyuma, aşırı yeme gibi endojen olmayan ya da "atipik" depressif durumlarda görülen bulgularla karakterize PMS bulunmaktadır (61).

Premenstrüel sendromun en sık tanımlanmış özelliklerinden biri, özel yiyeceklerle (özellikle çikolata gibi karbonhidratlı yiyecekler) karşı istek artışı ile birlikte iştah değişiklikleridir. Bu nörovejetatif bozukluk, premenstrüel sendrom ile atipik depresyon arasındaki benzerliklerden yalnız birini teşkil eder (61). Bir kaç

yayında, normal sağlıklı kadınların yiyecek alımında, menstrüel siklus evresi ile ilgili değişiklikler olduğu ve siklusun luteal evresinde yiyecek alımında artış olduğu bildirilmiştir (Dalvit, 1981; Pliner ve Fleming, 1983) (19, 54).

PMS tanılı hastalarda luteal evredeki iştah artışının, mizaç durumu ile anlamlı şekilde ilişkili olması; mizaçtaki major değişikliklerin iştah artışına katkıda bulunabildiğini düşündürmektedir. Her iki bozukluk da depressif mizaç, hipersomni ve iştah değişiklikleri (genelde iştah artışı) ile karakterize olduğu için; premenstrüel sendromun, atipik depresyona benzediği kaydedilmektedir (Hopkinson, 1981; Sovner, 1981; Davidson ve ark, 1982; Brewerton, 1986) (19, 35).

Araştırmacılar premenstrüel disforik değişikliklerin farklı türlerini tanımlamışlar; bunların klinik ve biyolojik özellikleri yanı sıra sağaltıma yanıtlarını araştırmışlardır (18, 112). Ancak ilk araştırmacılar alt gruptaki olguları tanımlayacak kesin ve özgün ölçütleri saptamakta yetersiz kalmış veya içrel yönden uygun ve güvenilir standart psikometrik yöntemler kullanmamışlardır (62).

Abraham, semptom kümelerine dayanarak, premenstrüel sendromu dört alt kategoriye (başka deyimle subtipte) ayırmaktadır. Bu farklı kategorilerin fizyopatolojilerinin de farklı olduğu düşünülmektedir (136).

Tablo 1. Premenstrüel sendromun alt tipleri

Alt tip	Özellikleri
PMS-A Formu	Premenstrüel anksiyete, iritabilite ve gerginlik; kendine, ailesine ve topluma yönelmiş zararlı davranış örnekleri Kan östrojen düzeyi yüksek, progesteron düzeyi düşük Süt ürünlerinin tüketimini artmış Mağnezyum eksikliği
PMS-B Formu	Su ve tuz retansiyonu, karında şişkinlik, göğüs ağrısı ve kilo artışı Serum aldosteron düzeyleri yüksek B6 vitamini ve mağnezyum eksikliği Prostaglandin E ₂ düzeyleri yüksek
PMS-C Formu	Tatlı isteği ve iştahta artış, yeme ataklarını takiben çarpıntı, yorgunluk, baş ağrısı, bayılma nöbetleri Glukoz toleransı değişmiş Prostaglandin E ₁ eksikliği
PMS-D Formu	B vitaminleri, çinko, C vitamini ve mağnezyum eksikliği Depresyon, sosyal izolasyon, uykusuzluk, konfüzyon Serum östrojen ve progesteron düzeylerinde değişiklik B vitaminleri ve mağnezyum eksikliği

Abraham'dan (1984) uyarlanmıştır.

Bir çalışmada, asker eşlerinin genel iyilik hali ve yaşam özellikleri üzerine, askeri yaşama bağlı stresin ve sosyal desteklerin etkilerini incelemek üzere 737 asker eşine modifiye PAF ölçeği uygulanmıştır. Yanıtlara uygulanan faktör analizi, premenstrüel sendromun "hostil depressif", "atipik depressif" ve "anksiyöz" olmak üzere üç temel tipi ile ayrıca "organik" ve "hipomanik" olmak üzere iki minor alt tipi olduğunu göstermiştir (Rosen ve ark, 1988) (104).

Bir başka çalışmada 335 kadın, PAF ölçeğine göre depressif sendrom ölçütlerini karşılayanlar (n : 145) ve bu ölçütleri karşılamayanlar (n : 190) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada RDC ölçütlerine göre, geçmişte major depressif atak geçirmiş bireylerde (n : 28), "atipik" formun % 18, "hostil" formun % 32 ve "anksiyöz-ajite" formun ise % 29 oranında bulunduğu anlaşılmıştır. Buna karşılık RDC'ye göre kronik depressif bozukluk tanısı alan bireylerde (n : 38) atipik formun (% 51), "hostil" (% 43) veya "anksiyöz-ajite" forma (% 35) göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu çalışma verileri premenstrüel değişikliklerin, tek bir premenstrüel sendromdan çok, farklı alt tiplere ayrılarak incelenmesi gerektiğini; böyle bir yaklaşımın, premenstrüel değişikliklerin özgün tiplerinin fizyopatolojilerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayabileceğini; bazı özgün alt tiplerin, affektif bozukluğun alt türlerine benzediğini ve bu nedenle bu bozuklukların incelenmesinde bir model olarak kullanılmalarına yardımcı olacaklarını vurgulamıştır (Halbreich ve Endicott, 1985) (59).

Ancak PMS ile major affektif bozukluk arasında, yalnızca semptom benzerliğine dayanarak bir ilişki kurulabilmesi mümkün değildir. Öne sürülen bu tür bir ilişki, PMS tanılı kadınlarda, psikiyatrik hastalıkların (özellikle depresyonun) longitudinal gidişine ilişkin çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenmelidir.

LONGİTUDİNAL GİDİŞ

Premenstrüel sendroma ilişkin çoğu tanımlamalarda affektif semptomların (disfori, anksiyete ve irritabilite gibi) sıklıkla bildirilmesi, premenstrüel sendrom ile affektif bozukluk ve genel olarak özgün psikiyatrik bozukluklar arasında özel bir ilişki bulunduğunun öne sürülmesine yol açmıştır (36, 59, 79, 82, 84, 89). Yalnız beş çalışmada, hem premenstrüel sendrom hem de psikiyatrik bozukluklar için kesin tanısal ölçütler kullanılarak bu tür ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaların dördünde, RDC (Research Diagnostic Criteria) veya DSM-III'e göre psikiyatrik bozukluk tanısı almış hastalarda "premenstrüel depresyon" veya "premenstrüel affektif sendrom" prevalansı incelenmiştir (Diamond ve ark, 1976; Kashiwagi ve ark, 1976; Endicott ve ark, 1981; Hurt ve ark, 1982). Diamond ve arkadaşları, psikiyatrik bozukluk tanısı almayan kontrol deneklerinde; Hurt ve arkadaşları ise şizofrenik bozukluk tanılı hastalarda premenstrüel depresyon prevalansının % 65 olduğunu belirlemişlerdir. Ancak bu çalışmalarda premenstrüel sendrom tanısı

retrospektif değerlendirmelere dayanarak konulduğu için, bu çalışma verilerinin değeri son derece sınırlıdır.

Dört çalışmada, premenstrüel sendromlu kadınlarda psikiyatrik bozukluk prevalansı incelenmiştir. İki çalışmada PMS tanısı, prospektif değerlendirmelerle doğrulanmıştır. Halbreich ve Endicott, premenstrüel depresyon tanısı prospektif olarak doğrulanmış 10 kadında, major depressif bozukluğun yaşam boyu prevalansının % 60 olduğunu saptamışlardır. Ancak bu araştırmacılar, kontrol grubunun psikiyatrik hastalık insidansı yüksek olan kadınlardan oluşması nedeniyle eleştirilmiştir (59).

DeJong ve arkadaşları, premenstrüel sendrom tanısı prospektif değerlendirmelerle doğrulanmış 33 hastada yaşam boyu psikiyatrik bozukluk prevalansının % 45; major depressif bozukluk prevalansının % 30 olduğunu saptamışlardır (36). Aynı araştırmada, premenstrüel sendrom tanısı prospektif değerlendirmelerle doğrulanmayan 24 bireydeki psikiyatrik bozukluk için yaşam boyu prevalans oranı % 88; major depressif bozukluk için yaşam boyu prevalans oranı ise % 58 olarak belirlenmiştir. Ancak bu araştırmada herhangi bir kontrol grubu kullanılmamıştır. Premenstrüel sendrom tanılı kadınlarda, major depresyon için % 30'luk yaşam boyu prevalans oranı, kontrol popülasyonunda bildirilen ortalamaya göre daha yüksek olmakla birlikte, bireysel çalışmalarda bununla karşılaştırılabilen oranlar bildirilmiştir. Halbreich ve Endicott'un çalışmasındaki oran, genel popülasyonda herhangi bir psikiyatrik bozukluk için yaşam boyu prevalans oranına göre çok daha yüksek olmakla birlikte, bu çalışmadaki PMS tanılı hasta örneğinin çok küçük olduğu önemle belirtilmelidir.

Schuckit ve arkadaşları (1975), "premenstrüel emosyonel sendrom" tanılı kolej öğrencilerinde depressif bozukluk insidansının (Feighner ölçütlerine göre) % 11; böyle bir "emosyonel" sendromdan yakınmayan öğrencilerde ise depressif bozukluk insidansının % 5 olduğunu saptamışlardır. 12 aylık prospektif izlem sırasında "premenstrüel emosyonel sendrom" tanılı öğrencilerin yalnız % 7'sinde bir depressif bozukluk gelişirken, böyle bir emosyonel sendromu olmayan öğrencilerde depressif bir bozukluk gelişmemiştir (36, 59, 105).

Wetzel ve arkadaşları, "premenstrüel affektif sendrom" dan yakınan kolej öğrencilerinde 4 yıllık izlem sırasında Feighner ölçütlerine göre major depresyon prevalansının % 18; kontrol grubunda ise % 10 olduğunu saptamışlardır. Bu son iki çalışmada retrospektif tanısal ölçütler kullanılmakla birlikte, major depressif bozukluk gelişme olasılığını belirlemek üzere prospektif bir izleme uygulanmıştır. Bu çalışmalarda PMS tanısı prospektif olarak doğrulanmadığı için; öne sürülen premenstrüel mizaç değişikliklerinin, daha sonra gelişen affektif sendromun erken bulguları olması olasıdır (135).

Mackenzie ve arkadaşları (1986) ise, orta derecede veya şiddetli "premenstrüel ya da menstrüel sorunlar" tanımlayan kadınlarda major affektif bozukluk için yaşam boyu prevalans oranının % 41 olduğunu bildirmişlerdir (82).

Kashiwagi ve arkadaşları, bir başağrısı kliniğince izlenen ve Feighner ölçütlerine göre affektif bozukluk tanısı almış kadınların % 65'inde aynı zamanda premenstrüel affektif sendrom bulunmasına karşılık, diğer mental bozukluk tanısı almış kadınların yalnız % 14 'ünde premenstrüel affektif sendrom tanımlamışlardır (59).

Diamond ve arkadaşları (1976), Feighner ölçütlerine göre primer affektif bozukluk tanısı almış kadınların % 65'inde premenstrüel depressif sendrom bulunduğunu; oysa kontrol grubunda aynı oranın % 57 olduğunu belirlemişlerdir (59). Ancak bu çalışmada kontrol grubundaki kadınlar arasında saptanan bu yüksek oran, yaşam boyu tanısal verilerin bulunmaması nedeniyle eleştirilmiştir.

Coppen (1965) da benzer sonuçlar bildirmiştir. Coppen, yatarak sağaltım gören affektif bozukluk tanılı 41 kadının % 72'sinde premenstrüel bozukluk da bulunduğunu ve bu kadınların yaklaşık yarısında söz konusu premenstrüel sendromun orta derecede ya da şiddetli olduğunu saptamıştır. Şizofrenik ve nevrotik bozukluklu hastalar ile kontrol deneklerinde premenstrüel bozukluk prevalansı hemen hemen aynıdır. Ancak affektif bozukluk dışında başka bir psikiyatrik bozukluğu olan gruptaki kadınların çoğunda premenstrüel bozukluk oldukça hafiftir. Bu gruptaki kadınların yalnız % 4-10'nunda şiddetli premenstrüel sendrom bulunmaktadır.

Halbreich ve Endicott (1985), premenstrüel disforik değişikliklerle depressif bozukluklar arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için, RDC (Research Diagnostic Criteria) ve premenstrüel disforik değişiklikleri değerlendirmek için PAF (Premenstrual Assessment Form) ölçeklerini kullanarak 170 kadını incelemişlerdir. Major depressif bozukluk tanılı hastaların % 57'sinin, PAF'ın pür depressif sendrom ölçütlerini karşıladıkları saptanmıştır. Hiç bir mental bozukluğu bulunmayan kadınların yalnız % 14'ü, PAF ölçütlerini karşılamışlardır. PAF'ın pür depressif sendrom ölçütlerini karşılayan kadınların % 84'ü, aynı zamanda RDC'ye göre major depressif bozukluk ölçütlerini karşılamışlardır (59).

Görüldüğü gibi, başta Halbreich ve Endicott olmak üzere diğer araştırmacıların çalışmalarında, premenstrüel depressif sendrom ile yaşam boyu major depresyon tanısı arasında oldukça yüksek bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Bir bireyde iki bozukluğun birlikte oluşması, çoğu kez bu bozuklukların benzer belirtileri olduğu ya da her iki bozuklukta da altta yatan fizyopatolojik süreçlerin benzer olduğu düşüncesini desteklemektedir. Gerçekten de premenstrüel mizaç değişiklikleri, özellikle genetik olarak yatkın bireylerde, daha sonra major depressif atakların

gelişimini, görünümünü veya gidişini etkileyen sansitize edici bir stimülüs olarak etki gösterebilir. Bundan sonra yapılacak prospektif araştırmalarda böyle bir ilişki doğrulandığı taktirde; premenstrüel değişikliklerin, depressif bozukluklara yol açan biyolojik ve sosyopsikolojik değişkenlerin incelenmesi için bir model olarak kullanılabilceği hipotezi desteklenmiş olacaktır. Ancak PMS ile major depressif bozukluğun birlikte ortaya çıkış oranının artmış olduğunu kanıtlamak üzere, tanının prospektif olarak doğrulandığı, örnek büyüklüğünün uygun olduğu ve kontrol grubunun kullanıldığı daha ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

AİLE ÖYKÜSÜ

Günümüze dek hiç bir bildiriye, major depressif bozukluk tanılı hastaların aile üyelerinde PMS öyküsü tanımlanmamıştır. Kuşkusuz major depresyonlu hastaların aile üyelerine, kesin ölçütlere göre ve prospektif olarak doğrulanmış PMS tanısı koymak ancak günümüzde ve gelecekte mümkündür. Benzer şekilde PMS tanısı kesinleşmiş kadınların birinci dereceden biyolojik akrabalarına ilişkin psikiyatrik öyküler de tanımlanmamıştır. Yalnız bir çalışmada Harrison ve Rabkin (1985), premenstrüel affektif semptomları olan kadınların birinci dereceden biyolojik akrabalarında, depresyona ilişkin aile öyküsü insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (68).

BİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Günümüzde endojen depresyonun fizyopatolojisine ilişkin teoriye göre, depresyonda santral nörotransmittör sistemlerindeki (noradrenerjik, serotonerjik ve muhtemelen dopaminerjik) aktivite azalmaktadır (Willner, 1985) (6). Bu durum ise, ya nörotransmittör salınımının azalması veya son zamanlarda öne sürüldüğü gibi özgün "reseptörlerin" duyarlılığındaki bozulmanın bir sonucudur.

Nöroendokrin araştırmalar, biyolojik psikiyatrinin özel olarak ilgilendiği santral nörotransmisyon için dolaylı bir indeks sağlarlar. Ön hipofiz hormonlarının salınımı, hipotalamik salgılatıcı (releasing) faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerin sekresyonu ise, mental hastalıklardan sorumlu nörotransmittörler tarafından kontrol edilmektedir.

Amfetamin ve kokain gibi ajanların katekolamin düzeylerini arttırması sonucu öfori; reserpin gibi katekolamin tüketen ilaçların duyarlı bireylerde depresyon oluşturduğu oldukça iyi bilinmektedir. Bu gözlemler, noradrenerjik işlevdeki değişikliklerin insanlarda depresyon ve maniye yol açtığını düşündürmektedir. Nitekim noradrenerjik sistemin, depresyon psikobiyolojisinde önemli bir rol oynadığına ilişkin hem direkt hem de indirekt kanıtlar giderek artmaktadır (117).

Rhesus maymunlarında, beyindeki en önemli noradrenerjik merkez olan locus coeruleus üzerindeki araştırmalar sonucu, noradrenerjik sistemin uyanıklık ve anksiyetede önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır (119). Klonidin gibi noradrenerjik fonksiyonu azaltan ilaçların insanlarda anksiyolitik etki göstermeleri depressif hastalarda plazma ve beyin-omurilik sıvısı noradrenalin düzeyleri ile anksiyete arasında ilişki bulunduğunun saptanması, noradrenerjik sistemin, hem afektif bozukluklar hem de anksiyete bozuklukları ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (119).

Major depresyonlu hastaların idrar, plazma, serebrospinal sıvı ve beyinlerindeki noradrenalin metabolitlerinin konsantrasyonlarının ölçüldüğü daha önceki araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Maas ve ark, 1979; Siever-Davis, 1985; Koslow ve ark, 1983) (71, 117). Major depresyonlu hastalarda noradrenalin metabolitlerinin vücuttan atılımının değişmesi, presinaptik noradrenerjik aktivitenin anormal (noradrenalin salınım, geri alım veya metabolizmasının değişmiş olması nedeniyle) olduğunu düşündürmektedir. Günümüzdeki anatomik, biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal çalışmalardan elde edilen son veriler; noradrenerjik sistemin regülasyonundan sorumlu kompleks süreç hakkında daha ayrıntılı ve kesin veriler sağlamıştır (71).

Son 10 yıldır endojen depresyonda muhtemel üç biyolojik marker üzerinde yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bunlar : 1) kortizol hipersekresyonu (Matussek, 1978), 2) deksametazon süpresyon testinde süpresyondan anormal kaçış (non-süpresyon) (Meltzer, 1981) ve 3) REM uyku latensindeki kısalmadır (7).

Çok sayıdaki araştırmada, major depresyon tanılı hastaların % 50'sinde ve affektif spektrumdaki diğer bozukluklara (bulimia, anoreksiya nervoza, borderline kişilik bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk) sahip hastalarda, oral deksametazon uygulanmasından sonra kortizol non-süpresyonu saptandığı bildirilmiştir (142). Bu bulgu, depresyonun hem biyolojik hem de klinik bazda düzelmesinden sonra ortadan kalkmakta ve bu nedenle, hem tanısal amaçlarla hem de depressif hastaların sağaltımının izlenmesinde yararlanılmaktadır (17).

Hasket ve arkadaşları (1984), premenstrüel sendrom tanılı hastalarda hem folliküler evrede hem de luteal evrede 24 saatlik idrar kortizol düzeyi ile DST yanıtlarını araştırmışlardır (69). Ancak depressif hastaların aksine, PMS tanılı hastalarda kortizol hipersekresyonu bulunduğu gösterilememiştir. Bir başka çalışmada ise, PMS tanılı hastalarda oral deksametazon uygulanmasını takiben depressif hastalardakine benzer kortizol non-süpresyonu saptanmamıştır (Roy-Byrne ve ark, 1986) (142).

Hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) eksenini ile major depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere çok sayıda araştırma yapılmıştır. Major depresyon tanılı hastaların 1/4'ü ile 1/3'ünde tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) karşı tiro-

ropin (TSH) yanıtlarının düzleştiği (Extein ve ark, 1981) veya abardığı (Gold ve ark, 1981) saptanmıştır (80, 107). Affektif spektrumunda değerlendirilen alkolizm, bulimi ve borderline kişilik bozukluğu tanılı hastalarda da benzer anormallik belirlenmiştir (54). Depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukları (panik bozukluk, mani ve anoreksiya nervoza) olan hastaların % 25-33'ünde TRH stimülasyonuna düzleşmiş TSH yanıtı bulunduğu bildirilmiştir (Caspar ve ark, 1989) (25).

PMS tanılı bir çok hasta soğuğa karşı duyarlılık, yorgunluk ve kilo artışı gibi tiroid bozukluklarındakine benzer semptom kompleksinden yakındığı için PMS'un, altta yatan tiroid disfonksiyonunun bir semptomu olabileceği öne sürülmüştür. Brayshaw ve Brayshaw (63), TRH testi uyguladıkları PMS tanılı 34 kadından 32'sinde belirgin tiroid disfonksiyonu bulunduğunu saptamışlardır (62). Bu kadınların % 38'inde antitiroid antikoru saptanmış ve % 18'inde ise tiroid değerlerinin belirgin şekilde anormal olduğu kaydedilmiştir. Üç aylık "Synthyroid" sağaltımından sonra, bu hastaların tümünde belirgin düzelme olduğu belirtilmiştir (63). Hızlı sikluslu affektif bozukluk tanılı hastalarda, PMS'un daha şiddetli formlarının bulunduğu kaydedilmiştir (63).

Roy-Byrne ve arkadaşları (1987), PMS olduğu prospektif olarak doğrulanmış olan 14 kadın ile dokuz kontrol deneğinde, menstrüel siklusun folliküler ve luteal evrelerinde TRH'ya TSH yanıtlarını araştırmışlardır. Bu araştırmacılar, PMS tanılı 10 hastanın üçünde TRH'ya TSH yanıtlarının düzleşmiş olduğunu; dört hastada ise bu yanıtın abarmış olduğunu belirlemişlerdir (107). TRH stimülasyonuna anormal yanıtların varlığı, farklı fenomenolojik, biyolojik ve sağaltıma yanıt özellikleri bulunan bir grup PMS tanılı hastayı tanımlayabilir. Yazarlar, TRH stimülasyonuna TSH yanıtlarındaki anormalliğin; her ay düzenli olarak premenstrüel sendrom oluşan kadınlarda daha sık görüldüğünü ve bu bulgunun, bu tür olgulara özgü olabileceğini; ayrıca daha şiddetli seyreden PMS olguları için bir marker olabileceğini belirtmişlerdir (107).

Bu alandaki en yeni çalışmada Casper ve arkadaşları (1989), PMS tanısı prospektif değerlendirme ölçekleri ile de kesinleştirilmiş 15 hasta ile yaş olarak benzer 19 kontrol deneğinde bazal ve TRH ile uyarılmış TSH ve prolaktin düzeylerini araştırmışlardır. Araştırmalar hem PMS tanılı hastalar hem de kontrol deneklerinde menstrüel siklusun hem folliküler hem de luteal evresinde ortalama bazal TSH ve prolaktin düzeyleri ile TRH aracılığıyla uyarılmış zirve prolaktin ve TSH düzeylerinin benzer olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular, premenstrüel sendromda tiroid disfonksiyonu veya anormal prolaktin sekresyonu bulunmadığını düşündürmektedir (25).

PMS ile tiroid işlevi arasındaki olası fizyopatolojik ilişki yeterince açıklanmamış olmakla birlikte, sağlıklı kadınların % 50'sinde, menstrüel siklus sırasında tiroid volümünde bir artış olduğu bilinmektedir (70). Ancak günümüze dek yapılan araştırmaların, HPT eksenini ile PMS arasındaki herhangi bir ilişkiyi kesin olarak ortaya koyamadığını kaydetmek gerekir.

Depresyon biyolojisine yönelik araştırmalarda kullanılan stratejilerden biri, reseptöre özgü ilaçlarla (örneğin, klonidin) diğeri de hipotalamik salgılatıcı (releasing) hormonlarla stimüle edilmiş hormon düzeylerini ölçmektir. Bu araştırma yöntemlerinin her ikisi de, major depressif bozukluklu hastalarda HPA ve HPT eksenlerinden sonra en yoğun araştırmalara konu olan hipotalamo-pituiter-growth hormon (HPG) eksenini ile depresyon arasındaki ilişkiyi incelemek üzere kullanılmıştır. Çeşitli farmakolojik ajanlara karşı GH yanıtının araştırıldığı çalışmalardan oldukça fazla veri elde edilmiştir. Noradrenalin, dopamin ve muhtemelen serotonin, büyüme hormonu (GH) salınımını stimüle etmektedir (6). Araştırmacılar büyüme hormonu (GH) ve somatostatin (büyüme hormonu salınımını inhibe eden faktör) düzeyleri yanı sıra, depressif bozukluklarda olası santral katekolaminerjik bozuklukları değerlendirmek üzere insülin hipoglisemisi, L-dopa, 5-hidroksitriptofan, apomorfin, d-amfetamin, TRH, klonidin, desipramin ve karbidopa gibi çeşitli farmakolojik ajanlara karşı ortaya çıkan büyüme hormonu yanıtını da incelemişlerdir (Checkley ve ark, 1980) (6). Ancak diğeri farmakolojik ajanlarla karşılaştırıldığında klonidin'in, daha özgün alfa-2-adrenerjik agonistik aktivite gösterdiği kaydedilmektedir (Lal ve Martin, 1980; Stever ve ark, 1982) (6, 122).

GH, altı saatlik intervallerle tüm gün boyunca pulsatil bir şekilde salgılanmaktadır. Ancak gece yavaş dalgalı uykunun ilk evresinde GH sekresyonunun arttığı bilinmektedir. Ayrıca stres de GH sekresyonunu arttırabilmektedir. Ancak depresyonda, bazal GH düzeylerinin hastalığın belirgin stresine karşı normal olduğu bildirilmektedir. Ancak beyin-omurilik sıvısında somatostatin düzeylerini araştıran iki araştırıcı grubu, BOS somatostatin düzeylerinin, depressif hastalarda azaldığını, fakat manik hastalarda normal olduğunu bildirmiştir. Somatostatin düzeyleri, klinik düzelme ile birlikte normale dönmektedir. Ancak somatostatin düzeyindeki azalmanın, depressif hastalardaki değişmiş uyku paterni ile ilişkili olabileceğine dair düşünceler vardır.

Depressif hastalarda reseptörlere ilişkin çalışmalarda, alfa-2-adrenerjik reseptör agonisti olan klonidine GH yanıtı ile santral alfa-2-adrenoreseptör sisteminin sensitivitesi değerlendirilmiştir. Hipotalamusa uygulanan noradrenalinin, hayvanlarda GH salınımına yol açması ve yohimbın ya da piperoksan gibi alfa-2-adrenerjik reseptör antagonistleri ile bu etkinin bloke olması nedeniyle bu salınımına, alfa-2-adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği düşünölmektedir (Terry ve Martin, 1981; Mc William ve Meldrum, 1983) (119). Klonidin'in, santral alfa-2-adrenerjik reseptörleri uyarmak suretiyle GH salınımına yol açtığı şeklindeki veriler, bu reseptörleri bloke eden fenoksibenzamin gibi ilaçlarla bu etkinin ortadan kalkmasıyla kesinlik kazanmıştır (29).

Klonidin, imidazolin türevi antihipertansif bir ilaçtır. Yüksek konsantrasyonda, alfa-adrenerjik reseptörleri stimüle ederek vazokonstriktör etki gösterdiği

için başlangıçta, lokal uygulama ile burun mukozası damarlarında vazokonstriktör etki sağlamak için kullanılmıştır. Sistemik etkisiyle hipotansiyon yaptığı tesadüfen bulunmuş ve daha sonra antihipertansif bir ilaç olarak sağaltım alanına girmiştir. Klonidin, hipotalamustan GH salgılatıcı hormonun (GHRH) salınımını arttırmak suretiyle, ön hipofizden büyüme hormonu (GH) salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır. Bu etki akut uygulama sırasında görülür ve kronik uygulama sırasında kaybolur (78).

GH salgılanması, hipotalamik GHRH'na bağlı olduğu için, major depresyon tanılı hastalarda GHRH salınımı da araştırılmıştır. Ancak endojen depresyonda, çeşitli farmakolojik ajanlara karşı düzleşmiş GH yanıtının, GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon) salınımındaki defekte bağlı olup olmadığı belli değildir.

Bipolar hastalarda BOS, GHRH düzeylerinin kontrol denekleri ile benzer olduğu saptanmıştır (Berettini ve ark, 1987) (41). Ancak GHRH'ya GH yatınının araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışmada, major depresyon tanılı hastalarda kontrol deneklerine kıyasla GHRH'ye anlamlı derecede daha yüksek zirve GH yanıtı (Eriksson, 1985; Krishnan ve ark, 1986) saptandığı bildirilirken; yaş ve cins olarak benzer 11 kontrol deneği ile major depresyon tanılı beş hastanın incelendiği bir başka çalışmada, major depresyon tanılı hastalarda GHRH enjeksiyonundan 15 dakika sonra daha düşük GH yanıtı elde edildiği belirlenmiştir (Risch ve ark, 1986) (41).

Klonidinin, klorpromazininkine benzer sedatif bir etkisi vardır. Bu sedatif etkinin, ön beyinde bulunan presinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Klonidin, hastaların yaklaşık yarısında belirgin bir sedatif etki oluşturur. Sık görülen diğer yan etkileri ağız kuruluğu, bradikardi ve konstipasyondur. Ağız kuruluğu ve konstipasyon, klonidinin parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınımını azaltmasına bağlıdır. Ayrıca vagusun dorsal motor nükleusunun uyarılmasına neden olarak bradikardi oluşturur.

Klonidin uygulamasından sonra GH düzeylerindeki değişikliklerin, klonidinin hipotansif etkileriyle ilişkili olması olası değildir. Çünkü hipotansiyon olmaksızın GH düzeylerinde artış yanı sıra; GH salgısında artış olmaksızın, hipotansiyon görülebilmektedir. Keza GH salgılanmasındaki artışın, klonidinin özgün olmayan stresör etkisiyle bağlantılı olması da olası değildir. Çünkü kortizol düzeylerinde artış olmaksızın GH düzeylerinde artış olabilmektedir.

İlk kez Matussek, 1978 yılında endojen depresyon tanılı hastalarda i.v. klonidine GH yanıtlarının düzleştiğini saptamış ve bu hastalarda alfa-2-adrenerjik reseptör fonksiyonunda bir defekt bulunduğu sonucuna varmıştır (Matussek ve ark, 1978) (29). Daha sonra diğer araştırmacılar da benzer bulgular elde etmişlerdir (Checkley ve ark, 1981; Siever ve ark, 1982; Charney ve ark, 1982) (27, 83, 122).

Bu alandaki tek olumsuz bildiri, Dolan ve Calloway'ın çalışmasına aittir. Bu araştırmacılar 7 endojen ve 7 non-endojen depresyon tanılı hastalara oral klonidin uygulanmasını takiben GH yanıtlarında düzleşme oluşmadığını saptamışlardır. Ancak, oral yoldan uygulanan 0.15 mg dozda klonidin, iki saat süreyle yeterli ve uygun bir GH salgılanmasını sağlayıp sağlamayacağı belli değildir (41).

Ayrıca bu fenomen, depresyona özgü olmayabilir. Alkoliklerde (83), şizoaffektif bozukluklu hastalarda (83), normal kontrol deneklerinde ve postmenapozal kadınlarda (83,119) ve obsesif-kompulsif bozukluk tanılı hastalarda da (118) klonidine GH yanıtlarının düzleşmiş olduğu bildirilmiştir.

Ancak klonidine GH yanıtındaki düzleşmenin, yalnız endojen depresyon tanılı hastalarda oluştuğu; fakat reaktif veya "sekonder" depresyon (7), "nevrotik" depresyon (83) ve distimik bozukluk ile şizofrenik bozukluk (83) tanılı hastalarda böyle bir özellik gözlenmediği belirtilmiştir.

İ.V. klonidine GH yanıtındaki düzleşme, depresyonun düzelmesinden sonra da (eutimik evrede) sürüp gitmektedir ve etkin antidepressif sağaltım ile değiştirilememektedir (Charney ve ark, 1983) (119). Bu sonuncu bulguya ek olarak, obsesif-kompulsif bozukluk tanılı hastalarda da İ.V. klonidine GH yanıtlarının düzleşmiş olduğunun saptanması; bu bulgunun, herhangi bir nöropsikiyatrik bozukluğun bir marker'ı olmaktan çok, trisiklik antidepressiflere yanıt veren bir grup heterojen hastalık için bir trait marker olabileceğini düşündürmektedir.

İntravenöz klonidin uygulanmasından sonra hipotalamik GHRH'nin salgılanması stimüle edilir (Eden ve ark, 1981) (119). GH, normalde olağan düşük bazal düzeylerin üzerine süperimpoze olacak şekilde pulsatil bir şekilde salgılanır. Aynı anda plazma MHPG düzeylerinin azaldığı gözlenir. Bilindiği gibi 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG), noradrenalinin en önemli metabolitidir. Plazma MHPG düzeylerindeki değişiklikler, beyin MHPG konsantrasyonlarındaki değişiklikleri yansıttığı için; plazma MHPG düzeyleri, santral ve periferik noradrenalin turnoverinin bir indeksi olarak kullanılmaktadır (71). Bu muhtemelen klonidin, beyin sapı alfa-2-adrenerjik reseptörler üzerindeki etkilerinin bir sonucudur. Beyin sapındaki alfa-2-adrenerjik reseptörler presinaptik ya da postsinaptik bir lokalizasyon gösterirler. Presinaptik-alfa-2-adrenerjik reseptörler ya da başka bir deyimle "oto-reseptörler", noradrenerjik nöronun ateşlenmesi ve noradrenalin salınımı üzerinde feedback inhibisyon ile noradrenerjik impuls iletimi ve turnoverini azaltır. Bu reseptörlerin antagonize edilmesi ile noradrenerjik iletim ve turnover artar. Bu nedenle alfa-2-adrenerjik agonist bir ilaç olan klonidin ile yapılan klinik çalışmalarda noradrenalin turnoverinin ve kan basıncının azaldığı ve sedasyon oluştuğu gözlenir. Klonidin uygulanmasını izliyerek plazma noradrenalin ve MHPG düzeylerindeki azalma, klonidin, santral noradrenerjik aktiviteyi inhibe etme derecesini gösterir. Noradrenerjik aktivitedeki azalmanın derecesi, alfa-2-adrenerjik reseptörlerin yanıt verebilirliğinin bir indeksi olabilir.

Klonidin uygulanmasını izliyerek ortaya çıkan GH yanıtının, hipotalamustaki postsinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması sonucu oluştuğu da iddia edilmektedir (122). Beyin sapındaki adrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalinin boşaltılması veya 6-hidroksidopamin gibi özgül nörotoksinlerle bu uçların tahrip edilmesi sonucu klonidin'in santral hipotansif etkisinin ortadan kalkması; bu etkinin, yalnızca post-sinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörleri selektif olarak bloke eden yohimbin ile antagonize edilebilmesi, klonidin'in beyin sapında etkilediği reseptörlerin post-sinaptik yerleşimli olduğunu desteklemektedir (78). Klonidin'in, noradrenalin salınımının inhibisyonundan sorumlu presinaptik etkilerinin; GH salınımından sorumlu daha güçlü postsinaptik stimülatör etkisi ile karşılaştırıldığında minimal olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle klonidine GH yanıtının, postsinaptik alfa-2-adrenerjik reseptör yanıt verebilirliğinin özgün bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır (71). Depresyonda, postsinaptik alfa-2-adrenerjik sistemin gerçekten subsensitif olduğuna ve intravenöz klonidine GH yanıtının, bu sisteme bağlı olduğuna işaret edilmiştir (Eriksson, 1985) (71).

Post-sinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörlerin, hipotalamopitüiter-adrenal (HPA) ekseninin regülasyonundan sorumlu olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (Weiner ve ark, 1978; Rudolph ve ark, 1980) (71). Klonidin ile post-sinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu sonucu, kortikotropin salgılatıcı hormon salınımının inhibisyonuna bağlı olarak serum kortizol düzeyleri azalır (78). Depressif hastalar, klonidine karşı aşırı duyarlıdırlar ve klonidin uygulanmasını izliyerek, kontrol deneklerine kıyasla kortizol düzeylerinde daha büyük bir azalma meydana gelmektedir (Siever ve ark, 1984). Ayrıca depressif hastalar arasında, kontrol deneklerine kıyasla yohimbinin, daha fazla kortizol salınımına yol açtığı bir alt grup bulunmaktadır. Dolayısıyla klonidin uygulanmasını izliyerek, kortizol düzeylerinde daha büyük bir azalma ve yohimbin uygulanmasını izliyerek kortizol düzeylerinde daha büyük bir artış olması; depressif hastalarda HPA ekseninin, alfa-2-adrenerjik reseptörler tarafından yürütülen regülasyonunda bir anormallik bulunduğunu gösterir. Kortizol ve GH salınımının regülasyonunda postsinaptik alfa-2-adrenerjik reseptör anormallikleri arasındaki benzerlik; depresyon patogenezinde presinaptik alfa-2-adrenerjik oto-reseptörlere göre, postsinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörlerin daha büyük rol oynadığını düşündürmektedir.

Bazı hastalıklarda reseptör duyarlılığının, hastalığın patogenezinde en azından değişmiş metabolizma kadar önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (örneğin, insüline bağlı diabetes mellitus gibi) (71). Alfa-2-adrenerjik reseptör yanıt verebilirliğinin azalması, presinaptik noradrenerjik aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Sinaptik aralıkta yüksek düzeylere ulaşmış noradrenaline bağlı olarak noradrenerjik reseptörlerde gelişen down-regülasyon sonucu yanıt verebilirlik azalabilir. Klonidine karşı ortalama GH yanıtı, plazma bazal

MHPG düzeyi ile negatif bir ilişki içindedir. Presinaptik noradrenerjik aktivitedeki artış sonucu (salınım ve/veya ateşlenmeye bağlı olarak), alfa-2-adrenerjik reseptörlerin klonidine yanıt verebilirliği azalır. Bu, "yüksek debili-düşük duyarlılıklı depresyon" olarak bilinir. Bu durum, özellikle anksiyöz depresyon için doğrudur.

Radyoligand tekniklerinin kullanıldığı çalışmaların tümünde olması bile bir kısmında, depressif hastaların trombositlerinde alfa-2-adrenerjik reseptör sayısının arttığı saptanmıştır (Kafka ve Paul, 1986) (77). Reseptör sayısının artmış olduğu hastaların, noradrenaline karşı aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir. Reseptör sayısı ve reseptörlerin bağlanma kapasiteleri, onların duyarlılıkları ile ilişkilidir.

Antidepressif sağaltım, hayvanlarda presinaptik ve post-sinaptik adrenerjik reseptör duyarlılığını değiştirmektedir (28). Uzun süreli trisiklik antidepressif, monoamino oksidaz inhibitörü, lityum ve elektrokonvülsif sağaltımın, laboratuvar hayvanlarının beyninde alfa-2-adrenerjik reseptör sayısında bir azalmaya yol açtığı belirtilerek, depressif bozuklukta alfa-2-adrenerjik sistemin aşırı duyarlı olduğu öne sürülmüştür.

Klonidin testinden 3 hafta önce desipramin verilen normal deneklerde, klonidine GH yanıtlarının düzleşmiş olduğu bildirilmiştir (34). Schittecate ve arkadaşları (1988). yaş ve cins olarak benzer yedi panik ve yedi depressif bozukluk tanılı hasta ile yedi kontrol deneğinde, klonidine GH yanıtını incelemiştir. Affektif bozukluk tanılı hastalarda klonidine GH yanıtı düzleşmiş olmakla birlikte, son zamanlarda trisiklik antidepressif sağaltım uygulanmış bir hasta dışında panik bozukluk tanılı hastalarda GH yanıtı normal bulunmuştur (114).

Uhde ve arkadaşları (1986), 11 panik bozukluk veya agorafobi ile birlikte panik bozukluk, 11 depressif bozukluk tanılı hasta ile 11 kontrol deneğini kapsayan bir çalışmada panik ve depressif bozukluk tanılı hastalarda klonidine GH yanıtlarının düzleşmiş olduğunu bildirmişlerdir (131). Deneklerin, çalışmadan önce en az 2 hafta süreyle herhangi bir ilaç kullanmadıkları bildirilmiştir.

Sonuçlar arasındaki farklılık, olasılıkla klonidin testinden önceki ilaçsız kalma döneminin (wash out) (Uhde ve arkadaşlarının çalışmasında 2 hafta, Charney ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3 hafta) değişik olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu bulguların ışığında, nöroendokrin testlerden önceki 3 haftalık ilaç kullanmama (wash out) döneminin uygulandığı olağan pratik uygulama konusunda haklı kuşkular doğmaktadır (114).

Anseau ve arkadaşları (1984), RDC (Research Diagnostic Criteria) ölçütlerine göre tanılanmış 12 major depressif hastada (primer depresyon tanılı sekiz, sekonder depresyon tanılı dört hasta), dört olası biyolojik marker'in (REM latensi, deksametazon süpresyon testi, klonidin ve apomorfın testleri) duyarlılığını

karşılaştırmışlardır. Depressif hastaların % 67'sinde (primer depressiflerin % 87, sekonder depressiflerin % 25'i) REM latensinin kısaldığı; deksametazon uygulamasından sonra % 50'sinde (primer depressiflerin % 62, sekonder depressiflerin % 25'i) nonsüpresyon görüldüğünü; klonidine GH yanıtlarının % 75'inde (primer depressiflerin % 100'ü ve sekonder depressiflerin % 25'i) düzleşmiş olduğunu ve yine % 42'sinde ise apomorfine GH yanıtlarının (primer depressiflerin % 62'si ve sekonder depressiflerin hiç biri) düzleşmiş olduğunu saptamışlardır (7).

Bu çalışmada dört biyolojik marker ile elde edilen sonuçlara, kappa istatistiği uygulanmış ve yalnızca klonidin ve apomorfin testleri arasında istatistik olarak anlamlı bir güvenirlik (Kappa : 0.385; $p < 0.05$) saptanmıştır. Apomorfine GH yanıtı düzleşmiş olan hastaların, klonidine GH yanıtlarının daha düzleşmiş olduğu belirlenmiştir. Ancak klonidin testi, apomorfin testine göre daha duyarlıdır (% 75'e karşılık % 42). Klonidin test sonuçları, primer depresyonda santral noradrenerjik reseptörlerin duyarlılığının azalmış olduğu kavramını desteklemektedir.

Bu sonuçlar teorik yönden son derece ilginçtir. Çünkü bu biyolojik marker'lar, santral reseptör duyarlılığının ayırtilmesini sağlayabilir : klonidin testi, noradrenerjik reseptörlerle (Matussek, 1978); apomorfin testi, dopaminerjik reseptörlerle ve REM latensi ise kolinerjik reseptörlerle (Siever ve ark, 1983) ilgilidir.

PMS tanılı hastalarda, premenstrüel evrede trombositlere serotonin uptake'i azalmaktadır (Meltzer ve ark, 1981) (86). Bu bulgu, trombositlere serotonin uptake'inin depressif hastalarda da azalmış olduğunu gösteren çalışmaların ışığında, araştırmacıları oldukça motive etmiştir (Taylor ve ark, 1984) (105). Üstelik serotonin transport alanı, fonksiyonel olarak imipramin bağlanma alanı ile ilişkili olduğu için bu bulgu, depressif hastalarda imipramin bağlanma alanı sayısının azalmış olduğunu gösteren ve aynı doğrultuda gittikçe artan verilerle uyusmaktadır. Bu bulgular, PMS ile major depresyon arasında ortak bir fizyopatoloji bulunduğuna işaret edebilir veya her iki bozuklukta depressif mizacın bir ifadesi olabilir.

Monoamino oksidaz enzimi, santral monoamin transmittör sistemleri ile ilişkili olarak en iyi incelenmiş olan enzimdir. Klorglime karşı olan duyarlılığına dayanarak iki farklı tipte MAO enzimi bulunmaktadır. MAO-A enzimi, klorglime son derece duyarlı olmasına karşın, MAO-B enzimi daha az duyarlıdır. İnsan beyininde her iki MAO- enzimi bulunmakla birlikte, insan trombositlerinde yalnız MAO-B enzimi bulunmaktadır (Fowler ve Oreland, 1982) (48).

Trombosit MAO aktivitesi ile psikiyatrik hastalık arasındaki ilişkiler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. "yaralanabilirlik hipotezi"ne (vulnerability hypothesis) göre; trombosit MAO aktivitesi, psikiyatrik tanı ile ilgili olmayan fakat bazı psikopatoloji formlarına karşı kişinin duyarlılığının artmış olması ile ilişkili bir marker'dır.

Trombosit MAO aktivitesi, kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (Murphy ve ark, 1976). Bir çalışmada trombosit MAO aktivitesinin menstrüel siklus sırasında, ovülasyondan sonra daha da yükseldiği (Klaiber ve ark, 1971) ve iki çalışmada ise daha düşük olduğu (Balmarker ve ark, 1974; Baron ve ark, 1980) saptanmıştır (65). Östrojen, monoamino oksidaz aktivitesini inhibe ederken; progesteron ise arttırmaktadır (Luine ve ark, 1975; Holzbauer-Youdim, 1973). Poirer ve arkadaşları (1985), premenstrüel evrede normal olan trombosit MAO aktivitesinde, ovülatuvar evrede önemli bir azalma olduğunu belirlemişlerdir. Ancak bir başka çalışmada, menstrüel siklus sırasında trombosit MAO aktivitesinde hiç bir değişiklik saptanmamıştır (Gilmore ve ark, 1971) (65). Feine ve arkadaşları (1977), PMS tanılı kadınlarda menstrüel siklus sırasında trombosit MAO aktivitesinde hiç bir önemli değişiklik oluşmadığını kaydetmişlerdir. Ancak bu çalışmada, hiç bir kontrol grubunun bulunmadığı belirtilmelidir.

Hallman ve arkadaşları (1987), PMS tanılı 40 kadın ile eczacılık ve tıp fakültesi öğrencilerinden oluşan 34 kişilik kontrol grubunda kişilik özellikleri ile trombosit MAO aktivitesini araştırmışlardır (65). PMS tanılı hastalar, egemen semptomun irritabilite ya da depresyon oluşuna göre iki gruba ayrılmıştır. Hem hastalar hem de kontrol deneklerinde, menstrüel siklus sırasında trombosit MAO aktivitesinde hiç bir farklılık saptanmamıştır. Ancak PMS tanılı hastalarda trombosit MAO aktivitesinin, kontrol deneklerine kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca PMS tanılı hastalar ile kontrol denekleri arasında kişilik özellikleri yönünden anlamlı farklılıklar bulunduğu da kaydedilmiştir.

Mizaç ile trombosit MAO aktivitesi arasındaki ilişki kesin bir şekilde ortaya konmuştur (Murphy ve ark, 1974; Orelan ve ark, 1984) (65). PMS tanılı hastalarda trombosit MAO aktivitesinin, kontrol deneklerine göre önemli derecede düşük olması; semptomları nedeniyle tıbbi yardım arayan bu kadınlar ile normal kontrol denekleri arasında mizaç bakımından da farklılık bulunduğunu düşündürmektedir (65). PMS tanılı hastalardaki en önemli semptomların değişmez bir şekilde psikolojik doğada olması nedeniyle, bu kadınların önemli bir bölümünde latent bir affektif bozukluk bulunduğu öne sürülmektedir (Halmann, 1986) (64). Bu veriler, affektif bozukluk tanılı hastalar ile PMS tanılı bireylerin mizaç özelliklerinin ortak olduğu şeklindeki verilerle uyusmaktadır.

Premenstrüel sendromun en sık tanımlanmış özellikleri olan özel yiyeceklere karşı istek artışı ile birlikte iştah ve uyku değişiklikleri gibi semptomlar, premenstrüel sendrom ile atıptık depresyon arasında ilişki kurulmasına yol açmıştır (61).

Sıçanlar ve primatlarda yiyecek alımı, plazma östradiol düzeyleri ile ters orantılı bir şekilde değişmektedir. İştah, östrus fazında ve ovülasyon zamanında büyük ölçüde azalmakta; diöstrus ve menstrüel siklusun luteal evresinde ise artmaktadır (Fishman, 1975). Yiyecek alımının, östradiol konsantrasyonlarının

yüksek olduğu dönemde azalması; yiyecek alımının inhibisyonundan bu hormonun sorumlu tutulmasına neden olmuştur. Dişi rhesus maymunları üzerindeki çalışmalarda, bu hipotezi destekleyen veriler elde edilmiştir (Czaja, 1975; Rosenblatt ve ark. 1980) (19). Mid-luteal evrede yüksek düzeylere ulaşan progesteronun, iştahı stimüle ettiği ya da östradiolün, iştahı süprese eden etkisini ortadan kaldırdığı kaydedilmiştir (Dalvit, 1981).

Hayvan çalışmalarından elde edilen bu sonuçlar, insanlardaki araştırma verileri ile de desteklenmiştir. İki çalışmada, preovülatuvar follüküler evreye oranla; postovülatuvar ve luteal evrede iştahta artış olduğu saptanmıştır (Dalvit, 1981; Pliner ve Fleming, 1983) (19). Both-Orthman ve Rubinow (1988), PMS tanılı 21 hasta ile 13 deneğini kapsayan çalışmada, her iki grupta da premenstrüel evrede iştahtaki artışın, kontrol deneklerine oranla daha fazla olduğunu saptamışlardır. Ayrıca iştahtaki artışın, mizaç (özellikle, depresyon) puanları ile son derece yakından ilişkili olduğu kaydedilmiştir (19).

Menstrüel siklus sırasında ortaya çıkan hormonal değişikliklerin, iştahın regülasyonundan sorumlu düzenekleri nasıl etkiledikleri halen bilinmemekle birlikte bu hormonların, santral nörotransmittör sistemleri üzerindeki sekonder etkileri, iştahın regülasyonundan sorumlu olabilir. Östradiolün, dopamin-beta-hidroksilaz enzimini inhibe etmesi sonucu; iştahı belirgin şekilde stimüle eden katekolamin düzeylerinin azaldığı öne sürülmüştür (Simpson ve Dicara, 1973) (19). Nitekim PMS tanılı hastalarda, premenstrüel evrede trombosit MAO aktivitesindeki artış yanı sıra dopamin-beta-hidroksilaz enzim aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Grant ve ark, 1968 ; Lamprecht ve ark, 1974). (19).

Premenstrüel evrede idrar adrenalın düzeylerinin düşük, noradrenalin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Oysa noradrenalinin önemli bir metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir. Depresyondakine benzer şekilde, premenstrüel sendrom tanılı hastalarda da intravenöz tiraminin pressör etkilerine karşı duyarlılığın artmış olduğunun gösterilmesi; santral sinir sisteminde katekolamin aktivitesinin değiştiğini ve çoğunlukla da azalmış olduğunu göstermektedir (63).

Premenstrüel evrede, serotonin aktivitesiyle ilgili çeşitli parametrelerde de değişiklikler gözlenmektedir. Plazma triptofan (bir serotonin prekürsörü) düzeylerinin premenstrüel evrede yüksek; buna karşılık idrar 5-hidroksi indolasetik asit (5-HIAA) (serotoninin en önemli metaboliti) düzeylerinin, luteal evrenin ilk yarısında ve ortasında artmış olmasına karşın, geç luteal evrede düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu veriler, premenstrüel evrede serotoninerjik aktivitede azalma eğilimi bulunduğunu göstermektedir (63).

Premenstrüel evrede, kolinerjik aktivite ve duyarlılığın artmış olduğu öne sürülmüş olmakla birlikte henüz kanıtlanamamıştır (Rausch ve Janowsky, 1982) (41).

Katekolamin biyosentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olarak bilinen tirozin hidroksilaz aktivitesi, gonadektomiden sonra değişmektedir (Beattie, 1972; Kizer ve ark, 1974) (60). Östrojen sağaltımı, bu enzimin aktivitesini arttırırken; progesteron ise aktivitenin azalmasına neden olmaktadır (Beattie ve ark, 1972; Luine ve ark, 1972) (60).

Gonad hormonlarının, santral sinir sistemini etkilemeleri nedeniyle premenstrüel semptomların oluşumunda bu hormonların önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Menstrüel siklus sırasında, mizaç ve davranışla ilgili çeşitli nörotransmittör sistemlerinde değişiklikler oluşmaktadır. Bu nedenle gonad hormonları ile affektif durumları etkileyen santral monoamin transmittörleri arasında kompleks etkileşimler bulunmaktadır.

SAĞALTIMA YANIT

PMS tanılı kadınlardaki disforik semptomların prevalansının yüksek olmasına; menstrüel siklus boyunca MAO aktivitesi ve katekolamin düzeylerindeki değişikliklere karşın, premenstrüel sendrom sağaltımında antidepressiflerle yapılmış çift-kör, plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Belirgin premenstrüel affektif semptomlardan yakınan sınırlı sayıdaki kadında trisiklik antidepressifler veya MAO inhibitörlerinin sağladığı düzelmelerin, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (68). Etkilerinin geç başlaması nedeniyle trisiklik antidepressifler, premenstrüel sendrom tanılı hastalarda tüm siklus boyunca uygulanmaktadır.

Lityum

MHPG'nin, affektif bozukluk tanılı hastalarda biyolojik bir marker olduğu konusunda literatürde uzlaşma bulunmaktadır (Pickar ve ark, 1978) (63). Deleon-Jones ve arkadaşları (1982), premenstrüel sendrom tanılı bir kadında idrarla MHPG atılımının, menstrüel siklus sırasında sendromun gelişimine paralel olarak anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (66). Bu olgunun 2 aylık lityum uygulaması ile başarılı bir şekilde sağaltıldığı ve idrarla MHPG atılımının normal düzeylere döndüğü bildirilmiştir. Ancak bir başka çalışmada lityumun, premenstrüel davranışsal semptomları sağaltımında etkili olmadığı saptanmıştır (Steiner ve ark, 1980) (128).

Kontrollü çalışmalarda, lityumun premenstrüel semptomların sağaltımında etkili olduğu gösterilememiş olmakla birlikte; belirgin affektif labilite, irritabilite ve disforiden yakınan bir grup kadının (subsendromal affektif bozukluk tanılı) lityum karbonat sağaltımına yanıt vermesi olasıdır. 0.5-0.6 mEq/L'nin üzerindeki serum lityum düzeyleri gerekli olmadığı için, günde 600-900 mg dozda lityum karbonat, çoğu kez yeterli olacaktır. Lityumun uzun süreli kullanımdaki potansiyel

yan etkileri gözönünde bulundurulacak olursa; lityumun yalnız şiddetli distres ve işlevsel bozulmaya yol açan belirgin affektif semptomları olan hastalarda kullanılması kolayca anlaşılabilir.

Alprazolam

Alprazolam (bir triazolobenzodiazepin) hem anksiyolitik hem de antidepresif özellikleri olan bir ilaçtır (68). Premenstrüel semptomların sağaltımında, alprazolam kullanımını değerlendiren hiç bir kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak pilot bir çalışmada, alprazolam uygulaması sonucu premenstrüel affektif semptomların sağaltımında umut verici sonuçlar elde edilmiştir (103).

Antihipertansif ilaçlar

İrritabilite, emosyonel labilite, anksiyete, depresyon ve karın ağrısı gibi opiyat yoksunluğunda oluşan semptomlar, PMS'da da oluşmaktadır. Opiyat tutkunluğunda, lokus coeruleus'taki mü tipi reseptör alanlarında, noradrenalin down-regülasyonu oluşur. Opium tutkunu olan bir kişi, gereksindiği maddeyi elde edemediği takdirde down-regülasyon oluşmaz ve sempatik sistem noradrenalin baskınına uğrar. Bu ise, yoksunluk semptomlarına yol açmaktadır (56). Premenstrüel sendromun, sıklık bir opiyat yoksunluk fenomeni olabileceği öne sürülmüştür (Giannini ve ark, 1983; Halbreich ve Endicott, 1981) (53, 63).

Opioid yoksunluğunun sağaltımında yararlı olduğu saptanmış olan klonidin, bu nedenle premenstrüel sendrom sağaltımında da kullanılmıştır. Klonidin, PMS sağaltımında etkili olduğu ilk kez Nilsson ve arkadaşları (1985) tarafından öne sürülmüştür. Bu ilacın, aynı zamanda perimenapozal sıcak basmalarının sağaltımında da etkili olduğu kaydedilmelidir (68, 92).

Giannini ve arkadaşları, orta derecede veya şiddetli premenstrüel sendromdan yakınan 24 hastada, preluteal evrede beta-endorfin düzeylerinin azaldığını saptamışlardır. Daha sonra rastgele, çapraz, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya alınan bu 24 hastada klonidin, premenstrüel semptomların düzelmesinde plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (53).

Hücre dışı kalsiyumun, depolarizasyon sırasında hücre içersine girişine engel olan kalsiyum kanal blokerleri angina pectoris, hipertansiyon ve bazı aritmilerin sağaltımında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin, lityumla aynı derecede bir çok farmakolojik özelliklere sahip olması, affektif bozuklukların sağaltımındaki rollerine ilişkin pek çok spekülasyonun yapılmasına yol açmıştır.

Gerek olgu bildirimleri gerekse çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler; kalsiyum kanal blokerlerinin, antimanik özellikleri olduğunu düşündürmektedir (43, 51). Price ve Giannini (1986), premenstrüel sendromun,

hızlı sikluslu affektif bozukluğa benzediğini belirtmişler ve bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil'in, PMS sağaltımında yararlı olduğunu bildirmişlerdir (99).

Dekstroamfetamin

Aşırı uyku, letarji, aşırı yeme, konsantrasyon güçlüğü, kayıtsızlık gibi atipik depresyon semptomları ile karakterize disforik mizaç değişikliklerinden yakınan kadınların, intermittan dekstroamfetamin sağaltımına olumlu yanıt verdikleri saptanmıştır (68). PMS tanılı bireylerde, dekstroamfetamin sağaltımına ilişkin hiç bir klinik deneme yapılmamıştır. Ancak atipik depresyon olgularında amfetamin kullanımına ilişkin deneyimler, bu ilacın PMS'da da kullanımını desteklemektedir.

Uyku deprivasyonu

Total ve parsiyel uyku deprivasyonu, major depresyon tanılı hastaların önemli bir bölümünde semptomları geçici olarak düzeltir (Gillin, 1983). Ancak 1987 yılına kadar, PMS tanılı hastalarda total veya parsiyel uyku deprivasyonunun muhtemel antidepressif etkileri araştırılmamıştır. Perry ve Wehr (1987), PMS ile major depresyon arasındaki ilişkiyi aydınlatmak; prolaktinin, PMS patogenezindeki (uyku deprivasyonu, prolaktin düzeylerini önemli ölçüde azaltır) rolünü belirlemek ve uyku deprivasyonunun, PMS sağaltımında yararlı olup olmadığını araştırmak üzere PMS tanılı 10 hastada, bir gecelik total uyku deprivasyonuna yanıtları incelemişlerdir (98). Major depresyondaki uyku deprivasyonunun terapötik etkisi kısa sürelidir. Halbuki premenstrüel sendromdaki depressif ataklar kısa süreli olduğu için, bir veya bir kaç gecelik total veya parsiyel uyku deprivasyonu ile etkin bir şekilde sağaltılabilirler. Bu yazarlar, PMS tanılı 10 hastadan sekizinin (% 80), total uyku deprivasyonuna yanıt verdiklerini saptamışlardır.

Fototerapi

Affektif bozukluklu bazı hastalarda, uyku-uyanıklık siklusu ile ilgili sirkadiyen ritimlerde anormallik saptanması; premenstrüel sendromun affektif bozukluklarla ilişkili olabileceği şeklindeki iddialar nedeniyle, GLFDB tanılı olgularda da benzer sirkadiyen faz bozukluklarının oluşabileceği şeklinde bir hipotezin ortaya atılmasına yol açmıştır (96). Östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler, sirkadiyen ritimlerin sırasıyla öne kaymasına veya gecikmesine yol açabilir. Parry ve arkadaşları (1989) GLFDB tanılı altı hastada, bir hafta süreyle her gün, 2 saat süreyle akşamları parlak ışık kullanılarak yapılan fototerapi ile Hamilton Depresyon Envanteri ve Beck Depresyon Envanteri puanlarında anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlardır (96).

AMAÇ

Çeşitli yayınlarda, GLFDB ile psikiyatrik bozukluklar ve özellikle affektif bozukluklar (atipik depresyon) arasında bir ilişki bulunduğu öne sürülmüştür (36, 44, 59, 61). Hiperkortikolizm; deksametazon süpresyon testinde, oral yoldan verilen deksametazona karşılık serum kortizol düzeylerinin süprese olmaması (non-süpresyon) ve TRH stimülasyonuna karşı TSH ve prolaktin yanıtlarında düzleşme olması, depressif hastalarda sık gözlenen nöroendokrin anormalliklerdir (69, 107, 108, 117).

GLFDB'nun, bir depresyon ekivalanı olduğu (64), affektif bozukluklarla ve özellikle hipersomni ve hiperfaji gibi klinik semptomatolojisiyle atipik depresyonla ilişkili olduğu (61, 105) şeklindeki yayınlar nedeniyle; son zamanlarda GLFDB tanılı olgularda, endojen depresyonlu hastalarda yoğun olarak araştırılmış nöroendokrin testler kullanılarak GLFDB ile major depresyon arasındaki biyolojik ilişki (yapısal geçerlik kazandırmaya yönelik) araştırılmıştır. Dolayısıyla bu amaçla yapılan az sayıdaki çalışmalarda, GLFDB tanılı olgularda deksametazon süpresyon testi (63) sirkadiyen kortizol sekresyon profili (89) ile TRH stimülasyonuna TSH ve prolaktin yanıtları (63, 107) incelenmiştir. Son zamanlarda depresyon etiyojisine ilişkin nöroendokrin araştırmalarda, noradrenerjik sistem ve özellikle alfa-2-adrenerjik reseptör fonksiyon bozukluğu oldukça yoğun olarak incelenen bir alandır.

Bu çalışmada, amacımız DSM-III-R tanı ölçütlerine göre "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" tanısı alan bir grup hastada, İ.V. klonidine (bir alfa-2-reseptör agonisti) büyüme hormonu (GH) yanıtlarını araştırmak suretiyle, bu hastalarda alfa-2-adrenerjik reseptör işlevini dolaylı olarak incelemek; depresyon ekivalanı olduğu ve çeşitli depressif alt tipleri bulunduğu bildirilen bu sendromun, depresyonla biyolojik ilişkisini araştırmaktır.

Ayrıca GLFDB ile ilişkisi yönünden plazma prolaktin, progesteron, östradiol, FSH ve LH düzeyleri ile hastaların sosyo-demografik ve kişilik özelliklerinin de saptanması amaçlanmıştır.

Varsayımlar

1. Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu, bir depresyon ekivalanıdır. Dolayısıyla, major depresyon tanılı hastalarda saptanan, santral alfa-2-adrenerjik reseptör fonksiyon bozukluğu, GLFDB tanılı hastalarda da bulunur. Santral alfa-2-adrenerjik reseptörlerin subsansitif olması nedeniyle, bu hastalarda İ.V. klonidine GH yanıtları düzleşmiştir.
2. Bu bozukluk "tek değişken" teorisi ile açıklanamaz. Daha başka bir deyimle ifade edecek olursak, bu bozukluk ile, prolaktin, progesteron, östradiol, follikül stimulan hormon ve lüteinizan hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.
3. Bu hastalarda nevrotik kişilik yapısı ve sürekli anksiyete belirgindir. Böyle bir yapı zemininde sıklık olarak ortaya çıkan emosyonel gerginlik ve psikososyal işlevlerdeki yetersizlik, psikolojik uyumda bozulmaya yol açar.
4. Bu sendromun yaş, eğitim düzeyi, mesleki durum, menarş yaşı ve diğer menstrüel siklus özellikleri ile bir ilişkisi yoktur.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyali, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne müracaat eden ve "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" tanısı konulan 25 kadın ile bu tür bir bozukluğu bulunmayan, yaş olarak benzer 25 kontrol deneği olmak üzere toplam 50 kişiden oluşmaktadır.

1. HASTA SEÇİMİ

Denekler, 1.2.1989-20.11.1989 tarihleri arasında EÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne müracaat eden bireyler arasından seçilmiştir. Araştırmaya alınan deneklerde, literatüre (21, 32, 46, 116, 120, 127, 131) uygun olarak şu koşullar aranmıştır.

1. DSM-III-R'ye göre "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" ölçütlerini karşılaması.
2. Son menstrüasyondan önceki, en az altı siklus boyunca düzenli menstrüasyon görmesi ve tek bir siklusun uzunluğunun en az 28 gün sürmesi.
3. Halen hiç bir psikiyatrik bozukluğu bulunmaması.
4. Halen hiç bir jinekolojik hastalığının bulunmaması.
5. Prolaktin ve plasental laktojene benzerliği nedeniyle gebe ve laktasyondaki kadınlarda belirlenen GH düzeyleri yanlış bir şekilde olduğundan daha yüksek olarak saptandığı için, son 12 ay içerisinde gebelik ve laktasyonun söz konusu olmaması.
6. Menstrüasyondan önceki 7 gün boyunca şiddetli semptomların bulunması; bu semptomların, menstrüasyonun başlamasından sonra iki günden daha fazla sürmemesi ve daha sonra 7 günlük bir semptomsuz dönemin varlığı.
7. Son altı ay boyunca herhangi bir oral kontraseptif, hormonal ya da psikotrop (başta benzodiazepin ve trisiklik antidepressifler olmak üzere) ilaç, L-dopa ve glukokortikoid kullanıyor olmaması.
8. Hastalara, iki siklus boyunca (kontrol deneklerine bir siklus boyunca) Menstrüel Distres Ölçeği (Menstrual Distress Questionnaire) (MDQ) uygulamak suretiyle, klinik görüşmeler aracılığıyla konulan tanının, prospektif olarak da doğrulanması.

9. Birbirini izleyen en az altı menstrüel siklus boyunca; premenstrüel disforik semptomların bulunması.

10. Deneklerin, psikometrik testleri tamamlayabilmesi için, en azından ilköğretim mezunu olması.

Çalışma kapsamına alınan hastalara, menstrüel siklusun folliküler evresinde iki psikiyatrist tarafından yapılan, yaklaşık birer saatlik klinik görüşme sırasında, DSM-III-R ölçütlerine göre birbirlerinden bağımsız olarak tanı konulmuştur. Bu görüşmeler sırasında psikiyatrik, medikal ve jinekolojik öykülerine ilişkin veriler toplanmış ve sosyodemografik, menstrüel, seksüel ve medikal verilere dayanarak (Ek-III)'de görülen form doldurularak aşağıdaki incelemeler yaptırılmıştır.

Eritrosit, lökosit sayısı, hemoglobün, kan üre düzeyi, açlık kan glukozu, serum T3, T4 ve TSH düzeyleri ile rutin idrar incelemesi.

Ayrıca hastaların arteriyel tansiyonları değerlendirilmiş ve elektrokardiyografik incelemeleri yapılmıştır. Hastalara, menstrüel siklusun 26. günü (geç luteal evre) intravenöz klonidin infüzyonu uygulanacağı için; sistolik tansiyon arteriyel değeri 100 mmHg'nın altında olan ya da elektrokardiyografik incelemede, sinüzal bradikardi veya herhangi bir kardiyak aritmi bulunan bireyler çalışma kapsamına alınmamıştır.

2. PSİKOMETRİK YÖNTEMLER

Menstrüel siklusun folliküler evresinde yapılan klinik görüşme sırasında hastalara, kendilerine verilen Menstrüel Distres Envanteri'ni nasıl dolduracakları konusunda da ayrıntılı bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar iki siklus; kontrol denekleri ise bir siklus boyunca Menstrüel Distres Envanteri'ni doldurmuşlardır.

2.1. Menstrüel Distres Envanteri (Menstrual Distress Questionnaire) (Moos, 1969), menstrüel siklus sırasındaki semptomların tipini ve/veya şiddetini, bu semptomların menstrüasyona göre ortaya çıkış zamanlarını özgün bir şekilde değerlendirmektedir. Premenstrüel semptomların günlük prospektif değerlendirilmesinde, MAACL (Multiple Affect Adjective Check List) (Zuckerman ve Lubin, 1965) ile birlikte en yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir.

MDE'nde 47 item bulunmaktadır. Bu 47 iteme, faktör analizi uygulandığında başlıca sekiz semptom kümesi elde edilmektedir. Bunlar : ağrı, konsantrasyon, davranışsal değişiklik, otonomik reaksiyon, sıvı retansiyonu, negatif affekt, uyukluk ve kontrol alt ölçekleridir. MDE, daha sonra Moos tarafından 1977 yılında modifiye edilmiştir. 14 numaralı item (düzenlilik) envanterden çıkarılmış ve "cinsel istek" ile ilişkili yeni bir item envantere dahil edilmiştir. Envanterdeki

"yeme alışkanlıklarındaki değişiklik" ve "kilo durumu" ile ilişkili itemlerdeki puanlama sistemi, "cinsel istek" ile ilgili yeni iteme de aynen uygulanmıştır. 45 numaralı "cinsel istek" itemi; oldukça artmış (1), artmış (2), değişiklik yok (3), azalmış (4) ve oldukça azalmış (5) şeklinde puanlanmıştır. Modifiye MDE'deki puanlama sistemi de değiştirilmiştir. Daha önce her bir item, denek tarafından 1-6 arasında puanlanırken; modifiye MDE'de itemlere 0-5 arasında puanlar verilmektedir (Bkz. Ek-II).

Moos (1969), Gruba ve Rohrbaugh (1975) ile Rouse (1978) tarafından yapılan çalışmalarda, folliküler evrede ortalama total puanların sırasıyla 59, 67 ve 58 (normatif değerler) ve premenstrüel evredeki total puanların ortalamasının da sırasıyla 74, 86 ve 85 (normatif değerler) olduğu kaydedilmiştir. MDE için test-retest güvenilirlik katsayısının 0.83 ile 0.94 arasında değiştiği saptanmıştır (130). MDE, günümüzde en yaygın kullanılan self-raporlardan biridir (1, 32, 53, 60, 101, 104, 105, 110, 111, 115, 126, 127). Toplam 47 item bulunmasına karşın, hastalar tarafından hızla ve kolayca tamamlanabilmektedir.

2.2. Hastalar ve kontrol deneklerine, siklusun 9. günü Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) (MMPI) uygulanmıştır.

MMPI, geçerliği ampirik olarak saptanmış, 550 sorudan oluşan, günümüzde A.B.D.'de en çok kullanılan ve çeşitli Avrupa ülkelerinde de standardizasyonu yapılmış olan bir testtir. 1930 yılında bu testi geliştiren Hathaway ve Mc Kinley, soru gruplarını 10 temel alt testte gruplaştırmışlardır (Dahlstrom ve ark, 1972) (95).

Alt testler, psikiyatrik tanı sınıflarına göre ayrılmış ve sorular, normal bireylerle bazı psikiyatrik tanı grubuna giren hastaları birbirinden ayırdetme gücüne göre alt testlere bölünmüştür. MMPI'da yer alan klinik alt testler sırasıyla; (1) Hipokondriazis (Hs), (2) Depresyon (D), (3) Histeri (Hy), (4) Psikopatik Sapma (Pd), (5) Erkeklik-Dişilik (Mf), (6) Paranoya (Pa), (7) Psikastenî (Pt), (8) Şizofrenî (Sc), (9) Hipomani (Ma), (10) Sosyal İçedönüklük (Si)'tür.

Klinik alt testlere ek olarak, testin kullanılabilirliği hakkında bilgi veren üç geçerlik alt testi vardır. Bunlar : L,F ve K alt testleridir. Bu alt test puanları incelenerek yanıtların içtenliği ve doğruluğu hakkında yargıya varılır. Eğer bu üç testten herhangi birinde birey, belli bir puanın üstünde puan almışsa test geçersiz sayılır. Alt test F, belirtileri abartma ve kendini kötü gösterme eğilimini ölçer. Alt test K ise, bireyin savunucu tutumu ile ilgilidir. Bireyin zayıf yönlerini reddetme derecesini ölçer.

Alt test puanları, standart T puanlarına çevrildikten sonra her alt testten elde edilen puanlar bir çizgi ile birleştirilerek profil elde edilir. Yorumlar bu profilin dağılımı, eğilimi ve yüksekliği gözönünde bulundurularak yapılır. MMPI, 1965 yılında Cansever ve Gürkaynak tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir (24). Daha sonra

standardizasyon çalışması tamamlanmış ve profiller Türk normlarına göre yeniden düzenlenmiştir (Savaşır, I, 1981). Testin geçerlik çalışmaları da yapılmıştır (Erol, 1982) (95).

2.3. Tüm deneklere, menstrüel siklusun 9. günü Durumluk-Sürekli Bunaltı Ölçeği'nin (State-Trait Anxiety Inventory), Sürekli Bunaltı Ölçeği (SBÖ) Formu; siklusun 26. günü ise, aynı ölçeğin Durumluk Bunaltı Ölçeği (DBÖ) Formu uygulanmıştır.

Durumluk-Sürekli Bunaltı Ölçeği (DSBÖ), Speilberger ve arkadaşları tarafından 1970 yılında geliştirilmiştir. Bu ölçek, Necla Öner ve Ayhan Le Compte tarafından Türkçe'ye uyarlanmış; geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmıştır (94). Bu ölçek, kısa anlatımlardan oluşan bir kendini değerlendirme (self-evaluation) anketidir. Başlangıçta normal erişkinlerdeki bunaltıyı araştırmak için geliştirilen bu ölçeğin, sonraki denemelerde gençlere, ruhsal veya bedensel hastalığı olanlara da uygulanabileceği görülmüştür.

Toplam 40 maddeden oluşan ölçeğin 1-20. maddeleri durumluk, 21-40. maddeleri ise sürekli bunaltıya ilişkindir. Durumluk Bunaltı Ölçeği (DBÖ), bireyin "o anda" ve belirli bir koşulda kendini nasıl duyumsadığını belirtmesini; Sürekli Bunaltı Ölçeği (SBÖ) ise, bireyin kendini "genellikle" nasıl duyumsadığını belirtmesini gerektirir. DBÖ'nde anlatılan duygu ve davranışlar, bu tür yaşantıların şiddet derecesine göre (1) hiç, (2) biraz (3) çok ve (4) tamamıyla şıklarından biri işaretlenerek yanıtlanır. SBÖ'nde anlatılan duygu ve davranışlar ise, bu tür yaşantıların sıklık derecesine göre (1) hemen hiç bir zaman, (2) bazan, (3) çoğu zaman ve (4) hemen her zaman, şıklarından biri işaretlenerek yanıtlanır. Bu ölçek bireysel veya grup halinde uygulanabilir ve zaman sınırlaması yoktur. Bu ölçeğin kullanıldığı çalışmalarda, 33 puan kesme noktası olarak alınmaktadır (74).

2.4. Tüm deneklere, siklusun 26. günü Beck Depresyon Envanteri (BDE) uygulanmıştır. BDE, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş; depresyonu çok yüksek bir güvenilirlikle ölçen bir ölçektir.

Bu envanter, 21 depressif belirti ve tutumun değerlendirilmesini içerir. Denekler, bu tutum ve belirtilerin şiddetine göre itemlere; (0)'dan (3)'e kadar puan vermektedir. İtemler, depressif semptomlara bağlı olarak geliştirilmiştir. Bu semptom kategorileri : ruh durumu, başarısızlık duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma istekleri, ağlama nöbetleri, tedirginlik, sosyal geri çekilme, kararsızlık, kendi bedensel imajını çarpıtma, iş yapamama, uyku bozuklukları, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, somatizasyon ve cinsel istek kaybıdır (Beck, 1961) (95). Bu test, depresyonun şiddeti ile ilgili bilgi verir. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavilerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Türkçe'ye uyarlanmış; geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Tegin, 1980; Hisli, 1987) (73). Beck Depresyon Envanteri'nde, kesme noktası 17 puan olarak alınmaktadır (73).

3. ENDOKRİNOLOJİK YÖNTEMLER

Büyüme Hormonu (GH)

Menstrüel siklusun 26. günü tüm deneklere, E.Ü.T.F. Anestezyoloji ve Reanimasyon Kliniği Laboratuvarı'nda klonidin testi uygulanmıştır. Test günü (sabah aç karnına) saat 08.30'da deneklerin ön kol venine branül (No : 20) ile girilmiş ve kan örnekleri alma işlemi sırasında hastanın konforu açısından 500 cc. %0.9'luk NaCl yavaş bir şekilde intravenöz olarak verilmiştir. Saat 08.45'te, bazal GH düzeyi ölçümü için 5 ml; prolaktin, progesteron, FSH, LH ve östradiol düzeylerini belirlemek üzere 5 ml olmak üzere iki kan örneği alınmıştır. Aynı anda tüm deneklerin ilk arteriyel tansiyon ve nabız ölçümleri yapılarak izlem kartı'na kaydedilmiştir. Test süresince her 5 dakikada bir arteriyel tansiyon ve nabız ölçümleri yapılarak, izlem kartında işaretlenmiştir.

Saat 09.00'da, yani infüzyondan hemen önce, GH ölçümü için 5 ml kan örneği alındıktan sonra 10 ml NaCl ile dilüe edilmiş 150 mikrogram klonidin (Catapress) (Boehringer-Ingelheim-200 mikrogram/amp; 5 ampul içeren ambalajlarda) 10 dakika boyunca yavaş bir şekilde enjekte edilmiştir. İnfüzyonun başlamasını takiben, 15'er dakikalık intervaller halinde toplam altı kez GH ölçümü için 5'er ml'lik kan örneği alınmıştır (Checkley ve ark, 1981; Schittekatte ve ark, 1988; Uhde ve ark, 1986) (29, 114, 131).

Hem GH hem de diğer hormonların (östradiol, prolaktin, progesteron, FSH ve LH) değerlendirilmeleri EÜTF Endokrinoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

GH ölçümleri, çift antikor ¹²⁵I radyoimmünoassay (Diagnostic Products Corporation) yöntemiyle yapılmıştır. Bu yöntemin duyarlılığı 0,9 ng/ml'dir. Bu tekniğin intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları, sırasıyla % 5 ve % 7'dir. GH, negatif-feedback etkisiyle bizzat kendi salgılanmasını inhibe ettiği için; saat 08.45'te alınan kan örneğinde bazal GH düzeyi 3 ng/ml'den fazla olan denekler de çalışma kapsamına alınmamıştır (Checkley ve ark, 1981; Siever ve ark, 1983) (29, 118).

Östradiol ve Progesteron

Serum östradiol (E₂), progesteron ve prolaktin düzeyleri, solid faz ¹²⁵I-radyoimmünoassay yöntemiyle belirlenmiştir. Östradiol ölçümleri için bu tekniğin sensitivitesi 8 pg/ml; interassay varyasyon katsayısı % 4.2; intraassay varyasyon katsayısı ise % 4.0'tür. Progesteron düzeyleri ölçümü için bu tekniğin sensitivitesi 0.05 ng/ml (0.2 nmol/L) olup; interassay varyasyon katsayısı % 7.2; intraassay varyasyon katsayısı ise % 5.8'dir. Prolaktin düzeylerinin belirlenmesinde, bu tekniğin sensitivitesi 3.7 ng/ml'dir. İnteraassay varyasyon katsayısı % 4.3; interassay varyasyon katsayısı ise % 8.2 ng/ml'dir.

Folikül stimulan Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH)

Siklusun 26. günü, tüm deneklerden elde edilen kan örneklerinde LH (Luteinizan hormon) ve FSH (Folikül Stimulan Hormon) düzeylerinin ölçümünde çift-antikor ¹²⁵ I -radyoimmünoassay tekniği kullanılmıştır. LH düzeylerinin belirlenmesinde bu tekniğin sensitivitesi 2 mIU/ml olup; interassay varyasyon katsayısı % 6.2; intraassay varyasyon katsayısı ise % 2.2'dir. FSH düzeylerinin ölçümü için bu tekniğin duyarlılığı 1.2 mIU/ml'dir. İnterassay varyasyon katsayısı % 4.2; intrassay varyasyon katsayısı ise % 3.9'dur.

Hastalardan elde edilen verilere E.Ü. Bilgisayar Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde istatistiksel analiz uygulanmıştır.

BULGULAR

1. SOSYODEMOGRAFIK VERİLER

Çalışma grubu, 25'i hasta, 25'i kontrol deneği olmak üzere toplam 50 kişiden oluşmaktadır.

GLFDB tanılı 25 hastanın yaş ortalaması 29.24 (\pm -1.1)'tür. Hasta grubundaki en genç birey 19; en yaşlı birey ise 38 yaşındadır. Hasta grubundaki bireylerin % 12'si (% 48) 30 yaşından küçük, 13'ü ise (% 52) 30 yaşından büyüktür (Tablo 1).

Tablo 1. GLFDB tanılı hastalar ile kontrol deneklerinin sosyodemografik özellikleri.

Sosyodemografik Özellikler	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		DF	Khi-kare değeri	
	Denek Sayısı	Oran (%)	Denek Sayısı	Oran (%)			
Eğitim Düzeyi	İlkokul	9	36	4	16	2	4.34
	Ortaokul	8	32	6	24		
	Lise	8	32	15	60		
Mesleki Durum	Ev Hanımı	20	80	14	56	1	3.31
	Çalışan	5	20	11	44		
Yerleşim Alanı	Kentsel	20	80	25	100	1	5.56*
	Geçiş	5	20	-	-		
Medeni Durum	Evli	20	80	20	80		
	Evlenmemiş	5	20	5	20		

*(p < 0.05)

Tablodan görülebileceği gibi, hastaların 20'si (% 80) evli, 5'i ise (% 20) evlenmemiştir. Çalışma sırasında hasta ve kontrol deneklerinin benzer yaşta olması koşulu arandığından, kontrol grubunun medeni durum dağılım özellikleri de rastlantısal olarak hasta grubuna benzemiştir. Bu nedenle, hasta ve kontrol grubu arasında; medeni durumları yönünden farklılık bulunup bulunmadığını belirlemek üzere khi-kare testi uygulanamamıştır.

GLFDB tanımlı hastalar ile kontrol denekleri arasında eğitim düzeyi, mesleki durum ve yerleşim alanı, gibi sosyodemografik parametreler yönünden farklılık bulunup bulunmadığını anlamak için khi-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların 9'u (% 36) İlkokul, 8'i (% 32) ortaokul, 8'i (% 32) ise lise mezunudur. Kontrol deneklerinden 4'ünün (% 16) ilkokul, 6'sının (% 24) ortaokul, 15'inin ise (% 60) lise mezunu olduğu gözlemlenmiştir. Hasta ve kontrol denekleri arasında, eğitim düzeyi yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (df : 2; khi-kare : 4.34).

Her iki grup, mesleki durumları yönünden incelendiğinde; hastalardan 20'sinin (% 80) ev hanımı, 5'inin (% 20) ise çalışan (memur); kontrol deneklerinden 14'ünün (% 56) ev hanımı ve 11'inin (% 44) ise çalışan (memur) olduğu belirlenmiştir. Her iki grup arasında mesleki yönden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (df : 1; khi-kare : 3.31).

Hasta grubundaki bireylerin 5'i (% 20), yerleşim alanı yönünden "geçiş" konumunda iken; 20'si (% 80) kentsel yerleşimliydi. Buna karşılık, kontrol grubundaki 25 bireyin tümü de (% 100) kentsel kökenli idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yerleşim alanı yönünden anlamlı bir farklılık bulunmuştur (df : 1; khi-kare : 5.56).

2. BİYOLOJİK VERİLER

Ek-III'deki formdan yararlanarak, hastalar ve kontrol deneklerinden menstrüel siklusun uzunluğu, menstrüasyon süresi, menarş yaşı, doğum, küretaj ve abortus sayılarına ilişkin veriler elde edilmiştir.

Menarş yaşı, menstrüel siklusun uzunluğu ve menstrüasyon süresi yönünden, hasta grubu ile kontrol denekleri arasında farklılık bulunup bulunmadığını belirlemek üzere Student'in t testi uygulanmıştır.

Hasta grubundaki en küçük menarş yaşı 11; en büyük menarş yaşı ise 15'tir. Kontrol grubundaki deneklerde en küçük menarş yaşı 11; en büyük menarş yaşı ise 17'dir (Tablo 2). Hastalarda menarş yaşı ortalama 12.8 (\pm 0.17); kontrol deneklerinde ise ortalama 13.1 (\pm 0.23)'dir. Hastalar ile kontrol denekleri arasında, menarş yaşı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (t : - 0.97 ; df : 43.9). (Tablo 3).

Tablo 2. Hastalar ile kontrol deneklerinin menarş yaşı, menstrüel siklusun uzunluğu ve menstrüasyon süresi yönünden dağılımı.

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
		Denek Sayı.	Oran (%)	Denek Sayı.	Oran (%)
Siklus Süresi (gün)	28	3	12	10	40
	29	6	24	6	24
	30	12	48	9	36
	31	2	8	-	-
	32	2	8	-	-
Menarş Yaşı (Yıl)	11	1	4	1	4
	12	7	28	5	20
	13	13	52	13	52
	14	3	12	4	16
	15	1	4	1	4
	16	-	-	-	-
	17	-	-	1	4
Menstrüasyon Süresi (gün)	3	4	16	2	8
	4	2	8	10	40
	5	7	28	8	32
	6	6	24	3	12
	7	6	24	2	8

Menstrüel siklusun uzunluğu, hastaların 3'ünde (% 12) 28 gün; 6'sında (% 24) 29 gün; 12'sinde (% 48) 30 gün, 2'sinde (%8) 31 gün ve 2'sinde (%8) ise 32 gündür. Menstrüel siklusun uzunluğu yönünden kontrol denekleri gözden geçirildiğinde; menstrüel siklusun, kontrol deneklerinin 10'nunda (% 40) 28 gün, 6'sında (% 24) 29 gün ve 9'unda (% 36) ise 30 gün sürdüğü anlaşılmaktadır (Tablo 2). Menstrüel siklusun uzunluğu, hasta grubunda ortalama 29.7 gün (\pm 0.21); kontrol deneklerinde ise 28.9 gün (\pm 0.18)'dir. Hasta grubunda, menstrüel siklusun daha uzun olduğu görülmektedir. Nitekim t testinde, menstrüel siklusun uzunluğu yönünden, hastalar ile kontrol denekleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (t : 2.90; df : 46.7) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun; menstrüel siklusun uzunluğu, menstrüasyon süresi ve menarş yaşı yönünden karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		df	t
	m	ss	m	ss		
Menarş Yaşı	12.8	±0.17	13.1	± 0.23	43.9	- 0.97
Menstrüel Siklusun Uzunluğu	29.7	±0.21	28.9	± 0.18	46.7	2.90**
Menstrüasyon Süresi	5.3	±0.28	4.7	± 0.21	45.1	1.73

** (p<0.01)

Menstrüasyon süresi, 4 hastada (% 16) 3 gün; 2 hastada (% 8) 4 gün; 7 hastada (% 28) 5 gün; 6 hastada (% 24) 6 gün ve 6 hastada (% 24) ise 7 gün sürmektedir. Kontrol grubunda ise; menstrüasyon kanamasının 2 hastada (% 8) 3 gün; 10 hastada (% 40) 4 gün; 8 hastada (% 32) 5 gün; 3 hastada (% 12) 6 gün ve 2 hastada (% 8) ise 7 gün sürdüğü belirlenmiştir (Tablo 2).

Hastalarda, menstrüel kanama süresi ortalama 5.3 gün (± 0.28); kontrol deneklerinde ise ortalama 4.7 gün (± 0.21)'dir. Hastalarda, menstrüasyon süresinin; kontrol deneklerine göre daha uzun olduğu görülmekle birlikte; her iki grup arasında istatistik yönden anlamlı bir fark bulunmamaktadır (t : 1.73; df : 45.1) (Tablo 3).

Hasta ve kontrol grubunun, doğum ve küretaj sayısı yönünden dağılımı Tablo 4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol deneklerinin, doğum ve küretaj sayısı yönünden dağılımı.

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
		Denek Sayısı	Oran (%)	Denek Sayısı	Oran (%)
Doğum Sayısı	0	5	20	6	24
	1	5	20	5	20
	2	8	32	14	56
	3	5	20	-	-
	4	1	4	-	-
	5	1	4	-	-
Küretaj Sayısı	0	17	68	15	60
	1	3	12	6	24
	2	3	12	2	8
	3	-	-	-	-
	4	1	4	-	-
	5	1	4	1	4
	6	-	-	1	4

Hasta ve kontrol denekleri arasında, doğum sayısı, abortus ve küretaj sayısı yönünden farklılık bulunup bulunmadığını belirlemek üzere; Mann-Whitney'in U testi uygulanmıştır.

Doğum sayısı yönünden, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hasta grubundaki 24 bireyin (% 96) öyküsünde abortus saptanmamıştır. Yalnız bir hastanın (% 4), dört kez abortus yaptığı belirlenmiştir. Kontrol grubundaki 23 bireyin (% 92) öyküsünde abortus bulunmamaktadır. Bir denekte (% 4) bir kez; bir denekte de (% 4) üç kez abortus saptanmıştır. Hasta grubu ile kontrol denekleri arasında, abortus sayısı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastalar ile kontrol denekleri arasında, küretaj sayısı yönünden de anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

II-B. Menstrüel siklusun 26. günü, hem hastalar hem de kontrol deneklerinden alınan ikinci 5 ml'lik kan örneğinde prolaktin, östradiol, progesteron, follikül stimülan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeyleri ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grupları arasında, söz konusu hormonlar yönünden anlamlı bir farklılık bulunup bulunmadığını belirlemek üzere Student'in t testi uygulanmıştır.

B.1. Prolaktin düzeyleri, hastalarda ortalama 14.73 ng/ml (± 0.65); kontrol deneklerinde ise ortalama 12.91 ng/ml (± 0.61)'dir. Prolaktin düzeyleri yönünden, hastalar ve kontrol denekleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (t : 2.05; df : 47.8; p<0.05).

B.2. Östradiol düzeyleri, hastalarda ortalama 125.4 pg/ml (± 7.0); kontrol deneklerinde ise ortalama 118.5 pg/ml (± 2.8)'dir. Hastalarda, plazma östradiol düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında östradiol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (t : 0.91; df : 31.7).

Tablo 5. Hasta ve kontrol deneklerinin; serum prolaktin, östradiol, progesteron, follikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeyleri yönünden dağılımı.

Hormonlar	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		df	t
	m	ss	m	ss		
Prolaktin	14.73	± 0.65	12.91	± 0.61	47.8	2.05*
Östradiol	125.4	± 7.0	118.5	± 2.8	31.7	0.91
Progesteron	16.9	± 4.0	14.03	± 0.65	25.3	0.71
FSH	5.85	± 0.57	5.06	± 0.23	31.8	1.29
LH	10.38	± 0.67	9.84	± 0.37	37.2	0.71

* (p < 0.05)

B.3. Progesteron düzeyleri, hastalarda ortalama 16.9 ng/ml (± 4.0); kontrol deneklerinde ise ortalama 14.03 ng/ml (± 0.65) 'dir. Her iki grup arasında, progesteron düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (t : 0.71; df : 25.3).

B.4 FSH düzeyleri, hastalarda ortalama 5.85 mIU/ml (± 0.57); kontrol deneklerinde ortalama 5.06 mIU/ml (± 0.23)'dir. Hasta ve kontrol denekleri arasında, FSH düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (t : 1.29; df : 31.8).

B.5. LH düzeyleri, hasta grubunda ortalama 10.38 mIU/ml (± 0.67); kontrol deneklerinde ortalama 9.84 mIU/ml (± 0.37)'dir. LH düzeyleri yönünden, hasta ve kontrol denekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (t : 0.71; df : 37, 2).

Menstrüel siklusun uzunluğu yönünden, hastalar ile kontrol denekleri arasında anlamlı bir farklılık (menstrüel siklus, hastalarda kontrol deneklerine göre daha uzundur) bulunması; menstrüel kanama süresinin hastalarda, kontrol deneklerine göre daha uzun olması (hastalar ile kontrol denekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte), gözönünde bulundularak; hasta ve kontrol denekleri arasında bu iki parametre ile hormon verileri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı yönünden hasta kontrol denekleri karşılaştırılmıştır (Tablo 6.)

Tablo 6. Hastalarda menstrüel siklus uzunluğu ve menstrüasyon süresi ile östradiol, progesteron, FSH ve LH düzeyleri arasında ilişki

	Siklus Uzunluğu	Mens Süresi	Östradiol	Proges.	FSH
Mens süresi	- 0.146				
Östradiol	- 0.080	0.479*			
Progesteron	0.092	- 0.342	- 0.738**		
FSH	0.120	- 0.416*	- 0.712**	0.878**	
LH	- 0.335	0.237	0.220	- 0.440*	- 3.343

* (p <0.05)

** (p <0.01)

(r:0.396; p<0.05 için) (r:0.505; p<0.01 için)

Tablodan görülebileceği gibi, hasta grubunda; menstrüel siklusun uzunluğu ile östradiol, progesteron, FSH ve LH gibi hormonlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak menstrüel kanama süresi ile FSH arasında (r : - 0.416; p< 0.05) anlamlı bir negatif ilişki; yine menstrüel kanama süresi ile östradiol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki (r : 0.479; p < 0.05) bulunmaktadır.

Kontrol deneklerinde ise menstrüel siklus uzunluğu ve menstrüel kanama süresi ile östradiol, progesteron, FSH ve LH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol deneklerinde ise menstrüel kanama süresi ile östradiol, progesteron, FSH ve LH arasındaki ilişki

	Siklus Uzunluğu	Mens Süresi	Östradiol	Progesteron	FSH
Mens süresi	- 0.233				
Östradiol	0.319	- 0.161			
Progesteron	- 0.126	0.261	0.131		
FSH	- 0.155	0.198	- 0.175	0.261	
LH	- 0.017	- 0.111	- 0.389	- 0.030	- 0.363

(r : 0.396; p <0.05 için) (r : 0.505; p<0.01 için)

C. KLONİDİN TESTİ

Menstrüel siklusun 26. günü, uygulanan klonidin testi ile hem hastalarda hem de kontrol deneklerindeki ortalama, bazal ve maksimal GH düzeyleri belirlenmiş; delta-max değeri (maksimal GH düzeyi ile bazal GH düzeyi arasındaki farklılık) hesaplanmıştır. Daha sonra hasta ve kontrol deneklerinde, -15 (T₀), 0 (T₁), 15 (T₂), 30 (T₃), 45 (T₄), 60 (T₅), 75 (T₆) ve 90 (T₇) dakikalardaki ortalama GH düzeyleri ile delta-max değerleri, Student'in t testi ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. 'de, hasta ve kontrol deneklerinin -15, 0, 15, 30, 45, 60, 75 ve 90. dakikalardaki ortalama GH düzeyleri gösterilmiştir.

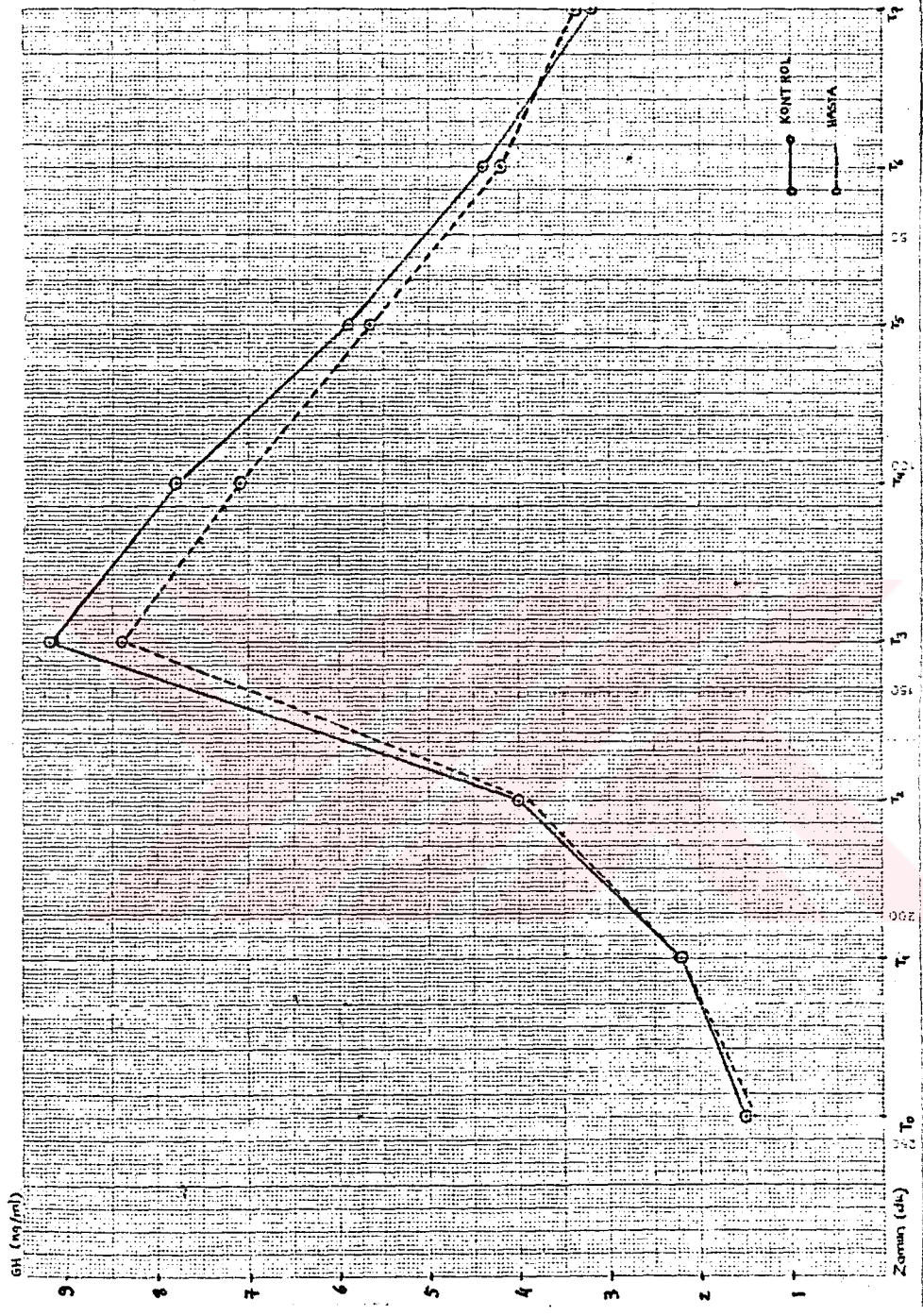
Tablo 8. Hasta ve kontrol ve kontrol deneklerinin -15, 0, 15, 30, 45, 60, 75 ve 90. dakikalardaki ortalama GH değerleri

Zaman	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	GH*	Stand.Sap	GH*	Stand. Sap.
- 15	1.444	± 0.092	1.506	± 0.104
0	2.254	± 0.105	2.278	± 0.091
15	3.937	± 0.216	4.033	± 0.179
30	8.472	± 0.577	9.295	± 0.275
45	7.133	± 0.511	7.814	± 0.220
60	5.730	± 0.423	5.977	± 0.258
75	4.263	± 0.291	4.439	± 0.243
90	3.404	± 0.208	3.294	± 0.172

*Ortalama GH düzeyi.

Hasta grubunda ortalama bazal (- 15. dakika) GH düzeyi 1.444 ng/ml (± 0.092); kontrol deneklerinde ise 1.506 ng/ml (± 0.104)'dir. Hastalar ile kontrol denekleri arasında, bazal GH düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (t : - 0.44; df : 47.3) (Tablo 9).

Şekil 6 ve Tablo 8'den görülebileceği gibi, GH düzeyleri; hem hastalarda hem de kontrol deneklerinde testin 30. dakikasında zirveye ulaşmaktadır. Ortalama maksimum GH düzeyi, hasta grubunda 8.48 ng/ml (± 0.58); kontrol deneklerinde ise 9.30 ng/ml (± 0.27)'dir. Hastalar ile kontrol denekleri arasında, ortalama maksimum GH düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 6.

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda, maksimum GH düzeyleri ile bazal GH düzeyleri arasındaki fark hesaplanarak, delta-max değerleri belirlenmiştir. Ortalama delta-max değeri, hastalarda 7.04 (\pm 0.54); kontrol deneklerinde ise 7.79 (\pm 0.26)'dur. Hastalar ile kontrol denekleri arasında, ortalama delta-max değerleri yönünden herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır (t: -1.25; df:34.3) (Tablo 9).

Tablo 9 : Hasta ve kontrol deneklerinde, ortalama bazal; ortalama maksimum ve ortalama delta-max değerleri.

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		t	df
	m	Stand. S	m	St. Sap		
Bazal GH	1.444	\pm 0.093	1.506	\pm 0.104	- 0.44	47.3
Maksimal GH	8.48	\pm 0.58	9.30	\pm 0.27	- 1.27	34.3
Delta-Max	7.04	\pm 0.54	7.79	\pm 0.26	- 1.25	34.3

Siklusun 26. günü, klonidin testi ile elde edilen GH değerlerine varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Varyans analizi tablosundan görülebileceği gibi, -15, 0, 15, 30, 45, 60, 75 ve 90 dakikalardaki GH yanıtları yönünden hastalar ile kontrol denekleri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (F (1, 7; 0.05): 3.84). Ayrıca grup X saat interaksyonu yönünden de, hasta ve kontrol denekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Başka bir deyimle, farklı saatlerde; hastalar ile kontrol deneklerinin ortalama GH düzeyleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (F (1, 7; 0.05) : 3.84).

Tablo 10 : Hasta ve kontrol deneklerinin GH düzeylerine ilişkin varyans analizi tablosu

	SD	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	Varyans Oranı	F
Grup	1	6.245	6.245	3.081	3.84
Saat	7	2265.196	323.599	159.652	2.64 ^{xx}
Grup X Saat	7	9.500	1.357	0.670	2.64
Rezidüel	384	778.333	2.027		

^x (F: 3.84, p:0.05) ^{xx} (F: 2.64, p:0.01)

İnfüzyondan önceki ve sonraki saatlerde, GH düzeylerinin; hasta ve kontrol deneklerinde bizzat ayrı ayrı gruplarda anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir (F: 2.64, p<0.01).

C.2. Ayrıca hasta ve kontrol grubundaki deneklerin, siklusun 26. günü uygulanan Beck Depresyon Envanteri'nden (BDE) aldıkları puanlar ile bazal, ortalama, maksimal GH düzeyleri ve delta max değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere korelasyon uygulanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11 : Hastaların BDE puanları ile bazal-ortalama-maksimal GH düzeyleri ve delta-max değerleri arasındaki ilişki

	Maksimum GH	Ortalama GH	Bazal GH	Delta Max
Ortalama GH	0.959 ^{xx}			
Bazal GH	0.440 ^x	0.552 ^{xx}		
Delta-Max	0.988 ^{xx}	0.925 ^{xx}	0.297	
BDE Puanı	-0.638 ^x	-0.708 ^x	-0.395	-0.611 ^x

^x (r: 0.396, P: 0.05) ^{xx} (r: 0.505, p: 0.01)

Tablo 11'ten izlenebileceği gibi, hastaların; menstrüel siklusun 26. günü uygulanan Beck Depresyon Envanteri (BDE)'nden aldıkları puanlar ile ortalama GH (r: -0.708), maksimum GH (r: -0.638) düzeyleri ve delta-max değeri (r: -0.611) arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmaktadır (p<0.01). Ancak Tablo 12'deki, kontrol deneklerine ilişkin korelasyon verileri incelendiğinde, siklusun 26. günü BDE'den alınan puanlar ile ortalama, bazal, maksimal GH düzeyleri ve delta-max değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenir.

Tablo 12 : Kontrol deneklerinin BDE puanları ile bazal, ortalama, maksimum GH düzeyleri ve delta-max değerleri arasındaki ilişki

	Maksimum GH	Ortalama GH	Bazal GH	Delta Max
Ortalama GH	0.852			
Bazal GH	0.341	0.336		
Delta-Max	0.925	0.770	-0.042	
BDE Puanı	-0.085	-0.212	-0.182	-0.017

^x (r: 0.396, P: 0.05) ^{xx} (r: 0.505, p: 0.01)

III. PSIKOMETRİK VERİLER

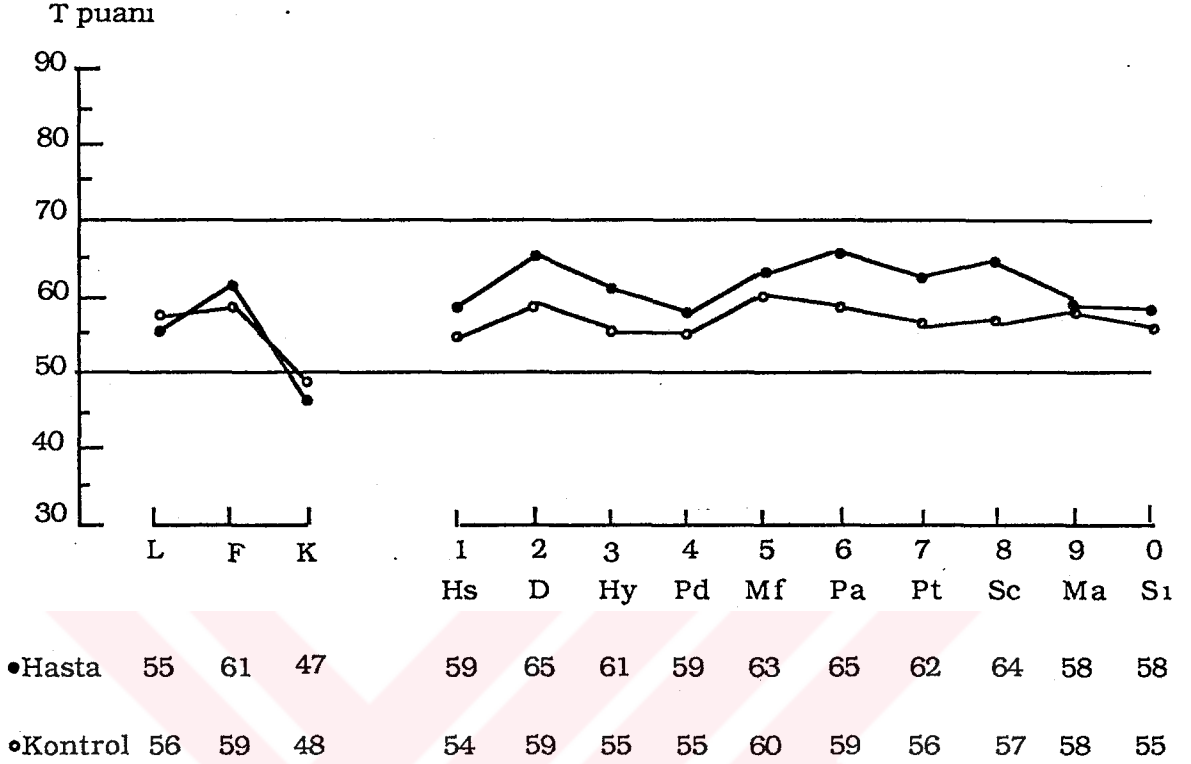
Hasta ve kontrol grubuna, siklusun 9. günü (folliküler evrede) MMPI kişilik envanteri uygulanmıştır. Her iki grubun, MMPI kişilik envanterinden elde ettikleri T puanı ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı Student'in t testi ile araştırılmıştır.

Tablo 13'de hastaların ve kontrol deneklerinin, MMPI testinin üç geçerlik alt testi ile 10 klinik alt testinden aldıkları T puanı ortalamaları sunulmuştur. Şekil 7'de ise, hasta ve kontrol grubunun, MMPI testinden elde ettikleri ortalama puanlara göre çizilen kişilik profillerini görmek mümkündür.

Tablo 13 : GLFDB tanılı hastalar ile kontrol deneklerinin, MMPI'nin alt ölçeklerinden aldıkları T puanı ortalamaları

Alt Ölçek	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		DF	t
	m	St. S.	m	St. S.		
L	55.12	± 1.1	55.64	± 1.4	45.3	0.27
F	61.36	± 1.7	59.08	± 1.6	47.5	0.97
K	46.52	± 1.3	47.88	± 1.6	46.1	-0.68
Hs	58.5	± 2.5	54.08	± 1.0	32.3	1.64
D	64.5	± 2.4	59.08	± 1.7	43.0	1.85
Hy	61.2	± 2.2	54.84	± 1.2	36.8	2.57x
Pd	59.0	± 2.9	55.00	± 1.6	36.5	1.19
Mf	62.72	± 1.8	60.28	± 0.98	36.7	1.18
Pa	65.2	± 2.4	59.44	± 1.4	38.5	2.10x
Pt	62.1	± 3.2	55.96	± 1.3	31.5	1.79
Sc	64.2	± 3.3	57.32	± 1.5	33.9	1.91
Ma	57.9	± 2.5	57.92	± 1.8	44.4	0.00
Si	58.00	± 1.8	55.32	± 1.7	48.4	1.08

* (p < 0.05)



Şekil 7

Tablo 13 ve Şekil 7 de görüldüğü gibi, hastaların T puanı ortalamaları, üç geçerlik alt testi (L, F ve K) ve Ma (Mani) klinik alt testi dışında kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir. Ancak "t" testi uygulandığında, klinik alt testlerden yalnızca ikisinin [histeri (Hy) ve Paranoya (Pa)] GLFDB tanılı hastalarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir biçimde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

3. I. Hasta ve kontrol grubuna, siklusun 9. günü (folliküler evre) MMPI testi yanı sıra, Sürekli-Durumluk Anksiyete Envanteri (SDBE)'nin Sürekli Bunaltı Envanteri Formu uygulanarak genel anksiyete düzeyi açısından iki grup arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Tablo 14'de görüldüğü gibi, hasta grubunun sürekli Bunaltı Ölçeği'nden (SBÖ) aldığı ortalama puan ($m: 24.36; \pm 0.95$), kontrol grubunununkinden ($m: 18.24; \pm 0.50$) anlamlı bir biçimde yüksektir ($p < 0.01$).

Tablo 14 : Hastalar ve kontrol deneklerinin, siklusun 9. günü Sürekli Bunaltı Ölçeği'nden aldıkları ortalama puanlar

Alt	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		DF	t
	m	St. S.	m	St. S.		
SBÖ Puanı	24.36	± 0.95	18.24	± 0.50	36.2	5.69 ^{xx}

^{xx} (p< 0.01)

II. Siklusun luteal evresinde ise, Sürekli-Durumluk Bunaltı Ölçeği'nin (SDBÖ) Durumluluk Formu ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) uygulanarak, premenstrüel stres altında anksiyete düzeyi ve depressif mizaç açısından gruplar arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Tablo 15'den görülebileceği gibi, hasta grubunun durumluk bunaltı puanı ortalaması (m:29.96; ± 1.1), kontrol grubunun puanından (m:19.04; ± 0.62) anlamlı bir biçimde yüksektir (p<0.01).

Tablo 15 : Hastalar ve kontrol deneklerinin, siklusun 26. günü Durumluk Bunaltı Ölçeği'nden aldıkları ortalama puanlar

Alt	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		DF	t
	m	St. S.	m	St. S.		
DBÖ Puanı	29.96	± 1.1	19.04	± 0.62	38.9	8.91 ^{xx}

^{xx} (p< 0.01)

Menstrüel siklusun 26. günü (luteal evre), hasta grubunun Beck Depresyon Envanteri'nden (BDE) aldıkları ortalama puan 17.24 (± 0.84); kontrol grubunun ortalama puanından (8.08; ± 0.56) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01).

Tablo 16 : Siklusun 26. günü uygulanan BDE'den hasta ve kontrol deneklerinin aldıkları ortalama puanlar

Alt	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		DF	t
	m	St. S.	m	St. S.		
BDE Puanı	17.24	± 0.84	8.08	± 0.56	41.7	9.11 ^{xx}

^{xx} (p< 0.01)

Çalışma grubumuz, Sürekli ve Durumluk Bunaltı Envanterlerinde yüksek bunaltı düzeyini belirleyen 33 kesme puanına göre alt gruplara ayrılarak, khi kare testi uygulanmıştır. Sonuç olarak; folliküler evrede, Sürekli Bunaltı Envanteri'nden 33 ve üstünde puan alan hiç bir hasta ve kontrol deneğinin bulunmadığı görülmüştür. Buna karşılık, luteal evrede hastaların %40'ı, (10 hasta), 33 ve üstünde puan almışlardır. Yine luteal evrede, kontrol grubunda 33'ün üstünde puan alan hiç bir deneğin olmaması anlamlı bulunmuştur (df: 1; khi-kare: 12.5).

Tablo 17 : Hasta ve kontrol deneklerinin, Sürekli Bunaltı Ölçeğinin (SBÖ) aldıkları puanlara göre (33 kesme noktası kullanılarak) dağılımı

	SBÖ Envanteri Puanı				Toplam Denek Sayısı
	< 33	%	≥ 33	%	
Hasta Gru.	15	60	10	40	25
Kontrol Gru.	25	100	--	--	25

Hasta ve kontrol grupları, folliküler ve luteal evre arasında bunaltı düzeyinde görülen yükselme açısından da karşılaştırılmıştır. Hastaların, siklusun luteal evresinde Durumluk Bunaltı Ölçeği'nden aldıkları ortalama puan (29.96; \pm 1.1), folliküler evrede Sürekli Bunaltı Ölçeği'nden aldıkları ortalama puandan (24.36; \pm 0.95) anlamlı şekilde yüksektir (t: 5.1, $p < 0.01$). Kontrol grubundaki deneklerin, luteal evrede Durumluk Bunaltı Ölçeği'nden (DBÖ) aldıkları ortalama puan (19.04; \pm 0.62) ile folliküler evrede Sürekli Bunaltı Ölçeği'nden (SBÖ) aldıkları ortalama puan (18.24; \pm 0.50) arasındaki fark, anlamlı olmayacak kadar küçüktür (t: 1.27) (Tablo 19).

Tablo 18 : Hasta ve kontrol grubunda, siklusun folliküler ve luteal evresinde Durumluk-Sürekli Bunaltı Ölçeği puanları arasındaki fark

	Durumluk ve Sürekli Bunaltı Ölçeği Puan Farkları Ort.	St. S	T
Hastalar	5.60	\pm 1.09	5.16 ^{xx}
Kontrol G	0.80	\pm 0.63	1.27

^{xx} ($p < 0.01$)

Hasta ve kontrol grubu, Beck Depresyon Envanteri'nde klinik depresyonu belirleyen 17 puanın altında ve üstünde puan alanlar üzere alt gruplara ayrılmış ve khi-kare testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 19). Luteal evrede; hastaların %48'i (12 hasta) 17 ve üstünde puan alırken, kontrol grubunda 17'nin üstünde puan alan hiç bir denegın bulunmaması yine anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo 19 : Hasta ve kontrol deneklerinin, Beck Depresyon Envanteri puanlarına göre (17 puanlık kesme noktası kullanılarak) dağılımı

	Beck Depresyon Envanteri Puanları			
	≥ 17	%	< 17	%
Hasta Grubu	12	48	13	52
Kontrol Grubu	--	--	25	100

III. Hastalar ve kontrol deneklerinin, siklusun 9. ve 26. günü, Menstrüel Distres Envanteri'nden (MDE) aldıkları ortalama toplam puanları hesaplanmıştır. Tablo 20'de hastalar ve kontrol deneklerin, siklusun 9. ve 26 günü menstrüel Distres Envanteri'nden (MDE) aldıkları toplam puanlarının ortalaması gösterilmiştir.

Tablo 20 : Hastalar ve kontrol deneklerinin siklusun 9. ve 26. günü MDE'den aldıkları toplam puanların ortalaması.

MDE Puanı	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	m	St. s	m	St. s
26. gün	101.68	\mp 2.52	44.56	\mp 1.52
9. gün	39.92	\mp 1.21	36.76	\mp 1.31

Hastalar ve kontrol deneklerinin, siklusun 9. ve 26. günü MDE'den aldıkları ortalama puanlar arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığını belirlemek üzere, student "t" testi uygulanmıştır. Menstrüel siklusun 9. günü, hastaların MDE'den aldıkları ortalama puan 0.849 (\mp 0.026) kontrol deneklerinin ortalama puanı ise 0.782 (\mp 0.028)'dir. Siklusun 9. günü, envanterden aldıkları ortalama puan açısından hastalar ile kontrol denekleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($t: 1.77$, $df: 47.6$).

Siklusun 26. günü hastaların MDE'den aldıkları ortalama puan [2.163; \pm 0.054], kontrol deneklerinin ortalama puanından [0.948; \pm 0.032] oldukça yüksektir. Nitekim uygulanan t testi sonucu siklusun 26. günü envanterden aldıkları ortalama puan yönünden hasta ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (t:19.43; df: 39.4, p<0.01).

Hastaların, siklusun 26. günü MDE'den aldıkları toplam puan ile itemler arasındaki ilişkiyi belirlemek için stepwise regresyon analizi uygulanmıştır. Bu analiz sonucunda aradaki ilişkiyi yansıtan aşağıdaki regresyon denklemi bulunmuştur.

$$\begin{aligned} \text{CTP: } & 0.821 + 0.0817 C_{32} + 0.144 C_{33} + 0.0821 \\ & C_{11} + 0.0617 C_{45} + 0.0541 C_8 + 0.0545 \\ & C_{16} - 0.0810 C_{30} + 0.0488 C_3 + \\ & 0.0483 C_{15} - 0.0508 C_{39} + 0.0758 \\ & C_{23} - 0.0671 C_{25} + 0.0300 C_{36} + \\ & 0.0250 C_{21} - 0.0197 C_5 + 0.0226 C_{29} \end{aligned}$$

İlgili varyans analiz tablosu verilmiştir. Toplam puanları en çok etkileyen itemleri belirlemek üzere yukarıdaki denklemin kullanılmasıyla elde edilmiş varyans analiz tablosu Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21 : Hastaların, siklusun 26. günü MDE'den aldıkları toplam puanları en çok etkileyen itemleri belirlemek üzere uygulanan varyans analiz tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F
Regresyon	16	1.72260	0.10766	448.58 ^{xx}
Hata	8	0.00191	0.00024	
Toplam	24	1.72451		

$$\%R^2 = 99.9\%$$

$$F(16,8) = 2,59 \quad P = 0.05$$

$$= 3,89 \quad P = 0.01$$

Yukarıdaki tablodan da izlenebileceği gibi, ortalama envanter puanları ile yukarıda belirtilen 16 item arasında istatistiksel olarak regresyon denkleminde belirtildiği gibi, bir ilişki bulunmaktadır (P < 0.01).

Tablo 22 : Hastaların, siklusun 26. günü MDE'den aldıkları ortalama toplam puanı en fazla etkileyen itemler

MDE item No :	t değeri
32. Şişlik (ör. karın, göğüs, bileklerde)	20,84
33. Kaza yapma (ör. parmak kesme, kap-kacak kırma)	17.20
11. Boğuluyormuş gibi olma	19.52
45. İştah	18.76
8. Baş ağrısı	9.69
16. Heyecan	11.31
30. Kulak çınlaması veya uğultu	13.04
3. Okul ya da iş gücünüzün her zamankinden daha kötü olması	- 14.96
15. Baş dönmesi ve baygınlık	15.89
39. Verimlilikte azalma	12.23
23. Yorgunluk	- 8.66
25. Huzursuzluk	11.89
36. Mizaç dalgalanmaları (iyi ya da kötü olma)	- 9.10
21. Soğuk terleme	4.95
5. Unutkanlık	5.74
29. Kedinin iyi hissetme	- 3.83

^{xx} (p < 0.01) Yukarıdaki tüm itemler için (p < 0.01) düzeyinde anlamlı ilişki saptanmıştır.

TARTIŞMA

GLFDB tanılı olgularda İ.V. klonidin stimülasyonuna GH yanıtlarını araştırdığımız çalışmamızda, hastalar ile kontrol denekleri arasında, sosyo-demografik özellikler yönünden anlamlı bir farklılık saptamadık. Bulgularımız, Woods (1982), Hallman (1985) ve Hammarback'ın bulguları (1989) ile uyuşmaktadır (66, 68, 137). Ancak, psikometrik testleri tamamlayabilmeleri için çalışma kapsamına alınan olguların en azından ilkokul mezunu olmaları gerekiyordu. Ayrıca, kontrol denekleri, GLFDB'u olmayan ve hastalar ile yaş olarak benzer bireyler arasından seçilmiştir. Bu iki faktör, sosyo-demografik özelliklere ilişkin verileri etkilemiş olabilir.

GLFDB, fertil yaşam boyunca her yaşta ortaya çıkabilir. Ancak en sık 25-31 yaş grubunda görülmektedir (68, 137) 17-24 yaş grubundaki bireyler, bu sendroma ilişkin semptomları ayırtedemedikleri için GLFDB'nun insidansı bu yaş grubunda düşük bulunmaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşı 29.2 (± 1.1)'dir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte bireylerin, kendi bedensel işlevlerine karşı uyanıklık ve bilgilerinin artışı, insidansı arttırmaktadır. Hasta grubumuzun ortalama yaşına ilişkin bulgumuz, literatürdeki diğer çalışmalar ile uyuşmaktadır (5, 66, 68, 137).

Çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol denekleri arasında eğitim düzeyi medeni ve meslek durumu yönünden anlamlı bir farklılık saptamadık. Ancak Tablo. 1 gözden geçirilecek olursa, hasta grubundaki olgulardan ancak 8'inin (% 32) lise mezunu olduğu görülebilir. Buna karşılık, kontrol deneklerinden yalnız 15'inin (% 60) lise mezunu olduğunu saptadık. Yine hastalarımızdan 20 kişinin (% 80) ve kontrol deneklerinden 14'ünün (% 56) ev hanımı olduğunu belirledik. Özetle, hasta grubumuzdaki olguların büyük bir bölümü eğitim düzeyi daha düşük ve ev hanımlarının oluşturduğu bir gruptur. Nitekim, GLFDB'u eğitim düzeyi düşük ve klâsik kadın rolünü benimsemiş bireyler arasında hem daha sık görülmekte hem de daha şiddetli seyretmektedir.

GLFDB (Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu) tanılı hastaların MMPI testi ile elde edilen kişilik profilleri, kontrol grubunun kişilik profili ile karşılaştırıldığında Hy (Histeri) ve Pa (Paranoya) alt testlerinin hasta grubunda anlamlı bir biçimde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, dört klinik alt testin T puanı ortalamalarının 60'ın üzerinde oluşu dikkati çekmiştir. Bu alt testler; D (Depresyon), Mf (Maskülinite-Feminite), Pt (Psikastenî) ve Sc (Şizofrenî) alt ölçekleridir. Buna karşılık normal grupta hiç bir klinik alt testin T puanı 60'ın üzerine çıkmamıştır. Hasta grubunda klinik alt testlerin yükselmesi, emosyonel gerginlik ve psikososyal işlevlerdeki yetersizlik sonucu psikolojik uyumda bozulma oluştuğunu göstermektedir. Hy (Histeri) alt testinin anlamlı şekilde yükselmesi ise, hasta grubundaki kadınların ruhsal açıdan immatür kişiler olduklarını, çevrelerindeki insanlardan sürekli sevgi,

onay ve ilgi beklemediklerini düşündürmüştür. Bu grupta, aradıkları sevgi ve desteği bulamadıklarında insanlara karşı yoğun öfke ve kızgınlık duyan; ancak bu duyguları inkâr ettikleri ya da bastırdıkları için doğrudan ifade edemeyen kişilerin çoğunlukta olduğu söylenebilir. Bastırılmış duyguların varlığı, Pa (Paranoya) klinik alt testindeki yükselme ile de desteklenmiştir. Bu alt testin yükselmesi, aynı zamanda çok duyarlı, başkalarının tepkilerine karşı aşırı hassas, kolayca kırılıp zedelenen bir kişilik yapısını akla getirmiştir. Bu aşırı duyarlılığın, zaman zaman kuşkuculuk derecesine vararak projeksiyonlara ve başkalarını suçlayıcı tutumlara neden olması mümkündür (Graham, 1982) (57)

GLFDB'dan yakınan olguların kişilik yapıları ile psikolojik özelliklerini araştıran çalışmalarda, bu bireylerin sıklıkla nevrotik bir kişilik yapısına sahip olduğu gözlenmiştir (39, 64, 65, 79, 100). Araştırma bulgularımız, bu çalışmalardaki verileri destekler niteliktedir. Çalışma verilerimiz, özellikle Keye ve arkadaşlarının (1986) araştırma verileri ile ileri derecede benzeşmektedir. Yazarlar da, bu kişilere özgü bağımlılık-bağımsızlık çatışmasına, ilgi ve destek gereksinimine, bastırılmış hostiliteye, öfke ve dürtü denetimine ilişkin sorunlara ve kuşkucu tutumlara dikkati çekmişlerdir (79).

Çalışmamızda, folliküler evrede değerlendirilen sürekli anksiyete düzeyi ile luteal evrede ölçülen durumluk anksiyete düzeyinin; hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu gördük ($p<0.01$). Ayrıca hasta grubunda luteal evrede anksiyete düzeyinin anlamlı bir şekilde yükselmesi dikkatimizi çekmiştir ($p<0.01$). Bu sonuçlar bize, GLFDB tanılı hastaların normal kadınlara kıyasla sürekli daha anksiyöz olduklarını; premenstrüel evrede ise anksiyetelerinin daha da arttığını düşündürmüştür.

Çalışma grubumuzun anksiyete düzeylerine ilişkin bulgularımız, GLFDB tanılı olgularda anksiyete düzeylerinin yüksek olduğunu belirten çalışmalarla (52, 66, 72, 134) uyuşmaktadır. Şiddetli premenstrüel sendromdan yakınan kadınlarda, hafif veya orta derecede şiddetli semptom gösteren kadınlara göre daha yüksek düzeyde "sürekli" anksiyete bulunduğu belirtilmiştir (52). Gloub (1976), premenstrüel evrede durumluluk anksiyetenin arttığını saptamış; Awaritife (1978) ise durumluluk anksiyetenin şiddetinin, kısmen sürekli anksiyeteye bağlı olduğunu kaydetmiştir (52). Watts ve arkadaşları (1980), GLFDB tanılı 25 hasta üzerinde Durumluluk-Sürekli Bunaltı Ölçeği uygulayarak yaptıkları çalışmada, kontrol grubundaki olgulara göre önemli derecede yüksek "sürekli" anksiyete bulunduğunu belirlemişlerdir (134).

GLFDB tanılı olgulardaki sürekli anksiyeteyi değerlendirmek için yalnızca standart psikolojik testlerden değil, aynı zamanda nöroendokrin araştırmalardan da yararlanmışlardır. Giannini ve arkadaşları (1985), şiddetli GLFDB'dan yakınan olguların % 75'inde sürekli anksiyete bulunduğunu ve bu bireylerde psödokolines-teraz düzeylerinin yükselmiş olduğunu belirlemişlerdir (52). Yazarlar, yükselmiş

psödokolinesteraz düzeylerinin, premenstrüel sendromda sürekli anksiyetenin yüksekliğini gösterdiğini ve bu verinin, söz konusu duruma sürekli-bağımlı bir biyokimyasal bozukluğun neden olduğu hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir.

Yine premenstrüel evrede; hasta grubundaki bireylerin, kontrol grubundaki kadınlara kıyasla daha depressif olduklarını bulduk ($p < 0.01$). Ayrıca hasta grubundaki kadınların yaklaşık yarısının (% 48), klinik düzeyde kabul edilen depressif belirtiler gösterdiğini saptadık. Daha önce de Morse ve arkadaşları (1988), GLFDB tanılı bir grup hasta ile klinik dışı bir örnekleme karşılaştırdıkları çalışmada; gruplar arasındaki en önemli farkın düşük benlik saygısı ve premenstrüel depresyon olduğunu belirtmişlerdir (87).

Literatür araştırmasında, gerek yöntemi gerekse varılan sonuçlar yönünden, en fazla benzeyen çalışma Mortola ve arkadaşlarının (1989) araştırmasıdır. Yazarlar, siklusun folliküler (5.-9. günler arasında) ve luteal (24.-27. günler arasında) evrelerinde Beck Depresyon Envanteri uygulamışlardır. GLFDB tanılı hastaların BDE puanlarının, bizzat kendilerinin folliküler evredeki BDE puanları ve kontrol deneklerinin siklusun her iki evresindeki BDE puanlarından daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (89).

Hasta grubunun, siklusun 26. günü MDE'den aldıkları toplam puanların ortalamasını en fazla etkileyen itemleri belirlemek üzere varyans analizi uyguladık. Analiz sonucu, toplam puanı en fazla etkileyen ilk beş itemi belirledik. Bunlar (sırasıyla) : 1) Şişlik (göğüsler, karın ve bileklerde), 2) sakarlık (parmak kesme, kap-kacak kırmak) 3) Boğuluyormuş gibi olma, 4) İştah değişiklikleri, ve 5) Baş ağrısı'dır.

GLFDB tanılı olguların en çok yakındıkları ve sağaltım yardımı aramalarına en sık neden olan semptomların mizaç değişiklikleri olduğu belirtilmektedir (4, 44, 49, 59, 61, 64, 105). Bulgularımız Freeman ve arkadaşları (1985) ile Schinfeld ve arkadaşlarının bulguları ile uyuşmamaktadır. Ancak Avrupa toplumlarında, depressif hastaların suç işlemiş olma ve günahkârlık duygularından yakınırken; ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde depressif hastalarda bunaltı ve somatik belirtilerin önde gelen bulgular olduğu belirtilmiştir (95). Dolayısıyla sosyo-kültürel farklılıklar, verilerimiz ile literatürdeki bulgular arasındaki farklılıkları açıklayabilir.

Menstrüel siklusun 26. günü hastalardan alınan kan örneklerinde prolaktin, östradiol, progesteron, lüteinizan hormon (LH) ve follikül stimülan hormon (FSH) düzeylerini ölçerek elde edilen verileri kontrol denekleri ile karşılaştırdık. Söz konusu hormonların plazma düzeylerinin, hem hastalarda hem de kontrol deneklerinde, geç luteal evre için belirlenmiş normal sınırlar içinde bulunduğunu saptadık.

Çalışmamızda, hastalardaki prolaktin düzeylerinin (14.73 ng/ml : ± 0.65), kontrol deneklerinden daha yüksek olmasına ve iki grup arasındaki farklılığın

istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmasına karşın; hem hastalardaki hem de kontrol deneklerindeki prolaktin düzeylerinin, geç luteal evre için belirlenmiş normal sınırlar içinde kaldığını gördük.

Elde ettiğimiz bulgular, premenstrüel sendrom tanılı olgularda luteal evrede prolaktin düzeylerinin yükselmiş olduğunu bildiren ilk çalışma sonuçlarını (45, 58, 85, 133) ve dolayısıyla hiperprolaktineminin, PMS'a yol açtığı hipotezini desteklememiştir. Prolaktin düzeylerine ilişkin bulgularımız GLFDB tanılı olgular ile kontrol denekleri arasında prolaktin düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildiren Backstrom-Aakvaag (1983), Shaughn ve arkadaşlarının (1982) bulguları ile uyumaktadır (10, 116).

Hasta grubumuzun ortalama östrojen (125.4 pg/ml; ± 7.0) ve progesteron (16.9 ng/ml; ± 4.0) düzeyleri; kontrol deneklerindeki östrojen ve progesteron düzeylerinden (sırasıyla 118.5 pg/ml, ± 2.8 ve 14.03 ng/ml; ± 0.65) daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Ayrıca her iki grup arasında FSH ve LH düzeyleri yönünden de herhangi bir farklılık belirlemedik.

Çalışmamızda, luteal evredeki progesteron eksikliğinin, PMS'a neden olduğunu bildiren ilk araştırmaları destekleyecek bulgular saptamadık. Verilerimiz, PMS tanılı olgularda geç luteal evrede progesteron düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğunu bildiren yayınları (10, 58, 60, 63) destekler niteliktedir. Yine daha önceki çalışmalarda, premenstrüel sendrom tanılı olgularda östradiol düzeylerinin ve östrojen/progesteron oranının yükseldiği (64, 90, 129) bildirilmiştir. GLFDB tanılı olgularımızda östradiol düzeylerinin, geç luteal evrede normal sınırlar içinde olduğu ve kontrol denekleri ile aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadığına ilişkin bulgularımız, bu çalışmaların sonuçlarından açıkça farklıdır. Ancak bu çalışmaların, belirsiz tanı ölçütleri ve retrospektif günlük değerlendirme ölçeklerine dayanarak küçük örnekleme grubu üzerinde yapıldıklarını belirtmek gerekir.

Ancak steroid hormonal sistemle ilişkisi aktifitesi arasındaki ilişkiye ait son zamanlarda yapılan hayvan ve laboratuvar çalışmalarında; "zaman" değişkeninin önemi belirtilmiş olduğu için, aynı gündeki ilişkilerden çok zamanla ortaya çıkan davranışsal ve hormonal değişiklik paternleri arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır (60). Gonad hormonlarının artan düzeyleri ile beyindeki düzenekler ve davranış üzerindeki etkinin ortaya çıkışı kesin bir şekilde belgelenmiş olmakla birlikte; gonadal hormonların düzeylerindeki azalma miktarı ve hızı arasındaki ilişki daha az araştırılmıştır. Hormonların, beyin ve hipofiz üzerindeki etkilerini araştıran hayvan çalışmalarında; HPA sisteminde hız duyarlı bir feedback sürecin bulunduğu kanıtlanmıştır (Dalman-Yates, 1969; Keller-Wood, 1984) (60). GLFDB dahil olmak üzere diğer biyolojik sistemlerin de benzer bir sürece bağlı olmaları akla yatkındır. Olası bir

destabilizan ve semptom provake eden bir süreç olarak, gonad hormonlarındaki belirgin ve hızlı bir azalmanın premenstrüel evreye sınırlı olmaması olasıdır. Aynı durum, post-partum dönemdeki depresyondan da sorumlu olabilir (60).

Söz konusu hormonların pulsatil bir sekresyon paternine sahip olmaları nedeniyle, bu hormonların sirkadiyen sekresyon profillerinin belirlenmesi; elbette ki tek bir kan örneğinde plazma düzeylerinin ölçümüne göre daha üstün bir yöntemdir. Fakat gerek zamansal ve maddi olanaksızlıklar gerekse etik nedenlerle söz konusu hormonların sirkadiyen sekresyon profillerini incelemek mümkün olmamıştır.

Halbreich ve arkadaşları (1986), GLFDB tanılı 17 olguda menstrüel siklus boyunca plazma östradiol ve progesteron düzeyleri ile mizaç ve davranıştaki değişikliklerin zaman içindeki ilişkilerini araştırmışlardır (60). Yazarlar, plazma progesteron düzeylerindeki azalma ile 4-7 gün sonraki klinik semptomatoloji arasında son derece anlamlı bir ilişki bulunduğunu; oysa östradiol düzeyleri ile premenstrüel değişiklikler arasında hiç bir ilişki olmadığını belirlemişlerdir. Buna karşılık Hammarback ve arkadaşları (1988) ise GLFDB tanılı olgularda östradiol, progesteron, FSH ve LH gibi hormonların sirkadiyen sekresyon profillerini incelemiş ve bu olgularda luteal evrede plazma östradiol ve progesteron düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (66). Görüldüğü gibi, davranışsal ve diğer psikolojik semptomlar ile aynı gündeki hormon düzeylerinin ilişkili olmadığı şeklindeki bildirimlere karşın; bu hormonların sirkadiyen sekresyon profillerini inceleyecek şekilde tasarlanmış araştırmalar (60, 66) da birbirleriyle çelişkili sonuçlar vermiştir. Ayrıca gerek Halbreich ve arkadaşlarının, gerekse Hammarback ve arkadaşlarının çalışmalarında, kontrol grubunun bulunmadığını belirtmek isteriz. Özetle, steroid hormonlar ile GLFDB arasındaki ilişki, bu hormonların beyin üzerindeki etkilerini kısmen yansıtır. Bu hormonların plazmadaki konsantrasyonlarının, beyindeki konsantrasyonları ile bağlantılı olması zorunlu değildir. Nitekim son hayvan çalışmaları ve postmortem araştırmalarda (Bixo ve ark, 1987) ovarian hormon üretiminin yüksek olduğu evrede, santral sinir sistemindeki östradiol ve progesteron konsantrasyonlarının da daha yüksek olduğu belirlenmiştir (66). Ayrıca bulgularımız, dolaşımdaki ovarian steroid hormon düzeylerinde belirgin farklılıklar olmamasına karşın; sıklık mizaç değişiklikleri yönünden kadınlar arasında belirgin farklılıklar bulunduğunu düşündürmektedir. Santral sinir sisteminin, dolaşımdaki ovarian steroid hormonlara duyarlılığı bireyler arasında oldukça değiştiği için; dolaşımdaki hormon değerlerinin ölçümü yalnızca kısmen değerli olabilir. Ancak hedef organın duyarlılığını ölçmek için henüz güvenilir bir yöntem geliştirilmemiş olduğunu belirtmek gerekir.

Çalışmamızda GLFDB tanılı olgularda; menstrüel siklusun 26. günü uygulanan klonidin testinde, GH yanıtlarında herhangi bir düzleşme saptamadık. İ.V. klonidin stimülasyonuna GH yanıtları yönünden hastalar ile kontrol denekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlemedik. Literatürü araştırdığımızda, şimdiye kadar GLFDB tanılı olgularda klonidin stimülasyonuna GH yanıtlarının incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Premenstrüel sendromun, DSM-III-R'de "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" olarak kesin tanı ölçütleriyle kısa bir süre önce tanımlanmış olması nedeniyle; kesin tanı ölçütleri ve prospektif değerlendirme ölçeklerine dayalı, daha sağlıklı ve uygun hasta örnekleme yöntemlerinin kullanıldığı psikobiyolojik araştırmaların sayısı oldukça azdır. Literatürde, GLFDB tanılı olgularda HPA ekseninin; DST kullanılarak araştırıldığı üç çalışma (69, 89, 105); HPT ekseninin, TRH stimülasyonuna TSH ve prolaktin yanıtları kullanılarak incelendiği üç araştırma (25, 63, 122) bulunmaktadır.

Bulgularımız, GLFDB tanılı olgularda GH salgılanmasından sorumlu alfa-2-adrenerjik reseptörlerin subsensitif olmadığını düşündürmektedir. Bu ise, primer affektif bozukluk tanılı hastalardaki bulgularla çelişmektedir. Ancak çalışmamızda, yalnızca depresyondan sorumlu olduğu öne sürülen alfa-2-adrenerjik reseptör işlevini (klonidin ile stimüle etmek suretiyle) dolaylı olarak araştırdık. Ancak depressif hastalarda araştırılan farklı biyolojik marker'ların, farklı santral reseptör sensitivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmelidir. Ansseau ve arkadaşları (1988), apomorfin stimülasyonuna GH yanıtını araştırdıkları çalışmalarında, primer depresyonda dopaminerjik hiposansitivite bulunduğunu bildirmişlerdir (7). Ayrıca depressif hastaların uyku-uyanıklık siklusunda da değişiklik olmakta ve ve REM latensi kısalmaktadır. Oysa klonidin testi, noradrenerjik reseptörlerle (Matussek, 1980); apomorfin testi, dopaminerjik reseptörlerle (Meltzer ve ark, 1981) ve REM latensi ise, kolinerjik reseptörlerle ilişkilidir (7).

Araştırmacılar, premenstrüel depresyonun farklı türlerini tanımlamışlar; bu türlerin klinik ve biyolojik özellikleri yanı sıra sağaltıma yanıtlarını da araştırmışlardır (33, 59, 61, 62, 104, 112) Abraham premenstrüel sendromu; A, B, C ve D formu olmak üzere dört alt tipe ayırmakta; bu farklı tiplerin, fizyopatolojilerinin de farklı olduğunu belirtmektedir (136). Günümüzde ise, daha ileri giden ve "premenstrüel sendromlar" dan sözeden araştırmacılar da bulunmaktadır (Blumenthal, 1988) (18). Dolayısıyla GLFDB'daki depressif semptomatolojiden, noradrenerjik sistem dışındaki bir başka nörotransmitter sistemi de sorumlu olabilir. Nitekim Mortola ve arkadaşları (1989), major depresyon tanılı olgulardaki kortizol salınımı pulse'larının amplitüd ve süresinin GLFDB tanılı olgularınkinden daha yüksek olduğunu saptamışlar ve dolayısıyla her iki antitedeki farklılığın, nöroendokrin işlev bozukluklarındaki farklılıklara bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Araştırmalar, depressif atak geçirmiş ve halen eutimik bireylerde; İ.V. klonidin stimölasyonuna GH yanıtlarındaki düzleşmenin sürdüğünü göstermektedir (Siever, Uhde, 1984) (119). Gerek bu bulgu, gerekse obsesif-kompulsif bozukluk tanılı hastalarda da İ.V. klonidin stimölasyonuna GH yanıtlarının düzleşmiş olduğuna ilişkin veriler (Siever ve ark, 1983) (118); bu nöroendokrin testin, tek bir nöropsikiyatrik bozukluğun marker'ı olmaktan çok trisiklik antidepressiflere yanıt veren heterojen bir grup hastalık için bir "trait" marker olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda, GLFDB'nu açıklamak için "state model" kavramı ortaya atılmıştır (Blumenthal ve ark, 1988) (18). Eğer bu hipotez geçerli ise, muhtemel bir "trait" marker olan klonidin testinin, durumluk bir bozuklukta sonuç vermemesi olağan olsa gerekir.

GLFDB'nda, alf-2-adrenerjik reseptör işlevinin, İ.V. klonidin stimölasyonuna GH yanıtları aracılığıyla araştırılmak isteneceği daha sonraki çalışmalarda kortizolemi düzeyleri ve noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi fenil glükol (MHPG) düzeylerini ölçmek suretiyle; alfa-2-adrenerjik reseptör işlevi yanı sıra noradrenalin turnover'i hakkında bilgi verecek parametrelerin araştırılması uygun olacaktır.

SONUÇLAR

1. DSM-III-R ölçütlerine göre GLFDB tanısı alan 25 olgunun İ. V. klonidin stimülasyonuna GH yanıtlarında, kontrol deneklerinin yanıtlarına göre anlamlı bir farklılık yoktur ve hasta grubunda, GH yanıtlarında herhangi bir düzleşme saptanmamıştır. Menstrüel siklusun 26. günü hasta grubunun Beck Depresyon Envanteri'nden (BDE) aldıkları ortalama puan, kontrol grubunun ortalama puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Ayrıca hastaların, siklusun 26. günü BDE'den aldıkları ortalama puan ile bazal, ortalama, maksimal GH düzeyleri ile delta-max değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur. Yani hastaların depresyon puanları yükseldikçe, GH düzeyleri azalmaktadır. Buna karşın, GH yanıtlarının; kontrol deneklerinden farklı olmayışı, bu bozuklukta santral alfa-2-adrenerjik reseptörlerin subsensitif olmayabileceğini düşündürmüştür.

2. Hasta ve kontrol grubunda, prolaktin, östradiol, progesteron, FSH ve LH düzeyleri ölçülmüştür. Söz konusu hormonların düzeylerinin, geç luteal faz için önceden belirlenmiş normal sınırlar içinde olduğu; hasta grubu ile kontrol denekleri arasında söz konusu hormonların düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir. Zamanla ortaya çıkan davranışsal ve hormonal değişiklik (hormonların sirkadiyen sekresyon paternleri) paternlerinin belirlenmesi daha değerli olmakla birlikte; zamansal, maddi ve etik nedenlerle aynı gündeki hormon düzeyleri ile davranışsal ve psikolojik patern arasındaki ilişkinin araştırılmamış olması, bu sonuçların daha temkinli kabul edilmesini gerektirir. Ancak sirkadiyen hormon profillerinin incelendiği araştırma sonuçlarının da çelişkili olduğunu belirtmek gerekir.

3. Çalışmamızda üçüncü varsayımımız olan, bu hastalardaki nevrotik kişilik yapısı ve sürekli anksiyetenin belirginliğini doğruladık. Menstrüel siklusun 9. günü uygulanan MMPI'nin iki klinik alt testinde (Histeri (HY) ve Paranoya (Pa)) hastaların, kontrol deneklerine oranla anlamlı şekilde daha yüksek puanlar aldıkları ($p<0.05$); ayrıca bu hastaların T puanı ortalamalarının, MMPI'nin üç geçerlik alt testi (L, F, K) ve Mani (Ma) klinik alt testi dışında diğer klinik alt testlerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bulgularımız; bu hastalarda bağımlılık-bağımsızlık çatışması, ilgi ve destek gereksinimi, bastırılmış hostilite, öfke ve dürtü denetimine ilişkin sorunlar ve kuşkucu tutumlar bulunduğu ile ilgili literatür verilerini desteklemiştir.

4. Hasta grubu ile kontrol denekleri arasında sosyo-demografik özellikler yönünden (yerleşim alanı hariç) anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak çalışmamızdaki test bataryalarını tamamlayabilmeleri için, hasta ve kontrol deneklerinin en azından ilkökul mezunu olmaları koşulu aranmıştır. Ayrıca kontrol deneklerinin, hastalara yaş olarak benzer bireyler olmasına ayrıca özen gösterildiğini belirtmek gerekir. İki değışkenden birini tamamen diğerini de kısmen kontrol altına aldığımız bu alandaki verileri yine temkinli olarak kabul etmek uygun olacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada, DSM-III-R'ye (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised) göre "Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu" tanısı alan ve Menstrüel Distres Envanteri uygulanarak tanının prospektif olarak da kesinleştirildiği 25 olgu ile yaş olarak benzer 25 kontrol deneğinde; depresyon etiolojisinden sorumlu olduğu öne sürülen santral alfa-2-adrenerjik reseptör işlevini değerlendirmek için İ. V. klonidin stimülasyonuna verilen GH yanıtları incelenmiştir. Bireye biyo-psiko-sosyal bütüncül yaklaşım çerçevesinde; olguların yaş, eğitim, meslek, yerleşim alanı ve medeni durumu gibi sosyo-demografik özellikleri; kişilik özellikleri, anksiyete ve depresyon düzeyleri ile bu sendromun etiolojisinde her zaman yer verilen prolaktin, östradiol, progesteron, FSH ve LH gibi hormonların düzeyleri belirlenmiş; elde edilen verilerin literatür ışığında tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abplanalp JM, Donnelly AF, Rose RM : Psychoendocrinology of the menstrual cycle : I. Enjoyment of daily activities and moods. *Psychosom Med.* 41 (8) : 587-604, 1979.
2. Abplanalp JM, Rose RM, Donnelly AF, et al : Psychoendocrinology of the menstrual cycle : II. The relationship between enjoyment of activities, moods and reproductive hormones. *Psychosom Med.* 41 (8) : 605-615, 1979.
3. Abraham GE, Hargrove JT : Effect of vitamin B₆ on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndromes. A double-blind cross-over study. *Infertility* 3 : 155-161, 1980.
4. Abramowitz ES, Baker AH, Fleischer SF : Onset of depressive psychiatric crises and the menstrual cycle. *Am J Psychiatry.* 139 (4) : 475-478, 1982.
5. American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third Edition-Revised. Washington, DC, 1987.
6. Anseau M, Frenckell V, Cerfontaine JL, et al : Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Brit J Psychiatry.* 153 : 65-71, 1988.
7. Anseau M, Scheyvaerts M, Doumant A, et al : Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression : A pilot study. *Psychiatry Res.* 12 : 261-272, 1984.
8. Aubuchon PG, Calhoun KS : Menstrual cycle symptomatology : The role of social expectancy and experimental demand characteristics. *Psychosom med.* 47 (1) : 35-45, 1985.
9. Backstrom T, Boyle HJ, Baird DT : Persistence of symptoms of premenstrual tension in hysterectomized women. *Br J Obstet Gynaecol.* 88 : 530-536, 1981.
10. Backstrom T, Sanders D, Leask R, et al : Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosom Med.* 45 (6) : 503-507, 1973.
11. Bancroft J, Backstrom T : Premenstrual syndrome. *Clin Endocrinol.* 22 : 313-336, 1985.

12. Baron M, Levitt M, Perlman R : Human platelet monoamino oxidase and the menstrual cycle. *Psychiatr Res.* 3 : 323-327, 1980.
13. Balmarker RH, Murphy DL, Wyatt RJ, et al : Human platelet monoamino oxidase changes during the menstrual cycle. *Arch Gen Psychiatry.* 31 : 553-556, 1974.
14. Bernsted L, Luggin R, Petersson B : Psychosocial considerations of the premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 69 : 455-460, 1984.
15. Berry C, Mc Guire FL : Menstrual distress and acceptance of sexual role. *Am J Obstet Gynecol* 114 : 83-87, 1972.
16. Beumont PJV, Richards DH, Gelder MG : A study of minor psychiatric and physical symptoms during the menstrual cycle. *Brit J Psychiat.* 126 : 431-434, 1975.
17. Beynon HL, Garbett ND, Barnes PJ : Severe premenstrual exacerbations of asthma : effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 13 (2) : 370-372, 1988.
18. Blumenthal SJ, Nadelson CC : Late Luteal Phase Dysphoric Disorder (Premenstrual Syndromes) : Clinical implications. *J Clin Psychiatry.* 49 (12) : 469-473, 1988.
19. Both-Orthman B, Rubinow DR, Hoban MC, et al : Menstrual cycle phase-related changes in appetite in patients with premenstrual syndrome and in control subjects. *Am J Psychiatry* 145 (5) : 628-631, 1988.
20. Brahams D : Premenstrual syndrome: a disease of the mind ? *Lancet* 28 : 1238-1240, 1981.
21. Brambilla F, Lampertico M, Sali L; et al : Clonidine stimulation in anorexia nervosa : growth hormone, cortisol and beta-endorphin responses. *Psychiatry Res* 20 : 19-31, 1987.
22. Breier A, Charney DS, Heninger GR : Agoraphobia with panic attacks : development, diagnostic stability, and course of illness. *Arch Gen Psychiatry.* 43 : 1029-1036, 1986.
23. Brockington IF, Kelly A, Hall P, et al : Premenstrual relapse of puerperal psychosis. *J Affective Disord* 14 : 287-292, 1988.
24. Cansever G : Klinik Psikolojide Değerlendirme Yöntemleri. Boğaziçi Üniversitesi. İstanbul, 1982.

25. Casper RF, Patel - Christopher A, Powel AM : Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 68 (3) : 608-612, 1989.
26. Charney DS, Heninger GR : Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 43 : 1042-1046, 1986.
27. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, et al : Adrenergic receptor sensitivity in depression : effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 39 : 290-294, 1982.
28. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE : Alpha-2-adrenergic receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant therapy. *Br J Psychiatry.* 142 : 265-275, 1983.
29. Checkley SA, Slade AP, Shur E : Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. *Brit J Psychiatr.* 138 : 51-55, 1981.
30. Chihal HJ : Indications for drug therapy in premenstrual syndrome patients. *J Reprod Med.* 32 (6) : 449-452, 1987.
31. Chuong CJ : MMPI and PMS patients. *Psychosomatics.* 29 (2) : 197-202, 1988.
32. Chuong CJ, Coulam CB, Kao PC, et al : Neuropeptide levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril,* 44 (6) : 760-765, 1985.
33. Clare AN : The treatment of premenstrual symptoms. *Br J Psychiatry.* 135 : 576-579, 1979.
34. Corn TH, Thompson C, Checkley SA : Effects of desipramine treatment upon central adrenoceptor function in normal subjects. *Brit J Psychiatry.* 145 : 139-145, 1984.
35. Davidson JR, Miller RD, Turnbull CD, et al : Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry.* 39 (5) : 527-534, 1982.
36. DeJong R, Rubinow DR, Roy-Byrne P, et al : Premenstrual mood disorder and psychiatric illness. *Am J Psychiatry.* 142 (11) : 1359-1361, 1985.
37. Deleon-Jones F, Val E, Herts C : MHPG excretion and lithium treatment during premenstrual tension syndrome. a case report. *Am J Psychiatry.* 139 (7) : 950-952, 1982.
38. Denicoff K, Hoban C, Grover GN, et al : Glucose tolerance testing in women with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry.* 147 (4) : 477-480, 1990.

39. Dennerstein L, Burows GD : Affect and the menstrual cycle. *J Affect Disord.* 1 : 77-92, 1979.
40. Dennerstein L, Gardner CS, Gotts G, et al : Progesterone and the premenstrual syndrome : a double blind crossover trial. *Brit Med J.* 290 : 1617-1621, 1985.
41. Dolan RJ, Calloway SC : The human growth hormone response to clonidine : relationship to clinical and neuroendocrine profile in depression. *Am J Psychiatry.* 143 (6) : 772-774, 1986.
42. D'Orban PT : Premenstrual syndrome : a disease of the mind ? *Lancet* 19 : 26, 1981.
43. Dubovsky SL, Franks DR, Lifschitz M, et al : Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. *Am J Psychiatry.* 139 : 502-504, 1982.
44. Endicott J, Halbreich U, Schacht S, et al : Premenstrual changes and affective disorders. *Psychosom Med.* 45 : 519-529, 1981.
45. Epstein MT, Mc Neily AS, Murray M, et al : Plasma testosterone and prolactin in the menstrual cycle. *Clin Endocrinol.* 4 : 531-535, 1975.
46. Facchinetti F, Martignoni E, Petraglia F, et al : Premenstrual fall of plasma β -endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 47 (4) : 570-573, 1987.
47. Faratian B, Gaspar A, O'Brien PMS, et al : Premenstrual syndrome : Weight, abdominal swelling, and perceived body image. *Am J Obstet Gynecol* 150 : 200-204, 1984.
48. Fowler CJ, Orelund L : Human platelet MAO- some biochemical findings. In: *Monoamino oxidase basic and clinical frontiers.* Kamijo K, Usdin E, Nagatsu T, eds. *Excerpta Medica.* 564 : 28-39, 1982.
49. Freeman EW, Sondheimer S, Weinbaum PJ, et al : Evaluating premenstrual symptoms in medical practice. *Obstet Gynecol* 65 : 500-505, 1985.
50. Friedman D, Jaffee A : Influence of life-style on the premenstrual syndrome analysis of a questionnaire survey. *J Reprod Med.* 30 (10) : 715-719, 1985.
51. Giannini AJ, Houser WL, Loisel RH, et al : Antimanic effects of verapamil *Am J Psychiatry.* 141 : 1602-1603, 1984.
52. Giannini AJ, Price WA, Loisel RH, et al : Pseudocholinesterase and trait anxiety in premenstrual tension syndrome. *J Clin Psychiatry.* 46 (4) : 139-140, 1985.

53. Giannini AJ, Sullivan B, Sarachene J et al : Clonidine in the treatment of premenstrual syndrome : a subgroup study. *J Clin Psychiatry*. 49 : 62-63, 1988.
54. Gladis MM, Walsh BT : Premenstrual exacerbation of binge eating in bulimia. *Am J Psychiatry* 144 : 1592-1595, 1987.
55. Glass GS, Heninger GR, Lansky M, et al : Psychiatric emergency related to the menstrual cycle. *Am J Psychiatry*. 128 : 705-707, 1971.
56. Gold MS, Redmond DE, Kleber HD : Noradrenergic hyperactivity in opiate withdrawal. *Am J Psychiatry*, 136 : 100-103, 1979.
57. Graham J.R. : "The MMPI : A Practical Guide" Oxford University Press, Inc., (Sixth printing). 1982.
58. Halbreich U, Assael M, Ben-David M, et al : Serum prolactin in women with premenstrual syndrome *Lancet* 2 : 654-656, 1976.
59. Halbreich U, Endicott J : Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 71 : 331-338, 1985.
60. Halbreich U, Endicott J, Goldstein S, et al : Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiatr Scand*. 74 : 576-586, 1986.
61. Halbreich U, Endicott J, Nee J : Premenstrual depressive changes : value of differentiation. *Arch Gen Psychiatry*. 40 : 535-542, 1983.
62. Halbreich U, Endicott J, Schacht S, et al : The diversity of premenstrual changes as reflected in the Premenstrual Assessment Form. *Acta Psychiatr Scand* 65 : 46-65, 1982.
63. Halbreich U, Holtz I, Paul L : Premenstrual Changes. Impaired hormonal changes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 17 (1) : 173-194, 1988.
64. Hallman J : The premenstrual syndrome - an equivalent of depression? *Acta Psychiatr Scand*. 73 : 403-411, 1986.
65. Hallman J, Orelund L, Edman G, et al : Thrombocyte monoamine oxidase activity and personality traits in women with severe premenstrual syndrome. 76 : 225-234, 1987.
66. Hammarback S, Damber JE, Backstrom T : Relationship between symptom severity and hormone changes in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 68 (1) : 125-129, 1989.
67. Harrison WM, Rabkin JG, Endicott J : Psychiatric evaluation of premenstrual changes. *Psychosomatics*. 26 (10) : 789-799, 1985.

68. Harrison W, Sharpe L, Endicott J : Treatment of premenstrual symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 7 : 54-65, 1985.
69. Haskett RF, Steiner M, Carroll BJ : A psychoendocrine study of premenstrual tension syndrome. *J Affect Disord*. 6 : 191-199, 1984.
70. Hegedus L, Karstrup S, Rasmussen N : Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. *Am J Obstet Gynecol*. 155 (1) : 142-145, 1986.
71. Heninger GR, Charney DS, Price LH : α_2 - adrenergic receptor sensitivity in depression : the plasma MHPG, behavioral and cardiovascular responses to yohimbine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 718-726, 1988.
72. Hicks RA, Olsen C, Smith-Robison D : Type A-B behavior and the premenstrual syndrome. *Psychological Reports*. 59 : 353-354, 1986.
73. Hisli N : Beck Depresyon Envanterinin Üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji Dergisi* 7 (23) : 3-13, 1989.
74. İnceer B, Üregen S : Outcome of group cognitive-behavior therapy in dysthymia: A comparison with high and low anxiety (in press). V.th International Congress of Psychophysiology, Budapest 9-13 July 1990.
75. Jacobs TJ, Charles E : Correlation of psychiatric symptomatology and the menstrual cycle in an outpatient population. *Am J Psychiatry*. 126 : 1504-1508, 1970.
76. Johnson, SR, Mc Chesney C, Bean JA : Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J. Reprod Med*. 33 (4) : 340-346, 1988.
77. Kafka MS, Paul SM : Platelet α_2 -adrenergic receptors in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 43 : 91-95, 1985.
78. Kayaalp SO : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. II. Cilt s : 1089-1093, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1988.
79. Keye WR, Hammond DC, Strong T : Medical and psychological characteristics of women presenting with premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 68 (5) : 634-637, 1986.
80. Loosen PT, Prange AJ JR : Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients : a review. *Am J Psychiatry*. 139 : 405-416, 1982

81. Lancranjan I, Marbach P : New evidence for growth hormone modulation by the α -adrenergic system in man. *Metabolism*. 26 : 1225-1230, 1977.
82. MacKenzie TB, Wilcox K, Baron H : Lifetime prevalence of psychiatric disorders in women with perimenstrual difficulties. *J Affect Disord*. 10 : 15-19, 1986.
83. Matussek N, Acknell M, Hippius H, et al : Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatry Res*. 2 : 25-36, 1980.
84. Mc Clure JN Jr., Reich T, Wetzel RD : Premenstrual symptoms as an indicator of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 119 : 527-528, 1971.
85. Mc Nelly AS, Chard T : Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol*. 3 : 105-112, 1974.
86. Meltzer HY, Arora RC, Baber R, et al : Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry*. 38 : 1322-1326, 1981.
87. Morse CA, Dennerstein L, Varnavides K, et al : Menstrual cycle symptoms : comparison of a non-clinical sample with a patient group. *J Affect Disorders*. 14 : 41-50, 1988.
88. Mortola JF : The use of psychotropic agents in pregnancy and lactation. *Psychiatry Clin N Am*. 12 : 69-77, 1989.
89. Mortola JF, Girton L, Yen SSC : Depressive episodes in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 161 : 1682-1687, 1989.
90. Munday MR, Brush MG, Taylor RW : Correlations between progesterone, oestradiol and aldosterone levels in the premenstrual syndrome. *Clin Endocrinol*. 14 : 1-6, 1981.
91. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, et al : The premenstrual syndrome : effects of "medical ovariectomy". *N Eng Med J*. 31 (21) : 1345-1349, 1984.
92. Nilsson LC, Eriksson E, Carlsson M, et al : Clonidine for relief premenstrual syndrome. *Lancet* 7 : 549-550, 1985.
93. O'Brien PMS, Craven D, Selby C, et al : Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynaecol* 86 : 142-144, 1979.
94. Öner N, Le Compte A : Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı 2. Baskı. Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, 1985.
95. Öztürk MO : Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 2. Bası İstanbul, 1979.

96. Parry BL, Berga SL, Mostofi N, et al : Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 146 (9) : 1215-1217, 1989.
97. Parry BL, Rosenthal NE, Tamarkin L, et al : Treatment of a patient with seasonal premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry*. 144 : 762-766, 1987.
98. Parry BL, Wehr TA : Therapeutic effect of sleep deprivation in patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 144 (6) : 808-810, 1987.
99. Price WA, DeMarzio LR : Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*. 47 (8) : 415-417, 1986.
100. Price WA, Demarzio LR, Gardner PR : Biopsychosocial approach to premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*. 33 (6) : 117-122, 1986.
101. Rapkin AJ, Chang LC, Reading AE : Comparison of retrospective and prospective assessment of premenstrual symptoms. *Psychological Reports*. 62 : 55-60, 1988.
102. Reid RL, Yen SSC : Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 139 : 85-104, 1981.
103. Rickels K, Feighner JP, Smith WT : Alprazolam, amitriptyline, doxepin and placebo in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 42 (2) : 134-141, 1985.
104. Rosen LN, Moghadam LZ, Endicott J : Psychosocial correlates of premenstrual dysphoric subtypes. *Acta Psychiatr scand*. 77 : 446-453, 1988.
105. Roy-Byrne PP, Hoban MC, Rubinow DR : The relationship of menstrually related mood disorders to psychiatric disorders. *Clin Obstet Gynecol* 30 (2) : 386-395, 1987.
106. Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC, et al : Premenstrual changes : a comparison of five populations. *Psychiatry Res*. 17 : 77-85, 1986.
107. Roy-Byrne P, Rubinow DR, Hoban MC, et al : TSH and prolactin responses to TRH in patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 144 (4) : 480-484, 1987.
108. Roy-Bryne PP, Uhde TW, Rubinow DR, et al : Reduced TSH and prolactin responses to TRH in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 143 (4) : 503-507, 1986.
109. 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*. 158 (1) : 5-11, 1988.

110. Rubinow DR, Roy-Byrne P : Premenstrual syndromes : Overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatry* 141 (2) : 163-172, 1984.
111. Rubinow DR, Roy-Byrne P, Hoban C, et al : Prospective assessment of menstrually related mood disorders. *Am J Psychiatry* 141 (5) : 684-686, 1984.
112. Rubinov D, Schmidt PJ : Models for the development and expression of symptoms in premenstrual syndrome. *Psychiat Clin N Am.* 12 (1) : 53-68, 1989.
113. Sampson GA, Prescott P : The assessment of the symptoms of premenstrual syndrome and their response to therapy. *Brit J Psychiatry* 138 : 399-405, 1981.
114. Schittecatte M, Charles G, Depauw Y, et al : Growth hormone response to clonidine in panic disorder patients. *Psychiatry Res.* 23 : 147-151, 1988.
115. Schnurr PP : Some correlates of prospectively defined premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 145 (4) : 491-494, 1988.
116. Shaughn PM, Symonds EM : Prolactin levels in the premenstrual syndrome. *Brit J Obstet Gynaecol.* 89 : 306-308, 1982.
117. Siever LJ, Davis KL : Overview : Toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry.* 142 : 1017-1031, 1985.
118. Siever LJ, Insel TR, Jimerson DC; et al : Growth hormone response to clonidine in obsessive-compulsive patients. *Brit J Psychiatr* 142 : 184-187, 1983.
119. Siever LJ, Uhde, TW : New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression : Effects of the α_2 - adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry.* 19 (2) : 131-156, 1984.
120. Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC, et al : plasma Cortisol responses to clonidine in depressed patients and controls. *Arch Gen Psychiatry.* 41 : 63-68, 1984.
121. Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC; et al : Differential inhibitory noradrenergic responses to clonidine in 25 depressed patients and 25 normal control subjects. *Am J Psychiatry.* 141 : 733-741, 1984.
122. Siever LJ, Uhde TW, Silberman EK, et al : The growth hormone response to clonidine as a probe noradrenergic receptor responsiveness in affective disorder patients and controls. *Psychiat Res.* 6 : 171-183, 1982.
123. Speroff L, Glass RH, Kase NG : *Neuroendocrinology. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Third Edition. William and Wilkins. 41-74, 1983.

124. Spitzer RL, Severino SK, Williams JBW, et al : Late Luteal Dysphoric disorder and DSM-III-R. *Am J Psychiatry*. 146 (7) : 892-897, 1989.
125. Stein MB, Schmidt PJ, Rubinow DR, et al : Panic disorder and the menstrual cycle : Panic disorder patients, healthy control subjects and patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry*. 146 (10) : 1299-1303, 1989.
126. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ : Premenstrual tension syndrome : The development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand*. 62 : 177-190, 1980.
127. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ et al : Circadian hormone secretory profiles in women severe premenstrual tension syndrome. *Brit J Obstet Gynaecol*. 91 : 466-471, 1984.
128. Steiner M, Haskett RF, Osmun JN, et al : Treatment of premenstrual tension with lithium carbonate. *Acta Psychiatr Scand*. 61 : 96-102, 1980.
129. Taylor JW : Plasma progesterone, oestradiol-17-beta and premenstrual symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 60 : 76-86, 1979.
130. Taylor JW : The timing of menstruation-related symptoms assessed by a daily symptom rating scale *Acta Psychiatr Scand*. 60 : 87-105, 1979.
131. Uhde TW, Vittone BJ, Siever LJ, et al : Blunted growth hormone response to clonidine in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*. 21 : 1081-1085, 1986.
132. Vance ML, Evans WS, Thorner M : Bromocriptine. *Ann Intern Med*. 100 : 78-91, 1984.
133. Vekemans M, Delvoeye P, L'Hermite M, et al : Serum prolactin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinology*. 44 (5) : 989-993, 1977.
134. Watts S, Dennerstein L, Horne DJDL : The premenstrual syndrome : a psychological evaluation. *J Affect Disord* 2 : 257-266, 1980.
135. Wetzel RD, Reich T, Mc Clure JN, et al : Premenstrual affective syndrome and affective disorder. *Br J Psychiatry*. 127 : 219-221, 1975.
136. Wilson MA : Menstrual disorders : Premenstrual syndrome, dysmenorrhea, amenorrhea *JOGN Nursing (Supplement)* March-April 11-19, 1984.
137. Woods NF, Most FA, Dery GK : Prevalance of perimenstrual symptoms. *Am J Pub Health*. 72 (11) : 1257-1264, 1982.

EK - 1

GEÇ LUTEAL FAZ DİSFORİK BOZUKLUĞU İÇİN TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Geçen yıl boyunca çoğu menstruel sıklısta, luteal evrenin son haftası sırasında B maddesindeki semptomlar ortaya çıkmış ve follüküler evrenin başlamasından sonraki birkaç gün içinde bu semptomlar düzelmiştir. Menstruasyon gören bayanlarda bu evreler menstruasyonların başlamasından önceki bir haftaya ve sonraki birkaç güne karşılık gelir (Histerektomi geçirmiş, menstruasyon görmeyen bayanlarda, luteal ve follüküler evrelerin zamanlarının belirlenmesi için dolaşımında bulunan üreme hormonlarının ölçümü gerekebilir).

B. Her semptomatik geç luteal evre sırasında çoğu zaman aşağıdaki semptomlardan en az beşi olmuştur. Semptomlardan en az biri (1), (2), (3) ya da (4) olmuştur.

- (1) belirgin affektif labilite (oynaklık), örn. birden kendini üzgün, ağlamaklı, iritabl ya da kızgın hissetme
- (2) sürekli ve belirgin öfke ya da iritabilite
- (3) belirgin anksiyete, gerginlik, "heyecanlanma" ya da "endişeli olma"
- (4) belirgin depressif duygudurum, umutsuzluk duyguları ya da kendi kendini küçük görme düşünceleri
- (5) olağan etkinliklere karşı ilgide azalma, örn. iş, arkadaşlar, hobiler
- (6) kolay yoruluyor olma ya da belirgin enerji kaybı
- (7) düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma güçlüğüne ilişkin öznel duyum
- (8) belirgin iştah değişikliği, aşırı yemek yeme ya da özel birtakım yiyeceklerin özlemini çekme (aşırma)
- (9) hipersomnia (aşırı uykululuk) ya da insomnia (uykusuzluk)
- (10) göğüslerde duyarlılık ya da şişme, baş ağrıları, eklem ya da kas ağrısı, "şişkinlik" hissi, kilo alma gibi diğer fizik semptomlar

C. Bu bozukluk, iş yaşamını, olağan toplumsal etkinlikleri ya da başkalarıyla olan ilişkileri önemli ölçüde olumsuz olarak etkiler.

D. Bu bozukluk, sadece, Major Depresyon, Panik bozukluğu, Distimi ya da bir Kişilik Bozukluğu gibi başka bir bozukluğun semptomlarının alevlenmesi değildir (bu bozukluklardan herhangi birinin üzerine binebilirse de).

E. A, B, C ve D maddelerindeki tanı ölçütleri, daha sonra ortaya çıkacak en az iki semptomatik siklus sırasında her gün uygulanan sefil-raporlarda doğrulanır (Bu doğrulama olmaksızın konulan tanılar "geçici" olacaktır).

EK - 2

MENSTRÜEL DİSTRES ÖLÇEĞİ

Aşağıda kadınların adet döneminde, adetın hemen öncesindeki hafta içinde ve geri kalan diğer günlerde genellikle yaşadıkları belirtiler verilmiştir.

Lütfen; adet sırasında, adetın hemen öncesindeki hafta içinde ve geri kalan diğer günlerde sizin yaşadığınız belirtilerden her birini puan vererek işaretleyiniz.

- (A) Adet sırasında
(B) Adetın hemen öncesindeki hafta içinde
(C) Geriye kalan diğer günlerde

- 0- Hiç belirti yok
1- Ancak farkedilebilir düzeyde
2- Hafif derecede var
3- Orta derecede var
4- Şiddetli
5- Çok şiddetli

	(A)	(B)	(C)
1. Uykusuzluk	---	---	---
2. Ağlama	---	---	---
3. Okul yada iş gücünüzün her zamankinden daha kötü olması	---	---	---
4. Adelelerde sertleşme	---	---	---
5. Unutkanlık	---	---	---
6. Şaşkınlık	---	---	---
7. Uyuklama veya yataktan çıkmak istememe ..	---	---	---
8. Baş ağrısı	---	---	---
9. Cilt bozuklukları (ör. sivilce)	---	---	---
10. Yalnızlık	---	---	---
11. Boğuluyormuş gibi olma	---	---	---
12. Her zamankinden daha duygusal olma	---	---	---
13. Okula veya işe gidemeyip evde kalma	---	---	---
14. Kramplar	---	---	---

	(A)	(B)	(C)
15. Başdönmesi veya baygınlık	---	---	---
16. Heyecan	---	---	---
17. Göğüs ağrıları	---	---	---
18. Sosyal faaliyetlerden kaçınma	---	---	---
19. Sıkıntı	---	---	---
20. Sırt ağrısı	---	---	---
21. Soğuk terleme	---	---	---
22. Zihin bulanıklığı	---	---	---
23. Yorgunluk	---	---	---
24. Bulantı veya kusma	---	---	---
25. Huzursuzluk	---	---	---
26. Sıcak basması	---	---	---
27. Dikkati toplamada güçlük	---	---	---
28. Göğüste ağrı veya sıkıntı	---	---	---
29. Kendini iyi hissetme	---	---	---
30. Kulak çınlaması veya uğultu	---	---	---
31. Dikkat dağınıklığı	---	---	---
32. Şişlik (ör. karın, göğüs, bileklerde)	---	---	---
33. Kaza yapma (ör. parmak kesme, kap-kacak kırma)	---	---	---
34. Çabuk parlama	---	---	---
35. Genel ağrı veya sızılar	---	---	---
36. Mizaç dalgalanmaları (iyi yada kötü olma) ...	---	---	---
37. Kalp çarpıntısı	---	---	---
38. Depresyon (üzgün veya hüzünlü olma)	---	---	---
39. Verimlilikte azalma	---	---	---
40. Sakarlık	---	---	---
41. Ellerde uyuşma veya karncalanma	---	---	---

	(A)	(B)	(C)
42. Gerginlik	---	---	---
43. Bulanık görme veya siyah noktaların uçuş- ması	---	---	---
44. Enerji veya aktivitede ani patlamalar	---	---	---
2 = artar; 3 = değişmez;			
4 = azalır; 5 = belirgin azalır			
45. Cinsel isteğiniz	---	---	---
1 : oldukça artar 2 : artar			
3 : değişiklik yok 4 : azalmış			
5 : oldukça azalmış.			
46. İştah	---	---	---
1 = çok artar; 2 = artar;			
3 = değişmez; 4 = azalır;			
5 = belirgin azalır			
47. Kilonuz	---	---	---
1 = artar; 2 = değişmez;			
3 = azalır			

EK - 3

Adı Soyadı :

1. Denek Sıra No :

2. Yaş

3. Meslek : (1. Ev hanımı 2. Memur 3. Öğrenci 4. İşçi
5. Serbest 6. Diğer)

4. Eğitim : (1. İlkokul 2. Ortaokul 3. Lise
4. Üniversite veya Dengi Yüksek okul)

5. Medeni Durum : (1. Evlenmemiş 2. Evli 3. Dul 4. Boşanmış)

6. Menarş yaşı :

7. Menstrüel siklusun uzunluğu : (gün)

8. Menstrüasyon süresinin uzunluğu : (gün)

9. Son bir yıl içindeki gebelikten korunma yöntemi :

(1. Rahim içi Araç 2. Oral kontraseptif
3. Takvim Yöntemi 4. Vajinal peser
5. Spermisidal ajanlar)

10. Son 6 ay içinde ilaç kullanımı :

- a) Evet b) Hayır
- İlacın türü
- Kullanım dozu

11. Son bir yıl içindeki gebelik ve laktasyon

12. Doğum Sayısı

13. Küretaj Sayısı

14. Abortus Sayısı

15. Jinekolojik hastalık öyküsü