



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUKTA
SİTALOPRAM UYARIMININ HİPOTALAMO-PİTÜİTER-
ADRENAL EKSEN AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. F. SÜREYYA IŞIK

KAYSERİ – 2008



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUKTA
SİTALOPRAM UYARIMININ HİPOTALAMO-PİTÜİTER-
ADRENAL EKSEN AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. F. SÜREYYA IŞIK

Danışman
Doç. Dr. M. Tayfun TURAN

KAYSERİ – 2008

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR -----	i
KISALTMALAR -----	ii
TABLO LİSTESİ -----	iv
ŞEKİL LİSTESİ -----	v
ÖZET -----	vi
ABSTRACT -----	viii
GİRİŞ VE AMAÇ -----	1
GENEL BİLGİLER -----	2
DENEKLER VE YÖNTEM -----	23
BULGULAR -----	27
TARTIŞMA -----	34
KAYNAKLAR -----	45
EKLER -----	58
TEZ ONAY SAYFASI -----	66

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkısı olan bütün hocalarıma, doktor olmamı bütün kalbiyle destekleyen sevgili anneme ve aileme, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman gördüğüm can yoldaşım Tuncay'a, destekleri için bütün dostlarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin ya da serotonin
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AVP	: Arginin vazopressin
BDZ	: Benzodiazepin
BKİ	: Beden kitle indeksi
BDSÖ	: Buss-Durkee saldırganlık ölçeği
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DOC	: Deoksikortikosteron
DSM-III-R	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Üçüncü Baskı, gözden geçirilmiş
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Dördüncü Baskı
DSM-IV-TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Dördüncü Baskı, gözden geçirilmiş
FEN	: Fenfluramin
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GABA	: Gama amino butirik asit
GH	: Büyüme hormonu

GnRH	: Gonadotropin saliverici hormon
HADÖ	: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HDDÖ	: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
LH	: Lüteinleştirici hormon
LS	: Lokus seruleus
m-CPP	: meta-klorofenilpiperazin
MF	: Midfolliküler
ML	: Midluteal
NMDA	: N-metil D-aspartat
PMS	: Premenstrüel sendrom
PMDB	: Premenstrüel disforik bozukluk
POMC	: Pro-opiomelenokortin
PREG	: Pregnanolon
PRL	: Prolaktin
PROG	: Progesteron
SGAE	: Serotonin geri alım engelleyicisi
THDOC	: Tetrahidrodeoksikortikosteron
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormron
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: PMDB ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	27
Tablo 2: PMDB ve kontrol gruplarının HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ karşılaştırması.....	28
Tablo 3: PMDB ve kontrol gruplarının bazal ve sitalopram sonrası kortizol değerleri	28
Tablo 4: PMDB grubunun tedavi öncesi ve sonrası kortizol değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 5: PMDB ve kontrol gruplarının bazal ve sitalopram sonrası DHEAS değerleri	30
Tablo 6: PMDB grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal ve sitalopram sonrası DHEAS değerlerinin karşılaştırılması	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Overde follikül gelişimi	3
Şekil 2: Menstrüel siklus değişiklikleri	4
Şekil 3: PMDB’de semptomatik günler	5
Şekil 4: Nörosteroidlerin sentezi	12
Şekil 5: PMDB ve kontrol gruplarının MF fazda sitaloprama kortizol cevabı	29
Şekil 6: PMDB ve kontrol gruplarının ML fazda sitaloprama kortizol cevabı	29
Şekil 7: PMDB ve kontrol gruplarının MF fazda sitaloprama DHEAS cevabı	31
Şekil 8: PMDB ve kontrol gruplarının ML fazda sitaloprama DHEAS cevabı	32

PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUKTA SİTALOPRAM UYARIMININ HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSEN AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Premenstrüel disforik bozukluğu (PMDB) olan kadınlarda hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen (HPA) aktivitesini inceleyerek bu bozukluğun patofizyolojisiyle ilişkili olup olmadığını araştırmak.

Denekler ve yöntem: PMDB'li (n=24) ve kontrol grubu (n=23) olarak sağlıklı kadınlar menstrüel siklusun midfolliküler ve midluteal fazlarında duygu durumu, anksiyeteyi ve agresyonu ölçen nöropsikolojik testlerle değerlendirildikten sonra kortizol ile dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın bazal ve sitalopram uyarımı sonrası serumdaki düzeyleri radyoimmunoassey yöntemiyle ölçüldü. PMDB grubunda iki aylık sitalopram (Cipram® 20mg/gün) tedavisi sonrası nöropsikolojik ve hormonal ölçümler tekrarlandı.

Bulgular: PMDB grubunun bazal kortizol düzeyleri, menstrüel siklusun her iki fazında kontrollerinkinden yüksekken, tedavi sonrasında kontrollerinkinden farksız hale geldi. PMDB grubunda tedavi öncesi sitaloprama kortizol cevabı midluteal fazda kontrollerden yüksekti. Tedavi ile PMDB'lilerle kontroller arasındaki bu farklılık ortadan kalktı. PMDB grubunun bazal DHEAS düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında midfolliküler fazda midluteal fazdan daha düşüktü. PMDB grubunun midfolliküler fazdaki bazal DHEAS düzeyleri kontrollerden de düşüktü. PMDB grubunda tedavi öncesi midfolliküler fazda midluteal fazdan ve kontrollerden sitaloprama daha yüksek DHEAS cevabı vardı. Tedavi ile cevap farklılığı ortadan kalktı.

Sonuç: PMDB'li kadınlarda bazal kortizol düzeyi yüksekliği HPA eksen hiperaktivasyonunun sonucu olabilir. Ayrıca tedavi ile düzelmeyen DHEAS değerindeki düşüklük PMDB'nin bir hormonal bulgusu olabilir.

Anahtar kelimeler: Premenstrüel disforik bozukluk, hipotalamo-pituiter-adrenal eksen, serotonerjik sistem, kortizol, DHEAS

**EFFECT OF CITALOPRAM CHALLENGE TEST TO HYPOTHALAMO –
PITUITARY – ADRENAL AXIS ACTIVITY IN PREMENSTRUAL DYSPHORIC
DISORDER**

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to examine hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in women with Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) and to investigate whether the activity of this axis is related to pathophysiology of PMDD or not.

Materials and Methods: Women with PMDD (n=24) and healthy controls (n=23) in both midfollicular and midluteal phases of menstrual cycle were evaluated with neuropsychological tests which measure levels of mood, anxiety and aggression, and then serum levels of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) were assayed with radioimmunoassay method at baseline and after citalopram challenge. Neuropsychological tests and hormonal assays were performed again in the group of PMDD after two months of citalopram (Cipram® 20mg/day) treatment.

Results: The baseline levels of cortisol of the PMDD group were higher than those of the control group during both phases of the menstrual cycles, and this difference was disappeared after the treatment. Cortisol response to the citalopram challenge in midluteal phase was higher in the PMDD group than in the control group. This difference between the PMDD and control groups was disappeared with the treatment. The baseline pre- and posttreatment DHEAS levels of the PMDD group were lower in the midfollicular phase than in the midluteal phase. The baseline DHEAS levels of the PMDD group in the midfollicular phase were also lower than those of the controls. In the PMDD group, DHEAS response to the citalopram challenge was higher in the pretreatment midfollicular phase than in the midluteal phase and than in the controls. The difference in response was disappeared after the treatment.

Conclusion: High baseline cortisol level in women with PMDD may be due to HPA axis hyperactivity. In addition, a decrease in the level of DHEAS, which was not

normalized with the treatment, may be a sign of hormonal changes in women with PMDD.

Key Words: Premenstrual dysphoric disorder, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, serotonergic system, cortisol, DHEAS.

GİRİŞ VE AMAÇ

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

Premenstrüel disforik bozukluk (PMDB)'un nörobiyolojisiyle ilgili son dönem çalışmaların büyük bir kısmı serotonerjik sistem ile hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen ve özellikle de kortizol üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu konudaki çalışmaların çelişkili sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir.

PMDB'de HPA eksen anormalliği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu anormalliğin doğası tam olarak aydınlatılamamıştır.

PMDB'nin karakteristik semptom ve seyrinin çoğunda serotoninin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. PMDB tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların etkilerini serotonerjik sistem üzerinden göstermesi bu sistemin PMDB etiolojisindeki rolünün bir kanıtı olabilir. Bu bozuklukta serotonerjik sistemle ilgili biyolojik mekanizmalar halen açıklığa kavuşturulamamıştır.

Biz de bu noktalardan hareketle PMDB olan hastalarda bazal HPA eksen işlevleri (kortizol ve DHEAS) ve sitalopram cevaplarına bakarak HPA ekseninde bozukluk olup olmadığını tespit etmek, sitaloprama kortizol ve DHEAS ve cevabı ile santral serotonerjik aktiviteyi araştırmak istedik.

GENEL BİLGİLER

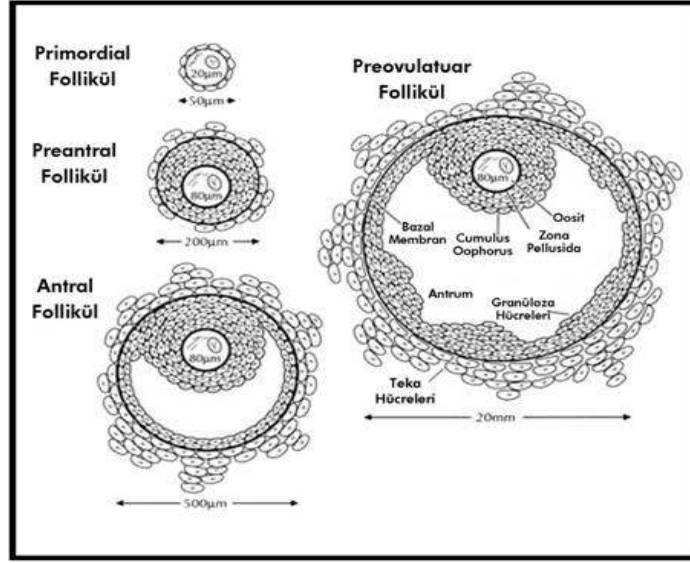
MENSTRÜEL SIKLUS

Menstrüel siklus ovaryen ve uterin olmak üzere iki bölümde incelenir (1).

Ovaryen siklus sonuçta sadece biri baskın olacak bir grup follikülün gelişimi ile başlar. Bu folliküller bir oositin etrafında sıralanan granuloza hücreleri ve onları da çevreleyen teka hücrelerinden oluşmuşlardır. Follikül gelişimi hipotalamustan yaklaşık 90 dakikada bir Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanması ile başlar. GnRH hipofizden lüteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını uyarır.

Folliküler faz, ovulasyon ve luteal faz olarak üçe ayrılır.

a. Folliküler Faz: 10-14 gün sürer ve ovulasyona kadar gelişimi ifade eder. Her siklusta kaç follikülün seçileceğini ve hangi follikülün baskın olacağını belirleyen mekanizmalar bilinmemektedir. Overlerde dinlenme fazında olan folliküller primordial folliküllerdir. Siklusta seçilen primordial follikül gelişirken sırasıyla primer, sekonder, preantral, antral ve preovulatuvar follikül adını alır (şekil 1). Sekonder follikül gelişimi tamamlandıktan sonra LH uyarımı ile sentezlenen androjenler, FSH uyarısıyla östrojenlere dönüştürülür. Lokal olarak sentez edilen östrojenler, follikül içinde büyümenin devam etmesi için uygun bir mikro çevre oluştururlar. Siklusun 5-7. günleri arasında baskın follikülün seçilmesiyle östrojen düzeyi de hızla yükselmeye başlar ve kan seviyesi 50 saat süresince 200 pg/ml üzerinde kalınca pozitif geri bildirim ile LH pik yapmaya başlar.



Şekil 1. Overde follükül gelişimi

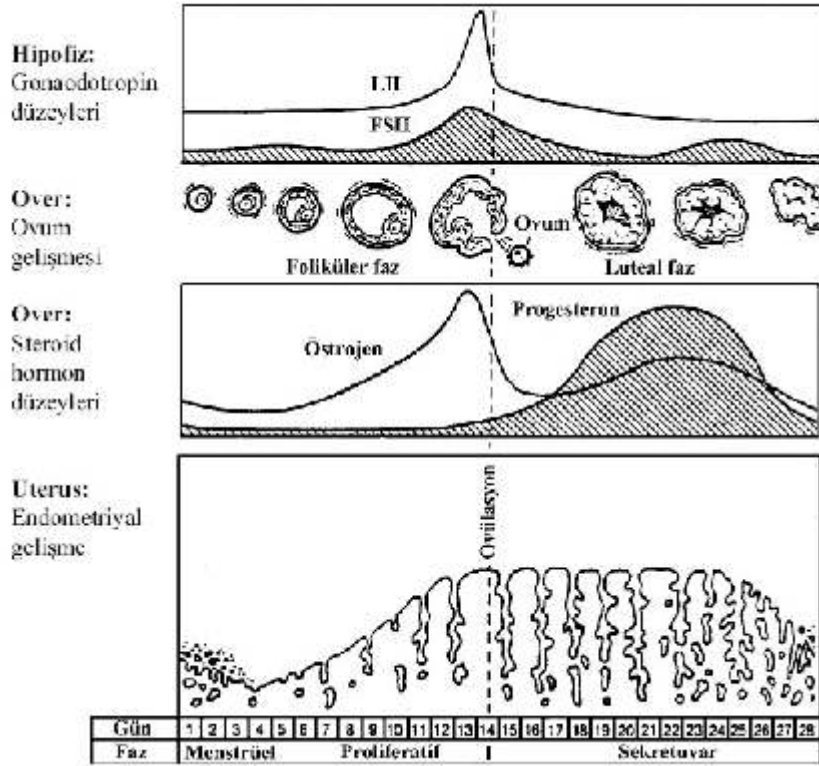
b. Ovulasyon: Östrojen ovulasyondan 24-36 saat önce tepe noktasına ulaşır ve LH tetiği çekilir. LH ovulatuvar follükülde luteinizasyonu ve progesteron (PROG) sentezini başlatır. PROG düzeyindeki ovulasyon öncesi yükselme östrojenle sinerjik etki oluşturarak FSH tetiğini çeker. Sonuçta; LH artışının başlamasından 32–36 saat veya LH pikinden 16 saat sonra follükül duvarı çatlar ve ovulasyon olur.

c. Luteal Faz: Follükül rüptürü ve oositin atılmasından sonra, follükülde yağ dolu luteal hücrelerin ortaya çıkması sonucu corpus luteum oluşur. Corpus luteum ovulasyon sonrası overden salgılanan seks steroidlerinin temel kaynağıdır. Ovulasyondan 8-9 gün sonra en yüksek PROG ve östrojen seviyelerine ulaşılır. Luteal fazın 10-12. gününde corpus luteum LH reseptörlerini kaybetmeye başlar ve gebelik oluşmadığı takdirde siklusun 24. gününde gerileyerek corpus albicans adını alır. Corpus luteumun ömrü 12-16 gün olduğundan, luteal faz ortalama 14 gün sürmektedir. Gebelik oluşması durumunda ise trofoblastlardan salınan hCG, LH etkisini taklit ederek corpus luteumu PROG salgılamak üzere sürekli olarak uyarır.

Uterin siklusun düzenlenmesi 3 aşamada olur:

- Proliferatif faz (4-14. günler); menstrüel kanamadan sonra ovulasyon oluşumuna kadar geçen aşamadır.
- Sekretuar faz (15-28. günler); ovulasyondan sonra menstrüel kanamanın gerçekleşmesine kadar geçen aşamadır.

c) Menstrüel Faz (1-3. günler); kanama başlar (şekil 2).



Şekil 2. Menstrüel siklus değişiklikleri

PREMENSTRÜEL SENDROM- PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUK

Premenstrüel sendrom (PMS) veya daha şiddetli formu olan premenstrüel disforik bozukluk (PMDB), menstrüel siklusun ikinci yarısında, emosyonel ve fiziksel semptomlarla kendini gösteren kronik, siklik bir bozukluktur ve kadınların büyük çoğunluğunu (%30–80) etkilemektedir (2). PMS/PMDB ile ilgili en eski kayıt Hipokrat'a aittir (3) ve semptomları, “baş ağrısı“ ve “ağırılık hissi” şeklinde tarif etmiştir.

Ovulatuar fonksiyonlu kadınların çoğunda, menstrüel siklusun luteal fazında, normalde o kişide bulunmayan semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar arasında, memelerde hassasiyet, abdominal şişkinlik ve yeme alışkanlıklarında değişiklik sayılabilir. Bu semptom kompleksi kişinin normal yaşamını etkilemezse “premenstrüel molimina” adını alır (4). Ancak bu semptomlar kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkiler ve tıbbi yardım gerektirecek kadar şiddetli olursa patolojik kabul edilmekte ve “Premenstrüel sendrom” olarak adlandırılmaktadır (5). Ağır PMS, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve

Sınıflandırılması Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)'te “ premenstrüel disforik bozukluk (PMDB)” olarak adlandırılmıştır (6). Bu tanımlama Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı üçüncü baskı, gözden geçirilmiş (DSM-III-R)'de (7) “geç luteal faz disforik bozukluğu” olarak belirtilmiştir.

PMDB tanısı koyarken şu özellikler aranmalıdır (8):

- Organik bir neden olmamalıdır.
- Siklik overyen aktivite ile ilgili olduğu için prepubertal, postmenapozal ve gebelik döneminde görülmez.
- Menstruasyon şart değildir. Overleri korunmuş histerektomi yapılmış kadınlarda da görülebilir.
- Semptomlar siklik olmalı ve siklusun ikinci yarısında ortaya çıkmalıdır (şekil 3).
- Ovulasyonun olması gereklidir. Ovulasyonun gerçekleşmediği sikluslarda görülmez.
- Folliküler fazda en az yedi gün tamamen asemptomatik olmalıdır.
- Menstrüasyonun başlaması ile semptomlar kaybolabilir.
- Semptomlar kişinin yaşam ve iş kalitesini etkileyecek düzeyde olmalıdır.
- Teşhis, en az iki siklus boyunca semptomların ileriye dönük şekilde çizelgesinin yapılıp değerlendirilmesi sonucu konulmalıdır.

	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28						

Şekil 3. PMDB’de semptomatik günler

Semptomlar

PMS/PMDB’de 100’den fazla semptom tanımlanmıştır (9) :

1. Affektif Semptomlar: Üzüntü, huzursuzluk, gerginlik, anksiyete, kızgınlık, öfke, irritabilite, ajitasyon, depresyon, labil ruh hali.

2. Kognitif Semptomlar: Konsantrasyon bozukluğu, kararsızlık, unutkanlık.
3. Diğer psikiyatrik durumlar: İntihara eğilim, kuşkuculuk.
4. Ağrı: Baş ağrısı, memelerde hassasiyet, kas ve eklem ağrıları.
5. Nörovejetatif semptomlar: İnsomnia, hipersomnia, anoreksia, iştah artışı, halsizlik, konfüzyon, letarji, libido değişiklikleri.
6. Davranışsal semptomlar: Motivasyon azalması, toplumdandan kaçma, işten kaçma, iş verimliliğinin azalması.
7. Otonomik semptomlar: Bulantı, konstipasyon veya diyare, çarpıntı, terleme, sıcak basmaları.
8. Santral sinir sistemi: Baş dönmesi, parestezi, tremorlar.
9. Sıvı-elektrolit: Abdominal şişkinlik, ağırlık artışı, ekstremitelerde ödem, oligüri.
10. Dermatolojik: Akne, cilt ve saçlarda yağlanma, saçların kuruması, hirsütismus.

PMDB’de önde giden psikolojik semptomlar, irritabilite, depresyon ve halsizliktir (10). PMDB’li kadınların %75’inde labil ruh hali görülürken, üçte ikisinde luteal faz boyunca ağlama krizleri, %50’inde konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlık rapor edilmiştir (11).

Daha sık rastlanan fiziksel semptomlar abdominal şişkinlik, baş ağrısı ve memelerde hassasiyettir. PMDB’li kadınların %48’inde luteal fazda gastrointestinal sistem değişiklikleri, %18’inde vazomotor flushing, %13’ünde ise kalp çarpıntılarını gözlenmektedir (11).

PMS tanı ölçütleri: (11)

1. Önceki üç menstrüel siklуста, mensten en az beş gün boyunca, aşağıdaki somatik ve affektif semptomlardan en az birinin varlığı

Affektif

Depresyon

Öfke

İrritabilite

Konfüzyon

Somatik

Memelerde hassasiyet

Abdominal şişkinlik

Baş ağrısı

Ekstremitelerde ödem

Toplumdan kaçma

Halsizlik

2. Bu semptomların mensin başlanmasını takiben dört gün içinde düzelmesi ve siklusun en erken 12. gününe kadar tekrar etmemesi.
3. Semptomların iki aylık ileriye dönük kayıt sırasında rapor edilmesi.
4. Semptomların sosyal ya da mesleki performansı etkileyecek düzeyde işlevsellikte kayba yol açması.

PMDB tanı ölçütleri (DSM-IV-TR): (12)

- A. Semptomların menstrüel siklusla ilişkili olması. Luteal fazın son haftasında başlayıp mens sonrası bulguların hafiflemesi.
- B. Teşhis için aşağıdaki semptomlardan en az beş tanesi gereklidir ve semptomlardan biri mutlaka ilk dört esas semptomdan biri olmalıdır:

1. Belirgin depresif ruh hali
2. Belirgin anksiyete veya gerginlik
3. Sürekli ve belirgin kızgınlık veya tedirginlik
4. Duygusal değişkenlik
5. Her zamanki aktivitelere ilgisizlik
6. Konsantrasyon güçlüğü
7. Enerji eksikliği, halsizlik
8. İştah değişikliği, aşırı yeme arzusu
9. Uyku düzensizliği
10. Fiziksel semptomlar (memelerde hassasiyet, şişkinlik, baş ağrısı)

- C. Bu semptom kompleksi, iş/okul, sosyal aktivite ve ilişkileri etkilemeli.

Bu kriterler, ardışık iki siklus boyunca yapılacak ileriye dönük günlük skora sistemiyle teyit edilmelidir.

Epidemiyoloji

PMDB'nin gerçek sıklığının tespiti zordur. Çeşitli toplumlardaki yaygınlığına ilişkin sağlıklı veriler yoktur. Muhtemelen birçok kadın bu döneme özgü yakınmayı, kadınlığın

doğal sonucu, “katlanılması gereken bir durum” olarak yaşamaktadır. Çeşitli geleneksel, kültürel nedenlerle kadınlığa, cinselliğe özgü durumların konuşulmaması, bu durumun bir yakınma olarak gündeme gelmesini ve tıbbi, bilimsel olarak değerlendirilip tedavi edilmesini güçleştirmektedir. Semptomlar çok çeşitlidir. Yayınlanan çalışmalardaki karmaşıklığın bir nedeni semptomların geriye dönük olarak değerlendirilmesidir. Kadınların yaklaşık %75’inde hafif düzeyde premenstrüel semptomlara rastlanmaktadır. Kadınların yaklaşık %40’ında siklusla ilgili belirgin problemler tespit edilmiştir. Ağır PMS (PMDB) ise kadınların yaklaşık %2 ile %10’unun hayatını etkileyen bir sağlık problemidir (13). Premenstrüel şikayetler açısından kültürler arası farklılıklar mevcuttur. Premenstrüel semptomların prevalansı, Japon kadınlarında Türk ve Amerikan kadınlarına göre daha düşüktür (14).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre premenstrüel disforik semptomlar ve yaşam boyu major depresif bozukluk tanısı arasında bir ilişki olduğu ve PMDB’nin major depresyon riskini artırdığı bulunmuştur (13,15). PMDB’lilerin yarısından fazlasında yaşam boyu anksiyete ve duygu durumu bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir (13). Yine premenstrüel dönemde obsesif kompulsif bozukluk, alkolizm, şizofreni, bipolar bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklarda alevlenme olduğu, intihar riskinin arttığı bildirilmektedir. Bundan başka epilepsi, migren, çeşitli otoimmün hastalıklar, astım, fibromiyalji, multipl skleroz gibi rahatsızlıklar da premenstrüel dönemde alevlenme gösterebilmektedir (13,15,16). PMDB’de genetik faktörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Annesinde PMDB olan kişilerde (%70) olmayanlara (%37) göre daha fazla PMDB geliştiği belirtilmiştir. Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı %93, dizogotik ikizlerde %44, kardeşlerde %31 olarak bildirilmiştir (17). PMDB ile kişilik bozuklukları arasında bir ilişki bildirilmemektedir (17).

Patofizyoloji

PMDB ile ilgili çalışmalar uzun yıllardır devam etmekte olup, patofizyolojisine ışık tutabilecek tek bir etiyolojik faktör bulunamamıştır. Her ne kadar bir mekanizma ile açıklanmaya çalışılmışsa da henüz hiçbiri tam geçerlilik kazanmamıştır. Bununla birlikte nöroendokrin mekanizmalar giderek önem kazanmaktadır.

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Gonadal hormonlar ve nörosteroidlerde işlev bozukluğu
- 2- Nörotansmitter işlevlerinde bozukluk
 - a- Serotonin işlev bozukluğu
 - b- Endojen opiat peptidlerde azalma
 - c- GABA (Gama amino butirik asit) işlevinde yetersizlik
 - d- Noradrenerjik sistem aktivitesinde düzensizlik
 - e- Prolaktin (PRL) işlevinde düzensizlik
- 3- Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinde anormallik
- 4- Tiroid işlevlerinde bozukluk
- 5- Prostaglandin metabolizmasındaki dengesizlik
- 6- Sıvı retansiyonu
- 7- Vitamin ve mineral yetersizlikleri: Pridoksin (vitamin B6), kalsiyum, magnezyum ve çinko eksikliği
- 8- Hipoglisemi
- 9- Psikososyal ve sosyokültürel faktörler

I.Gonadal Hormonlar ve Nörosteroidler

PMDB patogenezinde kesin bir hormonal dengesizlik ortaya konamamıştır. Daha çok normal menstrüel siklus hormonal aktivitesine karşı santral sinir sisteminde artmış bir duyarlılığın söz konusu olabileceği düşünülmektedir (13,16).

PMDB'nin siklik karakteri ve luteal fazda görülmesi, araştırmacıları seks steroid hormon düzeylerini incelemeye yöneltmiştir. Ancak çalışmalarda PMDB'li kadınlarla kontroller arasında östradiol, PROG ve gonadotropin seviyeleri bakımından farklılık gösterilememiştir (13,18). PMDB'de gonadal hormon düzeylerinde farklılık olmamasına rağmen bunların salınımındaki küçük dalgalanmaların semptomlara neden olabileceği ileri sürülmektedir (13).

Geçmişte bazı araştırmacılar tarafından antidepresan olarak sunulan progesteron ise yalnız depresyona neden olmakla kalmaz aynı zamanda östrojenin yol açtığı reseptör ifadelerini

de tersine çevirir. Progestogenler beyin uyarılabilirliğini de azaltmaktadır. Ayrıca progesteron, östrojenin tersine monoamino oksidaz enziminin konsantrasyonunu artırarak 5-HT düzeylerini azaltmaktadır (19). Hormon replasman tedavilerine eklenen progesteronun sedasyon, iritabilite ve depresyona yol açtığı ve progesteron verilmesinin östrojenin tersine olumsuz duygu duruma yol açtığı vurgulanmıştır (20).

Çoğu araştırmacı üreme hormonlarındaki değişikliklerin PMDB'deki biyolojik yatkınlığı tetiklediğine inanmaktadır (21). PMDB'li kadınlarda corpus luteumda üretilen maddeler olan PROG ve metabolitlerinin (3α hidroksi $5\alpha/\beta$ steroidler; GABA steroidleri de deniyor) olumsuz duygu durum değişikliklerini tetiklediği biliniyor (22-24). PROG ve metabolitlerinin bunu üç şekilde yapabilecekleri düşünülüyor: 1- direkt olarak, 2- GABA_A sisteminin işlev bozukluğunu artırarak ve 3-çekilme etkisi olarak (24). Bu nedenle PROG'un santral sinir sistemi metabolizmasının, PMDB'nin patofizyolojisinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. PMDB'li kadınlarda allopregnanolon seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (25,26). Allopregnanolon GABA reseptör sistemi ile ilişkiye girerek anksiyolitik etki gösteren bir PROG metabolitidir. Allopregnanolon seviyesindeki bir yetmezlik PMDB'de artmış anksiyete ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda serotonin geri alım engelleyici (SGAE)'lerinin allopregnanolon sentezindeki enzimlerde değişiklik yaparak bu nörosteroidin düzeyini artırdığı ve PMDB semptomlarındaki düzelmeyi bu yolla gösterdiği ortaya konmuştur (27,28).

Androjenler agresyon ve akne artışı neden olduğu için PMDB etiolojisinde yeri araştırılmıştır. Ancak PMDB'de artmış androjen düzeyleri ile ilgili bulgular sınırlıdır (29).

Nörosteroidlerin önemi 1970'li yıllarda anlaşılmış ancak son zamanlara kadar psikiyatri alanında yeterince çalışılmamıştır. Nörosteroidler PMDB (23), depresyon (22,30), yeme bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğunda, yaygın anksiyete bozukluğunda, panik bozukluğunda, Alzheimer hastalığındaki agresif davranışlarda, hafızanın düzenlenmesinde, agresyonda ve alkol etkileri gibi birçok durumda işe karışmaktadır (30).

Steroid hormonlar hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri gibi rol oynarlar ve nöronal fonksiyonu etkilerler (22,31). Bazı

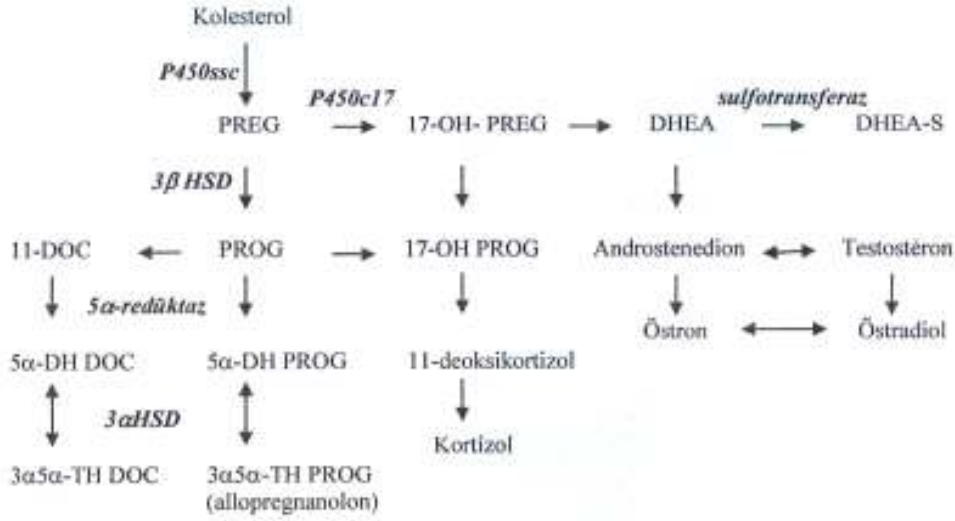
steroidler ise hücre yüzeyinde bulunan nörotransmitter reseptörleriyle etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirirler (31).

Nöroaktif Steroidlerin Sentezi

Nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de yapıldığı bildirilmiştir. Bu steroidlerin bazılarının beyindeki seviyeleri onların kandaki seviyelerinden fazla bulunmuş, ayrıca adrenaller ve gonadları çıkarılarak periferik steroid üretimi durdurulduktan sonra da ratların beyinde bu gibi steroidlerden bazılarının önemli miktarlarda buldukları gösterilmiştir. Bu bulgular, nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de yapıldığını gösteren delillerdir (32). Ayrıca steroid yapımı için gerekli olan sitokrom P450_{ssc}, aromataz, 5 α redüktaz, 3 α hidroksisteroid dehidrogenaz (3 α HSD) ve 17 β hidroksisteroid dehidrojenaz gibi enzimlerin (Şekil 4) beyinde gösterilmiş olması, nörosteroidlerin beyinde de sentezlendiğini doğrulamaktadır (33).

Nöroaktif steroidlerden bazıları; pregnanolon (PREG), allopregnanolon, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat esteri (DHEAS)'dir. Bunlar santral sinir sistemi veya periferik dokularda sentezlenen, lipofilik yapılarından dolayı kan beyin bariyerini kolayca geçebilen ve diğer nörotransmitter reseptörleri üzerinde allosterik modülasyon oluşturan maddelerdir (22,33).

Nöroaktif steroidlerin GABA_A, N-metil D-aspartat (NMDA), nikotinik ve muskarinik asetilkolin, serotonin, kainat, glisin ve sigma reseptörleri üzerine modülatör etkileri vardır. Ayrıca nöron koruyucu, nöron büyümesi ve sinaps oluşumunu artırıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (33).



Şekil 4. Nörosteroidlerin sentezi: **DHEA:** dehidroepiandesteron, **DHEAS:** dehidroepiandesteron sülfat, **DOC:** deoksikortikosteron, **HSD:** hidroksisteroid dehidrogenaz, **PREG:** pregnenolon, **PROG:** progesteron

Plazma DHEAS seviyelerinde kişiler arasında büyük farklar bulunmakla birlikte DHEA ve DHEAS insanlarda dolaşan kanda en fazla bulunan steroid hormonlardır. Yaşlılık ve stres durumlarında bu hormonların düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (33).

Başlıca adrenal bezlerden kaynaklanan DHEAS'nin gonadlar ve beyinde de yapıldığı bildirilmiştir (34). Diğer taraftan DHEAS'nin kandaki düzeylerinin beyindeki düzeylerini yansıtmayı yansıtmadığı ve beyindeki etkilerini açıklayıp açıklayamayacağı sorusu akla gelmektedir. Beyinde lokal olarak da sentezlenen DHEAS, beyin omurilik sıvısında serumdaki düzeyinin %0.1 kadar bulunmaktadır. Ancak yine de beyin omurilik sıvısı ve serumdaki düzeyinin yüksek derecede orantılı olduğu bildirilmiştir (34). Yani serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Büyük oranda adrenal bezlerden salgılandığı bilinen DHEAS'nin düzenlenmesinden sorumlu olan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir. Hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH)'nin adrenal bezlerden DHEA yapımını uyardığı genel olarak kabul edilse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA salınışı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (34). DHEA genç yetişkinlerde kortizole benzer diurnal bir ritimle salınır ve en yüksek seviyeleri sabah saatlerindedir.

DHEA'nın da antiglukokortikoid etkilerinin olduğu ve aşırı stres ya da yüksek steroid düzeyine bağlı hipokampal atrofiyi ve bilişsel işlev bozukluklarını önleyebileceği bildirilmiştir (35,36). Antiglukokortikoid etkisi bulunan DHEAS'nin PMDB'deki rolü bilinmese de eldeki veriler bu bozuklukta nörostreoidlerin rolü olduğu yönündedir (23). PMDB'de literatürde DHEAS düzeyi ile ilgili çalışma yer almamaktadır.

PMDB DSM-IV'te depresif bozukluklar içinde sınıflandırılmaktadır (6). Depresyonda ise DHEAS salınışının nasıl kontrol edildiği halen açıklığa kavuşturulamamıştır. Depresyonda adrenal androjenlerin kortizolden farklı bir biçimde ACTH'dan bağımsız bir mekanizmayla düzenlendiği bildirilmiştir (37). Daha önce depresif bozukluklarda DHEAS düzeylerini araştıran çalışmaların oldukça çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir. DHEAS düzeyinin ölçüldüğü önceki çalışmalarda depresyonlu hastalarda DHEAS'nin düşük (38-40), normal (37,41) ve yükselmiş (42,43) olduğu şeklinde çelişkili veriler bulunmaktadır. Çalışmalardaki bu çelişkili sonuçların nedeni tam olarak bilinmese de birkaç olası açıklama ileri sürülmüştür. DHEAS kişiler arası büyük değişiklik gösterdiği halde aynı kişide çok az değişiklik gösterir (44). Ancak bu hormonun aynı kişide yaşla birlikte azaldığı da bilinmektedir (45). Dolayısı ile depresyonlu hastalardaki bazal DHEAS düzeylerine ait bu çelişkili veriler yaş, cinsiyet, uygulanan ilaçlar ve eş zamanlı fizik ya da psikiyatrik hastalıklarla açıklanabilir. Diğer olası bir etken de kan örneklerinin alındığı zaman olabilir (46).

DHEA'nın depresyonlu hastalara verilmesinin ardından depresyon skorlarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (47). Benzer etkiler distimli hastalarda ve farelerin depresyon modellerinde de elde edilmiştir (48). DHEA'nın antidepresan etkileri, sigma 1 reseptör agonisti DHEAS (49) ile noradrenalin ve serotonin iletimi arasındaki karşılıklı etkileşimle açıklanabilir. DHEAS'nin sinaptik noradrenalin miktarını, dorsal rafe nukleusundaki serotonin nöronlarının ateşleme aktivitesini ve hipotalamik serotonin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (50).

II. Santral sinir sistemi nörotransmitterleri

PMDB'nin patofizyolojisinde rol alabilecek santral sinir sistemi nörotransmitterleri; serotonerjik sistem, opioid sistemi, GABA'erjik sistem, noradrenerjik sistem, PRL gibi nörohumoral sistemlerde rol alan moleküllerdir (13,21).

1. Serotonin

Emosyonel durum ve davranışta önemli modülatörlerden biri olan serotonerjik sistem uyku, iştah ve yeme davranışı, gastrointestinal motilite, cinsellik, duygudurum, dürtü kontrolü gibi birçok durumda düzenleyici bir role sahiptir (51). Serotonerjik işlevdeki bozulma depresyon, anksiyete, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dürtü kontrol bozukluğu, intihar davranışı, yeme bozukluğu ile birlikte (52). PMDB’de, son dönem çalışmaların büyük bir kısmı serotonerjik sistem üzerinde yoğunlaşmıştır (53). PMDB’nin karakteristik semptom ve seyrinin çoğunda serotoninin rolü olduğu düşünülüyor (24,54). PMDB’deki azalmış dürtü kontrolü, depresif duygu durum, irritabilite ve artmış karbonhidrat isteğinin beyinde azalmış serotonin nörotansmisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (13,55,56). Ancak serotonerjik sistemin bu rahatsızlıkta nasıl bir rol oynadığı henüz ortaya konabilmiş değildir (57-59). Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular PMDB’de serotonerjik sistemin nedensel olmaktan daha çok düzenleyici bir rol oynadığı yönünde bir görüş oluşturmaktadır (60). PMDB’de serotonerjik işlev bozukluğunun olduğu görüşü, serotoninin trombositler tarafından alınmasının azalmasına (61), serotonin agonistlerine azalmış cevaba (62-64) ve bu bozukluğun tedavisinde SGAE’lerinin tutarlı terapötik etkinliğine (65) dayandırılarak öne sürülmüştür. Bu çalışmalar PMDB’de 5-HT_{1A} reseptör duyarlılığında olası bir değişikliğin en azından kısmen de olsa işe karıştığını göstermektedir (65). PMDB’li kadınlar ve kontrollerinde periferik serotonin ölçümleri arasında farklılık bildirilmiştir (66). PMDB’deki serotonerjik işlev bozukluğunun luteal fazla sınırlı olduğu, folliküler fazda bulunmadığı bunun da semptomatoloji ile uyumlu olduğu iddia edilmektedir (60).

Akut triptofan azalmasının özellikle irritabilite gibi premenstrüel semptomlarda artışla seyrettiği bulunmuştur (24). Ancak triptofan desteğinin PMDB’de etkinliği konusunda sonuçlar tutarlı değildir. Yarar sağlamadığını gösteren çalışma (67) yanında semptomlarda düzelme bildiren çalışma (68) da vardır.

Günümüzde SGAE’leri PMDB’nin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir (13). SGAE’ler PMDB’de özellikle irritabilite, gerginlik, disfori ve duygu durum değişikliği gibi psikolojik semptomları iyileştirmede, hem plasebodan hem de serotonerjik yolla etki göstermeyen ilaçlardan daha etkilidir (13,27). SGAE’lerinin etkinliğinin %50–100 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (69). SGAE’lerin

PMDB’de tedavisinde sürekli kullanımı ile sadece semptomatik dönemde kullanımı arasında etkinlik açısından bir farklılık bulunmamıştır (65,70).

Trombositler santral sinir sistemindeki serotonerjik nöronlarla bazı ortak özellikleri paylaştıklarından, serotonerjik mekanizmaları çalışmak için uygun bir periferik model olarak düşünülmüştür (71,72). Beyinde ve trombositlerde, serotonin ve 3H-imipramin için benzer affiniteye bağlanma sahaları gösterilmiştir (73). Trombositlerdeki serotonin alımı beyindeki presinaptik serotonin alımına karşılık gelmektedir. Serotonin, tıpkı beyindeki gibi, trombositlere yüksek afiniteli aktif bir transport sistemiyle taşınmaktadır ve serotonin metabolizması üzerine etkili pek çok ilaç benzer etkiyi trombosit metabolizması üzerinde de göstermektedir (72). Trombositlerdeki reseptörlere imipramin bağlanması depresyon için biyolojik bir belirleyici olarak ileri sürülmüştür. PMDB’de de trombositlerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve özellikle luteal fazda trombositlerin serotonin bağlanmasında bir problem olduğu gösterilmiştir (51). PMDB’li kadınlarda trombositlerin imipramin bağlama yeteneği azaldıkça serotonerjik aktivitede de önemli anormallikler ortaya çıkmaktadır (71). Bu sonuçlar PMDB’de geçici olabilen (trait) serotonerjik değişiklik hipotezi ile uyumludur (24).

Serotonerjik sistem ve gonadal hormonlar karşılıklı bir ilişki içindedir. Estradiol ve PROG’un, beyindeki serotonerjik aktiviteyi değiştirdikleri hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Hipotalamusta östrojen serotonininde diurnal bir değişime (74), PROG ise serotonin döngüsünde artışa neden olur (75). PMDB’de SGAE’lerinin depresyondan daha kısa sürede etki gösterdiği bilinmektedir. Bu durum SGAE’lerinin PMDB’de depresyondan farklı bir mekanizmayla etki gösterdiğini düşündürmektedir. Serotonerjik antidepressanların hızlı etki göstermesinde PROG metabolitleri gibi nörosteroidlerin rolü olduğu düşünülmektedir (27,28,76,77). Sitalopramın PROG’un PREG’a dönüşümünü artırarak (52), fluoksetin, sertralin, paroksetin gibi seçici SGAE’lerinin ise PROG’un biyosentez yolundaki son enzimi doğrudan uyarmak yoluyla allopregnenolonun sentezini artırarak (28) premenstrüel semptomları iyileştirdikleri gösterilmiştir. PMDB’li kadınlarda SGAE’leri ile tedavi sonucunda semptomların azalmasına paralel olarak luteal fazda PREG’a duyarlılığın da azaldığı gösterilmiştir (52). Bütün bu bulgular PMDB’nin patolojisinde serotonerjik aktivitenin önemli rolü olduğunu ve gonadal steroidlerle etkileşimini göstermektedir (19).

Serotonin HPA ekseninde kortizol ve PRL salınımını da düzenler. 5-HT_{1A} reseptörlerinin HPA eksenin etkilenmesinde rol oynadığı söylenebilir. Bunun kanıtı, serotonerjik ajanların normal sağlıklı bireylerde plazma ACTH ve kortizol düzeylerini artırması ve bu artışın 5-HT_{1A} antagonisti pindolol tarafından engellenmesidir (22).

PMDB’de serotonin ve GABA_A arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (24). Serotonerjik ilaçlarla artan nörosteroidler GABA_A reseptörleri üzerinden etki göstermektedir (22,30).

PMDB’de serotonerjik uyarım çalışmaları

Artan veriler PMDB’de serotoninin önemli olabileceğini göstermesine rağmen (55,56,59) tam olarak nasıl bir rol oynadığı henüz ortaya konabilmiş değildir. Bununla birlikte PMDB’de serotonerjik sistemin düzenlenmesinde bir bozukluk olduğundan söz edilmektedir (62,75,78). Bu amaçla serotonerjik sistemi uyaran çalışmalar yapılmıştır. Serotonin prekürsörü L-triptofan (LTP) (57,62,68) ve 5-hidroksitriptofan (5-HTP) (79), fenfluramin (FEN) (58,63,64) gibi serotonin salınımını artıran ajanlar, 5-HT_{2C} reseptör agonisti meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) (60), buspiron veya ipsapiron gibi 5-HT_{1A} reseptör agonisti maddeler (78), paroksetin (59) gibi serotonerjik ilaçlar kullanılmaktadır. Çünkü serotonerjik ajanlara kortizol ve PRL gibi hormonların verdiği cevabın kısmen de olsa serotonin reseptörleri aracılığıyla kontrol edildiği düşünülmektedir. Ancak bunların birçoğu serotonin dışında diğer nörotransmitter sistemlerini de etkilemektedir. Genel olarak bu ajanlara PRL cevabının kortizol cevabına göre santral serotonerjik aktivitedeki değişiklikleri daha iyi yansıttığı düşünülür.

1.a. Fenfluramin: FEN beyin serotonin fonksiyonu üzerinde belirgin etkisi olan bir feniletilamin türevidir. Akut uygulamada presinaptik serotonin salınımını artırır ve serotonin geri alımını inhibe eder. Zayıf postsinaptik serotonin agonisti etkisi vardır. PMDB’de FEN ile yapılmış çalışmalarla ilgili farklı bildiriler mevcuttur. PMDB’li kadınlar ve kontrolleri arasında d-FEN’e kortizol ve PRL cevabında farklılık bulmayan (63), PMDB’li kadınlarda kortizol cevabında düşüklük bildiren (58), yine PMDB’li kadınlarda FEN’e azalmış serotonin cevabı bildiren (64) çalışmalara literatürde rastlanmaktadır.

1.b. m-klorofenilpiperazin: m-CPP serotonin kısmi agonistidir. m-CPP’nin beyinde serotonin sistemi üzerine karmaşık etkileri vardır. Serotonin reseptör alt gruplarına göre

farklı etkiler göstermektedir. Çeşitli serotonin reseptörleri (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT₃) üzerinde postsinaptik agonist etkisi vardır. Kontrollere kıyasla luteal faz sırasında PMS'li kadınlarda m-CPP'e daha düşük kortizol cevabı bildirilmiştir (60,80).

1.c. L-Triptofan/5Hidroksitriptofan: Serotonin triptofandan sentezlenmektedir (51). PMDB'de de serotonerjik işlevi değerlendirmek için bazı çalışmalarda triptofan/5HTP verilerek kortizol ve PRL cevaplarına bakılmıştır. PMS'li kadınlarda kontrol grubuna göre LTP'ye anlamlı şekilde düşük kortizol cevabı bildirilmiştir (57,62). Bir başka çalışmada 5-HTP'e kortizol cevabında PMDB'li kadınlar ve kontrolleri arasında fark olmadığını gösterilmiştir (79).

1.d. Sitalopram Uyarımı: Serotonin içeren rafe nukleusu, hipotalamusu inerve etmekte ve PRL, büyüme hormonu (GH) ve ACTH gibi ön hipofiz hormonlarının salınımını uyarmaktadır. Artan ACTH da kortizol salınımını artırmaktadır. ACTH ve kortizol salınımına rafe-HPA yolağındaki 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (81,82).

Serotonini uyaran bazı maddelerle kortizol, PRL, GH, ACTH gibi hormonal cevapların ölçülmesi hipotalamik bölgedeki santral serotonin reseptör duyarlılığını değerlendirmede kullanılabilir (83,84). Artmış nöroendokrin cevap, postsinaptik reseptörlerin aşırı duyarlılığına, azalmış cevap ise postsinaptik reseptörlerin azalmış duyarlılığına işaret edebilir. Serotonerjik uyarım için buspiron, m-CPP, klomipramin, FEN, 5-HTP gibi maddeler kullanılmıştır ancak bunlar serotonin dışında diğer nörotransmitter sistemlerini de etkilemektedir (83).

Sitalopram serotonin gerialım taşıyıcısına en seçici şekilde bağlanan SGAE'dir. Sitalopramın diğer nörotransmitter sistemlere ve serotonin reseptör alt tiplerine karşı bilinen bir intrinsik aktivitesi yoktur (85,86). Çalışmalar sitalopramın nöroendokrin uyarım testinde kullanılabileceğini göstermektedir (86-88). Oral olarak verilen 40 mg sitalopramın sağlıklı kişilerde kortizol sekresyonunu artırdığı bulunmuş ve 20 mg'a göre 40 mg ile daha fazla artış olduğu belirtilmiştir (89).

2. Opioid Sistemi

Endorfinler biyojenik amin üretimini inhibe edip, ruh hali, iştah ve susama gibi durumları değiştirebilirler. Bu etkilerinden dolayı endorfinlerin PMDB patofizyolojisinde rolleri

olabileceği düşünülmüştür (90). Luteal fazda endojen opioidlerin akut olarak çekilmesiyle irritabilite ve duygu durum değişikliklerinin meydana geldiği ileri sürülmektedir (91).

β -endorfin seviyesindeki değişiklikler GnRH'nin pulsatil salınımını değiştirmektedir (92). Normal menstrüel siklusta β -endorfin luteal fazda artmakta, folliküler fazda azalmaktadır. PMDB'li kadınlarda ise β -endorfin seviyeleri periovulatuvar faz boyunca kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (90). Ayrıca östrojen ve β -endorfin düzeylerinin de paralellik gösterdiği bildirilmektedir. Östrojenler arttığı zaman β -endorfin de artmaktadır. Bazı araştırmacılar PMDB'deki vazomotor semptomların menapozdaki sıcak basmalarına benzerliğine dikkat çekerek hipoöstrojenemi sonucu β -endorfinlerin düştüğünü ileri sürmüşlerdir (93).

3. GABA sistemi

GABA aktivitesi major depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğunda hastaların bir kısmında düşük olarak bildirilmektedir (13,94). PMDB'li olgularda da GABA'nın midfolliküler fazdan geç luteal faza geçişte düştüğü saptanmıştır (16,95). PMDB'de GABA aktivitesinde azalmanın nedeni allopregnanolon gibi nörosteroidlerin azalması gibi görünmektedir. Çünkü nörosteroidler etkilerini GABA_A reseptörleri üzerinden gösterirler (30). Ayrıca PMDB semptomlarının kısmen PROG çekilmesi sonucu GABA reseptör ekspresyonundaki değişikliklere bağlı olduğu da bildirilmiştir (96). Bir BZD olan alprazolam, luteal fazda 6 gün süreyle 0.25-4 mg/gün kullanılırsa PMDB'de irritabilite, anksiyete ve depresif duygu durumu azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15,97).

4. Noradrenerjik sistem

PMDB'de anormal β 2-adrenerjik reseptör regulasyonu olduğu düşünülmektedir (98). PMDB'de adrenalın ve noradrenalin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (99). Ve premenstrüel dönemde idrarda ve beyinde 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyinin arttığı gösterilmiştir (21). Bununla birlikte sadece noradrenerjik sistem üzerinden etki gösteren ilaçlar PMDB'de yarar sağlamamaktadır (13,27).

5. Prolaktin

PRL seviyeleri ovulasyonda ve luteal faz boyunca artmaktadır. PMDB'de serotonerjik uyarıma PRL cevaplarında azalma (80) gösterilmiş olmakla birlikte, çoğunlukla normal

PRL cevapları bildirilmiştir (57,58,63). Sonuçta PMDB’de PRL’nin düzeyleri konusunda tutarlı bir anormallik ortaya konamamıştır (21).

III. HPA eksen anormallikleri

HPA eksen strese cevap sisteminde rol oynar. Herhangi bir fiziksel ya da emosyonel stresten sonra dakikalar içinde hipotalamusun paraventrikülür çekirdeğinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) sentezi artar. CRH portal dolaşım yoluyla hipofize taşınır. Hipofizde pro-opiomelanokortin (POMC) sentezini uyarır. POMC, ACTH ve endojen endorfinlerin öncülüdür. Arjinin vazopressin de CRH ile sinerjistik rol oynayarak ACTH salınımını uyarır. ACTH sistemik dolaşıma geçer ve adrenal korteksten kortizol salınımına yol açar. Kortizol strese cevabın bir parçasıdır. Kortizolün hipotalamus ve hipofize negatif geri bildirim etkisi vardır. Kortizol hipokampus aracılığıyla HPA eksene negatif geri bildirimde bulunur. Bu yolla CRH ve ACTH salınımını azaltır. Negatif geri bildirim mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptör sistemleri aracılığıyla meydana gelir (22,100).

Şiddet ve fenomenolojik olarak major depresyon ve PMDB benzer özellikler taşır (101). Major depresyonda HPA eksen aktivitesinde önemli değişiklikler olduğu bilinmektedir (22). Depresif bozukluklar içinde yer alan PMDB’de de HPA eksen aktivitesi oldukça sık çalışılmıştır. Ancak PMDB’de HPA eksenle ilgili bilgiler henüz major depresyondaki kadar kesinlik kazanmamıştır. HPA eksenle ilgili çalışmaların sonuçları PMDB’de bu sistemde bir düzensizlik olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu düzensizliğin doğası tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. PMDB’de HPA eksen ile ilgili literatür bilgilerine bakıldığında birbirinden farklı bulgulara rastlanmaktadır. PMDB’li kadınlarda kortizol düzeyleri kontrollere kıyasla düşük (102,103), normal (59,60,62) ya da yüksek (57) olarak bildirilmiş.

Major depresyonda HPA eksen aktivitesinde artış bildirilmiştir. Burada artan kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir (104). Ayrıca depresyonlu bireylerde kortizolün bazal düzeylerinde artışın dışında normal sirkadiyen ritmi de bozulmuştur ve genellikle bu HPA eksen değişiklikleri depresyonu daha şiddetli olanlarda ve daha yaşlı olan depresyonlularda daha belirgindir (105). PMDB’de de kortizolün sirkadiyen ritminde bir bozulmanın olduğu bildirilmiştir (106)

PMDB'de menstrüel siklusun midluteal fazında, HPA eksenin glukortikoid geri bildirim düzenlenmesinin azaldığı, bu durumun irritabilite ve disfori gibi premenstrüel semptomların ortaya çıkmasında rol oynayabileceği savunulmaktadır (107).

PMDB'de HPA eksen uyarım çalışmalarında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. CRH uyarımına (102,108) ve psikolojik stresörlere (109,110) artmış kortizol cevabı bildiren çalışmaların yanında, psikolojik (111) veya insülinle indüklenmiş hipoglisemi (112), egzersiz (113,114) gibi fizyolojik stresörlere yetersiz HPA eksen aktivitesi bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Ayrıca PMDB'li kadınlarda serotonerjik uyarıma kortizol cevapları açısından farklı bulgular bulunmaktadır. Serotonerjik uyarıma normal kortizol cevabı (61) yanında azalmış cevap (60,78) bildiren çalışmalar da vardır. Üstelik menstrüel siklusun fazları arasında da farklı cevapların olduğu dikkat çekmektedir. Folliküler fazda kortizol cevaplarını normal (57,58), azalmış (62,79) ya da artmış (59,63) bulan çalışmalar vardır. Luteal fazda da normal (58,63,79) ya da azalmış (59,60,62,80) kortizol cevapları bildirilmiştir.

Bütün bu verilerin ışığında PMDB'de HPA eksen aktivitesinde sadece artma veya azalma şeklinde bir bozukluktan çok, eksenin düzenlenmesinde bir aksaklık olduğu sonucu çıkarılabilir.

IV. Tiroid işlevleri

Literatürde PMDB'deki tiroid işlevleri ile ilgili bilgiler tutarsızdır (115,116). PMDB etiyo-patoenezinde tiroid işlev bozukluğunun rolü olmadığı düşünülmektedir.

V. Sıvı retansiyon teorisi

Abdominal şişkinlik ve sıvı retansiyonu PMDB'de sıklıkla görüldüğünden mineralokortikoid değişikliklerinin etiyolojide önemli olabileceği düşünülmüştür. Şişkinlik ve sıvı retansiyonu şikayetleri hiperaldosteronizme bağlanmış, ancak PMDB'li kadınlar ve kontrolleri arasında aldosteron düzeylerinde herhangi farklılık gösterilememiştir (9). Serum aldosteron düzeyleri ovulasyonda ve midluteal fazda artıp, menstrüasyon öncesi düşmektedir. Premenstrüel dönemde deride suyun kapiller filtrasyon katsayısında artış ve plasma onkotik basıncında azalma nedeniyle intravasküler sıvının interstisiyel alana kaçma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (117).

VI. Prostaglandin hipotezi

PMDB'de prostaglandin yetmezliği olduğu öne sürölmüştür. PMDB'li kadınlarda geç luteal fazda prostaglandin F2 α plazma konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Diğer yandan bazı çalışmalarda prostaglandin inhibitörü olan mefanemik asidin verilmesi ile PMDB'nin bazı semptomlarının düzeldiği görölmüştür. Burada çelişkili bir durum ortaya çıkmaktadır (118).

VII. Vitamin-mineral eksiklikleri

PMDB'nin patofizyolojisinde nutrisyonel bir eksiklik henüz kesin olarak ortaya konmamıştır (119).

Vitamin B6: Dopamin ve serotonin biosentezinde son basamakta koenzim olarak rol aldığı için, vitamin B6 seviyesindeki azalmanın PMDB'nin bazı semptomlarına yol açabileceği ileri sürölse de PMDB'de kesin bir eksiklik gösterilmemiştir (119).

Çinko: Santral sinir sistemindeki nörotransmitterlerin değişiminde ve prostaglandin E sentezinde rol almaktadır. Dolayısıyla emosyonel ve mental olaylarla ilgili hormonların sekresyonunu etkileyebileceğine inanılmaktadır (120). Aynı şekilde eksikliği kesin olarak ortaya konmamıştır (119,120).

Magnezyum: Enzimatik olaylarda kofaktör olarak rol almaktadır. Birkaç çalışmada PMDB'li kadınlarda kontrol grubuna göre, luteal fazda serum magnezyum düzeylerinde düşüklük bildirilmitir (120,121).

Kalsiyum: Kalsiyum homeostazındaki değişiklikler pek çok affektif bozuklukla birliktelik göstermektedir. PMDB ve hipokalsemi semptomları arasındaki benzerlik de dikkat çekicidir. Çalışmalar PMDB'li kadınlarda kalsiyumun düzenlenmesinde bir bozukluk olabileceğini göstermektedir (119). Kalsiyum karbonatla (1200mg) plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada PMS semptomlarının, kalsiyumla tedavi görenlerde %48, plasebo grubunda ise %30 azaldığı bildirilmiştir (122).

VIII. Hipoglisemi

Hipoglisemi semptomlarının PMDB'un bazı semptomlarına benzemesinden yola çıkılarak PMDB etiyojisinde hipogliseminin rol oynayabileceği düşüncesi oluşmuş, ancak araştırmalarda glukoz metabolizmasında bir bozukluk gösterilmemiştir (21). Hem oral hem IV glukoz tolerans testleri, menstrüel siklusun değişik fazlarında uygulanarak insülin, glukoz, glukagon düzeylerine bakılmış, kontrol grubuyla bir farklılık saptanmamıştır (123).

IX. Psikososyal ve sosyokültürel faktörler

Menstrüel ve premenstrüel tutum ve davranışlar, şüphesiz kültürel inançlar, sosyal faktörler ve yaşamın içindeki streslerden etkilenir. PMDB'de psikososyal ve sosyokültürel faktörlerle ilgili farklı yorumlar vardır. Farklı yorumlar bulunmasının en önemli nedeni, bu konunun kapalılık tutumu nedeniyle yeterince incelenememesidir. Kişilik yapısı, kadınlık rolü, toplumsal tutumlarla ilişkisine dair farklı yorumlar vardır. Kimi araştırmacılar adet görmeye ilişkin bozuklukların "kadında feminitenin reddi" ile ilgili olduğunu belirtmekteyken, kimileri de kadının gebelik ve doğumla ilgili bilinçdışı çatışmaları ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Kadının, kadınlığı algılayışındaki tutum, geleneksel baskıcı yaklaşımdan liberal tutuma doğru geliştikçe, PMDB şiddetinin azaldığı bildirilmiştir. Psikolojik zorlanma ve stresler, adet görmeye ilişkin korku ve olumsuz tutumlar, evlilik ve cinsellikteki doyumsuzluklarla PMDB şiddeti artmaktadır (124).

DENEKLER VE YÖNTEM

I. DENEKLER

Bu çalışmaya 18–45 yaş arası, Mayıs 2006- Haziran 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Kadın Doğum Polikliniklerine başvuran, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV TR) (12) (Ek.4) teşhis kriterlerine göre premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) tanısı konulan kadınlar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı bireyler dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü
- Alkol ve madde bağımlılığı
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar
- Endokrinolojik hastalıklar
- Adet düzensizliğinin olması
- Son üç ay içinde oral kontraseptif kullanmış olmak
- Gebe veya emziriyor olmak
- Nutrisyonel bozukluk olması
- Diğer kronik ve metabolik hastalıklar

Kriterlere uyan PMDB’u olan 24 kadın çalışmaya alındı. Kontrol grubu da aynı kriterlere uyan, şu anda veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalık hikayesi bulunmayan 23 sağlıklı kadından oluşturuldu. PMDB’li ve kontrol grubundaki kadınlar serum örneklerinin alındığı sürelerde hastanede kaldılar. Yirmi dört hastadan dört tanesi ilaç tedavisini reddettiği için bunların tedavi sonrası değerleri alınmadı.

PMDB’li kadınlar ve kontrolleri; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçildi.

PMDB’li kadınlar ve kontrollerinin sosyodemografik özellikleri Tablo-1’de sunulmuştur.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylandı. PMDB’li kadınlar ve kontrollere, planlanan araştırmaların amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı.

II. YÖNTEM

PMDB’li kadınlar ve kontrollere depresyon ve anksiyete düzeylerini değerlendirmek için midfolliküler, midluteal fazlarda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (125) (Ek.1) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) (126) (Ek:2), agresyon düzeylerini değerlendirmek üzere Buss-Durkee Saldırganlık ölçeği (BDSÖ) (127) (Ek.3) uygulandı. HDDÖ skorları 7’nin üzerinde olanlar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmedi. PMDB’li kadınlarda iki aylık tedaviden sonra psikometrik testler tekrarlandı.

PMDB’li kadınlar ve kontrol grubunda;

- Serum örnekleri menstrüel siklusun hem midfolliküler hem de midluteal fazında alındı.
- PMDB grubunda bütün işlemler iki aylık sitalopram (Cipram®) 20 mg/gün tedavisi sonrası tekrarlandı.
- Bazal kortizol ve DHEAS düzeylerini ölçmek için antekübital vene yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla sabah saat 08.00’da serum örnekleri alındı.
- Serum örnekleri alınır alınmaz serotonin geri alım engelleyicisi sitalopram (Cipram® 2 tablet oral) uygulandı ve ardından 30, 60, 120 ve 180. dakikalarda kortizol ve DHEAS için yeniden serum örnekleri alındı.

- Bütün işlemler PMDB grubunda iki aylık sitalopram (20mg/g) tedavisinden sonra tekrarlandı.

Bütün serum örnekleri bir gecelik açlıktan sonra alındı. Serum örnekleri alındıktan itibaren iki saat içinde santrifüje edildikten sonra elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz

Serum kortizol, DHEAS düzeyleri radyoimmuno assay (RIA) yöntemi ile tayin edildi.

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

Serum DHEAS düzeyi RIA (DSL-3500-USA) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti $17\ \text{ng}/\text{ml}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla $145\ \text{ng}/\text{ml}$ konsantrasyonda %7.8, $173\ \text{ng}/\text{ml}$ konsantrasyonda %10.0 idi.

İstatistikî Analiz

Sitaloprama hormon cevaplarını değerlendirmek için sitalopram sonrası kortizol ve DHEAS cevabındaki maksimum değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

PMDB ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), günlük sigara sayısı, anksiyete, depresyon, agresyon skorları bağımsız örnekler t-testi ile karşılaştırıldı.

PMDB ve kontrol gruplarının sigara içip içmeme durumları Ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi.

PMDB'lilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal değerleri ile kontrollerin hormonal değerlerini karşılaştırmak için ANCOVA testi uygulandı. Hastalık durumu denekler arası faktör olarak, yaş ve BKİ eş değişken (covariate) olarak alındı.

PMDB'lilerin tedavi sürecindeki ve fazlar arasındaki uzunlamasına karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümler ANOVA testi kullanıldı. Bu testte anlamlı olan farklılıkların ikili karşılaştırması eşleştirilmiş örnekler t-testi ile yapıldı.

Sitalopram uyarımına hormon cevaplarının anlamlı olup olmadığının karşılaştırılması tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile yapıldı.

PMDB'lilerin demografik verileri, hormonal değerleri ve agresyon ölçeklerinden elde edilen skorlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson Korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

I. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

PMDB ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ) gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo.1).

PMDB ve kontrol gruplarının sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0,07$, $p=0.932$).

Tablo 1. PMDB ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Demografik veriler	PMDB (n=24) Ort \pm SS	Kontrol (n=23) Ort \pm SS
Yaş (yıl)	29.79 \pm 6.19	30.08 \pm 5.39
BKİ (kg/m ²)	24.07 \pm 2.08	24.34 \pm 2.72
Sigara kullanma/kullanmama oranı	6/18	6/17
Sigara (sayı/gün)	15.5 \pm 5.71	14.66 \pm 4.54

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

II. Gruplara uygulanan HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ karşılaştırılması

PMDB grubunda tedavi öncesi midluteal fazda HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ skorları kontrollerle karşılaştırıldığında yüksekti. Bu değerler tedavi sonrası kontrollerinkinden farksız hale geldi ($p>0.005$). Sadece BDSÖ skorları tedavi sonrasında da midluteal fazda kontrollerin aynı fazından hala yüksekti ($t=2.614$, $p=0.012$) (tablo2).

Tablo 2. PMDB ve kontrol gruplarının HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ karşılaştırması

	HASTA n=24 Tedavi öncesi		HASTA n=20 Tedavi sonrası		KONTROL n=23	
	MF	ML	MF	ML	MF	ML
HADÖ	4.08±1.81	34.62±5.91 ^b	2.50±1.06 ^a	7.37±3.04 ^a	3.95± 1.49	6.13± 1.76
HDDÖ	3.29±1.80	21.58±4.29 ^b	2.54±1.35 ^a	5.87±2.34 ^a	3.26± 1.81	5.52± 1.16
BDSÖ	27.70±4.34	73.00±7.55 ^b	26.54±4.64 ^a	35.37±6.70 ^a	28.43±6.40	30.13±7.05

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

BDSÖ: Buss-Durkee Saldırganlık ölçeği

a: Tedavi öncesi değerlerden düşük (p<0.005).

b: Kontrollerden yüksek (p<0.005).

III. Grupların bazal ve sitaloprama kortizol cevaplarının karşılaştırılması

PMDB grubunun tedavi öncesinde siklusun her iki fazında bazal kortizol değerleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla F=22.799, df=1,39, p<0.001; F=8.904, df=1,39, p<0.005) (Tablo.3).

Kontrol grubunda midfolliküler fazdaki bazal kortizol değeri midluteal bazal kortizol değerinden düşüktü (t=2.943, p=0.008) (Tablo3).

PMDB grubunun tedavi öncesi midluteal Δ kortizol değeri kontrol grubundan yüksekti. (F=4.26, df=1,39, p<0.046). Tedavi sonrası midluteal Δ kortizol değerlerinde bir farklılık yoktu (Tablo.3) (şekil 5,6).

Tablo 3. PMDB ve kontrol gruplarının bazal ve sitalopram sonrası kortizol değerleri

	HASTA n=24 Tedavi öncesi		HASTA n=20 Tedavi sonrası		KONTROL n=23	
	MF	ML	MF	ML	MF	ML
Bazal kortizol (µg/dl)	23.29±9.13 ^a	24.79±9.46 ^b	15.92±6.27	18.78±8.98	14.20±4.16	17.36±6.68
Δ kortizol	9.44±8.12	12.80±10.6 ^c	9.76±5.74	8.16±7.40	8.06±4.87	9.79±3.84

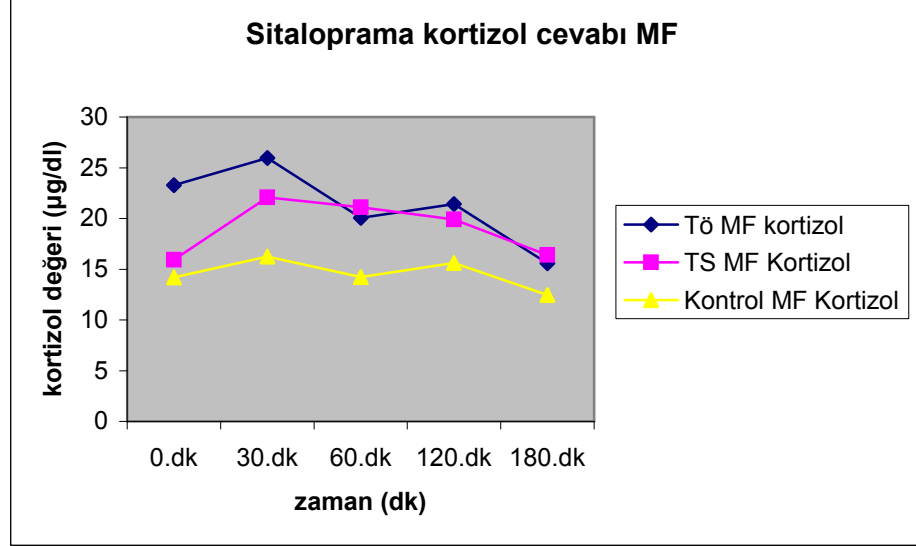
a: Kontrollerinkinden yüksek (F=22.799, df=1,39, p<0.001).

b: Kontrollerinkinden yüksek (F=8.904, df=1,39, p=0.005).

c: Kontrollerinkinden yüksek (F=4.26, df=1,39, p=0.046).

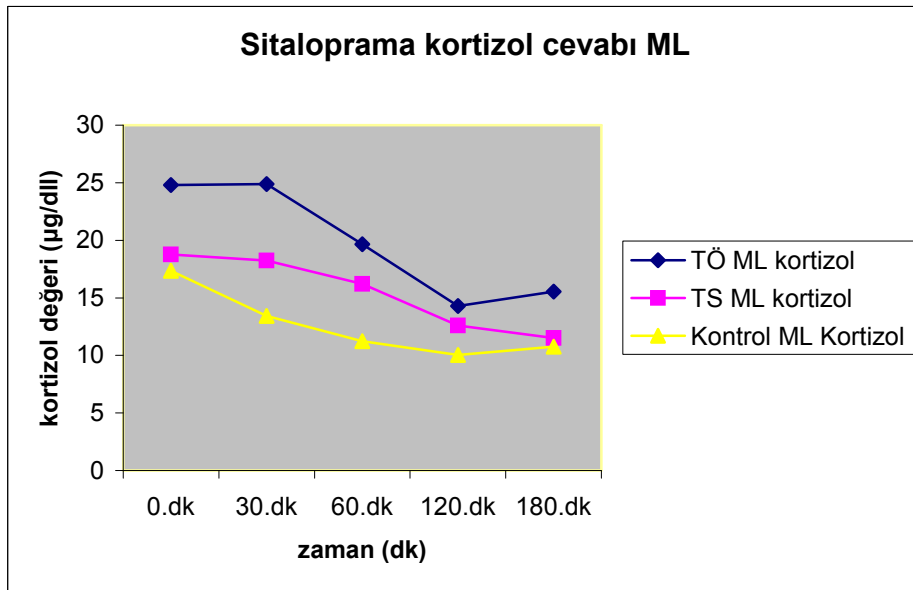
Tekrarlayan ölçümler ANOVA testine göre PMDB grubunda tedavi öncesi midfolliküler fazda sitaloprama kortizol değişimi anlamlıydı (F= 8,739, p<0,001). Tedavi sonrası

anlamli kortizol artisi vardi (F=7,200, p=0,001). Kontrollerde kortizol cevabi istatistiksel olarak anlamli degildi (F=2,567, p=0,089).



Şekil 5: Midfolliküler fazda sitaloprama kortizol cevabi

Şekil 6: Midluteal fazda sitaloprama kortizol cevabi



Tekrarlayan ölçümler ANOVA testine göre midluteal fazda PMDB ve kontrollerde genel olarak sitalopram uyarım testinde kortizolde anlamli baskılanma vardi (PMDB grubu için tedavi öncesi F=20,000, p=0,001; tedavi sonrası F=11,305, p=0,001; kontroller için F=25,954, p<0,001).

Tedavi öncesinde PMDB grubunun siklusun her iki fazında da görülen bazal kortizol değerlerindeki yüksekliği tedavi ile düştü (sırasıyla $t=5.057$, $p=0.001$; $t=2.110$, $p=0.048$) (Tablo 4).

Tablo 4. PMDB grubunun tedavi öncesi ve sonrası kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=20		Tedavi sonrası n=20		Karşılaştırma
	MF	ML	MF	ML	
Bazal kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	21.52 \pm 6.11	24.75 \pm 10.36	15.92 \pm 6.27 ^a	18.78 \pm 8.98 ^b	F=8.108 df=3,57 p=0.003
Δ kortizol	8.70 \pm 6.89	13.49 \pm 10.69	9.76 \pm 5.74	8.16 \pm 7.40	F=2.672 df=3,57 p=0.094

a: Tedavi öncesi midfolliküler fazdan düşük ($t=5.057$ $p<0.001$).

b: Tedavi öncesi midluteal fazdan düşük ($t=2.110$ $p=0.048$).

IV. Grupların bazal ve sitaloprama DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

Tedavi öncesi PMDB grubunun midfolliküler fazdaki bazal DHEAS değerleri kontrol grubundan düşüktü ($F=9.242$ $df=1,39$, $p=0.004$) (Tablo 5).

Tablo 5. PMDB ve kontrol gruplarının bazal ve sitalopram sonrası DHEAS değerleri

	HASTA n=24 Tedavi öncesi		HASTA n=20 Tedavi sonrası		KONTROL n=23	
	MF	ML	MF	ML	MF	ML
Bazal DHEAS (ng/ml)	2444.00 \pm 855.48 ^a	3683.58 \pm 1416.07	2782.35 \pm 1784.32	3422.20 \pm 2069.92	3539.47 \pm 1585.71	3582.43 \pm 1428.48
Δ DHEAS	2483.29 \pm 1904.78	1660.91 \pm 1652.79	2474.10 \pm 1311.38	1857.30 \pm 1671.21	2001.17 \pm 1533.45	1758.60 \pm 911.75

a: Kontrollerinkinden düşük ($F=9.242$ $df=1,39$, $p=0.004$).

Bazal DHEAS değerleri hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında PMDB grubunun midfolliküler fazında midluteal fazdan düşüktü (sırasıyla $t=7.881$, $p<0.001$; $t=3.970$, $p=0.001$) (Tablo 6).

Kontrol grubunda bazal DHEAS değerleri siklusun her iki fazında benzerdi (t =0,116, p=0.908) (Tablo 6).

PMDB grubunun tedavi öncesi Δ DHEAS değerleri midfolliküler fazda midluteal fazdan yüksekti (t =2.701, p=0.014) (Tablo-6).

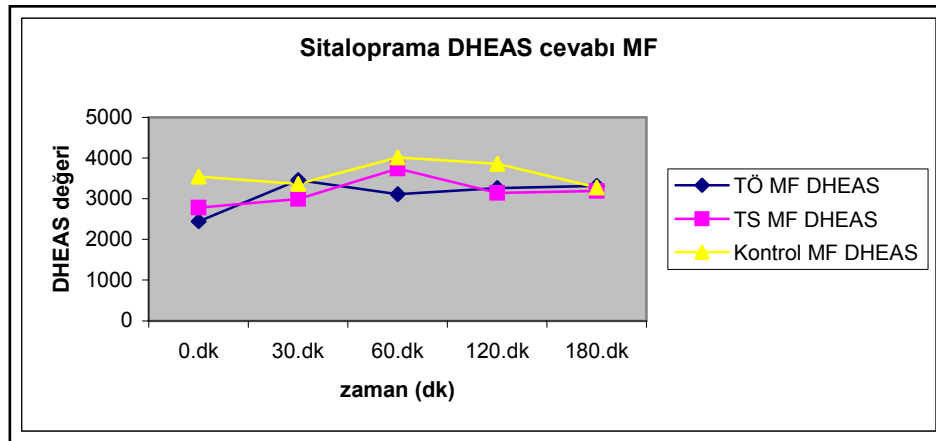
Tablo.6 PMDB grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal ve sitalopram sonrası DHEAS değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=20		Tedavi sonrası n=20		Karşılaştırma
	MF	ML	MF	ML	
Bazal DHEAS (ng/ml)	2292.00± 849.76 ^a	3652.00± 1410.62	2782.35± 1784.32 ^b	3422.20± 2069.92	F=6.782 df=3,57 p=0.009
Δ DHEAS	2712.85± 1962.21 ^c	1407.45± 1164.24	2474.10± 1311.38	1857,30± 1671.21	F=4.787 df=3,57 p=0.011

a: Tedavi öncesi midluteal fazdan düşük (t =7.081, p<0.001).

b: Tedavi sonrası midluteal fazdan düşük (t =3.970, p=0.001).

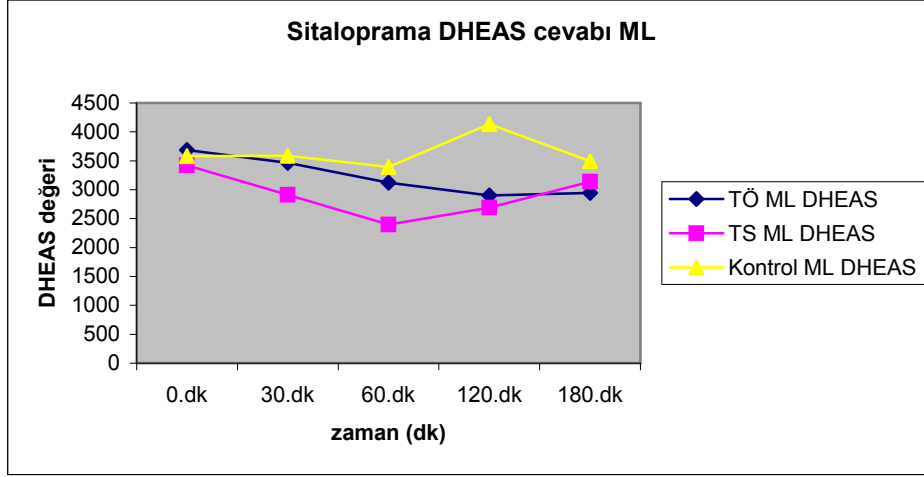
c: Tedavi öncesi midluteal fazdan yüksek (t=2.701, p=0.014).



Şekil 7: Midfolliküler fazda sitaloprama DHEAS cevabı

Tekrarlayan ölçümler ANOVA testine göre grupların midfolliküler fazda sitalopram uyarım testine DHEAS cevabı gruplarda genel olarak anlamlı değildi (PMDB grubu için tedavi öncesi F= 2,198, p=0,089; tedavi sonrası F=1,882, p=0,162; kontroller için F=1,859, p=0,171). Midluteal fazda ise PMDB grubunda tedavi öncesi düşme şeklinde

DHEAS cevabı varken ($F=3,553$, $p=0,042$), tedavi sonrası cevap anlamlı değildi ($F=2,611$, $p=0,093$). Kontrollerde ise anlamlı artış cevabı vardı ($F=2,915$, $p=0,048$).



Şekil 8: Midluteal fazda sitaloprama DHEAS cevabı

V. Hasta Grubunda Korelasyon İncelemeleri

PMDB'lilerin yaşları ile BKİ'leri pozitif yönde ilişkiliydi ($r=0.742$, $p<0.001$).

Bazal kortizol değerleri arttıkça kortizol cevabı da artıyordu (tedavi öncesi midfolliküler fazda $r=0.426$, $p=0.038$; midluteal fazda $r=0.884$, $p<0.001$; tedavi sonrası midfolliküler fazda $r=0.528$, $p=0.017$; midluteal fazda $r=0.959$, $p<0.001$).

Tedavi sonrası midluteal fazda bazal kortizol değeri arttıkça bazal DHEAS değeri de artıyordu ($r=0.751$, $p<0.001$).

Tedavi sonrası midfolliküler fazda DHEAS cevabı arttıkça midluteal fazda da artıyordu ($r=0.474$, $p=0.035$).

Tedavi sonrası midfolliküler ve midluteal fazlarda kortizol cevabı arttıkça DHEAS cevabı da artıyordu (sırasıyla $r=0.570$, $p=0.009$; $r=0.705$, $p=0.001$).

Tedavi sonrası midluteal fazda HADÖ skoru düştükçe kortizol cevabı artıyordu ($r=-0.447$, $p=0.048$).

Tedavi sonrası midfolliküler fazda HDDÖ skoru arttıkça kortizol cevabı artıyordu ($r=0.655$, $p=0.002$).

Tedavi sonrası midluteal fazda BDSÖ skoru arttıkça kortizol cevabı artıyordu (r=0.475, p=0.034).

Tedavi sonrası midluteal fazda HADÖ skoru düştükçe DHEAS cevabı artıyordu (r = -0.478, p=0.033).

Tedavi öncesi ve sonrası midfolliküler fazda HDDÖ skoru arttıkça DHEAS cevabı artıyordu (sırasıyla r =0.436, p=0.033; r =0.662, p=0.001).

Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri

Midfolliküler fazda bazal kortizol değeri arttıkça midluteal fazdaki bazal kortizol değeri de artıyordu (r =0.637, p=0.001).

Midfolliküler ve midluteal fazlarda bazal kortizol arttıkça sitalopram uyarımı sonrası kortizol salınımı da artıyordu (sırasıyla r =0.617, p=0.002; r =0.582, p=0.004).

Midluteal fazda bazal kortizol arttıkça bazal DHEAS değeri artıyordu (r =0.520, p=0.011).

Midfolliküler fazda bazal DHEAS arttıkça sitaloprama DHEAS cevabı da artıyordu (r =0.714, p<0.001).

Midluteal fazda sitaloprama kortizol cevabı arttıkça DHEAS cevabı da artıyordu (r =0.430, p=0.040).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın önemli bulguları sırasıyla şunlardır:

- i) Premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) grubunda menstrüel siklusun her iki fazında bazal kortizol değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti, midluteal fazda folliküler faza ve kontrollere göre sitalopram uyarım testinde daha fazla kortizol cevabı gerçekleşti. Tedaviden sonra sitalopram uyarım testindeki artmış cevap ve bazal kortizoldeki yükseklik düzelerek kontrol grubuyla aynı seviyeye geriledi.
- ii) PMDB grubunda midfolliküler fazdaki bazal dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) değerleri midluteal fazdan anlamlı olarak daha düşüktü ve bu durum antidepresan tedaviyle değişmedi. Bazal DHEAS değerlerindeki bu farklılık kontrol grubunda görülmedi.
- iii) PMDB grubunun sitalopram uyarım testinde DHEAS cevabı tedavi öncesi midfolliküler fazda midluteal fazdan yüksekti. Tedavi ile fazlar arasındaki cevap farklılığı ortadan kalktı.

PMDB’de menstrüel siklusun her iki fazında serotonerjik uyarıma kortizol ve DHEAS cevapları ile bu hormonların antidepresan tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırıldığı başka çalışma literatürde bulunmamaktadır.

1) Kortizol: Bazal, sitalopram uyarımı ve tedavi sonrası değerleri

Çalışmamızda bazal kortizolün her iki fazda yüksek oluşu ve tedavi sonrası düzelmesi PMDB’de Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen hiperaktivitesinin varlığını göstermektedir. Bizim bulgumuz depresif bozukluklarda HPA eksen hiperaktivitesinin olması ve bunun tedaviyle düzelmesi bulgusuyla uyumludur (22).

PMDB Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Dördüncü Baskı’da (DSM-IV) (6) depresif bozukluklar arasında sınıflandırılmıştır. Depresif bozukluklarla PMDB arasında biyolojik ve fenomenolojik ortak özellikler bulunmaktadır. İstek azlığı, uyku bozukluğu, iştah değişikliği, depresif duygulanım, anksiyete, toplumdan kaçma, intihara eğilim, konsantrasyon güçlüğü her iki durumda da görülebilen semptomlardan bazılarıdır (10,11,101,128).

Depresif bozukluklarda HPA eksen anormallikleri sık ve tutarlı şekilde gösterilmiştir (22,129). Depresyonda HPA eksen hiperaktivitesinin olduğu bilinmektedir (22). PMDB’de de HPA eksenini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Daha önce PMDB’de kortizol düzeylerini araştıran çalışmaların oldukça çelişkili sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. Kortizol düzeyinin ölçüldüğü önceki çalışmalarda PMDB’li kadınlarda kortizolün düşük (102,103), normal (59,60,62) ve yükselmiş (57) olduğu şeklinde çelişkili bulgular mevcuttur.

Çalışmamızdaki bazal kortizol yüksekliği, major depresyondakine benzer bir mekanizma nedeniyle HPA eksen hiperaktivitesinin sonucu gelişmiş olabilir. Depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, presinaptik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) hipersekresyonu sonucunda hipofizer ve adrenal bez hipertrofisi ve postsinaptik CRH reseptör duyarlılığında azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir (130). Depresyonda hiperaktif HPA nedeniyle beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olabileceği, bunun glukokortikoid direncine yol açabileceği, bu nedenle glukokortikoid hormonlarının HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkisini gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açacağı ileri sürülmüştür (22). Hipotalamik glukokortikoid reseptörlerinin kortizole duyarlılığı azaldığı için negatif geribildirim etkisi olmaz ve buna bağlı olarak hipotalamik CRH salınışı artar (131). Depresyonlu hastalarda kanda mononükleer hücrelerdeki glukokortikoid reseptör sayısının azaldığının gösterilmiş olması ve bunun tedaviyle normale dönmesi de

glukokortikoid reseptör direncinin varlığını desteklemektedir (132). PMDB’de de benzer mekanizmalar nedeniyle bazal kortizol değerleri yükselmiş olabilir. Yapılan çalışmalarda CRH’a artmış kortizol cevabı PMDB’li kadınlarda bildirilmiştir (102,108,114). Bu bulgu da PMDB’de HPA eksen hiperaktivitesinin var olabileceği düşüncesini desteklemektedir. PMDB’li kadınlarda HPA eksen hiperaktivitesi serotonerjik madde dışındaki uyarıcılarla da gösterilmiştir (109,110). Yine bir çalışmada premenstrüel sendrom (PMS)’li kadınlarda HPA uyarımı için egzersiz kullanılmış ve midluteal fazda folliküler faza göre artmış HPA eksen aktivitesi gösterilmiştir (133).

Bizim çalışmamızdaki bazal kortizol yüksekliği bulgusuna yakın sonuçlara Rasgon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (57) rastladık. Bu çalışmada PMS’de bazal kortizol düzeyleri luteal fazda yüksek bulunmuştur. Bizim bulgumuzdan farklı olarak bazal kortizol düzeyleri folliküler fazda normal olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olmayan diğer çalışmalardaki bazal kortizol değerlerindeki farklılıkların kesin nedenleri tam olarak bilinemese de şunlarla açıklanabilir:

1. Kortizol kimi zaman düşük olabilir, çünkü HPA ekseninde hipofizer CRH reseptörleri ve adrenaldeki adrenokortikotropik hormon (ACTH) reseptörleri gibi birçok etken devreye girmektedir. Hipokortizoleminin olası nedenleri arasında şunlar ileri sürülmüştür: a) HPA eksenin çeşitli seviyelerinde biyosentezin azalması veya salgılatıcı faktörlerde azalma (örneğin, hipotalamustan CRH, hipofizden ACTH ve adrenalde kortizol salgılamasında azalma), b) Bir salgılatıcının aşırı salınımını takiben hedef reseptörlerde aşağı ayarlanma (down regülasyon) olması, c) Glukokortikoidlerin negatif geri bildiriminde aşırı duyarlılık, d) Serbest kortizolün oluşumunda azalma, e) Kısmi kortizol direnci sonucunda kortizolün hedef dokudaki etkisinde azalma olması (134).

Bazı çalışmalarda PMDB’de bazal kortizolün düşük bulunmasının bir nedeni kalıcı CRH artışının CRH reseptörlerinde down regülasyona neden olması ve bu şekilde kortizol artışının sağlanamaması olabilir. Bu hastalarda uyarım testlerinde kortizol cevaplarında düşüklük olması (60,78) da bu görüşü desteklemektedir.

2. Kortizol salınımını stres, diyet, uyku, aktivite gibi faktörler de etkiler. Biz çalışmamızda bu faktörler açısından bir sabitleme yapmadık. Diğer çalışmalarda da bu açıdan bir sabitleme yapıldığı bilgisine rastlamadık. Çalışmalarda bu faktörlerin kortizol

sentez ve salınımını ne yönde (artma ya da azalma) etkilemiş olduğunu tahmin etmek ve buna göre yorum yapmak mümkün değildir. Çalışmalardaki kortizol değerlerindeki farklılığın bir nedeni de bu olabilir.

3. Ayrıca plazma kortizolünün %95'i proteinlere bağlanmaktadır. Aktif olan kısım ise serbest kortizoldür. Çalışmalardaki serbest veya total kortizol değerlerinin ölçülmesi sonuçlardaki farklılığa sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda total kortizol ölçülmüştü. Serbest kortizolün ölçülmesi daha hassas bir değerlendirme olabilirdi.

4. Kortizol değişikliğinin bir diğer sebebi, ölçüm zamanlarının farklı olması olabilir. Çalışmalarda serum örneklerinin alınma zamanı siklusun farklı zamanlarına rastlamış olabilir. Çalışmaların çoğunda serum örnekleri folliküler fazın herhangi bir gününde, luteal fazınsa çoğunlukla geç döneminde alınmıştı. Çalışmamızda ise serum örneklerini siklusun her iki fazının ortasına denk gelen bir zamanda aldık.

5. Çalışmalarda hasta seçimi yapılırken dikkat çeken bir bulgu son altı ay-iki yıl arasında psikiyatrik veya endokrin bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmamış, bu sürelerden öncesinde psikiyatrik ve endokrin hastalık geçirenler çoğu çalışmada dışlama kriterleri arasında yer almamıştı. Geçmişteki psikiyatrik hastalıkların da HPA ekseninde kalıcı bozukluklara neden olabileceği düşünüldüğünde çalışmalardaki HPA eksen anormalliğinin geçmişteki mi yoksa o andaki durumu mu yansıttığını kesin olarak söylemek zordur. Süre kısıtlaması koymaksızın öyküsünde psikiyatrik veya endokrin hastalık bulunanları çalışmaya dahil etmedik.

PMDB'de siklusun her iki fazında da HPA eksen hiperaktivitesi olmasına rağmen sadece luteal fazda semptomlarının olması şu şekilde açıklanabilir:

Yeterli östrojen düzeyinin bulunduğu ve PMDB'de semptomatik dönemde baskın olan progesteron (PROG) ve metabolitlerinin etkinliğinin henüz ortaya çıkmadığı folliküler fazda, muhtemelen yüksek kortizol düzeyine rağmen hassas denge korunabilmektedir. Ancak vücut için daha fazla stresin ortaya çıktığı luteal fazda artık strese cevap sistemindeki kırılma denge bozulmakta ve PMDB'deki semptomlar açığa çıkmaktadır. Folliküler fazda DHEAS'de bir duyarlılık artışı olduğu düşünülürse DHEAS'ın düşük düzeyine rağmen yeterli antiglukokortikoid etkinlik göstermesi olasıdır. Ayrıca bu fazda yeterli miktarda bulunan östrojen, beyni nörotrofik etkisi sayesinde kortizolün zararlı etkilerinden korumaktadır (135). Yine ovulasyon öncesinde, PMDB'nin oluşmasında rolü

olduğu düşünölen PROG metaboliti nörosteroidler düşük düzeylerde olduğu için semptomlar açığıa çıkmamış olabilir.

Literatürdeki çalışmalarda serotonerjik uyarıma kortizol cevaplarında menstrüel siklusun farklı fazlarında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Folliküler fazdaki kortizol cevaplarını normal (57,58), azalmış (62,79) ya da artmış (59,63) bulan çalışmalar vardır. Luteal faz için de normal (58,63,79) ya da azalmış (59,60,62,80) cevaplar bildirilmiştir.

Serotonerjik sistem ile HPA eksenini arasında hem anatomik hem de işlevsel açıdan sıkı bir ilişki vardır. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeği rafe çekirdeklerinden girdiler (projeksiyonlar) alır. Özellikle 5-HT_{1A} reseptörlerinin HPA eksenini etkilenmesinde rol oynadığı düşünölmektedir (22). Nöroendokrin uyarım testlerinde serotonerjik maddelere kortizol ve prolaktin (PRL) cevapları bakılmıştır. Bu hormonların serotonerjik maddelere verdiği cevabın en azından kısmen serotonin reseptörleri aracılığıyla kontrol edildiği düşünölmektedir. Bunun kanıtı olarak serotonerjik maddelerin normal sağlıklı kişilerde plazma ACTH ve kortizol düzeylerini artırması ve bu artışın 5-HT_{1A} antagonisti pindolol tarafından engellenmesi gösterilmektedir (136). Depresif bozukluklarla serotonin reseptörlerindeki anormallikler arasında yakın bir patofizyolojik ilişki olabilir (22). Sürekli olarak kortizolün yüksek olmasının 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinde değişikliğe yol açtığı bilinmektedir (137). Depresif hastalarda serotonerjik ajanlara azalmış ACTH ve kortizol cevapları bildirilmiştir (138). Bu anormal cevabın serotonin sentezi, depolanması, salınması veya reseptör işlevleri gibi bir veya birden fazla basamaktaki santral serotonerjik işlev bozukluğunu yansıttığı düşünölmektedir.

Bizim çalışmamızdaki serotonerjik uyarımla PMDB grubunda luteal fazda daha fazla kortizol cevabının olması belki de serotonin reseptörlerinde duyarlılık artışı yönünde bir anormalliğinin olabileceğini düşöndürmektedir. Birçok çalışmada PMS/PMDB'li kadınlarda serum serotonin düzeyleri düşük bulunmuştur (139,140). Buradan yola çıkarak PMDB'de serotonerjik sistemde artmış bir duyarlılığın söz konusu olabileceği düşünölebilir. Nitekim serotonerjik tedavi sonrası artmış cevap normale dönmüştür. Ancak çalışmamızda serotonin düzeyleri bakılmadığı için bu görüş spekülasyon olarak kalmaktadır. Ayrıca PMDB'de serotonerjik sistemin nedensel değil daha çok düzenleyici bir rol oynadığı yönünde bir görüş de bulunmaktadır (60).

Yüksek glukortikoid değerleri 5-HT işlevlerini artırarak kronik strese karşı önemli bir kompensasyon oluşturur (141).

Çalışmamızın sonuçlarından biri olan luteal fazda serotonerjik uyarıma artmış kortizol cevabı zaten hiperaktif olan HPA ekseninin hassasiyet artışının bir göstergesi olabilir. Bu PMDB’de daha önceki serotonerjik uyarım yapılarak azalmış cevabı gösteren çalışmalarla (60,62,80) ters, ancak uyarım için CRH kullanan çalışmalarla uyumlu bir bulgudur (102,108).

Serotonerjik sistemle HPA eksenini arasında etkileşimin olduğu göz önünde bulundurulduğunda PMDB grubunda luteal fazda artmış kortizol cevabının bulunması bu fazda HPA ekseninin daha hassas olduğunu, aynı zamanda serotonerjik sistemde bir düzensizlik olduğunu gösterebilir. Serotonerjik sistemdeki anormallik belki de reseptör sonrasındaki bir aşamada bulunmaktadır. Bu yüzden de serotonerjik aktivitede bir artış gelişmiş olabilir.

HPA eksen aktivitesi siklusun her iki fazında da artmışken serotonerjik maddeye sadece luteal fazda artmış cevabın olması kesin olmamakla birlikte şu şekilde açıklanabilir: PMDB’de serotonerjik işlev bozukluğunun luteal fazla sınırlı olup bunun da semptomatoloji ile uyumlu olduğu yönünde görüşler bulunmaktadır (60). Buradan yola çıkarak folliküler fazda serotonerjik duyarlılıkta artış olmadığı düşünülebilir. Ayrıca siklusun her iki fazındaki steroid hormon varlığı eşit değildir. Siklusun ikinci yarısı olan luteal fazda PROG ve onun metabolitleri olan bazı nöroaktif steroidler de devreye girmektedir. Bir nörosteroid olan allopregnanolon siklusun ikinci yarısında PROG’dan sentezlenir ve CRH ve arginin vazopresin (AVP)’in gen üretimini engelleyerek HPA eksen hiperaktivitesini azaltmaya yönelik çalışır (36,142,143). PMDB’de allopregnanolon düzeylerinde bir azalmanın olduğu düşünüldüğünde, HPA eksen üzerine yapması gereken baskılama gerçekleşmeyince HPA eksen aktivitesinin daha da artması beklenebilir. Sonuçta serotonerjik uyarıma kortizol cevabı artabilir. Kontrollerde allopregnanolonda bir düzensizlik beklenmediği için bu şekilde HPA eksen hiperaktivitesi de gerçekleşmemektedir. Östrojen ve PROG’nun beyindeki serotonerjik aktiviteyi değiştirdikleri hayvan deneylerinde gösterilmiştir (75). Hipotalamusta östrojen serotonininde diurnal bir değişime (74), PROG ise serotonin döngüsünde artışa neden olur (75). Serotonerjik ilaçların nörosteroid biyosentezini etkileyerek PMDB’de depresyondan

daha kısa sürede etkinin açığa çıkması da (28,76,77) serotonerjik sistemle gonadal steroidler arasındaki etkileşimin bir göstergesidir. Sitalopramın PROG'un PREG'a dönüşümünü artırarak (52), fluoksetin, sertralin, paroksetin gibi seçici SGAE'lerinin ise PROG'un biyosentez yolundaki son enzimi doğrudan uyarmak yoluyla allopregnenolonun sentezini artırarak (28) premenstrüel semptomları iyileştirdikleri gösterilmiştir. PMDB'de serotonerjik tedavinin sürekli ya da sadece semptomatik dönem olan luteal fazda kullanılmasının etkinlik açısından bir fark oluşturmadığı da (70,144,145) göz önünde bulundurulursa PMDB'deki serotonerjik işlev bozukluğunun luteal fazda olduğu görüşü daha da kuvvet kazanır.

Östrojenin nörotrofik etkileri vardır. Östrojen beyinde nöronal büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), duygu durum ve belleği düzenleyen kilit nörotransmitter sistemlerinin (serotonin ve noradrenalin) sentezi için gerekli enzimlerin yapımını artırır(135). Folliküler fazda yüksek kortizole rağmen semptomların olmamasının bir nedeni de östrojenin bu nörotrofik etkisi olabilir.

Bulgularımızla diğer çalışmaların bulguları arasındaki farklılıklar şu şekilde açıklanabilir:

1. Çalışmalarda uyarım testlerinin menstrüel siklusun farklı zamanlarında yapıldığı dikkati çekmektedir. Luteal faz, erken luteal faz, geç luteal faz, folliküler fazın herhangi bir gününde veya midfolliküler fazlarda testler yapılmış.
2. Çalışmalara seçilen hasta gruplarında tanı karmaşasının olduğu dikkati çekmektedir. PMS (15,57,60,114), perimenstrüel depresyon (101,103), PMDB (58,59,62), disforik premenstrüel sendrom, premenstrüel depresyon (63), premenstrüel gerginlik (20), premenstrüel disforia (68,76), premenstrüel irritabilite (29) gibi farklı tanımlamalara rastlanmaktadır.
3. Hasta seçimi yapılırken çoğu çalışmada altı ay ya da iki yıla sınırlı psikiyatrik hastalık varlığı göz önünde bulundurulmuş. Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar HPA eksen aktivitesinde dolayısıyla kortizol cevaplarında değişikliğe yol açmış olabilir.
4. Daha önceki çalışmalarda uyarım amaçlı kullanılan serotonerjik ajanların serotonin dışındaki sistemleri de etkilediği bilinmektedir (144). Sözelimi m-CCP'nin serotonerjik sistem dışında adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerine de etkisi vardır. LTP ve 5-HTP katekolamin metabolizmasına da etki eder (89,144). Çalışmamızda diğer pek çok çalışmadan farklı olarak diğer nörotransmitter sistemlere ve 5-HT reseptör alt tiplerine

karşı bilinen bir intrinsik aktivitesi olmayan sitalopram kullanıldı (85,86). Ayrıca bütün serotonerjik ajanların uyarım güçleri de aynı değildir (114).

5. Sonuçlardaki farklılık uyarım testlerinde kullanılan maddelerin uygulama yollarındaki farklılığa (intravenöz, oral) bağlı olabilir (83).

6. 5-HT tonu mevsimsel dalgalanmalar gösterebilir (141). Bu açıdan çalışmaların hiçbirinde bir sabitleme yapılmamıştı.

2) DHEAS: Bazal, sitalopram uyarımı ve tedavi sonrası değerleri

PMDB’de DHEAS düzeylerini araştıran çalışma literatürde yer almamaktadır. DHEAS gibi steroid yapılı hormonların da depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (145). Ancak PMDB’de DHEAS ile ilgili elimizde yeterli veri bulunmamaktadır.

Foliküler fazdaki bazal DHEAS düşüklüğü ve bunun tedavi ile düzelmemesi belki de PMDB için hormonal bir bulgu olabilir. Daha önceki PMDB ile ilgili çalışmalarda DHEAS değerleri araştırılmadığından ve elimizde bu konuyla ilgili veri bulunmadığından dolayı şu an için bu görüşümüz hipotez olmanın ötesine geçememektedir.

PMDB grubunda folliküler fazda bazal DHEAS düşüklüğü DHEAS’daki olası bir duyarlılık artışının sonucunda gelişmiş olabilir. Böyle bir durumda DHEAS sentez veya salınımı azalmış olabilir. Büyük oranda adrenal bezlerden salgılandığı bilirse de DHEAS’nin düzenlenmesinden sorumlu olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hipofizden salınan ACTH’nin adrenal bezlerden DHEA yapımını uyardığı genel olarak kabul edilse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA salınışı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (34). ACTH’nin DHEA’nun kısmi bir düzenleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (37). DHEAS düzeylerini etkileyen, ACTH’dan bağımsız başka bir faktörün olması muhtemeldir. Nitekim adrenal androjen salıverici hormon olarak da adlandırılan böyle bir maddenin varlığı ileri sürülmüştür (146). PMDB’de de varlığını ve salınış yerini henüz bilmediğimiz bu faktörde olası bir düzensizliğin sonucunda folliküler fazda DHEAS düzeylerinde beklenen artış gerçekleşmemiş olabilir. Bundan dolayı kontrol grubundan daha düşük DHEAS düzeyleri bulmuş olabiliriz.

Foliküler fazda DHEAS’ya karşı duyarlılıkta artış gelişmiş olabilir. Bunun sonucunda DHEAS düşük seviyede kalabilir. Bir duyarlılık artışı durumunda DHEAS düzeyleri

düşük düzeyde bile olsa yeterli antiglukokortikoid etkiyi sağlayabilir. Bu nedenle folliküler fazda kortizol yüksekliğine rağmen semptom açığa çıkmıyor olabilir.

DHEAS düşüklüğünün başka bir nedeni olarak hiperkortizolemi gösterilebilir. Hiperkortizolemiye bağlı ACTH düzeylerinde bir azalma kısmen de olsa DHEAS salınımını etkilemiş olabilir.

Yüksek kortizol düzeylerinin duygu durum ve bilişsel işlevler gibi birçok alanda olumsuz etkisi vardır. DHEAS'ın antiglukokortikoid etkisi gösterilmiştir (145). PMDB grubunda luteal fazda yüksek kortizol düzeylerinin depresif duygu durumu ve bilişsel işlevleri bozucu etkisini telafi (kompanse) etmek için DHEAS düzeyi folliküler faza göre artmış olabilir. DHEAS'nin kortizole karşı olan zıt etkisinin adrenal bezden sentez ve salınımındaki yarışmayla ilişkili olabileceği (35) belirtilmiştir. Nörosteroidler ayrıca CRH ve AVP genlerinin ifadesini baskılayarak da antiglukokortikoid etki gösterir. Bu bilgilerin ışığında DHEAS'la ilgili bulgularımız PMDB'li kadınlarda zeminde bir DHEAS düzensizliğinin olduğu ve semptomatik fazda glukokortikoidlerin yıkıcı etkisini dengelemek için artma eğilimi gösterdiği, ancak bu artışın kontrollerle aynı düzeye yükselmenin ötesine geçemediği şeklinde yorumlanabilir.

PMDB'de luteal fazda foliküler fazla kıyaslandığında bazal DHEAS'deki göreceli artışının bir başka açıklaması ise şu şekilde yapılabilir: Pregnenolondan steroid sentezinin farklı yönlerdeki iki nöroaktif steroid ürünü olan (Şekil 4) allopregnanolon ve DHEAS arasındaki dengede bir tersine dönme ve bunun sonucunda allopregnanolon azalırken DHEAS'da artma olabilir. Gerçekten de PMDB'de kontrollerle karşılaştırıldığında allopregnanolon düzeylerindeki düşüklüğün varlığı ve bunun antidepresan tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir (25,26,28).

PMDB'de DHEAS'ın etkisi bilinmese de eldeki veriler bu bozuklukta nörosteroidlerin rolü olduğu yönündedir (23). Nörosteroidler farklı reseptörler üzerinden etki gösterirler. 5-HT₃ bunlardan biridir. 17 β Östradiol ve PROG'nun 5-HT₃ reseptörlerinde işlevsel bir antagonist etkisi gösterilmiştir (147). Bu işlevsel antagonizm 17 α östradiol, mestranol, testosteron, allopregnanolon için de gösterilmiş. Nörosteroidlerle 5-HT₃ reseptörlerinin etkileşiminin, serotonin bağlantı bölgeleri yoluyla olmadığı bildirilmiş (147).

DHEAS sigma 1 reseptörlerine agonistik etki gösterir. Bazı sigma 1 reseptör ligandlarının dorsal rafe çekirdeğinde serotonin nöronlarının ateşlenmesini artırdığı gösterilmiştir

(148). Çalışmamızda PMDB grubunda DHEAS da bu yolla serotonin düzeyini ya da etkinliğini artırıyor olabilir. Luteal fazdaki DHEAS düzeyinin folliküler faza göre artma eğilimi göstermesi serotonerjik etkinliğin de artmasına yol açmış olabilir. Luteal fazda folliküler fazda görülmeyen kortizol cevabı yüksekliği belki de bunun sonucunda gelişmiş olabilir.

PMDB’de folliküler fazdaki serotonerjik uyarım sonrası DHEAS cevabının daha fazla olması, DHEAS’e karşı bir duyarlılık artışı olduğu düşüncemizi desteklemektedir. Tedavi ile DHEAS cevabının azalması, tedaviyle DHEAS duyarlılığında bir azalmanın gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi ile bazal DHEAS düşüklüğünün ortadan kalkmamasına rağmen bir miktar artış eğilimi sergilemesi belki de bu durumun tamamen ortadan kalkması için daha uzun süreli antidepresan tedaviyi gerektirmektedir.

DHEAS’nin bilişsel işlevler üzerine olumlu etkileri depresif hastalarla ilgili çalışmalarda kanıtlanmıştır (39,40).

Daha önce depresif bozukluklarda DHEAS düzeylerini araştıran çalışmaların oldukça çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir. DHEAS düzeyinin ölçüldüğü önceki çalışmalarda depresyonlu hastalarda DHEAS’nin düşük (38,39,40), normal (37,41) ve yükselmiş (42,43) olduğu şeklinde çelişkili veriler bulunmaktadır. Çalışmalardaki bu çelişkili sonuçların nedeni tam olarak bilinemesi de birkaç olası açıklama ileri sürülmüştür. DHEAS kişiler arası büyük değişiklik gösterdiği halde aynı kişide çok az değişiklik gösterir (44). Ancak bu hormonun aynı kişide yaşla birlikte azaldığı da bilinmektedir (45). Dolayısı ile depresyonlu hastalardaki bazal DHEAS düzeylerine ait bu çelişkili veriler yaş, cinsiyet, uygulanan ilaçlar ve eş zamanlı fizik ya da psikiyatrik hastalıklarla açıklanabilir. Diğer olası bir etken de serum örneklerinin alındığı zaman olabilir (46). DHEAS ile ilgili depresyon çalışmalarında çoğunlukla cinsiyet farkı ve kadınlarda menstrüel siklus fazları göz önünde bulundurulmamış.

DHEA’nın anti stres özelliğinin olduğu (101) ve DHEAS’nin düşüklüğü ile algılanan stres ve trait anksiyetenin yüksek seviyelerinin ilişkisi (99) düşünüldüğünde, DHEAS’nin azalmış konsantrasyonlarının PMDB’nin patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği öne sürülebilir.

Hem depresyonda hem de diğer stresle ilişkili bozukluklarda artmış GABA antagonist nörosteroidler, depresif duygu durum ve anksiyeteden sorumlu olabilirler (22,29,35).

Özetlersek çalışmamızın bulgularından yola çıkarak PMDB’de HPA eksen aktivitesinde artma yönünde bir düzensizliğin ve (belki de bunun bir sonucu olarak) serotonerjik sistem aktivitesinde de düzensizlik olduğu sonucu çıkarılabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Kortizol sekresyonunu stres, diyet, uyku, aktivite gibi faktörler de etkiler. Biz çalışmamızda bu faktörler açısından bir sabitleme yapmadık.

Allopregnanolon düzeyleri bakılması daha iyi olurdu.

Çalışmaya alınan denek sayısı daha fazla olabilirdi.

Sitalopram uyarım testinde hormonal cevaplar daha uzun sürelerde bakılabilirdi. Çalışmamızda sitalopram uyarım testine hormonal cevapların değerlendirilmesinde Δ değerleri (maksimum değişim) kullanılmıştı. Tekrarlayan ölçümler ANOVA testiyle sitalopram uyarım testine hormonal cevapların anlamlılığı değerlendirildiğinde kontrollerde dahi cevabın anlamlı olmadığı görüldü. Bu durumda Δ değerlerini kullanarak yaptığımız karşılaştırmaların sonuçlarının güvenilirliği az olabilir.

Düşük DHEAS düzeylerinin daha uzun süreli bir tedavinin sonucunda değişip değişmediği değerlendirilebilirdi.

Çalışmamızda PMDB grubu tedaviye cevap verenler ve vermeyenler olarak ayrıca değerlendirilebilirdi.

SONUÇ

PMDB’de bazal kortizol değerinin yüksek olması HPA eksen hiperaktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Siklusun her iki fazında da bazal kortizol değerlerinin yüksek olması, sitalopram uyarım testine semptomatik fazda kontrollerden yüksek kortizol cevaplarının alınması bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca bazal kortizol değerlerindeki yüksekliğin ve serotonerjik uyarım sonucu daha fazla kortizol salınımının tedavi ile düzelmesi, antidepresanların glukokortikoid direncini düzeltmesi görüşüyle de uyumludur. PMDB’de asemptomatik fazda bazal DHEAS düzeylerinin kontrol grubundan düşük olması, bunun tedaviyle düzelmemesi bir yatkınlık belirleyicisi olabilir. Gelecekte tıpkı depresyonda olduğu gibi PMDB’de de DHEAS tedavisinin yeri olabileceği düşüncesi oluşmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sarah L. Psychiatry and Reproductive Medicine: Menstrual Cycles. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 2295-7.
2. Singhn BB, Berman BM, Simpson RL, et al. Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study. *Altern Ther Health Med* 1998;4:75-9.
3. Simon H. Mind and madness in ancient Greece. Ithaca, NY: Cornell University Press, 1978;273.
4. Kessel B. Premenstrual syndrome. Advances in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:625-39.
5. Moline ML, Zendel SM. Evaluating and managing premenstrual syndrome. *Medscape Womens Health* 2000;5:1.
6. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed, revised). American Psychiatric Association Press, Washington DC 1987.
8. Acar B. Premenstrüel sendrom. In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, eds. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996;810-822.

9. Rubinow D, Roy-Byrne P. Premenstrual syndromes: overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatr* 1984;141:163.
10. Breaux C, Hartlage S, Gehlert S. Relationships of premenstrual dysphoric disorder to major depression and anxiety disorders: a re-examination. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2000;21:17-24.
11. Mortola JF. Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:587-98.
12. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
13. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:55-99.
14. Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalance of perimenstrual symptoms. *Am J Public Health* 1982;72:1257-64.
15. Limosin F, Ades J. Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome. *Encephale* 2001;27(6):501-8.
16. Elliot H. Premenstrual dysphoric disorder a guide treating clinician. *NCMJ* 2002;63:72-75.
17. Barbara L, Parry MD, and Sarah L. Premenstrual Dysphoric Disorder: Genetic factors. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 2315-23.
18. Roca CA, Schmidt PJ, Bloch M et al. Implications of endocrine studies in premenstrual syndrome. *Psychiatr Ann* 1996;26:576.
19. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarch to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003;74:67-83.
20. Greene AR, Dixon W. The role of reproductive hormones in maintaining cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29:437-53.
21. Barbara L, Parry MD, and Sarah L. Premenstrual Dysphoric Disorder: Etiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 2315-23.

22. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;4:35-50.
23. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, et al. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:788-97.
24. Bacstrom T, Anderson A, Andree L, et al. Pathogenesis in Premenstrual Cycle-Linked CNS Disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1007:42-53.
25. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:709.
26. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:269-73.
27. Pearlstein T. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder. *Drugs.* 2002;62(13):1869-85.
28. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13512.
29. Eriksson E, Sunblad C, Lisjo P, et al. Serum levels of androgens are higher in women premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:195-204.
30. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
31. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999;22:410-6.
32. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:963-87.
33. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-79.
34. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev* 1999;30:264-288.
35. Kartalçı Ş. Depresyonlu Kadınlarda Nörosteroidler ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri 2004.

36. Wolkowitz OM, Reus VI. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: new models of the pathophysiology and treatment of depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;4:98-102.
37. Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chicz-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:806-9.
38. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:685-91.
39. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:337-9.
40. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:311-8.
41. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry* 2001;50:767-74.
42. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:765-71.
43. Heuser I, Deuschle M, Luppia P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3130-2.
44. Ferrari F, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol* 2001;144:319-29.
45. Legrain S, Berr C, Frenoy N, Gourlet V, Debuire B, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. *Gerontology* 1995;41:343-51.
46. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;165:97-110.

47. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-9.
48. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1533-41.
49. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H] SKF-10,047 binding to sigma 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res* 1996;46:734-43.
50. Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. *The Obesity Research Program. Diabetes* 1993;42:662-9.
51. Stahl S. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik uygulamaları Kitabı.2000 Basım. Türkçe Basım 2003. Çeviri Edit. Prof. Dr B. Taneli. 171-179.
52. Sundstrom I& Backstrum T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:73-88
53. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:459-68.
54. Eriksson E, Humble M. Serotonin in psychiatric pathophysiology: a review of data from experimental and clinical research. In: Pohl R, Gershon S, eds. *The biological basis of psychiatric treatment*. Basel: Karger1990; 66-119.
55. Rapkin AJ. The role of serotonin in premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:629-36.
56. Steiner M, LePage AS, Dunn E. Serotonin and gender specific psychiatric disorders. *Int J Psych Clin Pract* 1997;1:3-13.
57. Rasgon N, McGuire M, Tanavoli S, et al. Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Fertility and sterility*. 2000;73:144-49.
58. Steiner M, Yatham LNCootte M, Wilkins A, et al. Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder: is the fenfluramine challenge test still relevant? *J Psychiatry Res* 1999;87:107-115.

59. Inoue Y, Terao T, Iwata N, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: finding from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology* 2007;190:213-19.
60. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1220-8.
61. Bixo M, Allard P, Bancroft T, et al. Binding of [3H] paroxetine to serotonin uptake sites and of [3H] lysergic acid diethylamide to 5-HT_{2A} receptors in platelets from women with premenstrual dysphoric disorder during gonadotropin releasing hormone treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:551-64.
62. Bancroft J, Cook A, Davidson D, Bennie J, Goodwin G. Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-tryptophan in women with perimenstrual mood changes. *Psychol Med* 1991;21:305-12.
63. Bancroft J, Cook A. The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *J Affect Disord* 1995;36:57-64.
64. FitzGerald M, Malone KM, Li S, et al. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:556-58.
65. Steiner M, Born L. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *CNS Drugs* 2000;13:286-304.
66. Ashby Jr CR, Carr LA, Cook CL, et al. Alteration of 5-HT uptake by plasma fractions in the premenstrual syndrome. *J Neural Transm [Gen Sect]*. 1990;79:41-50.
67. Bornestein JE, Brown CS, Choung CJ, et al. An evidence-based approach to the management of premenstrual syndrome: Report of findings of modified Delphi panel. Lynx Health Inc, Los Angeles, 2003.
68. Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebo-controlled study of the effects of L-tryptophan in patients with premenstrual dysphoria. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:85-88.
69. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau MA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacol* 1997;16:346-56.

70. Freeman EW, Rikels K, Arredondo F, et al. Full or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:3-8.
71. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, et al. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:146-52.
72. Sneddon JM. Blood platelets as a model for monoamines containing neurons. *Prog Neurobiol* 1973;1:151-198.
73. Pletscher A, Laubscher A. Blood platelets as a model for neurons: Uses and limitations. *J Neural Transm Suppl* 1980;17:7-16.
74. Cohen IR, Wise PM. Effects of estradiol on the diurnal rhythm of serotonin activity in microdissected brain areas of ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988;122:2619-25.
75. Ladisich W. Influence of progesterone on serotonin metabolism: a possible causal factor for mood changes. *Psychoneuroendocrinology* 1977;2:257-66.
76. Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:17-21.
77. Guidotti A, Costa E. Can antidysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their availability to increase brain $3\alpha,5\alpha$ -tetrahydroprogesterone (allopregnenalone) availability? *Biol Psychiatry*. 1998;44:865-73.
78. Yatham LN. Is 5HT_{1A} receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study. *Can J Psychiatry* 1993;38:662-664.
79. Veeninga AT, Westenberg HGM. Serotonergic function and late luteal phase dysphoric disorder. *Psychopharmacology* 1992;108:153-158.
80. Halbreich U. Gonadal hormones and antihormones, serotonin and mood. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(23):191-5.
81. Raap DK, Van der Kar LD. Minireview: selective serotonin reuptake inhibitor and neuroendocrine function. *Life Sci* 1999;65:1217-35.
82. Cowen PJ. Psychopharmacology of 5-HT_{1A} receptors. *Nucl Med Biol* 2000;27:437-9.

83. Van Praag HM, Lemus C, Kahn R. Hormonal probes of central serotonin activity: do they really exist? *Biol Psychiatry* 1987;22:86-98.
84. Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiat Clin N Am* 1997;20:723-39.
85. Hyttel J. Citalopram-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:277-95.
86. Hyttel J, Arnt J, Sanchez C. The pharmacology of citalopram. *Rev Contemp in. Prog Pharmacotherapy* 1995;6:271-85.
87. Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R, et al. Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology* 2001;155:323-6.
88. Hennig J, Netter P. Oral application of citalopram (20mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:67-71.
89. Hawken ER, Owen JA, Vugt D, et al. Effects of oral racemic citalopram on neuroendocrine responses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:694-700.
90. Meczekalski B, Warenik-szymankiewicz A. Beta-endorphin: physiologic role and menstrual cycle disorders. *Ginecol Pol* 1995;66:586-95.
91. Rapkin AJ, Shoupe D, Reading A, et al. Decreased central opioid activity in premenstrual syndrome. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3:93-8.
92. Taşkın O, Gökdeniz R, Yalçınoğlu A, et al. Placebo-controlled cross-over study of effects of tibolone on premenstrual symptoms and peripheral beta-endorphin concentrations in premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2402-5.
93. Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Periovulatory beta-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:755-60.
94. Lyod KG, Zirkovic B, Scatton B, Morselli PL, Bartholoni G. The GABAergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:341-51.
95. Halbreich U, Petty F, Yonkers K, et al. Low plasma gamma-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:718-20.

96. Smith SS, Gong QH, Hsu FC, et al. GABA(A) receptor alpha 4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature* 1998;392:926-30.
97. Freeman E, Rickers K, Sondheimer SJ, et al. A double-blind controlled trial of oral progesterone, alprazolam and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995;274:51-7.
98. Gurguis GN, Yonkers KA, Blakeley JE, et al. Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder. II. Neutrophil beta2-adrenergic receptors: Gs protein coupling, phase of menstrual cycle and prediction of luteal phase symptom severity. *Psychiatry Res* 1998;79:31-42.
99. Odink J, Van der Ploeg HM, Van der Berg, et al. Circadian and circatrigintan rhythms of biogenic amines in premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1990;52:346-56.
100. Kılıç C, Eşel E. Stres tepki süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12:41-8.
101. Warner P, Bancroft J, Dixon A, et al. The relationship between perimenstrual depressive mood and depressive illness. *J Affect Disorder* 1991;23:9-23.
102. Rabin DS, Schmidt PJ, Campbell G. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1158-62.
103. Odber J, Cawood EH, Bancroft J. Salivary cortisol in women with and without perimenstrual mood changes. *J Psychosom Res* 1998;45:557-68.
104. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 1996;168:123-8.
105. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, et al. Melatonin, cortisol, and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy human with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:173-86.
106. Parry BL, Javeed S, Laughlin GA, et al. Cortisol circadian rhythms during the menstrual cycle and with sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2000;48:920-31.

107. Altemus M, Redwine L, Leong YM, et al. Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of menstrual cycle. *Neuropsychopharmacol* 1997;17:100-9.
108. Facchinetti F, Fioroni L, Martignoni E, et al. Changes of opioid modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1994;56:418-22.
109. Marinari KT, Leschner AI, Doyle MP. Menstrual cycle status and adrenocortical reactivity to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology* 1976;1:213-18.
110. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999;61:154-62.
111. Collins A, Eneroth P, Landgren B. Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1999;47:512-27.
112. Long TD, Ellingrod VL, Kathol RG, et al. Lack of menstrual cycle effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to insulin-induced hypoglycemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:781-87.
113. Galliven EA, Singh A, Michelson D, et al. Hormonal and metabolic responses to exercise across time of day and menstrual cycle phase. *J Appl Physiol* 1997;83:1822-31.
114. Roca CA, Peter J, Schmidt PJ, Altemus M, et al. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3057-63.
115. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Bryne PP, et al. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:671-74.
116. Korzekwa MI, Lamont JA, Steiner M. Late luteal phase dysphoric disorder and the thyroid axis revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2280.
117. Tollan, Qian P, Fadnes HO, Maltau JM. Evidence for altered transcapillary fluid balance in women with the premenstrual syndrome. *Acta Obstetrica Gynecol Scand* 1993;72:238.
118. Koshikawa N, Tatsunuma T, Furuya K, et al. Prostaglandins and premenstrual syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992;45:33-6.

119. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the premenstrual syndrome: the case for calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19:220-27.
120. Posacı C, Erten O, Üren A, et al. Plasma copper, zinc and magnesium levels in patients with premenstrual tension syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:452-55.
121. Munevirci-Delale O, Nacharaju VL, Altura BM, et al. Sex steroid hormones modulate serum ionized magnesium and calcium levels throughout the menstrual cycle in women. *Fertil Steril* 1998;69:958-62.
122. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: Effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444
123. Denicoff KD, Hoban C et al. Glucose tolerance testing in women with the premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1990;147:477.
124. Bancroft J. The premenstrual syndrome, a reappraisal of the concept and the evidence. *Psychol Med Supp* 1993;24:1.
125. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-61.
126. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD & Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale interview guide: joint interview and test-retest methods for interpreter reliability. *Psychiatry Res* 1994;53:191-202.
127. Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk Populasyonunda geçerlilik ve güvenirlik çalışması. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri, İstanbul 2002. Uzmanlık Tezi.
128. Edincott J, Halbreich U, Schacht S, et al. Premenstrual Changes and affective disorders. *Psychosom Med* 1981;43:519-29.
129. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:105-11.
130. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160:1-12.
131. van Praag HM. Can stress cause depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:891-907.

132. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, et al. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:687-701.
133. Altemus M, Roca C, Galliven E, Romanos C, Deuster P. Increased vasopressin and adrenocorticotropin responses to stress in the midluteal phase of menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2525-30.
134. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1010-6.
135. Stahl S. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik uygulamaları Kitabı.2000 Basım. Türkçe Basım 2003. Çeviri Edit. Prof. Dr B. Taneli. 551-568.
136. O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression. *J Affect Disord* 1992;26:143-150.
137. Pitchot W, Herrera C, Anseau M. HPA axis dysfunction in major depression: Relationship to 5HT_{1A} receptor activity. *Neuropsychobiology* 2001;44:74-77.
138. Bhagwagar Z, Whale R, Cowen PJ. State and trait abnormalities in serotonin function in major depression. *Br J Psychiatry* 2002;180:24-28.
139. Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, et al. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987;70:533-7.
140. Rapkin AJ, Chuong LC, Reading AE, et al. Tryptophan loading test in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1989;10:140-4.
141. Michael E, Thase MD. Mood Disorders: Neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 1594-1603.
142. Patchev VK, Hassan AH, Holsboer DF, et al. The neurosteroid tetrahydroprogesterone attenuates the endocrine response to stress and exerts glucocorticoid-like effects on vasopressin gene transcription in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:533-40.
143. Givalois L, Grinevich V, Li S, et al. The octadecaneuropeptide-induced response of corticotropin releasing hormone messenger RNA levels is mediated by GABA_A receptors and modulated by endogenous steroids. *Neuroscience* 1998;85:557-67.

144. Yatham L, Steiner M. Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review. *Life Sci* 1993;53:447-63.
145. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:155-69.
146. Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:910-3.
147. Wetzell CH, Herman B, Behl C, et al. Functional antagonism of gonadal steroids at the 5HT₃ receptor. *Mol Endocrinol* 1998;12:1441-51.
148. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the *in vivo* (+)-[3H] SK-10,047 binding to sigma 1 receptors in the Mouse forebrain. *J Neurosci Res* 1996;46:734-43.

EK 1.

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

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

0= Yok.

1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor.

2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

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

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

2. Suçluluk Duygusu

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

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

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

3. İntihar

0= Yok.

1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

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

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

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

4. Uykuya Dalamamak

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. Geceyarısı Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yalanıyor.

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

6. Sabah Erken Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İş ve Aktiviteler

0= Herhangi bir sorunu yok.

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

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

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

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

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

0= Normal konuşma ve düşünce.

1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3= Görüşme yapmakta güdük çekiyor.

4= Tam stupor.

9. Ajitasyon

0= Yok

1= Yerinde duramama.

2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

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

10. Psişik Anksiyete

0= Güçlük yok.

1= Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2= Küçük şeylerden kaygı duyma.

3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete

0= Yok.

1= Hafif

2= Orta

3= Şiddetli

4= Çok şiddetli

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

12. Somatik Semptomlar - Gastrointestinal

0= Yok.

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

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

13. Somatik Semptomlar-Genel

0= Yok.

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

2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

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

0=Yok.

1=Hafif

2= Şiddetli

15. Hipokondriasis

0= Yok.

1= Evhamlılık

2= Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4= Hipokondriak delüzyonlar.

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

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0= Kilo kaybı yok.

1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

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

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

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

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

17. Durumu Hakkında Görüşü

0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında.

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

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 2.

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HADÖ)

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

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

3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

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

13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ:

Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzofthalmus.

0 1 2 3 4

TOPLAM PUAN

PSİŞİK (1,2,3,5,6) :

SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13) :

Değerlendiren Dr

EK 3.**BUSS-DURKEE SALDIRGANLIK ÖLÇEĞİ**

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

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

EK 4.

PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUĞU TANI ÖLÇÜTLERİ (DSM-IV-TR):

- D. Semptomların menstrüel siklusla ilişkili olması. Luteal fazın son haftasında başlayıp mens sonrası bulguların hafiflemesi.
- E. Teşhis için aşağıdaki semptomlardan en az beş tanesi gereklidir ve semptomlardan biri mutlaka ilk dört esas semptomdan biri olmalıdır:
1. Belirgin depresif ruh hali
 2. Belirgin anksiyete veya gerginlik
 3. Sürekli ve belirgin kızgınlık veya tedirginlik
 4. Duygusal değişkenlik
 5. Her zamanki aktivitelere ilgisizlik
 6. Konsantrasyon güçlüğü
 7. Enerji eksikliği, halsizlik
 8. İştah değişikliği, aşırı yeme arzusu
 9. Uyku düzensizliği
 10. Fiziksel semptomlar (memelerde hassasiyet, şişkinlik, baş ağrısı)
- F. Bu semptom kompleksi, iş/okul, sosyal aktivite ve ilişkileri etkilemeli.

Bu kriterler, ardışık iki siklus boyunca yapılacak prospektif günlük skorlama sistemiyle teyit edilmelidir.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. F. Süreyya Işık'a ait "Premenstrüel Disforik Bozuklukta Sitalopram Uyarımının Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Eksen Aktivitesi Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan Prof. Dr. Ertuğrulu EŞEL

İmza

Üye Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK

İmza

Üye Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

İmza

Üye Prof. Dr. Meral MİRZA

İmza

Üye Doç. Dr. Tayfun TURAN

İmza