

Adet Döngüsünün Duygudurum Bozuklukları Üzerine Etkisi Var mıdır?

Dr. Fisun AKDENİZ¹, Dr. Figen KARADAĞ²

ÖZET

Amaç: Bu yazıda, adet döngüsü ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki ile ilgili kanıtların sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Depresyon, iki uçlu bozukluk, premenstrüel sendrom, premenstrüel alevlenme, premenstrüel disforik bozukluk, adet döngüsü ve özyıym anahtar sözcükleri kullanılarak 1955-2005 yılları arasında İngilizce ve Türkçe yayınlanmış tüm makaleler incelenmiştir. İlk çalışmalarda adet öncesi dönemde psikiyatri kliniklerine başvuruda artış olduğu ve özyıym davranışı ile belirli bir adet döngüsü evresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Bulgular: Verilere göre ruhsal bozukluğu olan üreme çağındaki kadınların hastalık belirtileri, adet döngüsü sırasında dalgalanır. Bazı veriler, bir grup kadın hastanın, adet döngüsünün belirli bir evresinde var olan ruhsal hastalıklarının (özellikle de majör depresif dönem) alevlenmesi veya yeni bir hastalık dönemi yaşaması açısından yatkınlık artışı gösterdiklerini ileri sürmüştür. İki uçlu duygudurum bozukluğunun gidişinde duygudurum dalgalanmalarının yönü ile belirli bir adet döngüsü evresi arasında ilişki olup olmadığı sorusu ortaya atılmıştır, ancak konu ile ilgili veriler kısıtlıdır ve tutarlı değildir.

Sonuç: Az sayıda çalışma bu ilişkiyi açıklamaya çalışmış, çoğunda belirtiler ileriye dönük değerlendirilmemiştir; çoğu, az sayıda hasta içermektedir ve adet döngüsünün evresini belirlemek için güvenilir inceleme yöntemleri kullanılmamıştır. Ek olarak, pekçok çalışmada adet öncesi (premenstrüel) kötüleşmenin altında yatan hastalığın alevlenmesini mi, yoksa sadece adet döngüsünün belirli bir evresinde ortaya çıkan yeni belirtileri mi yansıttığı belirlenmemiştir. Gelecek çalışmalarda ruhsal hastalığın adet öncesi dalgalanmasının anlamı veya duygudurum bozukluğunun hastalık şiddetini artırması ve sağaltıma direnci ile ilgili bilgilere daha çok yer verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Adet döngüsü, adet öncesi alevlenme, depresyon, ek tanı, iki uçlu bozukluk

SUMMARY: Does Menstrual Cycle Affect Mood Disorders?

Objective: This paper will present a review of the literature on the relationship between the menstrual cycle and mood disorders.

Method: We performed a MEDLINE search of the Turkish and English language literature for the years 1955-2005 using the following terms: depression, bipolar disorder, premenstrual syndrome, premenstrual exacerbation, premenstrual dysphoric disorder, menstrual cycle, and suicide. Earlier reports had shown higher psychiatric admission during premenstrual period of the menstrual cycle and higher prevalence of suicide attempts during specific phase of the menstrual cycle.

Results: Women of reproductive age with mental disorders may experience a fluctuating course of illness over the menstrual cycle. Some data suggest that for a subset of women there is a relationship between phases of the menstrual cycle and increased vulnerability for an exacerbation of ongoing mood disorders (especially major depressive episode) or the development of a new episode. The question of whether the direction of mood shifts in the course of bipolar disorder is associated with specific cycle phase has been raised, albeit with limited and inconsistent data.

Conclusion: There are a limited number of studies to elucidate these relationships and most of them lack prospective assessments, include the small number of patients and use unreliable methods of determining menstrual-cycle phases. Additionally, many reports do not specify whether the exacerbations reflect an aggravation of the underlying mood disorder or a new subset of symptoms that occur only during certain phases of the menstrual cycle. Further studies should provide more information about the contribution of premenstrual fluctuation or worsening to increased illness severity of mood disorder and treatment resistance.

Key Words: Bipolar disorder, comorbidity, depression, menstrual cycle, premenstrual exacerbation

¹Doç., Ege Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir. ²Uzm., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM, İstanbul.
Dr. FisunAkdeniz, e-posta: fisunakdeniz@yahoo.com
Dr. Figen Karadağ, e-posta: fkardag@ttn.net

GİRİŞ

Üreme çağı boyunca, kadınların büyük bölümünde adet kanamasından önceki günlerde farklı şiddette psikolojik ve/veya bedensel belirtiler ortaya çıkar. Kadın üreme hormonlarının duygudurum ve davranışlardaki dalgalanmalardan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür, ancak olası düzenekler yeterli açıklığa kavuşturulamamıştır. Östrojen, progesteron ve metabolitlerinin düzeyi adet döngüsünün geç luteal ya da premenstrüel dönemde düşer ve adet kanaması boyunca düşük kalır. Kadın üreme hormonlarının serotonin, dopamin, norepinefrin, gamma amino bütirik asit gibi nörotransmitterlerin işlevlerini düzenlediği ve hormon dalgalanmalarının da dolaylı olarak ruhsal yakınmalara yol açtığı kabul edilir.

Adet döngüsü ile ilgili ruhsal değişiklikler M.Ö 600’de Hippocrates, 11. yüzyılda Salerno’dan Trotula ve Rönesans döneminde pek çok yazar tarafından bildirilmiştir. İlk kez 1931’de Frank premenstrüel gerginlik sendromu kavramını ortaya atmıştır. 1950’lerde premenstrüel sendrom (PMS), 1987’de DSM-III-R’de geç luteal evre disforik bozukluğu ve 1994’te DSM-IV’te premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) tanımlanmıştır (Pearlstein ve Stone 1998).

Adet döngüsü ile ilişkili duygulanım ve davranış dalgalanmalarını tanımlamak ve araştırmak üzere az sayıda makale yayımlanmıştır. PMS ve PMDB’un etiyolojisi ve sağaltımı ile ilgili sistemli veriler artarken, yine de PMS ve PMDB tanısının diğer duygudurum bozukluklarından ayırımını yapan kesin sınırlar üzerine fikir birliğine varılamamaktadır. Bu amaçla adet döngüsünün belirli dönemleri ile bağlantılı duygudurum ve/veya davranış değişiklikleri ve depresif ve manik dönemlerle örtüşen PMS ve PMDB ile ilgili yayınlanan tüm araştırmalar, teorik bilgi içeren makaleler ve konu ile ilgili ulaşılabilen araştırma bulguları gözden geçirilmiştir. Depresyon, iki uçlu bozukluk, premenstrüel sendrom, premenstrüel alevlenme, premenstrüel disforik bozukluk, adet döngüsü ve özkıyım sözcükleri kullanılarak 1955-2005 yılları arasında İngilizce ve Türkçe yayımlanmış tüm makaleler incelenmiştir. Duygudurum bozuklukları ve adet döngüsünün etkisi ile ilişkili teorik ve pratik veriler tartışılmıştır. Adet döngüsünün duygudurum bozuklukları üzerine etkisi incelenirken etiyolojik düzenekler ve sağaltım seçenekleri tartışma dışında tutulmuştur.

Adet döngüsü ile ilişkili kavramlar

Adet döngüsü ile ilişkili belirtilerin doğası, zamanlaması ve şiddeti adet döngüsü ile ilişkili bozuklukların tanısını oluşturur. Değişikliklerin ne zaman başlayıp ne zaman sonlandığını belirlemek, klinik belirtilerin değişme kalıplarını görmek, belirtilerin şiddetini, doğasını ve bozulma yaratıp yaratmadığını anlamak için günlük izlem çizelgeleri gerekli ve yararlıdır.

DSM-IV’te PMDB, “Daha İleri Çalışma İçin Verilen Tanı Ölçütleri ve Setleri” arasına alınmıştır. Bu tanı sisteminde bu tür hastalar, “Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluklar” altında sınıflandırılırlar. Çalışmalar için önerilen PMDB ölçütleri şunlardır: Son yıl içinde çoğu adet döngüsünde, luteal evrenin son haftası sırasında (premenstrüel veya kanama öncesi dönemde) duygulara ilişkin belirtilerden en az biri olmak üzere (örneğin, depresif duygudurum, anksiyete, gerginlik, sinirlilik, duygusal oynaklık, öfke), olağan etkinliklere karşı ilgide azalma, dikkati yoğunlaştırmada zorluk, uyuşukluk, iştahta belirgin değişiklik, uyku bozukluğu, bunalma ya da denetimden çıkma duygusu, fiziksel belirtilerden (örneğin, memelerde gerginlik ya da şişkinlik, baş ağrıları, eklem ya da kas ağrısı, şişkinlik duygusu, kilo alma) en az 5’i olmalıdır. Adet kanaması sonrası dönemde (postmenstrüel ya da foliküler evre) belirtiler, en az bir hafta boyunca hiç olmamalıdır. Var olan belirtiler kişinin yaşamını belirgin şekilde etkilemelidir. Bu belirtiler başka bir bozukluğun alevlenmesi olarak açıklanmamalıdır. Ölçütler en az iki ardışık döngüde ileriye dönük günlük ölçümlerle desteklenmelidir (APA, 1994). DSM-IV’te PMS için ölçütler verilmemiştir; şiddetinin hafifliği, işlev bozukluğunun daha hafif oluşu ile PMDB’dan ayırt edilebileceği belirtilmiştir. ICD-10’a göre (ICD-10, 1996) PMS demek için premenstrüel evrede bir psikolojik (huzursuzluk, konsantrasyon güçlüğü, uyku bozukluğu, iştah değişiklikleri) veya fiziksel (şişkinlik, kilo artışı, memelerde hassasiyet gibi) belirti olması yeterlidir.

Pek çok ruhsal bozukluğun (majör depresif bozukluk, panik bozukluk, şizofreni, bulimiya nervosa gibi) veya bedensel hastalığın (migren, astım, epilepsi gibi) adet döngüsünün premenstrüel döneminde kötüleştiği bilinmektedir. Bu fenomene “adet öncesi alevlenme” denir. Adet öncesi evrede alevlenme yaşayan kadınların adet döngüsünün kanama sonrası evresinde de belirgin yakınmaları vardır (Pearlstein ve Stone 1998).

Adet döngüsü ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkinin kanıtları

1. Adet öncesi psikiyatriye başvurularda artış: Klinisyenlerin bir kısmı premenstrüel dönem ya da adet kanaması sırasında psikiyatri kliniklerine başvurularda artış olduğunu bildirmiştir (Dalton 1959, Janowsky ve ark. 1969, Jacob ve Charles 1970, Glass ve ark. 1971, Diamond ve ark. 1976, Abramowitz ve ark. 1982, Targum ve ark. 1991). Dalton (1959) depresif kadınların üçte birinin adet kanaması sırasında hastaneye başvurduğunu bildirmiştir. Janowsky ve arkadaşları da (1969) benzer bulguları tekrarlamıştır. Jacobs ve Charles (1970) ise psikiyatriye başvuruların % 47'sinin adet kanaması civarında olduğunu göstermişlerdir. Abramowitz ve arkadaşlarının çalışmasında (1982) depresif kadınların adet kanamasından bir gün önce ve/veya adet kanamasının ilk günü psikiyatri serviserine başvurduğu bildirilmiştir. Targum ve arkadaşları da (1991) benzer şekilde psikiyatri başvurularının % 47'sinin adet kanaması sırasında olduğunu ve o sırada psikiyatrik başvurusu olmayan ve aynı evrede olan sağlıklı kontrollerin oranının % 22 olduğunu belirtmişlerdir. Ancak depresyon şiddeti ile adet döngüsü evreleri arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

2. Özkıyım davranışı ve adet döngüsü ilişkisi: Özkıyım davranışı da adet döngüsünden etkilenebilir, ancak özkıyım davranışı ile belirli bir adet dönemi evresi arasındaki ilişkinin sonuçları birbiri ile çelişmektedir. Araştırmalardaki metodolojik sorunlar çelişkili sonuçları açıklayabilir. Çalışmalardaki en önemli metodolojik sorun, örneklem seçimindeki uygunsuzluk ve adet döngüsü evresinin saptanmamış olmasıdır. Çalışmaların tüm kısıtlılıklarına rağmen, son yapılan çalışmalarda özkıyım girişimlerinin adet kanaması civarında daha sık olduğu ileri sürülmüştür (Baca-Garcia ve ark. 2000).

İlk kez 1950'lerin sonuna doğru McKinon ve arkadaşları (1959) tamamlanmış özkıyım girişimleri ile adet döngüsünün luteal evresi arasındaki ilişkiyi belirtmiştir; ancak özkıyım sonrası yapılan otopsi çalışmalarında tamamlanmış özkıyımlarla belirli bir adet döngüsü evresi ile bağlantı gösterilememiştir (Vanezis 1990).

Özet olarak, metodolojik sorunlara rağmen son 40 yılın araştırmaları gözden geçirildiği zaman:

i) Bazı çalışmalarda adet döngüsü evresi ile özkıyım davranışı arasında ilişki bulunmamış-

tır (Luggin ve ark. 1984, Ekeberg ve ark. 1986, Targum ve ark. 1991, Holding ve Minkoff 1973, Buckle ve ark. 1965, Birtchell ve Floyd 1974).

ii) Bazı çalışmalarda özkıyım girişimlerinin adet kanaması öncesi veya luteal evrede daha sık olduğu gösterilmiştir (Glass ve ark. 1971, Tonks ve ark. 1968, Janowsky ve ark. 1969).

iii) Bazı çalışmalarda özkıyım girişimlerinin veya tamamlanmış özkıyımların kanama ya da adet döngüsünün ilk haftasında daha sık olduğu belirtilmiştir (Baca-Garcia ve ark. 1998 ve 2000, Çayköylü ve ark. 2004, Forestie ve ark. 1986, Trautman 1961, Thin 1968).

iv) Az sayıda çalışmada ise özkıyım girişimleri kanama öncesi ya da sonrası daha sıktır (Dalton 1959).

3. Var olan depresif belirtilerin artması ya da yeni belirtilerin ortaya çıkması (duygudurum belirtilerinde kötüleşme): Majör depresif bozukluğu olup adet öncesi yakınmaları da olan bir grup kadında, trisiklik antidepresan ilaç sağaltımı sonrası irritabilite ve bedensel yakınmaların devam ettiği görülmüştür (Yonkers ve White 1992). Yazarlar irritabilite ve bedensel yakınmalar gibi adet öncesi belirtilerinin depresyondan farklı bir hastalık sürecini gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Glick ve arkadaşları (1991) imipramin ya da fenelzin sağaltımına yanıt vermiş majör depresif bozukluğu olan 27 kadın hastayı Premenstrüel Değerlendirme Formu (PDF) kullanarak incelemişlerdir. Depresif kadınların dörtte birinde psikolojik yakınmalar adet öncesi yinelemektedir. Adet öncesi yineleyen belirtiler depresif duygudurum, anhedoni, anksiyete, iştah artışı ve hipersomnidir.

4. PMS ve depresyon birlikteliğinde antidepresan dozu artırılması: Depresyon ile birlikte adet öncesi yakınmaları olan kimi olguların luteal evre sırasında antidepresan ilaç dozunun artırılmasının olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir (Kimmel ve ark. 1992, Jensvold ve ark. 1992, Miller ve ark. 2002). Jensvold ve arkadaşları (1992) 11 depresif kadının ötimik durumdayken adet öncesi depresif bulgularında yineleme bildirmişlerdir. Adet öncesi ilaç dozlarının artırılması sonrası (örneğin, fluoksetin 20 mg'dan 40 mg'a veya nortriptilinin 75 mg'dan 100 mg'a yükseltilmesi gibi) iyilik halinin devam ettiği görülmüştür. Kimmel ve arkadaşları (1992) iki kadının luteal evre serum antidepresan düzeylerinin adet sonrası evreden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. İlaç dozlarının adet öncesi

7-10. günlerde yükseltilmesinin yararlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Miller ve arkadaşları da (2002) adet kanaması öncesi nefazodon dozunun arttırılmasının adet öncesi duygudurum dalgalanmalarını hafiflettiğini bildirmiştir.

5. PMS yakınması ile başvuranlarda depresyon tanısı: Kadın hastalıkları ve psikiyatri servislerine PMS ya da PMDB sağaltımı için başvuran kadınların çoğunda adet öncesi kötüleşen duygudurum bozukluğu olduğu (özellikle de majör depresyon ya da distimik bozukluk) görülmüştür (Harrison ve ark. 1989). Adet öncesi evre yakınmaları için yardım isteyen kadınların yaklaşık yarısında adet öncesi alevlenme gösteren depresif bozukluk saptanmıştır (Plouffe ve ark. 1993). PMS belirtilerini geriye dönük değerlendiren çalışmalarda depresif bozukluk görülme sıklığı % 18-69'dur. Bu çalışmalardan çıkarılacak sonuç, adet öncesi yakınmaları olan kadınlarda depresyon olasılığını düşündürmek gerektirir (Kim ve ark. 2004).

6. PMDB'na eşlik eden ruhsal bozukluklar: PMDB olan kadınlarda depresyon ek tanısı olup olmadığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Fava ve arkadaşları (1994) PMDB olan 32 kadından % 16'sında distimik bozukluk; Schnurr ve arkadaşları (1994) 648 kadını içeren örnekleme % 15'inde PMDB'dan başka bir duygudurum bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Wittchen ve arkadaşlarının yaptığı geniş epidemiyolojik çalışmada (2002) ise, PMDB olan kadınların % 16'sında eş zamanlı majör depresyon varken, PMDB olmayan kadınlarda depresyon görülme sıklığının % 7 olduğunu bulmuşlardır. Sözü geçen yazarların hiçbiri PMDB-depresyon ek tanısı ile var olan depresyonun adet öncesi dönemde alevlenmesi arasında ayırıcı tanı yapmamıştır; eğer kadınlar her iki tanıyı da eş zamanlı olarak karşılıyorsa her iki tanıyı da vermişlerdir. Ancak PMDB tanı ölçütlerinden biri var olan bozukluğun başka bir ruhsal bozukluğun alevlenmesi ile açıklanamayacak olmasıdır.

PMS ya da PMDB olan kadınlarda yaşam boyu majör depresif bozukluk görülme sıklığının yüksek olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (Harrison ve ark. 1989, Pearlstein ve ark. 1990, Severino ve ark. 1989). Ancak bu çalışmalara katılan kadınların hemen hepsi PMS sağaltımı için başvuranlardır. Genel olarak sağaltım almak için başvuranlarda geçmiş ruhsal bozukluk öyküsünün daha sık olduğu bildirilmiştir. PMDB tanısı için sıkı ve kesin tanı ölçütleri kullanıldığı zaman pek

çok çalışmada yukarıda belirtilen sonuçlar tekrarlanamamıştır (Breaux ve ark. 2000).

7. Duygudurum bozukluğu olanlarda adet öncesi yakınma oranı: Duygudurum bozukluğu olan kadınlarda adet öncesi yakınmaları araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu kadınların % 25 ile % 72, ortanca değeri olarak % 60'ında adet öncesi yakınmalar vardır (Coppin 1965, Diamond ve ark. 1976, Halbreich ve Endicott 1985, Roy-Byrne ve ark. 1986, Endicott ve Halbreich 1988). Bu çalışmalara yaşam boyu duygudurum bozukluğu tanısı alan kadınlar alınmış ve kimi çalışmalarda hem tek uçlu hem de iki uçlu duygudurum bozukluğu olanlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların ana amacı yaşam boyu duygudurum bozukluğu ile PMS ve PMDB birlikteliğini incelemektir. Ayrıca, adet öncesi yakınmaları değerlendirmek için geriye dönük değerlendirme araçları kullanılmıştır.

8. Loğusalık ve PMS ilişkisi: Loğusalıkta duygudurum bozukluğu olan kadınların iyileşip düzenli adet kanamaları başladıktan sonra adet döngüsünün geç luteal evresinde depresif yakınmalarının alevlendiği bildirilmiştir (Brockington ve ark. 1988, Schenck ve ark. 1992). Başka araştırmacılar da loğusalık depresyonu ile şimdiki adet öncesi depresif duygudurum değişiklikleri arasında ilişki kurmuşlardır (Warner ve ark. 1991).

Depresyonun adet öncesi alevlenmesi ile ek tanılı PMDB'un ayrımı: "Kimi yazarlar, adet öncesi dönemde alevlenmenin kötüleşen tek bir süreci mi, yoksa birinci durumun üzerine eklenen ikincil bir süreci mi gösterdiğini nasıl ayırırız" konusunu araştırmaktadır. Adet döngüsünün geç luteal evresi ile adet sonrası evre arasındaki dalgalanmayı tanımlamak kolaymış gibi görünmektedir, ancak aradaki fark az ise, istatistiksel yöntemler dalgalanmanın var olup olmadığını ayırmak için yeterli gelmemektedir. İki evre arasındaki farkı dalgalanma olarak ya da aradaki değişimin yeterliliğini tanımlamada üzerinde görüş birliğine varılmış kesin ve mükemmel ölçütler yoktur.

Aynı zamanda, majör depresif bozukluğun PMDB üzerine mi eklendiği, yoksa, var olan depresyonun mu adet öncesi alevlendiğini açıklayacak ölçütler de yoktur. Basit olarak eğer birinci eksende yer alan bir ruhsal bozukluk adet öncesi kötüleşiyorsa "adet öncesi alevlenme" diyebiliriz; eğer adet öncesi dönemde yeni hastalık belirtileri (örneğin sinirlilik ve bedensel belirtiler gibi) ortaya çıkıyorsa ek tanı olarak PMDB düşünmeliyiz. Uzmanlar, ileriye dönük olarak günlük kayıtlar

kullanılırsa adet öncesi alevlenme ile PMS/PMDB ayırımının kolaylıkla yapılabileceğini ileri sürmektedir. Ancak PMDB ile majör depresif bozukluk tanı ölçütlerinin önemli ölçüde birbiri üzerine bindiği düşünülürse bu iki ruhsal bozukluk arasında ayırım yapmak o kadar da kolay değildir. Majör depresif bozukluğun 6 tanı ölçütü aynı zamanda PMDB'un da tanı ölçütüdür.

Son 10 yılda araştırmacılar adet öncesi dalgalanmayı tanımlamak için pek çok yöntem önermişlerdir:

(1) Mutlak şiddet yöntemi: Özellikle belirtinin olmadığı adet sonrası evreyi göz önüne alır. Adet döngüsünün adet sonrası evresinde 2 günden daha fazla belirtilerin 3'ten (hafif derecede) daha fazla işaretlenmemesi ve premenstrüel dönemde en az bir gün 4 (orta derecede) işaretlenmesi gerekir (Schnurr ve ark 1994). Buradaki sorun adet sonrası evreyi tanımlarken farklı gün sayısı önerilmesidir. Uzmanlar arasında görüş birliği olmasa da adet kanamasının başladığı gün birinci gün olarak kabul edilirse adet sonrası evre yani postmenstrüel dönem olarak 6. ile 10. günler arası alınmaktadır.

(2) Değişim yüzdesi yöntemi: Adet sonrası evreden adet öncesi evreye belirtilerindeki yüzde artışı değerlendirilir. Genellikle % 30 ya da % 50 tanımı kullanılır (Rubinow ve Roy-Byrne 1984, Schnurr ve ark 1994). PMDB tanısı için % 75 değişimi arayan araştırmacılar da vardır (Yonkers ve ark 1997).

(3) Etki boyutu (effect size) yöntemi: Değerlendirilen adet döngüsünde adet öncesi evre puan ortalamalarının, adet sonrası evre puan ortalamalarını tüm döngünün ortalamasından en az bir standart sapma geçmesi beklenir (Schnurr ve ark. 1994).

Ekholm ve arkadaşları (1998) non-parametrik Mann-Whitney U-testi, etki boyutu, Run-test ve % 30 değişim yöntemini karşılaştırmışlardır. Dört yöntem arasında en az geçerli olanın % 30 değişim yöntemi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak, ileriye dönük değerlendirmelerin analizinde en sık kullanılan yöntemler yüzde değişimi ve etki boyutu yöntemleridir (Smith ve ark. 2003, Kim ve ark. 2004).

Depresif kadınlarda adet öncesi dönemde belirtilerin kötüleşme sıklığı

Yukarıda kanıtlar sunulurken duygudurum bozukluğu olan kadınlarda adet öncesi yakınma oranlarından söz edilmiştir. Yaşam boyu tanılarının

kullanılması, PMS ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkide yaşam boyu birliktelik incelenmesi ve ileriye dönük değerlendirmeler yerine, geriye dönük ölçekler kullanılması en önemli kısıtlılıklardır. Adet döngüsü sırasında depresyon dalgalanmasını araştıran az sayıda çalışma vardır.

Hsiao ve arkadaşları (2004) depresyonu olan Çinli hastalarda geniş tanımlarla ve belirli bir ölçek kullanmadan PMS ve adet öncesi belirtilerin kötüleşme sıklığını araştırmışlardır. Depresif olguların % 80'inde PMS ve % 52'sinde adet öncesi kötüleşme bildirmişlerdir. Daha iyi düzenlenmiş bir çalışmada, Hartlage ve arkadaşları (2004) depresyon belirtilerinin adet öncesi alevlenme sıklığını, olası nedenlerini ve döngüler arasında fenomenin süreklilik gösterip göstermediğini araştırmayı hedeflemişlerdir. Çalışmalarında % 58 hastanın, bir ya da daha fazla sayıdaki depresif belirtide alevlenme yaşadığını ve en sıklıkla uyku bozukluğu, iştah değişiklikleri, yorgunluk ve değersizlik belirtilerinde dalgalanma yaşadığını bildirmişlerdir. Ayrıca adet öncesi alevlenmenin sadece depresif kadınlara özgü olmayıp tüm kadınlarda görülen adet döngülenmesinin bir işlevi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Konu ile ilgili Kornstein ve arkadaşlarının sunduğu iki çalışma vardır, birincisi yayınlanmamış ve ikinci makalenin içinde bahsedilen bir araştırmadır. Majör depresif bozukluğu olan kadınlarla yaptıkları birinci klinik çalışmada adet öncesi alevlenme sıklığını incelemişler ve 229 depresif kadından % 52'sinin adet öncesi duygudurum kötüleşmesi bildirdiğini, ileriye dönük ölçeklendiği zaman ise 97 depresif kadından % 27'sinin adet öncesi alevlenme ölçütlerini karşıladığını bildirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletlerinde majör depresif bozukluğu olan bireylerde doğal desende yapılan izlem çalışmasında (STAR-D) doğum kontrol hapı kullanmayan 433 menopoz öncesi dönemdeki depresif kadından % 64'ünün adet öncesi dönemde kötüleşme yaşadığını bildirilmiştir (Kornstein ve ark. 2005). Adet öncesi kötüleşme bildiren depresif kadınların depresif dönem süresi; kötüleşme bildirmeyenlerden daha uzun, genel tıbbi durum bozuklukları daha sık ve daha ileri yaştadırlar. Kurşun paralizi, bedensel yakınmalar, gastrointestinal yakınmalar, psikomotor yavaşlama ve duygudurum oynaklığı adet öncesi kötüleştiği belirtilen yakınmalardır.

Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğinde majör depresif bozukluk tanısı ile izlenen 23 genç kız 2 ile 6 ay süre ile ileriye dönük ölçek olan Endicot tarafından geliştirilen so-

run şiddeti günlük kayıt çizelgesi ile izlenmiştir. Geriye dönük formlarda, depresif kızlar ile sağlıklı kontroller benzer premenstrüel yakınmalar bildirmiştir. İleriye dönük izlemlerde en sık dalgalanan belirtiler depresif kızlarda uyku bozukluğu, bedensel yakınmalar ve depresif duygudurum iken, sağlıklı kontrollerde yorgunluk, iştah değişiklikleri ve bedensel yakınmalardır. Depresiflerin ölçek puanları hem adet öncesi evrede hem de adet sonrası evrede sağlıklılardan daha yüksektir; bedensel yakınma puanları iki grubun benzerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak adet öncesi alevlenme gösteren depresif hasta sayısı (% 22) daha düşüktür. Bu durumu açıklayabilecek tek durum, hasta grubun diğer çalışmalardaki hasta grubundan daha genç olmasıdır (Korkmaz 2002).

İki uçlu duygudurum bozukluğu ve adet döngüsü ilişkisi

Kadınlarda adet döngüsünün iki uçlu duygudurum bozukluğunun seyri ve belirtileri üzerine etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Ergenlik döneminden sonra kadınlarda depresyon sıklığının artması ile ilgili veriler artarken (Kessler ve ark. 1993, Mattisson ve ark. 2005), ergenlik dönemi ile birlikte iki uçlu hastalığın seyrinde ya da belirtilerinde ne çeşit farkların ortaya çıktığı konusunda çok az veri vardır. Örneğin “iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kız çocukları ergenliğe ulaştıklarında depresyon/mani oranı değişiyor mu?” ya da “iki uçlu duygudurum bozukluğu olan çocuklar veya ergenler arasında kızlarda hızlı döngülülük daha fazla mı görülüyor?”. Bu sorulara yanıt ararken baktığımızda yapılmış iki çalışma dikkati çekmektedir. Krasa ve Tolbert (1994), iki uçlu duygudurum bozukluğu olan ergenlerle yürüttükleri dokuz yıllık izlem çalışmalarında depresyonla karşılaştırdıklarında manik atakların arttığını belirtmişlerdir. Schraufnagel ve arkadaşları (2001) ergenlik öncesi dönemde olan 65 çocukta siklotimi, hızlı döngülü iki uçlu duygudurum bozukluğu/ultra hızlı döngülü iki uçlu duygudurum bozukluğu gibi manik/hipomanik semptomatolojinin daha sık görüldüğünü, tersine 26 ergende ise depresif semptomatolojinin belirgin olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma çocuklarda manik belirtilerin ön planda bulunduğunu, ergenlikle birlikte depresif belirtilerin daha sık görüldüğünü vurgulayarak, duygulanım bozukluğu belirtilerinin yaşla değiştiği gözlemini desteklemektedir. Görüldüğü gibi her iki çalışmanın sonuçları birbiri ile çelişmektedir ve her iki çalışma da atakların cinsiyetle ilişkisine değinmemişlerdir. Sonuç olarak bu soru-

ların yanıtları henüz yoktur ve başka çalışmalara gerek vardır.

“Acaba hastalık dönemleri adet döngüsünün dönemleri ile ilgili midir?” sorusuna yanıt aradığımızda ise literatürde adet döngüsünün belirli dönemlerinde kadınların hastalık dönemi yaşadıklarına dair olgu sunumları bildirilmiştir. D’Mello ve arkadaşları (1993), adet başlamasından önceki beş gün içinde aşırı hareketlilik, uykusuzluk ve iritabilite görülen ve adetin diğer dönemlerinde ötimik olan iki kadın tanımlamışlardır. Yineleyici bir şekilde adet öncesi dönemde önce hipomani ve ardından depresyon belirtileri gösteren ve adetin başlaması ile düzelen bir diğer kadın olgu ise Kukupulos ve arkadaşları (1985) tarafından tanımlanmıştır. Üç aylık izlemleri sırasında hipomani döneminde adetten 7-10 gün önce kan lityum düzeyinin (0.3 mmol/L) çok düştüğünü ve adetten bir iki gün önceki depresif dönemde ise bir yükselişe geçtiğini (1.1 mmol/L) göstermişlerdir.

Diğer olgu sunumlarında adet döngüsünün belirli döneminde psikotik olan kadınlar tanımlanmıştır. Bu tarz “periyodik psikoz” örnekleri olarak, Endo ve arkadaşları (1978) adetin belirli döneminde psikotik olan 7 kadın, Brockington ve arkadaşları (1988) loğusalık psikoz öyküsü olan ve adet öncesi dönemde yineleme gösteren 8 kadın ve Matsugana ve Sarai (1993) ise adetle belirtileri dalgalanan ve iki uçlu bozukluğu olanlarda kontrollere göre serum luteinizan hormon ve androjen düzeylerinin daha fazla olduğunu gösterdikleri 12 kadın tanımlamışlardır. Bu 12 iki uçlu duygulanım bozukluğu olan kadının 8’inde polikistik over sendromu vardır. Tüm bu olgu sunumları içinde Sothorn ve arkadaşlarının (1993) 11 yıl izledikleri olgu, en kayda değer bilgileri aktarmaktadır. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan bu kadın hasta adetin diğer dönemlerine göre adet görmeye yakın veya adet sonrası evrede daha fazla hastalanmıştır.

Tüm bu olgu sunumları iki uçlu hastalığı olan kadınlara genelleştirilebilir mi? Öncelikle bu olguların belgelenmesinde sorun var gibi görünmektedir. Olguların izlem süreleri Sothorn ve arkadaşlarının (1993) çalışması hariç, şizofreni ile iki uçlu duygudurum bozukluğunu ayırt ederek kesin tanı koymaya ve psikotik ataklarla adetin belirli bir döneminin ilişkili olup olmadığını belirlemeye yetmeyecek kadar kısadır. Ayrıca bu çalışmalarda kontrol grubu da yoktur.

Bu olgu sunumlarına ek olarak birkaç çalışmada iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadınlarda

adet döngüsü ile ilgili duygudurum değişiklikleri araştırılmıştır. Price ve Di-Marzio (1986), 25 hızlı döngülü iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadınla 25 kontrol grubu olan kadını karşılaştırmış ve kontrollerin % 20'si, hasta grubun % 60'ının adet öncesi gerginlik tanımladıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca adet öncesi belirtileri en şiddetli olan hızlı döngülü hastalarda döngü sıklığının da daha fazla olduğunu söylemişlerdir. Ancak bu çalışmada geriye dönük ölçekle değerlendirme yapılmıştır ve dolayısıyla adet öncesi belirtilerin varlığı abartılmış olabilir. Hızlı döngülü olan hastalarla ileriye dönük değerlendirme ile yapılan bir çalışmada (Wehr ve ark. 1988) 47 hızlı döngülü, bir diğer çalışmada ise (Leibenluft ve ark. 1999) 25 hızlı döngülü iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hastayı en az üç ay izlemişler ve duygudurum dalgalanmaları ve adet döngüsü arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Lityum kliniğine başvuran kadınlarla yapılan bir diğer çalışmada ise (Diamond ve ark. 1976) iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubu arasında adetle ilişkili duygudurum değişikliklerine bağlı sosyal işlevsellikte bozulma ile ilgili bir fark bulunmamış, ancak hasta grubunun adet sırasında ve adet öncesi evrede diğer evrelere göre daha fazla psikiyatrik sorunlar nedeniyle hastaneye yattıkları gösterilmiştir. Rasgon ve arkadaşları (2003) % 35'i doğum kontrol hapı kullanan 17 kadın hastayı 3 ay süresince ileriye yönelik değerlendirme ölçekleri kullanarak izlemişler, % 65'inin adet döngüsü ile birlikte, yani adet sonrası evreden adet öncesi evreye doğru anlamlı düzeyde duygudurum dalgalanmaları gösterdiklerini ve doğum kontrol hapı kullananlarda ise bu dalgalanmanın olmadığını göstermişlerdir.

Bu çalışmalar, adet öncesi dönemde kadın hastalarda daha fazla hastaneye yatış ya da hastalık dönemi geçirme olasılığını ima etmektedir. Ancak daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır. Ayrıca bu çalışmalarda bazı yöntemsel eksikliklere dikkat çekmek gerekir. Bu çalışmaların, Diamond ve arkadaşlarının (1976) çalışması dışında, hiç birinde kontrol grubu bulunmamaktadır. Ayrıca adet döngüsünün tanımlanması, ölçekler üzerinde tarihlerle yapılmaktadır ve yumurtlama bazal beden ısısı, serum progesteron düzeyleri gibi fizyolojik ölçümlerle gösterilmemiştir. Dolayısıyla yumurtlama olmayan adet döngüleri de değerlendirmelere katılmaktadır.

Bu eksiklikler göz önüne alınarak yapılan son çalışma ise Karadağ ve arkadaşlarına (2004) aittir. Bu çalışmada 34 iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hasta ile 35 sağlıklı kadın 2 ay süresince ileriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Yumurtlama, adet 19-22. günleri arasında serum progesteron düzeylerine bakılarak saptanmıştır. Tedaviye yanıtı iyi olan iki uçlu kadın hastaların, ileriye ve geriye yönelik ölçeklerle yapılan değerlendirmelerinde, kontrollere göre çok daha az dalgalandıkları gösterilmiş ve duygudurum düzenleyicilerinin adet öncesi dönem belirtilerine karşı iki uçlu kadınları koruyor olabileceği vurgulanmıştır.

SONUÇ

Kimi kadınlarda adet döngüsü ile ruhsal yakınmalar arasında bağlantı vardır, bu nedenle üreme dönemindeki kadın hastanın değerlendirilmesinde yakınmalar ile adet döngüsünün evresi arasındaki ilişki göz önünde tutulmalıdır. Ancak her kadının yakınma kalıbı farklı olabilir. PMS ve PMDB, eksen I tanılarında özellikle duygudurum bozuklukları ile beraber görülmektedir. Ancak konu ile ilgili fenomenoloji ve sağaltım çalışmaları yetersizdir. Bu gözden geçirme, majör depresif bozukluk ve iki uçlu duygudurum bozukluğu ile adet döngüsü arasındaki etkileşim ile ilgili yöntem bakımından yeterli olan çok az çalışma bulunduğunu göstermektedir.

Her ne kadar adet döngüsü sırasındaki ruhsal yakınmalar ile ilgili veriler artsa da yayınlar anekdotal veriler, olgu raporları ve küçük çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Pek çok çalışmada örneklem sayısı yetersizdir, araştırma grupları heterojendir ve ileriye dönük değerlendirmeler kullanılmamıştır. Çalışmalara dahil edilen hastalar sağaltım altında olduğu için de adet döngüsünün hastalığın doğal seyrine etkisini incelemek zorlaşmaktadır. Ek olarak adet öncesi dönem pek çok yerde yeterli tanımlanmamıştır; adet kanaması öncesi, 1-14 gün arası bir zaman olarak belirtilmektedir. Çalışmalarda adet döngüsünün evresini saptamak için gerekli incelemeler (örneğin, luteinizan hormon, bazal beden ısısı ya da kan progesteron düzeyi gibi) yapılmamıştır. Çoğu araştırma, yöntem bakımından da yetersizdir. Çalışmaların kurguları ve yöntemleri farklı olduğu için de var olan araştırmaları birbiri ile karşılaştırmak ve yorumlamak zordur.

KAYNAKLAR

- Abramowitz ES, Baker AH, Fleischer SF ve ark. (1982) Onset of depressive psychiatric crises and menstrual cycle. *Am J Psychiatry*, 139:475-478.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders-DSM-IV. American Psychiatric Press, Washington, D.C.
- Baca-Garcia E, Sanchez GA, Gonzalez DCP ve ark. (1998) Menstrual cycle and profiles of suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*, 97:33-35.
- Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Leon J ve ark. (2000) The relationship between menstrual cycle phases and suicide attempts. *Psychosom Med*, 62:50-60.
- Birtchnell J, Floyd S (1974) Attempted suicide and the menstrual cycle: a negative conclusion. *J Psychosom Res*, 18:361-369.
- Breaux C, Hartlage S, Gehlert S ve ark. (2000) relationships of premenstrual dysphoric disorder to major depression and anxiety disorders: a re-examination. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 21:17-24.
- Brockington IF, Kelly A, Hall P ve ark. (1988) Premenstrual relapse of puerperal psychosis. *J Affect Disord*, 14:287-292.
- Buckle RC, Linnene J (1965) Attempted suicide presenting at the Alfred Hospital, Melbourne. *Med J Aust*, 1:751-758.
- Coppen A (1965) The prevalence of menstrual disorders in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, 111:155-167.
- Çayköylü A, Çapoğlu I, Öztürk I ve ark. (2004) The possible factors affecting suicide attempts in the different phases of the menstrual cycle. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58(5):460-464.
- Dalton K (1959) Menstruation and acute psychiatric illnesses. *BMJ*, 17:148-149.
- Diamond SB, Rubenstein AA, Dunner DL ve ark. (1976) Menstrual problems in women with primary affective illness. *Compr Psychiatry*, 17:541-548.
- D'Mello DA, Pinheiro AL, Lalinec-Michaud M ve ark. (1993) Premenstrual mania: two case reports. *Nerv Ment Dis*, 181(5):330-1.
- Ekeberg O, Jacobsen D, Sorum Y ve ark. (1986) Self-poisoning and the menstrual cycle. *Acta Psychiatr Scand*, 73: 239-241.
- Ekholm UB, Ekholm NO, Backstrom T ve ark. (1998) Premenstrual syndrome: comparison between different methods to diagnose cyclicality using daily symptom ratings. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77:551-557.
- Endicott J, Halbreich U (1988) Clinical significance of premenstrual dysphoric changes. *J Clin Psychiatry*, 49:486-489.
- Endo M, Daiguji M, Asano Y ve ark. (1978) Periodic psychosis recurring in association with menstrual cycle. *J Clin Psychiatry*, 39: 456-66.
- Fava M, Pedrazzi F, Guaraldi GP ve ark. (1992) Comorbid anxiety and depression among patients with late luteal phase dysphoric disorder. *J Anxiety Disord*, 6:325-335.
- Forestie V, De Lignieres B, Roudot TF ve ark. (1986) Suicide attempts in hypo-estrogenic phases of the menstrual cycle. *Lancet*, 2: 1357-1360.
- Glass GS, Heninger GR, Lansky M ve ark. (1971) Psychiatric emergency related to the menstrual cycle. *Am J Psychiatry*, 128:705-711.
- Glick R, Harrison W, Endicott J ve ark. (1991) Treatment of premenstrual depressive symptoms in depressive women. *J Am Med Womens Assoc*, 46:182-185.
- Halbreich U, Endicott J (1985) relationship of dysphoric premenstrual mood changes and depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 71:331-338.
- Harrison WM, Endicott J, Nee J ve ark. (1989) Characteristics of women seeking treatment for premenstrual syndrome. *Psychosomatics*, 30:405-411.
- Hartlage SA, Brandenburg DL, Kravitz HM ve ark. (2004) Premenstrual exacerbation of depressive disorders in a community-based sample in the United States. *Psychosom Med*, 66:698-706.
- Holding TA, Minkoff K (1973) Parasuicide and the menstrual cycle. *J Psychosom Res*, 17:365-368.
- Hsiao MC, Hsiao CC, Liu C ve ark. (2004) Premenstrual symptoms and premenstrual exacerbation in patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58:186-190.
- Jacobs TJ, Charles E (1970) Correlation of psychiatric symptomatology and the menstrual cycle in an outpatient population. *Am J Psychiatry*, 126:1504-1508.
- Janowsky DS, Gorney R, Castelnuovo-Tedesco P ve ark. (1969) Premenstrual-menstrual increases in psychiatric hospital admission rates. *Am J Obstet Gynaecol*, 103:189-191.
- Jensvold MF, Reed K, Jarett DB ve ark. (1992) Menstrual cycle-related depressive symptoms treated with variable antidepressant dosage. *J Womens Health*, 1:109-115.
- Karadağ F, Akdeniz F, Erten E ve ark. (2004) Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 6:253-9.
- Kessler RC, McGonagle GA, Swartz M ve ark. (1993) Sex and depression in the National Comorbidity Survey, I: life-time prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*, 29:85-96.
- Kim DR, Gyluai L, Freeman EW ve ark. (2004) Premenstrual dysphoric disorder and psychiatric co-morbidity. *Arch Womens Ment Health*, 7:37-47.
- Kimmel S, Gonsalves L, Youngs D ve ark. (1992) Fluctuating levels of antidepressants premenstrually. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 13:277-280.
- Kornstein SG, Harvey AT, Rush AJ ve ark. (2005) Self-reported premenstrual exacerbation of depressive symptoms in patient seeking treatment for major depression. *Psychol Med*, 35:683-692.
- Korkmaz S (2002) Depresif bozukluğu olan ergen kızlarda adet döngüsünün duygudurum üzerine etkileri. Yayınlanmamış uzmanlık tezi.
- Krasa NR, Tolbert HA (1994) Adolescent bipolar disorder: a nine-year experience. *J Affect Disord*, 30:175-84.
- Kukopulos A, Minnai G, Müller-Oerlinghausen B ve ark. (1985) The influence of mania and depression on the pharmacokinetics of lithium. A longitudinal single-case study. *J Affect Disord*, 8:159-166.
- Leibenluft E, Ashman SB, Feldman-Naim S, Yonkers KA. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 1999; 46:577-580.
- Luggin R, Bernsted B, Petersson B ve ark. (1984) Acute psychiatric admission related to the menstrual cycle. *Acta Psychiatr Scand*, 69:461-465.
- Matsunaga H, Sarai M (1993) Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: with reference to polycystic ovary syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 47:825-842.
- Mattisson C, Bogren M, Nettelbladh P ve ark. (2005) First incidence depression in the Lundby Study: a comparison of the two time periods 1947-1972 and 1972-1997. *J Affect Disord*, 87:151-60.
- McKinnon LC, McKinnon PC, Thompson AD ve ark. (1959) Lethal hazards of luteal phase of the menstrual cycle. *BMJ*, 1:1015-1017.
- Miller MN, Miller BE, Chinouth R ve ark. (2002) Increased premenstrual dosing of nefazadone relieves premenstrual magnification of depression. *Depress Anxiety*, 15:48-51.
- Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A ve ark. (1990) Prevalence

of axis I and II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord*, 20:129-134.

Pearlstein T, Stone AB (1998) Premenstrual syndrome. *Psychiat Clin N Am*, 21:577-590.

Plouffe LJ, Stewart K, Craft KS ve ark. (1993) Diagnostic and treatment results from a southeastern academic center-based premenstrual syndrome clinic: the first year. *Am J Obstet Gynecol*, 169:295-303.

Price W, DiMarzio L (1986) Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 47:415-417.

Rasgon N, Bauer M, Glenn T ve ark. (2003) Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 5:48-52.

Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC ve ark. (1986) Premenstrual change: a comparison of five populations. *Psychiatry Res*, 17:77-85.

Rubinow DR, Roy-Byrne PP (1984) Premenstrual syndromes: overview from a methodological perspective. *Am J Psychiatry*, 141:161-172.

Schenck CH, Mandell M, Lewis GM ve ark. (1992) A case of monthly unipolar psychotic depression with suicide attempt by self-burning. *Compr Psychiatry*, 33:353-356.

Schraufnagel CD, Brumback RA, Harper CR ve ark. (2001) Affective illness in children and adolescents: patterns of presentation in relation to pubertal maturation and family history. *J Child Neurol*, 16:553-61.

Schnurr PP, Hurt SW, Stout AL ve ark. (1994) Consequences of methodological decisions in the diagnosis of late luteal phase dysphoric disorder. *Premenstrual Dysphorias: Myths and Realities*. Gold JH, Severino SK (Ed). American Psychiatric Press, Washington D.C.

Severino SK, Hurt SW, Shindeldecker RD ve ark. (1989) Spectral analysis of cyclic symptoms in luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 146:1155-1160.

Smith MJ, Schmidt PJ, Rubinow DR ve ark. (2003) Operationalizing DSM-IV criteria for PMDD: selecting symptomatic and asymptomatic cycle for research. *J Psychiatr Res*, 37:75-83.

Sothorn RB, Slover GP, Morris RW ve ark. (1993) Circannual and menstrual rhythm characteristics in manic episodes and body temperature. *Biol Psychiatry*, 33:194-203.

Targum SD, Caputo KP, Ball SK ve ark. (1991) Menstrual cycle phase and psychiatric admissions. *J Affect Disord*, 22:49-53.

Thin RNT (1968) Premenstrual symptoms in women who attempted suicide. *J R Army Med Corp*, 114:136-139.

Tonks CM, Rack PH, Rose MJ ve ark. (1968) Attempted suicide and menstrual cycle. *J Psychosom Res*, 11:319-323.

Trautman EC (1961) The suicidal act. *Arch Gen Psychiatry*, 5:98-105.

Vanezis P (1990) Deaths in women of reproductive age and relationship with menstrual cycle phase: an autopsy study of cases reported to the coroner. *J Forensic Sci*, 47:39-57.

Warner P, Bancroft J, Dixon A ve ark. (1991) The relationship between perimenstrual depressive mood and depressive illness. *J Affect Disord*, 23:9-23.

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE ve ark. (1988) Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry*, 145:179-184.

Wittchen HU, Becker E, Lieb R ve ark. (2002) Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*, 32:119-132.

World Health Organization (1996) Mental, behavioral and developmental disorders. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems'da*. Cenevre: World Health Organization.

Yonkers KA, White K (1992) Premenstrual exacerbation of depression: one process or two? *J Clin Psychiatry*, 53:289-292.

Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E ve ark. (1997) Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. *JAMA*, 278:983-988.