

T1614



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PERİMENOPAZDA DUYGUDURUM
DEĞİŞİKLİKLERİ İLE HORMONAL DÜZEYLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Pakize Eylem ŞEKER ARI

T 1614/1-1

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mine ÜNER

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 2004

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımnda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Mine Üner olmak üzere, Anabilim Dalımız Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömür Taşkın, Sayın Prof. Dr. Bilal Trak, Sayın Doç. Dr. C. Gürkan Zorlu, Sayın Doç. Dr. Tayyup Şimşek, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Şimşek, Sayın Yrd. Doç. Dr. İnanç Mendilcioğlu, Sayın Yrd. Doç. Dr. Münire Akar, Sayın Öğr. Gör. Dr. Sinan Kurşun'a,

Destekleri için Sayın Yrd.Doç.Dr.Mehmet Eryılmaz'a, Sayın Dr.G. Eda Utine'ye, asistan arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerim ile birlikte sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. P. Eylem Şeker Arı

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 - 13
2.1. Menopoz tanımı	2
2.2. Menopoz yaşı ve belirleyicileri	2
2.3. Menopozal sendrom ve sistemlerdeki değişiklikler	8
2.4. Menopozal semptomlar içinde psikometrik özellikler	9
2.5. Hormonal değişkenlik ve duygudurum bozukluğu arasındaki ilişki	11
2.6. DHEA ve DHEA-Sülfatın ruh hali üzerindeki etkileri	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14 - 17
4. BULGULAR	18 - 28
5. TARTIŞMA	29 - 41
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	42
ÖZET	43
KAYNAKLAR	44 - 51

SİMGELER ve KISALTMALAR

DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-sülfat
µg	Mikrogram
pg/ml	Pikogram / mililitre
ng/ml	Nanogram / mililitre
mIU/ml	Milienternasyonel ünite / mililitre
nmol/L	Nanomol / litre
FSH	Folikül stimüle edici hormon
LH	Luteinizan hormon
E ₂	Östradiol
I	Testosteron
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
GABA	Gamma amino bütirik asit
HAD	Hastane anksiyete ve depresyon
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BAÖ	Beck Anksiyete Ölçeği
STAI	Durumluk- Sürekli Kaygı Envanteri
HRI	Hormon replasman tedavisi
Sd	Standart deviasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	<u>Sayfa</u>
4.1. Katılanlarda terleme-ateş basması semptomunun dağılımı	19
4.2. Katılanlarda unutkanlık semptomunun dağılımı	19
4.3. Katılanlarda sıkıntılı ruh hali semptomunun dağılımı	20
4.4. Katılanlarda uyku bozukluğu semptomunun dağılımı	20
4.5. Katılanlarda sinirlilik semptomunun dağılımı	21
4.6. Katılanlarda sigara kullanımının dağılımı	21
4.7. Yaş ile başlangıç DHEA-S düzeyleri arasındaki ilişki	22
4.8. Yaş ile birinci yıl DHEA-S düzeyleri arasındaki ilişki	23

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Üreme çağındaki ve postmenopozal kadınlarda overden salgılanan östrojen ve androjen düzeyleri	4
2.2. Postmenopozal kadınlarda östradiol (E ₂), testosteron (T), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve follikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri	6
4.1. Katılanların demografik özellikleri	18
4.2. Katılanların hormon düzeylerinin ortalama (\pm standart sapma) ve medyan değerleri	18
4.3. Depresyon ve anksiyete puanlarının tüm gruptaki dağılımı	24
4.4. Çalışmaya katılan tüm olguların çalışma durumuna göre depresyon ve anksiyete puanları	24
4.5. Depresyon ve anksiyete puanlarının HRT alan grupta, çalışma durumuna göre ortalama değerleri	25
4.6. Depresyon ve anksiyete puanlarının HRT almayan grupta, çalışma durumuna göre ortalama değerleri	25
4.7. HRT alan ve almayan gruplarda anksiyete ve depresyon puanları	26
4.8. HRT alan olguların (N=26) başlangıç ve birinci yıl ortalama hormon düzeyleri ve anksiyete / depresyon puanları, aradaki farkların anlamlılığı	26
4.9. HRT almayan olguların (N=37) başlangıç ve birinci yıl ortalama hormon düzeyleri ve anksiyete / depresyon puanları, aradaki farkların anlamlılığı	27
4.10. Yaş ve ruh haline göre DHEA-S düzeyi	28
4.11. Sigara içme durumuna göre depresyon ve anksiyete puanları	28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pekçok çalışma menopozal durum ve duygudurum arasındaki ilişkiyi incelemiştir, ancak bulgular tutarsızdır. Toplumsal çalışmaların çoğu menopozal durum ve depresif duygudurum(1-5), iritabilite, anksiyete, depresyon gibi semptomlar (6-10), ya da duygudurum semptom grupları (1,11-14) arasında ilişki tespit etmemiştir. Diğer yandan, bazı çalışmalar menopozal durum ve duygudurum arasında, primer olarak perimenopozal dönemde ilişki saptamıştır (15-19). Bu veriler, perimenopozda negatif duygudurumun arttığına dair klinik ve anektodal bildirimlerle birlikte, menopoz ile duygudurum arasındaki ilişkiyi daha net olarak açığa kavuşturma gerekliliğini doğurmuştur.

Depresyonun, perimenopoz dönemindeki kadınların DHEA-S düzeylerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu hipotezine dayanarak, bu çalışma, 1) Reprodüktif yılların sonlarındaki kadınlarda depresif semptomların prevalansını araştırmak 2) Menopozal durum ve klimakterik semptomların depresyon ve anksiyete ile ilişkisini araştırmak 3) DHEA-S ile depresif semptomlar arasındaki ilişkiyi belirlemek 4) Yaşın DHEA-S düzeyleri ile depresif semptomlar arasındaki ilişkiye etkisini incelemek 5) Menopozal durum, klimakterik semptomlar, depresyon, anksiyete ile androjenlerin serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak 6) Menopozal durum, klimakterik semptomlar, depresyon, anksiyetenin HRT kullanımından etkilenip etkilenmediğini gözlemlemek üzere yürütülmüştür

Amacımız, düşük DHEA-S düzeylerinin premenopozda, çeşitli yaş gruplarında depresif semptomlarda artışa neden olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menopoz tanımı:

Menopoz, son menstruel kanamadır. Perimenopoz, menopoz öncesi ve sonrası dönemdir. Dünya Sağlık Örgütü (The World Health Organization, WHO) perimenopozu, düzensiz değişim gösteren ovaryan folliküler aktiviteden kaynaklanan, menopozdan önceki süreç (2-8 yıl) ve son menstruasyondan sonraki 1 yıllık süreç olarak tanımlar (20). Klimakterium ise reproduktif durumdan postmenopozal döneme geçişi simgeleyen ve postmenopozal yılların tamamını içeren bir deyimdir.

2.2. Menopoz yaşı ve belirleyicileri:

Perimenopoz genellikle bir kadının 40'lı yaşlarında başlar; bu yaşlarda anovuluar sikluslar artmakta ve buna bağlı olarak da siklus süresi uzamaktadır. Ortalama 47,5 yaşında başlar, süresi 2-8 yıl arasında değişmektedir, ortalama 4 yıl sürer (20). Menopoz ise, genellikle ortalama 51,2 yaşında gerçekleşir (21, 22). Ortalama menopoz yaşı hakkında kanıta dayalı, uzun süreli izlem çalışmaları az sayıdadır. Örneğin, Massachusetts Kadın Sağlığı Çalışması 2570 kadından sağlanan verileri sunmaktadır (18). Bu çalışmada ortalama perimenopoz başlangıç yaşı 47,5, ortalama menopoz yaşı ise 51,3 olarak tespit edilmiştir. Perimenopoz dönemi yaşamadan ani olarak menstruasyonun kesilmesi ise, kadınların %10'unda görülmüştür. Amerikalı kadınların yaklaşık %30'u bir operasyon sonucunda menopoza girmektedir. Bu da doğal menopoz yaşının saptanmasını güçleştirmektedir (23). Başka bir problem, anket yapılan kadınlarda, menopoz yaşı olarak sonu 0 ve 5 ile biten rakamları telaffuz edenlerde yoğunlaşma görülmüştür (24).

Menopoz yaşının belirleyicilerini araştıran bir prospektif çalışmada, siyah ırktan katılımcıların, sigara içenlerin ve zayıflatıcı diet uygulayanların daha erken menopoza girdiği gözlenmiştir (25). Sigara içmekte olan kadınların, içmeyenlere göre ortalama 1,74 yıl daha önce menopoza girdiği saptanmıştır (20). Yüksek sosyoekonomik seviyedeki kadınlarda menopoz yaşının küçük olması sigara alışkanlığıyla ilişkilendirilmiştir (26).

Ailesel etkinin varlığına ait retrospektif veriler azdır ve uzun süreli prospektif çalışmalar gereklidir. Yağ oranının östrojen üretimindeki rolü nedeniyle, zayıf kadınlarda menopoza daha erken olmaktadır (24). Parite ve boy uzunluğunun menopoza yaşına etkisi olmadığı gösterilmiştir (24, 27, 28). Abdominal histerektomi uygulanan kadınlarda, menopoza yaşının daha küçük olması, ovaryan beslenmenin bozulmasına bağlanmıştır (29). Kırk ile kırkbeş yaşları arasında menopoza girilmesi, kadınların yaklaşık %5'inde gerçekleşir (21). Tüm kadınların yalnızca %1'i 40 yaşın altında menopoza girmektedir (30, 31).

Menopozal sendrom ve sistemlerdeki değişiklikler:

Perimenopozal kadınların büyük çoğunluğu düzensiz menstruel periyodlar yaşar. Kısalmış sikluslar ya da daha uzun amenore süreçleri, bu dönemde görülen ovaryan östrojen sekresyonundaki büyük düzensiz değişimleri yansıtabilir.

Perimenopozal dönemde bazı kadınlarda ciddi semptomlar görülmekte iken, bazı kadınlar ise durumundan şikayetçi olmamakta ya da çok az reaksiyon göstermektedir. Postmenopoz döneminde ise çoğu kadın östrojen yetmezliğinin değişik etkileri ile karşı karşıya kalır. Eşlik eden bazı semptomlar ise direkt olarak östrojen yetmezliğine bağlı olmayabilir, daha ziyade multifaktöriyeldir. Vazomotor değişiklikler (sıcak basması ve gece terlemesi), perimenopozal dönemdeki östrojen kaybı ve ovaryan aktivitenin gerilemesine bağlı olarak ortaya çıkan semptomların başında gelir; bunlara yorgunluk, sinirlilik, anksiyete, irritabilite, depresyon, ve hafızada zayıflama eşlik edebilir (32, 33). Semptomlar şöyle özetlenebilir:

1. Menstruasyon düzensizlikleri: Anovulasyon, fertilitede azalma, hipomenore, menstruasyon aralıklarının düzensizleşmesi, disfonksiyonel kanama
2. Vazomotor düzensizlik: Sıcak basması, terleme
3. Psikolojik semptomlar: Anksiyete, gerginlik, depresyon, irritabilite
4. Atrofik değişiklikler: Vajinal epitelin atrofisi, üretral karüncül gelişimi, disparoni, vulvar, introital ve vajinal atrofiye bağlı kaşıntı, deride genel atrofi, üriner yakınmalar (üretiritis, inkontinans, dizüri, pollaktüri)

5. Östrojenin uzun süreli eksikliğine bağlı olarak: Osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, lipid dengesinde değişiklikler, kognitif fonksiyonlarda azalma, Alzheimer hastalığı

Perimenopozda laboratuvar değişiklikleri:

Menopoz yaklaşırken menstrüel sikluslar, folliküler evrenin kısalmasına bağlı olarak düzensizleşir. Birçok siklusların anovulatuvar geçmesine ya da yetersiz corpus luteum oluşmasına bağlı olarak fertilité azalır. Perimenopoz, reprodüktif yaşamdan nonreprodüktif yaşama geçişi temsil eder. Postmenopozal dönemde östradiol düzeyi belirgin olarak düşer.

Çizelge 2.1. Üreme çağındaki ve postmenopozal kadınlarda overden salgılanan östrojen ve androjen düzeyleri (34)

Hormon	Üreme çağı (midfolliküler faz değerleri)	Postmenopozal
Östradiol ($\mu\text{g/gün}$)	40-80	0-20
Östron ($\mu\text{g/gün}$)	20-50	0-10
Testosteron ($\mu\text{g/gün}$)	50-70	40-50
Androstenedion ($\mu\text{g/gün}$)	1-1.5	0.3-0.6

Ovaryan fonksiyonların tespiti birincil olarak klinik kriterler baz alınarak yapılır. Eğer kadın düzenli menstruasyon görüyorsa, onun östrojen düzeylerinin hem osteoporoz hem de kalp hastalığından korumada yeterli olduğu kabul edilir. 50 yaşında bir kadında menstruasyon durur ise, muhtemel östrojen yetmezliğinin tanısı ilave testler yapmaksızın konabilir. Oligomenore veya amenoresi olan veya menopozal semptomları olan bazı kadınlarda ise, tanıyı kesinleştirmek için hormonal testler gerekli olabilir.

Östrojen yetmezliğinin diğer semptomları ile birlikte amenoresi olan ya da progesteron kesilme kanaması olmayan kadınlarda serum östradiol düzeyleri yardımcı olabilir. Menstruasyon olan kadında, normal östradiol düzeyi 40-300 pg/ml arasında değişir. Oligo-ovulatuvar bir kadında 30 pg/ml'den yüksek östradiol düzeyi sıklıkla ovaryan rezidüel fonksiyonu işaret eder. Hormon replasman tedavisi düşünüldüğünde, yalnızca östradiol düzeyleri karar verdirici faktör olmamalıdır. Menopozal geçiş esnasında, göreceli ovaryan rezistans nedeniyle, normal serum östradiol düzeylerine rağmen sıcak basmaları ve diğer semptomlar

gözlenebilir. Bu geçiş döneminde yalnızca bu vazomotor semptomlar için, serum östradiol düzeyleri normal olsa bile, tedavi başlanması gerekebilir.

Genellikle, perimenopozda ilk tespit edilebilen hormonal değişiklik follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyinde artıştır. Henüz luteinizan hormon (LH) yükselmemiştir. Serum FSH düzeylerindeki artış, menopoza geçişin en tutarlı bulgusudur. Menstruasyon gören normal over fonksiyonlu kadınlarda, üçüncü siklus günü FSH düzeyi 5-10 mIU/ml olmalıdır (35). Yüksek FSH düzeyleri (10-25 mIU/ml) , östradiol düzeyleri normal sınırlarda olsa bile, göreceli ovaryan rezistansı gösterir. Ovaryan fonksiyonların tam kesilmesiyle birlikte, FSH düzeyleri 40mIU/mL'nin üzerine çıkar. Ancak birkaç yıl boyunca ovaryan fonksiyonlar artabilir ya da azalabilir. Bu nedenle, amenoresi olan ve FSH>40mIU/ml olan kadınlarda, bir ya da iki yıl süreyle menstruasyon olabileceği ve bazen gebelik oluşabileceği akılda tutulmalıdır.

Artan FSH düzeyi, olasılıkla menopoz yaklaştıkça gonadotropine-hassas ovaryan folliküllerin katlanarak azalmasından kaynaklanır. Bu dönemde, östrojen düzeyleri değişkendir ve anovulatuvar siklusların yüzdesi artmıştır (20). Hipofiz bezi, rezistan follikülleri uyarma çabasıyla daha fazla FSH üretmek için uyarılır. Hipofiz bezinden FSH ve LH üretimi ağırlıklı olarak ovaryan seks steroidlerinin (östrojen ve progesteron) negatif geri itilimine maruz kalır. Perimenopozda, dolaşımdaki seks steroidlerinin, özellikle östrojenler ve inhibinlerin, düzeylerinde düzensiz değişimler olabilir. Bu düzensiz değişimler pitüiter FSH sekresyonu üzerindeki negatif geri itilimi bozabilirken, luteinize edici hormon (LH) üretimi normal aralıkta kalabilir. Menopozal geçiş sırasında luteinize edici hormon (LH) düzeylerinin değerlendirilmesi diğer hormonlara göre daha az öneme sahiptir. Perimenopozda serum FSH ve östradiol düzeyleri sıklıktan sıklusa ve kadından kadına değişiklik gösterebilir. Buna bağlı olarak, perimenopozun doğrulanması genellikle kadının menstruel öyküsüne ve daha az oranda laboratuvar testlerine, aynı zamanda kadının bildirdiği somatik ve duygusal semptomlara dayanır.

Sıklık ovaryan fonksiyonların kesilmesinin en belirgin semptomu uzamış amenoredir. Menstruasyonun kesilmesi overler tarafından üretilen östrojen miktarının endometrial proliferasyonu gerçekleştirmeye yetecek derecede

olmadığını gösterir ve siklik progesteron üretiminin yokluğu kesinti kanamasının olmamasına eşlik eder.

Normal bireylerde son menstruel periyod ile ilişkili başlıca hormonal değişiklikler dolaşımdaki östradiolde düşüş ve buna eşlik eden FSH ve LH düzeylerinde artıştır (36, 37). Overler tarafından üretilen üçüncü steroid grubu olan androjenlerdeki değişiklikler ise daha karmaşıktır. Kadınlarda, dolaşımdaki androjenler adrenal bezler ve overler tarafından üretilir. Menopoz öncesi, dolaşımdaki androstenedionun yaklaşık %50'sini, testosteronun yaklaşık %25'ini over üretir. Premenopozal kadınlar günde ortalama 300µg testosteron üretir, bu hem adrenal hem ovaryan sekresyondan köken alır. Menopozdan sonra, ovaryan üretimin ve aynı zamanda yaşa bağlı olarak adrenal üretimin azalmasıyla total androjen üretimi düşer. Böylece dolaşımdaki androjen düzeyleri anlamlı ölçüde azalır (20, 38, 39). Bilateral oofektomi geçirenlerde ise, testosteron ve androstenedion üretimi %50 azalır (40). Kesitsel çalışmaların sonuçlarına göre, testosteron düzeyleri postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre daha düşük olmaya eğilimlidir; ancak birkaç uzun süreli çalışmada total testosteronda ya hiç değişiklik görülmemiş, ya da küçük bir düşüş saptanmıştır (37, 41-43). Androjen düzeylerindeki azalma, ekstragonadal dokulardaki östrojen üretiminde azalmaya yol açar. Postmenopozal overler bir miktar androstenedion ve testosteron üretmeye devam eder. Androjenlerde artış olmamasına rağmen, östrojen/androjen oranının değişmesi ile bir miktar hirsutizm görülebilir. Bu androjenlerden periferik dokularda, özellikle yağ dokusunda, aromatzasyon ile östrojen oluşur.

Çizelge 2.2. Postmenopozal kadınlarda östradiol (E₂), testosteron (T), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve follikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri (43)

Son adet sonrası aylar	N	E ₂ (pg/ml)	T (µg/ml)	DHEAS (ng/ml)	FSH (mIU/ml)
<3	40	108±19 ^b	0.21±0.02	1.32±0.11	27±4 ^b
3-9	12	32±7	0.22±0.02	1.33±0.14	57±9 ^c
9-12	18	26±4 ^c	0.20±0.02	1.51±0.19	84±16 ^c
12-24	6	19±4	0.20±0.06	1.52±0.19	97±18 ^c
>24	12	14±1 ^c	0.19±0.02	1.53±0.24	69±9 ^c

Aynı kolon içerisinde b ve c arasındaki farklar anlamlı, p<0.05

Androjenlerin nöroprotektif özellikleri ve ayrıca beyin devrelerinin organizasyonu ve programlanmasındaki önemli rolleri, hayvan çalışmaları ve dikkate değer klinik kanıtlarla desteklenmiştir. Adrenal steroidler DHEA ve DHEA-S, diğer androjenlerden (testosteron, androstenedion) daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (20). Genç kadınlarda adrenal az miktarda östrojen salgılamakla birlikte, önemli miktarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion gibi androjen prekürsörlerini ve aktif androjen olan testosteronu üretir (34). Menopozla birlikte DHEA-S, kortizol ve aldosteron düzeylerinde anlamlı değişiklik olmaz (44).

Başlıca adrenal androjen olan DHEA-S, 20'li yaşlardaki kadınlarda doruk düzeylerine erişir ve daha sonra progresif olarak azalır (45, 46). Hem östradiol hem DHEA-S düzeylerinde yaşla birlikte gerçekleşen azalma, DHEA-S'ün östradiol sentezi için önemli bir prekürsör olmasının bir yansıması olabilir (DHEA-S → Androstenedion → Östron → Östradiol). Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, sigara içmek artmış DHEA-S ve testosteron düzeyleri ile ilişkili olup, östradiol için benzer bir ilişki saptanmamıştır (41, 47).

Azalmış ovaryan fonksiyon ve perimenopoz:

Perimenopoz, kadındaki farklı östrojen formlarının üretimi ve dengesini etkiler. Biyolojik olarak en aktif östrojen formu olan 17β -östradiol, overlerin granulosa hücrelerinde üretilir. Ek olarak, hem 17β -östradiol hem östron (östrojenin daha az aktif formu), testosteronun ve androstenedionun aromataz enzimiyle dönüştürülmesiyle üretilir (49). Menopoz ile, östradiol düzeylerinde anlamlı düşüş olur, ortalama 100-200 pg/ml'den (menstruel siklusa değişiklik gösteren) 30 pg/ml'nin altına iner. Perimenopozun başlangıcıyla seks hormonlarının serum düzeylerinde yoğun düzensiz değişimler gözlemlenebilir. Perimenopoz yıllarca sürebileceğinden, kadınlar bu hormonal (ve buna bağlı olarak klinik) değişiklikleri yaklaşık 2 yıllık amenoreye kadar yaşayabilir, ki bu zamanda hormon düzeyleri daha stabil hale gelir. Özellikle postmenopozal kadında, ağırlıklı olarak adrenal androstenedionun periferik aromatazasyonundan kaynaklanan östron dolaşımındaki primer östrojen olur. Sonuçta östron/östradiol oranı artar (20, 50)

Hormon profilindeki değişikliklerinin yanında, perimenopoz tipik olarak sıcak basması ve gece terlemesi gibi vazomotor semptomların varlığıyla belirlidir. Sıcak basması, “geçici olarak kanın hücum etmesi, terleme, sıcaklık hissi, genellikle beraberinde çarpıntı ve endişelilik, bazen ardından ürperme, titreme” olarak tanımlanabilir. Peri- ve postmenopozal kadınların %45-85’i bunu yaşar. Çoğunda son menstruel periyodun olduğu yıl içinde, bazen menstruel değişiklikler başlamadan önce bu semptomlar ortaya çıkar (51-53). Doğal menopoz yaşayanların, genellikle izleyen iki yıl içinde vazomotor semptomları azalır. Diğer yandan, cerrahi menopoz yaşayanlar cerrahinin hemen arkasından daha ciddi vazomotor semptomlar yaşar. Sıcak basmalarının tam fizyolojik mekanizmaları belirsiz olup, yalnızca azalmış östrojen düzeylerine bağlı termoregülatuar problemleri değil, noradrenalin metabolitleri ve kalsitonin geni-ilişkili peptid gibi diğer nörokimyasal tetiklere bağlı değişiklikleri de kapsayabilir (51-53)

Sıcak basmalarının mekanizması ile ilgili bir hipotez, muhtemelen seks steroidlerinin ve opioid peptidlerin düzeylerindeki düzensiz değişimlerden etkilenen hipotalamustaki termoregülatuar sistemde gözlenen değişikliklerin önemli rol oynadığını öne sürer (52). Böylece, sıcak basmalarının basitçe östrojen düzeylerindeki düşüşe değil, hormonal düzensiz değişimlere yanıt olması daha olasıdır. Buna bağlı olarak, bazı klinik çalışmalar östrojen verilmesinin sıcak basmalarını azaltabileceğini göstermektedir (54).

2.3 Menopozal semptomlar içinde psikometrik özellikler:

Depresyon, tıpta en sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardan biridir. “Depresyon” terimi, bir duygudurum, semptom ya da sendromu belirtebilir. Deprese duygudurum, istenmeyen yaşam tecrübelerine yanıt olarak bir geçici üzgün hissetme dönemini yansıtır. Bunlar kalıcı olmayan ve sosyal ya da iş fonksiyonlarını bozmayan normal duygulardır (55). Semptom olarak depresyon ise, üzüntü ya da anhedonya (hoşlanılan aktivitelere ilginin azalması) başka bir medikal ya da psikiyatrik hastalık ile ilişkili olabilir. Son olarak, depresyon bir sendrom olarak ağırlıklı özelliği duygudurum bozukluğu olan bir grup rahatsızlığı belirtir. Depresif bozuklukların genel populasyonda yaşamboyu prevalansı %5’ten %17’ye kadar değişebilir (56, 57) ; ve depresyon kadınlarda erkeklerdekine göre

iki kat daha sıktır (20). Yaşlılardaki depresyon, önemli bir halk sağlığı sorunu olduğundan, menopoz ile depresyon arasındaki ilişki pratikte önem taşır (58)

Bazı çalışmalar, menopozdan önceki 5 yıl içinde dahi artmış depresyon insidansı tespit etmiştir (59, 60). Yaşamın bu dönemindeki kadınlar arasında depresyon, spesifik yakınmalar ya da semptomlar bildirip menopoz kliniklerine devam eden kadınlarda, jinekolojik konsültasyon aramayan kadınlara göre iki kat daha fazladır (61-63). Ancak, pek çok çalışma menopoz ile depresyon arasında açıkça korelasyon bulamamıştır ya da depresyonun klinik semptomlarının menopozal geçişin fizyolojik bulguları tarafından tetiklenebileceğini ya da taklit edilebileceğini tartışmaktadır (2, 63-67). Çalışmaların çoğunda, perimenopozal depresyonun yüksek prevalansı önceden geçirilmiş duygudurum bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir, bu da reküren depresif bozukluğu olan kadınlarda menopoz sırasında depresyon geliştirmeye yatkınlığı doğrular (18, 68, 69).

2.4. Hormonal değişkenlik ve duygudurum bozukluğu arasındaki ilişki:

Gonadal steroidlerin depresyon ve anksiyeteyi düzenleyen beyin sistemlerini multipl düzeylerde etkileyebileceği bilinmektedir. Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks regülasyonundaki seksüel dimorfizm ve hayvan çalışmalarında ve insanlarda gözlenen strese yanıt, bu gözlemlerle uyumludur (20).

Seks hormonlarının beyin fonksiyonları üzerindeki etkisi, mental bozuklukların prevalansı, sonucu ve tedaviye yanıtındaki cinsiyet farklılıklarını güçlendiren faktörlerden biri olarak sıklıkla gösterilmektedir (20). İlginç olarak, bu tür farklar puberte ve fiziksel maturasyonun başlangıcıyla daha dikkat çeker duruma gelir, fiziksel ve hormonal değişiklikler yaşayan kızlar daha yüksek düzeylerde emosyonel stres ve afekt instabilitesi bildirmektedir. Puberteden sonra, depresyon ve anksiyetenin cinsiyet oranlarında dramatik değişiklik gözlenir, kadın:erkek oranı 2-3:1'dir (57, 70). Bunun yanında, birkaç çalışma artmış hormonal değişkenlik süreçlerinde (yani premenstruel dönemler, puerperium ve perimenopoz) kadınların alt grupları içinde depresyona yatkınlığın arttığını öne sürmüştür(20, 71).

Ani hormonal değişikliklerle ilişkili olarak klinik semptomların gelişimi (örneğin perimenopozda gözlenenler gibi) ve bunların duygudurum bozukluğunun başlangıcıyla ilişkisi karmaşık olabilir. Prospektif bir toplumsal çalışmanın

(Harvard Study of Moods and Cycles) ön sonuçları, depresyon ve ovaryan yetmezlik arasında anlamlı ilişkiler göstermiştir (71, 72). Bu çalışmada, yaklaşık 1000 perimenopozal kadın (36-44 yaşlarında) prospektif olarak serum hormon düzeyleri, menstruel özellikleri ve standardize psikiyatrik değerlendirmeleri ile 3 yıl boyunca izlenmiştir. Ön bulgular, depresyon öyküsü (majör depresif episod geçirmiş olanlar) olan kadınların hormon (FSH, LH, östradiol) düzeylerinde çalışma süresi boyunca daha büyük iniş çıkışlar geliştirme olasılığı bulunduğunu göstermiştir. Ek olarak, depresyon öyküsü olan kadınlar sıklıkla daha erken perimenopoz özelliği taşıyan semptomlarla (menstruel düzensizlikler, sıcak basması ve gece terlemelerinin varlığı) başvurmuştur (72).

Eğer hormonal iniş çıkışlar üreme döngüsü ile ilişkili belli olaylar sırasında psikolojik dengeyi bozucu etki gösteriyor ise, seks hormonları aslında depresif semptomları önleyebilir. Premenstruel depresif semptomlar için (73) ve puerperiumda (74, 75) östradiol tedavisinin etkilerini araştıran çalışmalarda da bu gösterilmiştir. Bunun yanında, yakın zamanlı iki çift-kör, plasebo kontrollü çalışma, östradiol (transdermal) kullanımıyla majör depresif bozukluğu, distimi ya da minör depresyonu olan perimenopozal kadınlarda anlamlı antidepresan fayda sağlandığını göstermiştir (76, 77). Testosteron ve menopozda ruh hali üzerine etkisi:

Rozenberg et al (78), 40 yaş ve üzeri 449 kadında, menopozal durumdan bağımsız olarak, testosteron düzeylerini incelemiştir. Ortalama testosteron düzeyleri, 41-50 yaşları arasındaki kadınlarda, 51-60 yaşları arasındakilere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Longcope et al (43), 45-58 yaşları arasındaki 88 kadında, son menstruel periyoddan sonraki 1 aydan 76 aya kadar, total testosteronda anlamlı değişiklik saptamamıştır. Bancroft and Cawood (41), 40-60 yaşları arasındaki 141 kadını incelemiştir. Postmenopozal grupta (n=54) ortalama total testosteron düzeyi, 0.71 nmol/L, adet görmekte olan bireylerdeki testosteron düzeyinden (n=49, 0.97 nmol/L) anlamlı olarak daha düşüktür. Böylece, menopozda total testosteron düzeylerinde düşüş olduğu söylenebilir. Burger ve arkadaşları (79), düzenli adet gören bireylerin postmenopozal duruma geçişinde total testosteronda anlamlı değişiklik saptamamıştır.

Testosteronun kadınlarda duygudurum ve davranış üzerine etkisi araştırılmıştır. Yüksek testosteron düzeyleri ve agresif davranış özellikleri arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (43, 78). Özellikle ooferektomi geçirmiş olup azalmış testosteron düzeyleri tespit edilen postmenopozal kadınlarda, depresif semptomlar ve anksiyete, bunun yanında azalmış libido tanımlanmıştır (80, 81). Testosteron ilavesi ile bu semptomların azaldığı gösterilmiştir (82).

2.5. Perimenopozal kadınlarda depresif semptomlar:

Perimenopozun orta yaşlı kadınlarda depresif semptomlar için artmış risk ile ilişkili olmasının hangi mekanizmaya bağlı olduğu halen çelişkilidir (83). Bu soruyu araştıran çalışmaların çoğunun dizaynı birbirinden farklıdır (83, 84). Örneğin, veriler jinekoloji klinikleri ya da toplum-bazlı çalışmalar gibi farklı ortamlardan çıkar ve primer olarak yaşa göre belirlenen, farklı menopozal durumdaki kadınları kapsar. Bu çalışmalarda psikiyatrik semptomları değerlendirmek için kullanılan yöntemler standardize edilmemiştir.

Bazı araştırmacılar ve önceki derlemeler jinekoloji kliniklerine başvuran kadınlar içinde, ciddi fiziksel ve emosyonel yakınmaların bildirilme oranının yüksek olduğunu belirtmektedir (20, 83). Ancak, menopoz ile ilişkili semptomların tedavisi için jinekoloji kliniklerine başvuran kadınların perimenopozal kadınların tamamının temsilcisi olamayacağı, ancak yüksek prevalansta fiziksel ve /veya emosyonel semptomları olan bir alt grubu temsil ettiği düşünülmektedir (59, 83). Değişik psikososyal teoriler perimenopoz sırasında bazı kadınlarda görülen duygudurum değişikliklerini açıklamaya çalışır (84). Duygudurum bozuklukları ile reproduktif fonksiyonların kaybolması arasındaki ilişkinin araştırılması üç teorik alana denk gelir: östrojen çekilmesi, domino teorisi, ve yaşam evresi (85). Bu teorilerden hiçbiri bu süreçte depresif semptomların daha yaygın olduğunu ileri sürmez, ve birkaç büyük epidemiyolojik çalışma orta yaşta depresyon için artmış prevalans oranı bulmamıştır (2, 55). Bundan ziyade, bu teoriler bu dönemde depresyon geliştirmeye özellikle duyarlı bazı kadınların bulunduğu öne sürmüştür.

Depresif semptomların oluşumunu açıklayan bir fizyolojik teori "domino teorisi"dir. Domino teorisi , bazı kadınların eksojen östrojen aldıktan sonra

psikolojik semptomlarında iyileşme yaşadığı gözlemine dayanır. Bu teoriye göre, gece terlemeleri ve sıcak basmalarının neden olduğu rahatsızlık, fiziksel değişiklikleri (uyku bozukluğu) provake eder ve sonuçta duygudurum stabilitesini etkiler. Buna bağlı olarak, araştırmacılar, östrojenin duygudurumu iyileştirme kapasitesinin, somatik menopozal semptomların rahatlaması ve uykunun normale dönmesine ikincil olduğunu varsaymaktadır (55)

“Östrojen geri çekilme teorisi” (85), perimenopozal kadınlarda duygudurum semptomlarının başlaması ya da kötüleşmesinin periferik östrojen konsantrasyonlarında düşüşten kaynaklanabileceğini önermektedir. Ancak, östrojen düzeyleri erken perimenopozal dönemde artıp tekrar düşebilir, bu da bu teorinin geçerliliğine bir sınırlamadır (79). Bilateral ooferektomi (cerrahi menopoz) geçiren kadınlarda doğal menopoza giren kadınlara göre depresyonun daha yüksek insidans göstermesi ise, depresif semptomların gelişiminde östrojen düzeylerinin ani değişikliklerinin önemli rolü olduğunu gösterir (85). Östrojen geri çekilme teorisinin dayandığı genel varsayıma göre, reproduktif hormon aktivitesindeki değişiklikler, duygudurumu denetleyen serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin etkisi nedeniyle duygudurum ve davranışta değişiklikler yapar (85). Bu teoriye göre, reproduktif fonksiyonların kaybolması esnasında depresif bozukluk gelişen kadınlar dengesiz östrojen düzeylerine ve bunun nörotransmitterler üzerindeki etkilerine daha duyarlıdır. Bu teoriye bir destek, kişisel ya da ailesel depresyon öyküsü olan kadınların diğer kadınlara göre bir duygudurum bozukluğunun menopozal geçiş döneminde rekürens ya da alevlenmesine daha yatkın olduğuna dair çalışma sonuçlarına dayanır. Bu teoriye göre, aynı kadınlar, premenstruel disforik bozukluk ve postpartum depresyona da daha yatkın olmalıdır. Başka bir destek, reproduktif fonksiyonların kaybolmasıyla azalan iyilik hissinin, eksojen östrojen verilmesiyle geri dönebileceğini gösteren klinik gözlemlerden gelir (84).

Üçüncü teori, bir yaşam-evresi perspektifi, depresyonun over fonksiyonunda azalma nedeniyle değil, yaşam ortasında gelişen olaylar nedeniyle geliştiğini öne sürer. Bu olaylar, ailesel ya da profesyonel rollerde değişiklik, kişiler arası kayıplar, yaşlanma ya da fiziksel hastalığı içerebilir (85).

2.6. DHEA ve DHEA-Sülfatın ruh hali üzerindeki etkileri:

DHEA-S, antiglukokortikoid etkiyle duygudurumu etkileyebilir (86), öyle ki düşük DHEA-S düzeyleri hiperkortizolemi ve depresyon ile ilişkilidir. Ancak, deprese olguları içeren bir çalışmada, hiperkortizolemik deprese olgular, aynı yaştaki kontrollere göre daha yüksek DHEA düzeylerine sahip bulunmuştur (87). Bu nedenle, depresyonda DHEA-S düzeylerinin kortizol düzeyleri ile ilişkisi açığa kavuşmamıştır.

DHEA, östrojenler ve androjenlerden oluşan bir karışıma dönüşür. DHEA-S, ruh hali üzerindeki etkilerini bu metabolitler aracılığıyla da gösterebilir. DHEA-Sülfatın, vücuttaki en bol steroid olarak, sadece diğer hormonların yollarında bir ara ürün olması olağandışı olur. Ancak yine de, yüksek-affiniteli DHEA-S reseptörlerinin olup olmadığı, DHEA-Sülfatın nöronlarda ikincil ulakları aktive edip etmediği, ya da hücrelerin DHEA-Sülfatı aktif olarak almak için bir mekanizmaya sahip olup olmadığı açıkça bilinmemektedir. DHEA'nın duygudurum üzerindeki modülatör etkisi birkaç mekanizma ile açıklanabilir: testosteron ve östrojenlere parsiyel biyotransformasyonu, GABA reseptörleri ve kortizol üzerindeki etkileri, ve beyinde serotonerjik aktivitede artış (88). DHEA-S, düşük mikromolar konsantrasyonlarda, GABA ile uyarılmış akımları bloke eder ve GABA_A reseptörlerinin hızlı desensitizasyonunu hızlandırır (89).

DHEA verilmesi ile elde edilen antidepresan fayda, kadınlarda ve erkeklerde plasebo-kontrollü çalışmalarda belgelenmiştir. Wolkowitz ve arkadaşları (90), 22 hastaya (10 kadın) 6 hafta boyunca oral DHEA (prasteron; 30-90 mg / gün) ya da plasebo vermiştir. Plasebo alan grubun tersine, prasteron alan hastalar duygudurumda anlamlı iyileşme yaşamıştır ve etkinlikte cinsiyet farklılıkları gösterilmemiştir. DHEA verilmesi, orta yaşta ve yaşlılıkta duygudurumu bazı çalışmalarda iyileştirirken (90-92), kimilerinde iyileşme sağlamamıştır (93). DHEA'nın depresyondaki kadınlardaki terapötik etkilerini ayrıntılandırmak üzere, özellikle uzun-dönem etkilerine karşılık yan etkilerine yönelik daha ileri çalışmalar yardımcı olacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya alınan kadınlar, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne veya Menopoz Polikliniği'ne başvuran, son 1 yıl içinde adet düzensizliği yaşamakta olan ve son üç ay içinde en az bir kez adet görmüş olan kadınlar idi. Son bir yıl içinde hormon replasman tedavisi ya da oral kontraseptif kullanmış olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu saptananlar, histerektomi ve/veya ooferektomi geçirmiş olanlar, majör depresyon tanısı almış olan ve son altı ay içinde antidepresan kullanımı öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı. Yaş sınırlaması konmadı. Gebelik ekarte edildi

Çalışma katılımcılarına demografik özellikler, menstruel öykü, reproduktif öykü, menstruel semptomlar, menopozal semptomlar, ve genel sağlık (ilaç, sigara, alkol tüketimi dahil) ile ilgili sorular soruldu. Menopoz ile ilgili, klimakterium döneminde en sık bildirilen semptomlardan (64), terleme ve ateş basması, uyku bozukluğu, unutkanlık, sıkıntılı ruh hali, sinirlilik soruldu ve var ya da yok olduğu not edildi. Çalışmaya katılan kadınlara ev hanımı, çalışıyor, ya da emekli olup olmadıkları, eşlerinin çalışıyor ya da emekli olup olmadıkları ve eşinden ayrı olma ya da eşi vefat etmiş olma durumu ve eşi emekli ise, gün boyu evde olmasının stres yaratıp yaratmadığı soruldu. Sigara içip içmediği evet ya da hayır olarak sınıflandırıldı.

Katılımcıların depresyon ve anksiyete puanlarının saptanması amacıyla Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği kullanıldı. Ölçeğin maddeleri aşağıda gösterilmektedir:

- 1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.
 - Çoğu zaman
 - Birçok zaman
 - Zaman zaman, bazen
 - Hiçbir zaman
- 2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum
 - Aynı eskisi kadar
 - Pek eskisi kadar değil
 - Yalnızca biraz eskisi kadar
 - Neredeyse hiç eskisi kadar değil
- 3) Sanki kötü birşey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
 - Evet, ama çok da şiddetli değil
 - Biraz, ama beni endişelendiriyor
 - Hayır, hiç öyle değil
- 4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum
- Her zaman olduğu kadar
 - Şimdi pek o kadar değil
 - Şimdi kesinlikle o kadar değil
 - Artık hiç değil
- 5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.
- Çoğu zaman
 - Birçok zaman
 - Zaman zaman, ama çok sık değil
 - Yalnızca bazen
- 6) Kendimi neşeli hissediyorum
- Hiçbir zaman
 - Sık değil
 - Bazen
 - Çoğu zaman
- 7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum
- Kesinlikle
 - Genellikle
 - Sık değil
 - Hiçbir zaman
- 8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.
- Hemen hemen her zaman
 - Çok sık
 - Bazen
 - Hiçbir zaman
- 9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum
- Hiçbir zaman
 - Bazen
 - Oldukça sık
 - Çok sık
- 10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim
- Kesinlikle
 - Gerektiği kadar özen göstermiyorum
 - Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum
 - Her zamanki kadar özen gösteriyorum

- 11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.
- Gerçekten de çok fazla
 - Oldukça fazla
 - Çok fazla değil
 - Hiç değil
- 12) Olacakları zevkle bekliyorum.
- Her zaman olduğu kadar
 - Her zamankinden biraz daha az
 - Her zamankinden kesinlikle daha az
 - Hemen hemen hiç
- 13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum
- Gerçekten de çok sık
 - Oldukça sık
 - Çok sık değil
 - Hiçbir zaman
- 14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.
- Sıklıkla
 - Bazen
 - Pek sık değil
 - Çok seyrek

HAD ölçeğinden ilk başvuruda edinilen skorlar “Başlangıç depresyon puanı” ve “Başlangıç anksiyete puanı” olarak not edildi. Çalışmaya katılan kadınlar hormon replasman tedavisine alınsa da alınmasa da bir yıl sonra kontrole çağrıldı. Rutin jinekolojik muayene, hormonal analiz ve HAD ölçeği tekrarlandı. Anksiyete ve depresyon puanları “Birinci yıl depresyon puanı” ve “Birinci yıl anksiyete puanı” olarak not edildi.

HAD ölçeğinde, her maddenin puanlaması değişik biçimdedir; 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11., 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterir ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. Öte yandan, 2., 4., 7., 9., 12., 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanır. Altölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplanması ile elde edilir. Anksiyete altölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. maddeler toplanırken, depresyon altölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12., 14. maddelerin puanları toplanır. Türkiye’de yapılan çalışma sonucunda anksiyete altölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon altölçeği için ise 7/8 bulunmuştur (94). Anksiyete puanı 11 ve üzerinde olanlar, depresyon puanı 8 ve üzerinde olanlar risk altında olarak

değerlendirilirler. Bu ölçeğin özgün adı "Hospital Anxiety and Depression Scale" dir. Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiştir (95).

Çalışmaya katılan kadınlarda, serumda FSH, LH, östradiol, DHEA-S, androstenedion, total testosteron, serbest testosteron, TSH düzeylerine bakıldı. Hastaların menstruel düzensizliği bulunması nedeniyle, hormonal siklusun folliküler ya da luteal fazında olabileceği göz önüne alınarak, hem bazal, hem birinci yıl hormon analizinde, 15 gün arayla hormon düzeyleri saptanarak, bu değerlerin ortalaması alındı.

Olgular iki gruba ayrıldı ve bir gruba hormon replasman tedavisi (HRT) başlandı. Bu olgular bir yıl boyunca 17-betaestradiol ve noretisteron asetat içeren preparat kullandı. HRT başlanan 30 olgudan ikisi hormon replasman tedavisini bıraktığı, biri izleme gelmediği, biri de Hashimoto tiroiditi tespit edilmesi nedeniyle analize alınmadı. HRT almayan gruptan iki olgu izleme gelmediği için analizden çıkarıldı. Sonuçta, toplam 63 olgunun verileri analiz edildi.

Veri analizi için SPSS for Windows istatistik programı 10.0 ve 12.0 versiyonları kullanıldı. Hormon düzeyleri, vücut kütle endeksi, kilo, boy, yaş, anksiyete ve depresyon puanları için tek değişkenli istatistikler hesaplandı. Ayrıca hormon düzeyleri ve anksiyete ve depresyon puanlarının başlangıçtaki ve birinci yıl sonundaki ortalamaları eşleştirilerek de T testi uygulandı. Anksiyete altölçeği için 10/11, depresyon altölçeği için ise 7/8 istatistiklerde kesme puanı olarak alındı. Hormon düzeyleri kendi aralarında ve ayrıca anksiyete ve depresyon puanları ile korele edildi; Pearson ve Spearman katsayıları alındı. Anksiyete ve depresyon puanları kendi aralarında ve ayrıca yaşa, vücut kütle endeksine, boya, kiloya göre korele edildi ve yine Pearson ve Spearman katsayıları alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 47,35 olup en genç katılımcı 37, en yaşlısı ise 55 yaşında idi. Diğer demografik özellikler çizelge 4.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Katılanların demografik özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	37	55	47,35	3,79
Kilo (kilogram)	47,0	95,0	65,413	8,4029
Boy (santimetre)	153	181	160,63	4,488
Vke	18,4	33,8	25,357	2,8746
Gravida	0	13	3,86	2,442
Para	0	6	2,22	1,170
Yaşayan çocuk	0	5	1,97	,967
Abortus, D&c	0	7	1,52	1,625

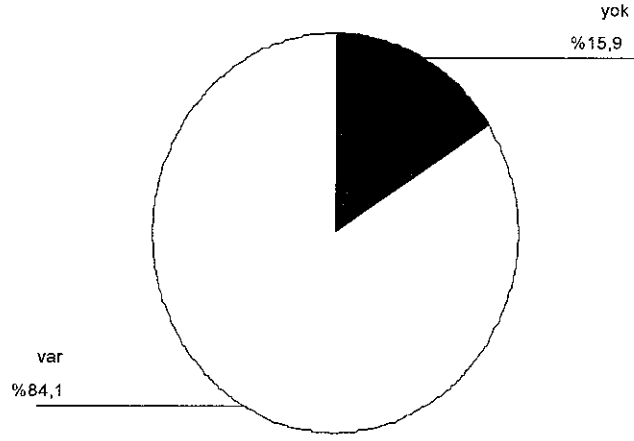
Vke= Vücut kütle endeksi

D&c= Dilatasyon ve küretaj

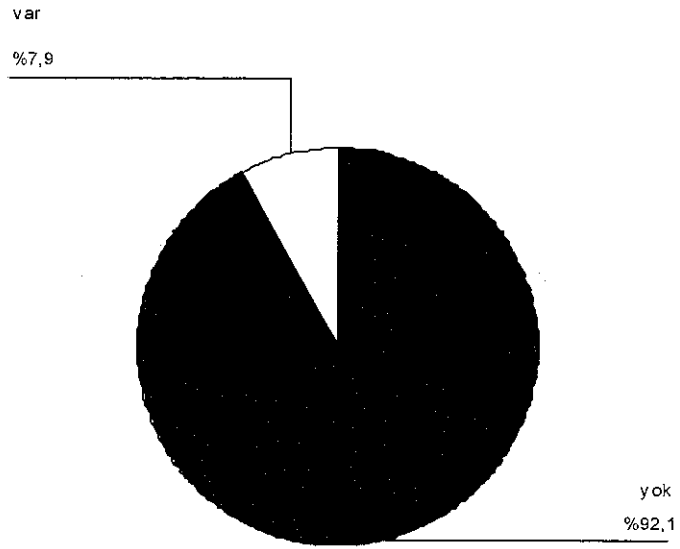
Çizelge 4.2 Katılanların hormon düzeylerinin ortalama (\pm standart sapma) ve medyan değerleri

		Başlangıç Tüm grup (N=63)	1.yıl HRT alanlar (N=26)	1.yıl HRT almayanlar (N=37)
LH (mIU/ml)	Ortalama \pm Sd Medyan	25,3 \pm 13,47 23,86	17,70 \pm 10,99 15,0	30,92 \pm 17,94 30,0
FSH (mIU/ml)	Ortalama \pm Sd Medyan	61,02 \pm 37,87 52,0	33,46 \pm 28,08 23,0	61,94 \pm 38,37 45,0
E ₂ (pg/ml)	Ortalama \pm Sd Medyan	64,18 \pm 64,82 32,57	74,48 \pm 55,70 57,9	60,88 \pm 85,18 25,0
DHEA-S (μ g/dl)	Ortalama \pm Sd Medyan	122,93 \pm 59,99 109,8	132,25 \pm 71,97 118,5	117,55 \pm 53,75 114,0
Serbest testosteron (pg/ml)	Ortalama \pm Sd Medyan	1,71 \pm 0,69 1,89	3,99 \pm 3,68 2,42	2,47 \pm 1,46 2,2
Androstene-dion (ng/ml)	Ortalama \pm Sd Medyan	3,51 \pm 2,05 2,58	1,92 \pm 0,64 2,0	2,14 \pm 0,82 2,06

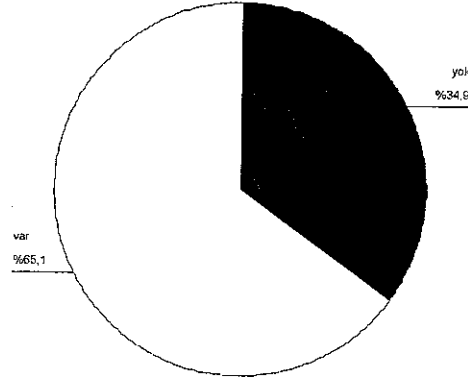
Şekil 4.1. Katılanlarda terleme-ateş basması semptomunun dağılımı



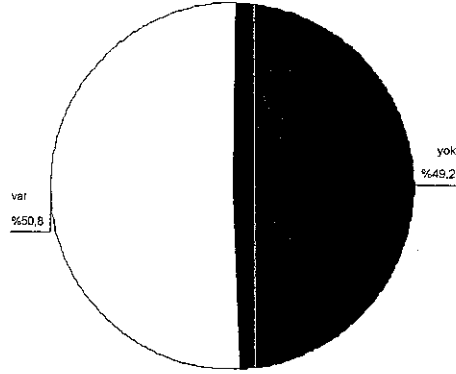
Şekil 4.2. Katılanlarda unutkanlık semptomunun dağılımı



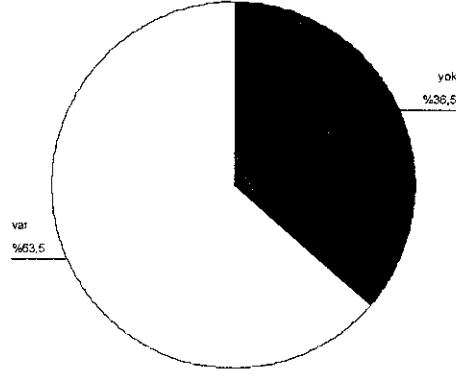
Şekil 4.3. Katılanlarda sıkıntılı ruh hali semptomunun dağılımı



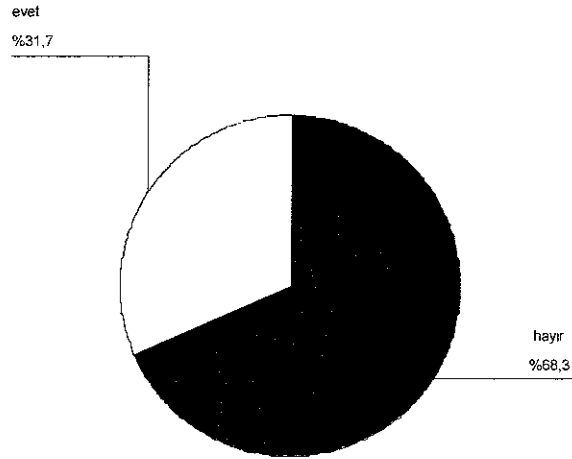
Şekil 4.4 Katılanlarda uyku bozukluğu semptomunun dağılımı



Şekil 4.5. Katılanlarda sinirlilik semptomunun dağılımı

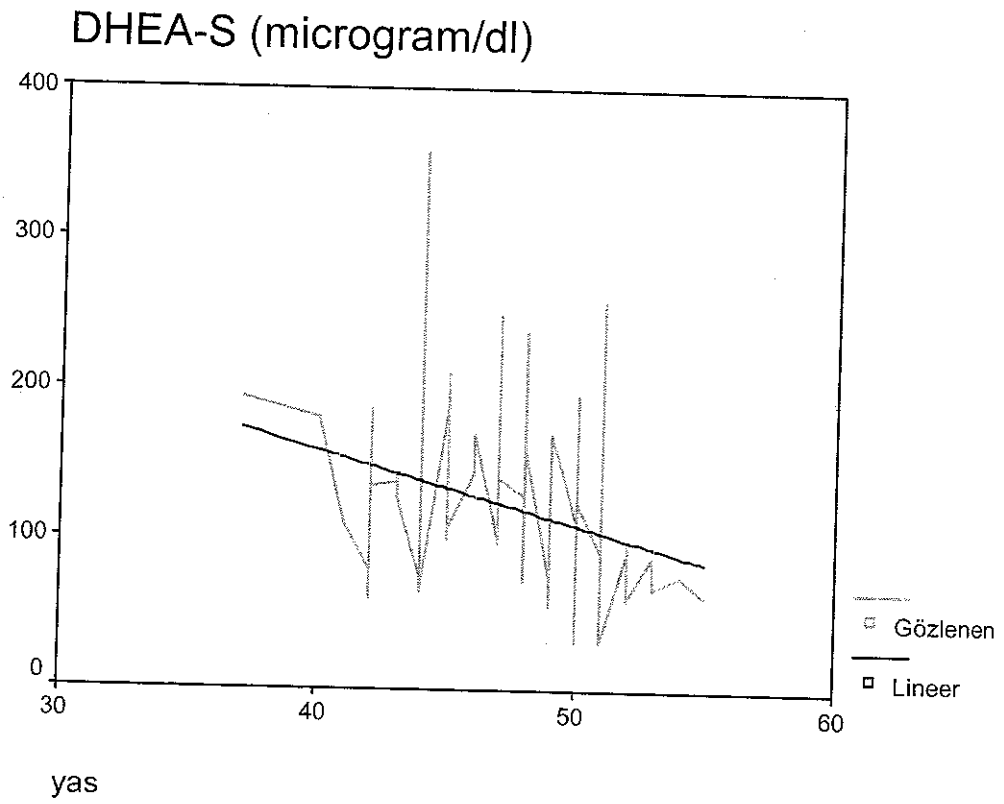


Şekil 4.6. Katılanlarda sigara kullanımının dağılımı

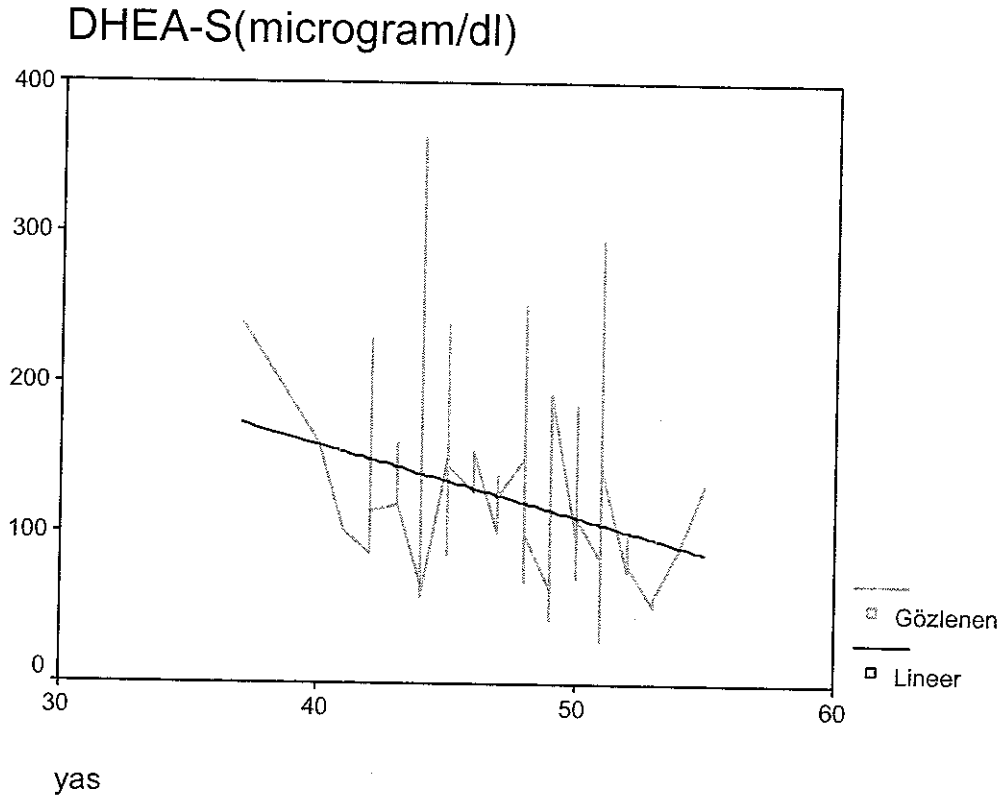


Yaş ile DHEA-S hormon düzeyleri arasında, zayıf, ancak anlamlı bir ters korelasyon bulunmaktaydı (Spearman korelasyon testi, 2-tailed). Bu korelasyon hem başlangıç DHEA-S düzeyleri, hem de HRT alan grupta HRT sonrası düzeyler için değişmedi. Yaş arttıkça LH, FSH düzeyleri artmaktadır ve zayıf olmasına rağmen bu korelasyon da anlamlıdır.

Şekil 4.7. Yaş ile başlangıç DHEA-S düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.8. Yaş ile birinci yıl DHEA-S düzeyleri arasındaki ilişki



Grubun tamamında başlangıç anksiyete ve depresyon puanları ile birinci yıl anksiyete ve depresyon puanları arasında güçlü korelasyon bulundu. HRT alan hasta grubu ayrı değerlendirildiğinde de bu korelasyon mevcuttu.

Yaşa göre başlangıç ve son anksiyete ve depresyon puanları anlamlı olarak değişmiyordu.

Grubun tamamında başlangıç LH ve FSH düzeyleri birbirleriyle anlamlı ve güçlü bir korelasyon gösterirken, estradiol düzeyleriyle anlamlı ters korelasyon gösteriyordu. HRT alan ve almayan gruplar ayrı değerlendirildiğinde de hormon düzeyleri arasındaki anlamlı korelasyon devam etti.

Çalışmaya katılan kadınların bütünü ve HRT alan ve almayan grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde kişinin ev hanımı, emekli ya da çalışıyor olma durumuna göre depresyon ve anksiyete puanlarının ortalamaları başlangıç ve sonraki değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmaya katılanların eşlerinin

çalışıyor ya da emekli olması depresyon ve anksiyete puanlarında anlamlı değişiklik yaratmadı.

Çizelge 4.3. Depresyon ve anksiyete puanlarının tüm gruptaki dağılımı

Skor	Başlangıç depresyon puanı		Başlangıç anksiyete puanı		Son depresyon puanı		Son anksiyete puanı	
	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
0	1	1,6	0	0	0	0	0	0
1	3	4,8	1	1,6	5	7,9	1	1,6
2	5	7,9	0	0	2	3,2	1	1,6
3	3	4,8	3	4,8	2	3,2	5	7,9
4	6	9,5	3	4,8	6	9,5	4	6,3
5	6	9,5	2	3,2	5	7,9	4	6,3
6	8	12,7	5	7,9	9	14,3	10	15,9
7	3	4,8	9	14,3	8	12,7	9	14,3
8	8	12,7	7	11,1	4	6,3	6	9,5
9	4	6,3	7	11,1	5	7,9	3	4,8
10	3	4,8	8	12,7	6	9,5	4	6,3
11	4	6,3	2	3,2	1	1,6	4	6,3
12	1	1,6	5	7,9	1	1,6	4	6,3
13	2	3,2	6	9,5	1	1,6	2	3,2
14	3	4,8	0	0	1	1,6	0	0
15	0	0	2	3,2	4	6,3	2	3,2
16	1	1,6	1	1,6	1	1,6	2	3,2
17	1	1,6	2	3,2	0	0	1	1,6
18	0	0	0	0	0	0	1	1,6
19	0	0	0	0	0	0	0	0
20	1	1,6	0	0	1	1,6	0	0
21	0	0	0	0	1	1,6	0	0
Toplam	63	100,0	63	100,0	63	100,0	63	100,0

Çizelge 4.4. Çalışmaya katılan tüm olguların çalışma durumuna göre depresyon ve anksiyete puanları

Durum		Başlangıç depresyon puanı	Başlangıç anksiyete puanı	1 yıl depresyon puanı	1 yıl anksiyete puanı
Ev hanımı (N=34)	Ortalama ± Sd.	6,71±3,12	9,00±3,08	7,29±3,44	7,94±3,71
	Medyan	6,00	8,50	7,00	7,00
Emekli (N=22)	Ortalama ± Sd.	7,50±5,76	8,32±4,17	7,55±5,4	7,64±3,83
	Medyan	6,50	8,50	6,50	7,00
Çalışıyor (N=7)	Ortalama ± Sd.	8,43±3,78	10,71±3,30	9,14±5,87	9,86±4,95
	Medyan	9,00	10,00	9,00	11,00
Toplam (N=63)	Ortalama ± Sd.	7,17±4,26	8,95±3,53	7,59±4,45	8,05±3,88
	Medyan	6,00	9,00	7,00	7,00

Çizelge 4.5. Depresyon ve anksiyete puanlarının HRT alan grupta, çalışma durumuna göre ortalama değerleri

Durum		Başlangıç depresyon puanı	Başlangıç anksiyete puanı	1.yıl anksiyete puanı	1.yıl depresyon puanı
Ev hanımı (N=15)	Ortalama ± Sd.	6,33±3,29	8,20±2,83	6,47±2,88	6,07±3,28
Emekli (N=8)	Ortalama ± Sd.	8,00±6,55	7,75±4,37	7,00±3,78	7,00±6,05
Çalışıyor (N=3)	Ortalama ± Sd.	7,33±3,79	9,33±3,06	7,33±4,51	7,00±3,46
Toplam (N=26)	Ortalama± Sd.	6,96±4,45	8,19±3,29	6,73±3,22	6,46±4,18

Sd. = Standart Sapma

Çizelge 4.6. Depresyon ve anksiyete puanlarının HRT almayan grupta, çalışma durumuna göre ortalama değerleri

Durum		Başlangıç depresyon puanı	Başlangıç anksiyete puanı	1 yıl anksiyete puanı	1 yıl depresyon puanı
Ev hanımı (N=19)	Ortalama ± Sd.	7,00 ± 3,04	9,63± 3,18	9,11± 3,94	8,26± 3,33
Emekli (N=14)	Ortalama ± Sd.	7,21± 5,49	8,64± 4,18	8,00± 3,94	7,86± 5,20
Çalışıyor (N=4)	Ortalama ± Sd.	9,25± 4,11	11,75± 3,50	11,75± 4,92	10,75± 7,27
Total (N=37)	Ortalama ± Sd.	7,32± 4,17	9,49± 3,64	8,97± 4,08	8,38± 4,52

Sd. = Standart Sapma

Çalışmaya katılan kadınların %55,6'sının başlangıç depresyon puanı 7 ve altında idi. Kalan %54,4'ünün ise başlangıç depresyon puanı 7'nin üzerinde idi. Başlangıç değerleri arasındaki en yüksek depresyon puanı olan 20, katılımcıların %1,6'sında saptandı.

Çalışmaya katılan kadınlardan, HRT alanların %69,2'sinin son depresyon puanı 7 ve altında iken, HRT almayanların %51,4'ünün son depresyon puanı 7 ve altında idi. Son depresyon puanları arasındaki en yüksek depresyon puanı olan 21, katılımcıların %1,6'sında saptandı.

Çalışmaya katılan kadınların %71,4'ünün başlangıç anksiyete puanı 10 ve altında idi. Kalan %28,6'sının ise başlangıç anksiyete puanı 10'un üzerinde idi. Başlangıç değerleri arasındaki en yüksek anksiyete puanı olan 17, katılımcıların %3,2'sinde saptandı.

Çalışmaya katılan kadınlardan HRT alanların %84,6'sının son anksiyete puanı 10 ve altında iken, HRT almayanların son anksiyete puanı %67,6'sının son anksiyete puanı 10 ve altında idi. Kalan %25,4'ünün ise son anksiyete puanı 10'un üzerinde idi. Başlangıç değerleri arasındaki en yüksek anksiyete puanı olan 18, katılımcıların %1,6'sında saptandı.

HRT alan ve almayan iki grubun anksiyete ve depresyon puanları karşılaştırıldığında, yalnızca son anksiyete puanlarının ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,023$).

Çizelge 4.7. HRT alan ve almayan gruplarda anksiyete ve depresyon puanları

Hrt		Başlangıç depresyon puanı	Son depresyon puanı	Başlangıç anksiyete puanı	Son anksiyete puanı
Almadı (N=37)	Medyan	7,00	7,00	9,00	8,00
	Ortalama± Sd.	7,32±4,17	8,38±4,52	9,49±3,64	8,97±4,08
Aldı (N=26)	Medyan	6,00	6,00	8,00	6,00
	Ortalama± Sd.	6,96±4,45	6,46±4,18	8,19±3,29	6,73±3,22
Toplam (N=63)	Medyan	6,00	7,00	9,00	7,00
	Ortalama± Sd.	7,17±4,26	7,59±4,45	8,95±3,53	8,05±3,88

Hrt= Hormon replasman tedavisi , Sd. = Standart Sapma

Çizelge 4.8. HRT alan olguların (N=26) başlangıç ve birinci yıl ortalama hormon düzeyleri ve anksiyete / depresyon puanları, aradaki farkların anlamlılığı

	Başlangıç	Birinci yıl	Fark	P
Östradiol (pg/ml)	49,28	74,48	25,21	0,001
LH (mIU/ml)	29,05	17,70	-11,35	0,00
FSH (mIU/ml)	67,35	33,46	-33,89	0,00
DHEA-S (µg/dl)	135,14	132,25	-2,89	0,67
Depresyon puanı	6,96	6,46	-0,50	0,16
Anksiyete puanı	8,19	6,73	-1,46	0,00

Çizelge 4.9. HRT almayan olguların (N=37) başlangıç ve birinci yıl ortalama hormon düzeyleri ve anksiyete / depresyon puanları, aradaki farkların anlamlılığı

	Başlangıç	Birinci yıl	Fark	P
Östradiol (pg/ml)	74,66	60,88	-13,78	0,27
LH (mIU/ml)	22,66	30,92	8,26	0,00
FSH (mIU/ml)	56,56	61,94	5,38	0,12
DHEA-S (µg/dl)	114,11	116,81	2,7	0,62
Depresyon puanı	7,32	8,38	1,06	0,04
Anksiyete puanı	9,49	8,97	-0,52	0,26

Başlangıç depresyon puanı 7'nin üzerinde olan olgulardan 21 tanesi sınırlı ruh hali tariflerken, kalan 7'sinde sınırlılık bulunmamaktaydı, bu fark anlamlı idi ($p=0,008$). Yirmidört olgu terleme ve ateş basması tariflerken, 4'ünde terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,00$).

Başlangıç anksiyete puanı 10'un üzerinde olan olgulardan 15 tanesi sınırlı ruh hali tariflerken, kalan 3'ünde sınırlılık bulunmamaktaydı, bu fark anlamlı idi ($p=0,005$). Ondört olgu terleme ve ateş basması tariflerken, 4'ünde terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,018$). Ondört olgu sıkıntılı ruh hali tariflerken, 4'ünde sıkıntı mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,018$).

Birinci yıl depresyon puanı 7'nin üzerinde olan olgulardan 20 tanesi sınırlı ruh hali tariflerken, kalan 6'sında sınırlılık bulunmamaktaydı, bu fark anlamlı idi ($p=0,006$). Yirmibir olgu terleme ve ateş basması tariflerken, 5'inde terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,002$). Ondokuz olgu sıkıntılı ruh hali tariflerken, 7'sinde sıkıntı mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,019$). Bu gruptan 18 olgu HRT almamış, 8 kadın ise HRT almıştı ($p=0,05$).

Birinci yıl anksiyete puanı 10'un üzerinde olan olgulardan 13 tanesi sınırlı ruh hali tariflerken, kalan 3'ünde sınırlılık bulunmamaktaydı, bu fark anlamlı idi ($p=0,012$). Onüç olgu terleme ve ateş basması tariflerken, 3'ünde terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,012$). Onüç olgu sıkıntılı ruh hali tariflerken, 3'ünde sıkıntı mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,012$). Bu gruptan 12'si HRT almamış, 4'ü HRT almıştı ve bu fark anlamlı bulundu ($p=0,046$).

Başlangıç depresyon puanı 7'nin altında olan olgulardan 29 olgu terleme ve ateş basması tariflerken, 6'sında terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,00$)

Başlangıç anksiyete puanı 10'un altında olan olgulardan 39 kadın terleme ve ateş basması tariflerken, 6'sında terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,00$).

Birinci yıl depresyon puanı 7'nin altında olan olgulardan 32 kadın terleme ve ateş basması tariflerken, 5'inde terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,00$).

Birinci yıl anksiyete puanı 10'un altında olan olgulardan 40 kadın terleme ve ateş basması tariflerken, 7'sinde terleme ve ateş basması mevcut değildi, bu fark anlamlı idi ($p=0,00$)

Depresyon ve anksiyete riski pozitif olan olguların DHEA-S düzeylerinin medyan değerleri Çizelge 4 10'da gösterilmiştir

Çizelge 4 10. Yaş ve ruh haline göre DHEA-S düzeyi

	Medyan DHEA-S değeri	
	Yaş \geq 48 (N=36)	Yaş <48 (N=27)
Başlangıç depresyon puanı > 7	81,5 (N=13, %26,1)	122,6 (N= 15, %55,6)
Başlangıç anksiyete puanı > 10	88,4 (N=9, %25)	110,0 (N= 9, %33,3)
1. yıl depresyon puanı >7	82,0 (N=13, %26,1)	115,0 (N=13, %48,1)
1. yıl anksiyete puanı >10	84,2 (N=8, %22,2)	108,5 (N=8, %29,6)

Çizelge 4.11. Sigara içme durumuna göre depresyon ve anksiyete puanları

	Sigara kullanımı	Ortalama	P
Başlangıç depresyon puanı	hayır (N=43)	6,40	0,046
	evet (N=20)	8,85	
Başlangıç anksiyete puanı	hayır (N=43)	8,63	0,291
	evet (N=20)	9,65	
1.yıl depresyon puanı	hayır (N=43)	7,26	0,391
	evet (N=20)	8,30	
1.yıl anksiyete puanı	hayır (N=43)	8,00	0,888
	evet (N=20)	8,15	

5. TARTIŞMA

Reprodüktif fonksiyonların kaybolması ile depresyon arasında nedensel bir ilişki olup olmadığına dair sorular bulunmaktadır. Menopoza yakın dönemdeki kadınlara özgü bir depresyon şekli olabileceği belirtilmiştir (55). Herhangi bir sebepsel ilişki kanıtlanmamış olmasına rağmen, bulgular duygudurum değişikliklerinin ve ovaryan fonksiyon değişikliklerinin zaman içinde birbiriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Perimenopoza daha erken geçiş, hipoöstrojenik duruma daha uzun süre maruziyet ile birlikte kemik dansitesinde kayıp, seksüel disfonksiyon, kognitif fonksiyonda düşüş ve olası kardiyovasküler hastalık risk artışı gibi bazı medikal durumları getirir. Ek olarak, majör depresyon ile ilişkili morbidite ve ekonomik yük yadsınmaz. İlerideki çalışmalar ile desteklenir ise, depresyon ile menopoza daha erken geçiş arasındaki ilişki, bileşik hastalık yükü göz önüne alındığında, anlamlı toplum sağlığı sonuçlarına yol açabilir.

Birinci basamakta ya da jinekoloji kliniklerindeki hastalar içinde, tanı konulamamış depresif bozuklukların insidansının yüksek olduğu, çalışmalarda doğrulanmıştır (96, 97). Hastaların depresif semptomlarını açığa çıkarmada, kişisel anketler, doktor ile direkt temas kurulan klinik değerlendirmeden daha başarılı olmaktadır (98, 99). Birçok kadının psikiyatriste gitme kararını vermede çekingen davranabileceği ve birinci basamakta pek çok depresyon olgusunun atlanabileceği göz önünde bulundurulursa, en azından jinekoloji kliniğine başvuran kadınlarda depresyon için tarama yapılması fayda sağlayabilir (100).

Wojnar et al (101), jinekoloji kliniklerinde depresyon için tarama yapılmasına yönelik yaptıkları çalışmada, jinekoloji kliniklerine başvuran 45-55 yaşları arasındaki kadınların yaklaşık %19'unun depresif rahatsızlıklar yaşayabileceğini tespit etmiştir. HRT ya da mevcut medikal rahatsızlıklar gibi olası karıştırıcı faktörlerin etkisinin de minimal olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, depresif semptomatoloji gösteren kadınlar son altı ayda daha zor, travmatik yaşam olayları yaşamıştır. Bu bulgu, duygudurum bozuklukları ile olumsuz yaşam olayları arasındaki ilişkiyi onaylarsa da, bir hafıza biasından kaynaklanmış olabilir; çünkü deprese hastalar depresyonda olmayanlara göre

olumsuz olayları ve stresli semptomları daha çok hatırlamaya ve bildirmeye yatkın olabilir (5). Wojnar ve meslektaşlarının çalışmasında depresyon taramasında kullanılan Beck depresyon envanteri, depresyon için tipik semptomların ciddiyetini ölçer. Perimenopozal dönemdeki kadınların çoğu, Beck depresyon envanterinde ya da çalışmamızda kullandığımız HAD ölçeğinde yüksek puanlara katkıda bulunabilecek bedensel ve duygusal semptomlar bildirir. Ancak bu semptomlar her bireyde depresyon ile direkt ilişkili olmayabilir. Bununla paralel olarak, Wojnar ve meslektaşlarının çalışmasında, depresyon puanı yüksek olan bireyler depresyon tanısını doğrulamak üzere daha sonra ICD-10 kriterleriyle (102) değerlendirildiğinde %62'sinin depresif semptomlara sahip olduğu doğrulanırken, %38'inde doğrulanmamıştır. Depresif semptomları doğrulananan bireyler psikiyatriste refere edilmiştir. Psikiyatriste refere edilen hastaların yalnızca %43'ü bu konsültasyona gitmiştir. Bu da bir psikiyatriste başvurma kararının zorluğunu göstermektedir. Çalışmaya aldıkları bireylerin tamamının %19'unda, Beck depresyon puanı yüksek olan bireylerin ise %58,7'sinde depresif bozukluk saptanmıştır. Sonuçta, araştırmacılar, jinekologların depresif bozukluklar için, basit yöntemler vasıtasıyla tarama yapabileceği sonucuna varmıştır. Bundan yola çıkarak, polikliniğimize başvuran hastaların rutin kontrolleri sırasında, perimenopozal dönemin önemli bir parçası olan ruh hali değişikliklerine yönelik araştırma yapılması uygun bulunmuştur. Kişilerde anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan HAD ölçeği bunun için uygun test olarak seçilmiştir.

HAD ölçeği, bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Bedensel hastalık ya da kontrol amacıyla birinci basamak sağlık hizmetine başvuran hastalarda kullanılabilir. Uygulayıcının özel bir niteliğe sahip olması gerekmez. Toplam 14 soru içermektedir. Bunların yedisi (tek sayılı sorular) anksiyeteyi, diğer yedisi (çift sayılı sorular) depresyonu ölçmektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Likert ölçeğinde, sürekli bir değişkenin varlığı varsayılr ve bu değişkenin değeri yanıtlayanların fikir ve tutumlarını karakterize eder. Likert'in örnek beşli ölçeğinde kuvvetle onaylamaktan kuvvetle uygunsuz bulmaya beş yanıt seçeneği mevcuttur. HAD ölçeğinde olduğu gibi, nötral yanıt çıkarılarak

ölçek dörtlü olarak kullanılabilir. Hastalar ölçeğin üzerine işaretleyerek yanıt verirler. Kısa ve anlaşılabilir olması nedeniyle uygulanması kolaydır ve hastalar kendi başına doldurabilir. Ölçeğin başında, yönergesi vardır ve hastalara doldururken kendi durumlarına en çok uyan maddeyi işaretlemeleri belirtilir.

Anksiyete ve depresyon durumunu saptamada sıklıkla kullanılan diğer testler, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Durumluk- Sürekli Kaygı Envanteri (STAI)'dir. Bu ölçekler de HAD ölçeği gibi hastaların kendi başlarına doldurabileceği, kendini değerlendirme ölçekleridir (103). Beck Depresyon Ölçeği, depresyon tanısı koymaktan ziyade, depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmeye yarar. Durumluk Kaygı Envanteri (STAI-I), bireyin belli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini gösterir. Sürekli Kaygı Envanteri (STAI-II) ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, kendini nasıl hissettiğini belirler. Kaygı durumunu ölçmede STAI kadar başarılı olan bir ölçek de Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)'dir. Bu ölçek anksiyeteli hastaları depresyonlu hastalardan anlamlı olarak ayırdedebilir. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), depresyon ve anksiyeteyi birlikte ölçebilen kullanışlı bir ölçek olması nedeniyle bu çalışmada tercih edilmiştir.

Sağsöz ve diğerleri (104), postmenopozal kadınlarda anksiyete ve depresyonu araştırdıkları çalışmada, depresyonu tespit etmek için Beck depresyon envanterini, anksiyeteyi değerlendirmek için STAI-I envanterini ve bir yıldan uzun süredir var olan depresyonu tespit eden STAI-II envanterini kullanmışlardır (105, 106). Beck depresyon skalası, depresyonun yalnızca afektif ve kognitif komponentlerini değil somatik komponentlerini de değerlendirir. Sağsöz vd. (104), Beck depresyon skalasını kullanarak, menopozal kadınlarda depresyon puanlarının premenopozal olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Yazarlar, STAI- I ve II testlerini kullanarak anksiyete oranını ölçmüş ve menopozal ile premenopozal grup arasında anlamlı fark saptamamıştır.

Bebbington et al (56), 55 yaşından gençlerde depresyon oranının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu artış, evlilik durumu, çocuk bakımı ya da iş durumu ile ilişkili bulunmamış, menopoza bağlı olabileceği belirtilmiştir. Yazarlar, menopozda depresyona yalnızca çocukların evden ayrılması, aile üyelerinin hastalığı ya da ölümü, günlük yaşam stresleri gibi sosyal problemler

değil beyin östradiol düzeylerindeki düşüş ve benzeri biyolojik faktörlerin de neden olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızdaki olguların tamamı 55 yaşın altındadır, bu nedenle yaş grupları 48 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrılmıştır.

Menopozal durum depresif semptomlar ile direkt ilişkili değil gibi görünse de, daha fazla klimakterik semptomu olanlarda depresif semptomlarda artış, menopozal durum ve depresyon arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. HRT başlansa da, klimakterik semptomlar artmış depresif semptomlar ile anlamlı olarak ilişkilidir. Kesitsel çalışmaların çoğu, perimenopozal kadınların (45-55 yaşlarında menstruel paternde değişiklik yaşayanlar), premenopozal kadınlara (aynı yaşlarda olup menstruel periyodları düzenli olanlar) ya da postmenopozal kadınlara göre depresif semptomlar bildirmeye daha yatkın olduğunu göstermektedir (2, 18). Bizim çalışmamızda, olguların hepsinin menstruel paternde bozukluk yaşaması, ve hiçbirinin postmenopozal olmaması nedeniyle bu tür bir karşılaştırma yapılmadı.

Avis et al (18), doğal menopoz başlangıcının artmış depresyon riski ile ilişkili olmadığını, ancak, uzun (en az 27 ay) bir perimenopozal süreç yaşayanlarda artmış depresyon riski bulunduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar bu ilişkinin menopozal durumun kendisinden ziyade, menopoz semptomlarındaki artıştan kaynaklandığı görüşüne varmıştır.

Pearlstein et al (65), depresyon oranlarının menopozda artmadığını, ancak hafif ruh hali ve anksiyete bozukluklarının menopozdan önceki birkaç yılda arttığını tespit etmiştir. Bromberger et al (107), erken perimenopozal dönemde olmanın premenopozal duruma göre huzursuzluk, sinirlilik ve sık duygudurum değişiklikleri olasılığını arttırdığını saptamıştır.

Birinci basamak bir klinikteki 500'den fazla pre-, peri- ve postmenopozal kadını kapsayan bir çalışma, eşinden ayrılmış ya da işini kaybetmiş olma, ayrıca somatik semptomlar ve geçmişteki depresyon öyküsünün, menopozal durumdan bağımsız olarak bu popülasyonda depresif semptom olasılığını etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak, her üç menopozal grupta sıcak basmaları bulunsa da, ciddi sıcak basmalarının varlığı, yalnızca perimenopozal kadınlar arasında depresyon için risk faktörü olarak bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda sıcak basmasından yakınan ve yakınmayan olguların ortalama anksiyete ve depresyon

puanları arasında anlamlı fark yoktur. Günlük yaşam stresi, kronik hastalık, aile problemleri gibi faktörler depresyon durumunu etkileyebilir (2). Buna dayanarak, eşi emekli olan 36 olguya, eşinin günboyu evde olmasının stres yaratıp yaratmadığı sorulmuştur. Onbeş olgu stres yarattığını, 21 olgu ise stres yaratmadığını ifade etmiştir. Bu iki grubun depresyon ve anksiyete puanları karşılaştırıldığında, yalnızca başlangıç anksiyete skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ortalama anksiyete skoru "Stres var" diyen grupta 10,6 iken, "Stres yok" diyen grupta 8,0'dir ($p < 0,05$). Eşi çalışan olgular ile eşi emekli olanlar ya da eşinden ayrı olanlar arasında ise ortalama puanlar anlamlı farklılık göstermemiştir. Sağsöz ve diğerleri (104), parite ile depresyon düzeyi arasında pozitif lineer korelasyon tespit etmiştir. Bu bulgunun tersine, bizim çalışmamızda, gravida ile başlangıç depresyon skoru arasında ve parite ve yaşayan çocuk sayısı ile başlangıç anksiyete skoru arasında zayıf negatif korelasyon bulunmaktaydı. Abortus ve dilatasyon/küretaj sayısı hem başlangıçtaki hem birinci yıldaki depresyon puanları ile zayıf negatif korelasyon göstermekteydi. Yaşayan çocuk sayısı birinci yıl anksiyete skoru ile zayıf negatif korelasyon göstermekteydi.

Çalışmamızda sigara kullanmayan olguların ortalama depresyon ve anksiyete puanları kullananlara göre daha düşüktür; ancak bu fark yalnızca başlangıç depresyon puanı için anlamlı bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.11). Benzer şekilde, Bosworth et al (64), sigara içen kadınların depresyon için daha yüksek risk taşıdığı ve daha fazla dikkate alınması gerektiği sonucuna varmıştır. Sigara ile depresyon arasındaki bu ilişki başka çalışmalarda da belirtilmiştir (78, 109-112). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile hormon düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Ancak, sigara içiyor olmak ile DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki literatürde tanımlanmıştır (41, 47, 113).

DHEA-S düzeyleri genç erişkinlerde yüksek olup yaşlanmayla azalır. Doruk değerlerinin %25'ine kadar iner (45, 46). Dehidroepiandrosteron sülfatın, yaşlanma sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (114). DHEA ve DHEA-S, duygudurum üzerinde modülatör etki gösterebilir. Katılımcıların çoğunlukla beyaz olduğu ya da ırkın özellikle belirtilmediği çalışmalarda, yaşlılardaki düşük DHEA-S düzeylerinin (88, 115) ve orta yaşta azalmakta olan düzeylerin (91), depresif semptom riskinde artışa yol açtığına inanılmaktadır.

Psikiyatrik popülasyonlarda, kadın ve erkeklerde, depresif semptomlar ile artmış DHEA-S ve artmış DHEA düzeyleri arasında ilişki tespit eden çalışmalar bulunmaktadır (116, 117).

Burger et al (42), ortalama DHEA-S düzeylerinin son menstruel periyod ile ilişkili olmadığını, ancak yaş ve vücut kütle indeksinde artışla birlikte anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Her yaş için %1,5 azalma, vücut kütle indeksindeki her bir ünite artış için %3,8'lik bir azalma bulunmuştur. Menopozal durumla ilişki saptanmamıştır. DHEA-S düzeyinin artan yaşla birlikte, menopozdan bağımsız olarak azaldığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (46, 47). Bizim çalışmamızda da yaş ile DHEA-S düzeyi arasında anlamlı bir ters korelasyon bulunmuştur, ancak vücut kütle endeksi ile DHEA-S düzeyi arasında korelasyon mevcut değildir. Kleerekoper et al (118), tek DHEA-S ölçümü yaptıkları çalışmada, premenopozal kadınlarda vücut kütle endeksi ile DHEA-S düzeyleri arasında ilişki bulmamıştır. Kirchengast (119) ise, postmenopozal kadınlarda vücut kütle endeksi ile DHEA-S düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Çalışmamızda vücut kütle endeksi diğer reproduktif hormonların düzeyleriyle de korele edilmiştir. Yaş arttıkça östradiol düzeyleri azalmasına rağmen, vücut kütle endeksleri ile östradiol düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bancroft and Cawood (41), 40 ile 60 yaş arasındaki kadınlardan oluşan bir seride, vücut kütle endeksi ile östradiol düzeyleri arasında anlamlı negatif bir ilişki tespit etmiştir.

Manson ve arkadaşları (113), sigara içmenin ve vücut kütle endeksinin testosteron düzeyleriyle anlamlı pozitif korelasyonu olduğunu göstermiştir. İki ırk grubu ayrı incelendiğinde de, sigara içiyor olmak ve vücut kütle endeksi, testosteron düzeyleriyle anlamlı ve pozitif ilişkili olmaya devam etmiştir. İrk, testosteron düzeylerinde anlamlı fark yaratmamıştır. Her iki ırk grubunda da, vücut kütle endeksindeki her bir ünitelik artış için, testosteron düzeylerinde %2 artış bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, testosteron düzeyleri ile sigara kullanımı ve vücut kütle endeksleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

DHEA-S ile yaş ilişkisi, siyah ve beyaz popülasyonda farklılık gösterebilir. Manson et al (113), siyah ırkta yaş arttıkça DHEA-S düzeylerinin azaldığını, ancak beyaz kadınlarda yaşın belirgin etki göstermediğini tespit

etmiştir. Açık olmayan ise, yaş ve perimenopozal süreç ile ilişkili endokrin değişikliklerin, örneğin DHEA-S düzeylerindeki düşüşlerin depresif semptomlarla ilişkili olup olmadığıdır. Manson ve diğerlerinin (113) araştırmasında, başlangıçtaki yaş arttıkça, DHEA-S düzeyleri siyahi grupta %5 azalırken, beyazlarda sabit kalmıştır. Her iki ırkta, her yeni vizitte DHEA-S düzeyi %1 azalmaktadır. Bu çalışmada vizitler, 9 ay arayla gerçekleşmiştir. Siyah olgulardan oluşan grupta, vücut kütle endeksi arttıkça DHEA-S düzeylerinde anlamlı artış bulunmuştur (vücut kütle endeksinde her bir ünite artış için %2 artış), ancak beyazlarda vücut kütle endeksinin DHEA-S düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.

Barrett-Connor et al (115), 50 ile 89 yaşları arasındaki 699 kadında depresif semptomlar ile serum gonadal steroid düzeyleri arasındaki anlamlı bir ilişkinin varlığını ortaya koymaya çalışmıştır. Yalnızca DHEA ve DHEA-S düzeylerinin depresif semptomların varlığı ile ters korelasyona sahip olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışma, 65 yaş üzeri 394 kadında benzer sonuçlar göstermiştir (88). Barrett-Connor ve meslektaşlarının çalışması gibi (115), Yaffe ve arkadaşlarının (88) çalışmasında da, beyaz kadınlarda düşük DHEA-S düzeylerinin depresyon semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışmaya katılanlar, Morrison ve arkadaşlarının çalışmasındaki kohorttan daha yaşlıdır (120).

Morrison ve arkadaşları (120), reproduktif yılların sonlarındaki (35-47 yaş) kadınlarda hormonal değişikliklere bağlı fiziksel ve psikolojik semptomları değerlendirdikleri çalışmada, DHEA-S ile depresif semptomlardaki değişiklikler arasındaki ilişkinin yaşa göre değiştiğini saptamıştır. Kohortun daha genç olan yarısında, daha yüksek DHEA-S düzeyleri depresif semptomlar ile ilişkiliydi. Kadınların daha yaşlı olan yarısında daha düşük DHEA-S düzeyleri depresif semptomlar ile ilişkiliydi. Bizim çalışmamızda da yaş gruplarında depresyon ve anksiyete puanlarına göre DHEA-S değerleri benzer bir ilişki göstermiştir. Daha düşük DHEA-S düzeyleri depresif semptomlar ile ilişkili olup, yaşın artmasıyla birlikte DHEA-S düzeylerinin azalması nedeniyle, daha yaşlı kadınlarda daha yüksek depresif semptom prevalansı beklenebilir. Kırksekiz ve üzeri yaş grubunda birinci yıl depresyon puanı 8 ve üzerinde olan kadınların DHEA-S

ortalama düzeyi 88,139 $\mu\text{g/dl}$ iken, birinci yıl depresyon puanı 8'in altında olan kadınların ortalama birinci yıl DHEA-S düzeyi daha yüksektir (125,04 $\mu\text{g/dl}$) ve bu fark anlamlıdır. Yine 48 ve üzeri yaş grubunda, birinci yıl anksiyete puanı 11 ve üzerinde olan kadınların birinci yıl DHEA-S ortalama düzeyi 82,596 $\mu\text{g/dl}$ olup, birinci yıl anksiyete puanı 11'in altında olanların birinci yıl DHEA-S ortalama düzeyi 120,035 $\mu\text{g/dl}$ 'dir ve bu fark anlamlıdır. Kırksekiz yaş altı kadınlarda başlangıç anksiyete puanı 11'in altında olan grupta başlangıç DHEA-S ortalama düzeyi 107,730 $\mu\text{g/dl}$ iken, puanı 11 ve üzerinde olan grupta başlangıç DHEA-S ortalama düzeyi 158,447 $\mu\text{g/dl}$ 'dir ve bu fark da anlamlı bulunmuştur. Kırksekiz yaş altı grupta, birinci yıl anksiyete puanına göre, ilginç olarak başlangıç FSH değerleri anlamlı fark göstermiştir. Anksiyete puanı 11 ve üzerinde olan grupta FSH ortalaması 31,043 mIU/ml iken, skoru düşük olan grupta 49,063 mIU/ml olarak saptanmıştır. Bizim bu bulgumuzun tersine, depresyon ve anksiyete ile reproduktif hormonların ilişkisini araştıran bir çalışmada, Huerta et al (121), depresif ve anksiyetesi olan hastalarda FSH düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmiştir. Başka bir çalışmada ise Sağsöz vd. (104), FSH, LH ve östradiol düzeylerinin anksiyete ve depresyon puanları ile korele olmadığını tespit etmiştir. Buna benzer olarak, bizim çalışmamızda başlangıç depresyon puanı ve birinci yıl depresyon puanı 7'nin üzerinde olan ve 7 ve altında olan iki grupta, ve birinci yıl anksiyete puanı 10 ve altında olan ve 10'un üzerinde olan iki grupta DHEA-S, FSH, LH ve östradiol düzeyleri anlamlı değişiklik göstermemektedir. Başlangıç anksiyete puanlarına göre de FSH, LH ve östradiol düzeyleri anlamlı değişiklik göstermemektedir. Yalnızca başlangıç anksiyete puanı 10'un üzerinde olan kadınların DHEA-S ortalaması 99,738 $\mu\text{g/dl}$ iken, puanı 10 ve altında olanların DHEA-S ortalaması 132,418 $\mu\text{g/dl}$ idi ve bu fark anlamlı bulunmuştur (Independent samples T testi)

Çalışmamızda, depresyon ve anksiyete puanları yüksek olan kadınlarda sinirlilik, sıkıntılı ruh hali, terleme ve ateş basması tarifleyenlerin sayısı bu semptomları tariflemeyenlerden anlamlı olarak fazlaydı. Depresyon ve anksiyete puanları kesme noktalarının altında olan kadınlarda ise, terleme ve ateş basması tarifleyenler anlamlı olarak daha fazla olmasına rağmen, sıkıntı ve sinirlilik semptomlarında anlamlı fark saptanmadı. Bundan yola çıkarak, depresyon ve

anksiyete riski yüksek olan kişilerde sıkıntı ve sinirliliğin daha fazla görüldüğü sonucuna varılmıştır.

Wojnar ve arkadaşlarının çalışmasında (101), Beck depresyon envanterine göre düşük depresyon puanı olan kadınlar yüksek puanı olanlara göre hormon replasman tedavisini daha etkin olarak bildirmiştir. Bu bulguya göre, hormon replasman tedavisinin yalnızca somatik yakınmaları azaltmayıp, en azından bazı kadınlarda deprese duygudurumu düzelttiği öne sürülebilir. Ancak, hormon replasman tedavisinin direkt antidepresan etkilerini doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur (122). Bizim çalışmamızda depresyon ve anksiyete puanları kesme noktalarının üzerinde olan kadınlarda HRT almayanların oranı, alanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca, literatürde HRT'nin anksiyete üzerine etkisini açıkça belirten bir çalışma gözlenmemekle birlikte, çalışmamızda HRT anksiyete puanlarında anlamlı düşmeye yol açmıştır (Bkz. Çizelge 4.7)

Bu çalışmanın sınırlamalarından biri, klimakterik ve depresif semptomların kişisel bildirmelere göre ölçülmesidir. Bu değişkenleri açıkça ayırd etmek zordur. Anksiyete ve depresyon riskini belirlemek için sorulan sorulara verilen yanıtların subjektif olması nedeniyle, HRT'nin anksiyeteyi azaltma etkisini plasebo etkisinden ayırmak zordur. Çalışmamızda plasebo kullanılmadığı için, bu subjektif sonucu doğrulamak için elimizde hormon düzeyleri bulunmaktadır. HRT alan grubun HRT öncesi ve bir yıl sonraki değerleri arasındaki farklar objektif değerlendirme sağlar. Östradiol düzeylerindeki artış ve LH, FSH düzeylerindeki azalma anlamlıdır. Bu anlamlı değişiklikler ile korele olarak, anksiyete puanlarındaki azalma da anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Bu sonuç, bir psikiyatriste başvuran ve anksiyolitik tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi östradiol düzeylerine bakılmasını rasyonel ve ekonomik bir alternatif olarak gündeme getirir. Bunun yanında, HRT almayan grupta bir yıl sonunda depresyon puanları anlamlı olarak yükselmiştir ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.9). Bu bulgu da bize HRT'nin depresyon riskini azaltmada olumlu etkisini gösterebilir. Ancak bu olgu grubunda reproduktif hormonlardan yalnızca LH düzeyindeki artış anlamlı olduğu için, depresyon puanlarındaki bu artışı HRT alınmaması ile ilişkilendirmek doğru olmayabilir.

Bosworth ve diğerlerinin menopozal durum ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada (64), perimenopozal durum, yalnızca klimakterik semptomlar dikkate alınmadığında anlamlı olarak daha fazla depresif semptomlar ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, perimenopoz depresif semptomlarda artış ile ilişkili de olsa, bu ilişkiden depresif semptomlardan ziyade klimakterik semptomların sorumlu olduğu sonucuna varmıştır. Depresyon semptomları ile duygudurum, uyku ve konsantrasyon bozukluğu gibi klimakterik semptomların üst üste gelişine dikkat çekilmiştir. Ayrıca bu araştırma grubunda, hormon replasman tedavisine yatkın olan bireylerin daha fazla klimakterik semptom yaşıyor olabilir, bu nedenle depresyon prevalansı yüksek bulunmuş olabilir. Bosworth et al (64), en yüksek depresyon oranını menopoza yakın ya da yeni başlamış olan hastalarda bulmuşlardır. Teorilere göre de, menopozal geçiş döneminin bu evrelerindeki kadınlarda östrojende en fazla düşüş yaşanırken, menopozu tamamlamış kadınlar düşük ve stabil endojen östrojen düzeylerine adapte olmuş ve östrojen düzeylerinde önemli değişiklikler yaşamamaktadır. Buna göre, hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda depresif semptomların daha düşük düzeyde olması beklenir. Farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p < 0.08$), HRT almakta olan kadınlar arasında, HRT almayanlara göre daha az kadının depresif semptomlar yaşadığı bulunmuştur (%29'a karşılık %22). Bu ilişkiyi destekleyen başka bir bulgu, deprese kadınların %80'inde östrojenin ruh halini anlamlı olarak düzelttiğini bildiren Schmidt ve diğerlerinin bir randomize klinik çalışmasındandır (77). Bosworth ve diğerlerinin bu çalışmasında depresif semptomların daha fazla görüldüğü kadınlarda uyku problemleri ve ruh hali değişiklikleri bildirme oranı daha fazla idi.

Joffe ve arkadaşları (108), yaşlı premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal olmak üzere üç grupta sıcak basmaları/gece terlemeleri ve klinik depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Domino teorisi geçerli olsa idi, vazomotor semptomlar ile depresyon arasındaki ilişki bu üç grup arasında aynı olurdu. Yazarlara göre, depresyona eşlik eden sıcak basmaları /gece terlemeleri değişken östradiol düzeylerine nörotransmitterlerin duyarlılığını işaret eder. Bu durumda, perimenopozal kadın, daha fazla hormonal instabilite nedeniyle, anlamlı olarak daha yüksek oranda depresyon yaşayacaktır. Bosworth ve diğerlerinin

menopozal durum ve depresif semptomların ilişkisini araştıran çalışmasının sonuçları da (64), strojendeki azalmanın beyinde meydana getirdiği biyokimyasal değişiklikler sonucu depresyona yol açtığı hipotezini destekler. Birincisi, araştırmacılar en yüksek depresyon oranını menopoza yaklaşmış ya da girmiş kadınlarda tespit etmiştir. Teorik olarak, menopozal geçişin bu evrelerindeki kadınlarda strojendeki en büyük düşüşü yaşar, ancak menopoza tamamlamış olanlar endojen östrojenin düşük ve stabil seviyelerine uyum sağlamıştır. Benzer olarak, eğer strojende düşüş depresif semptomlara yol açıyor ise, hormon replasman tedavisi alan hastaların daha az depresif semptom yaşaması beklenir. Joffe ve arkadaşlarının çalışmasında, sıcak basmaları/gece terlemeleri depresyon ile güçlü bir ilişki taşımaya karşın, bu yalnızca perimenopozal kadınlardadır. Ancak, perimenopozal kadın grubu içinde, sıcak basmaları/gece terlemelerinden yakının kadınlara, yakınmayanlara göre deprese olmaya dört kat fazla yatkındır. Ek olarak, pre- ve postmenopozal grup içi karşılaştırmalar, sıcak basmaları/gece terlemeleri yaşanmasına dayanarak, depresyon riski açısından anlamlı fark bulmamıştır.

Joffe ve arkadaşlarının çalışması (108), kesitsel bir çalışma dizaynına sahiptir, reproduktif fonksiyonların kayboluşunun evrelenmesi açısından kişisel bildiriye dayanmaktadır, ayrıca sıcak basması ya da uykusuzluğun ciddiyeti açısından veri bulundurmamaktadır. Bunlar bu çalışmanın sınırlayıcıları olsa da, uygun olarak odaklanmış bir çalışmadır. HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), Joffe ve arkadaşlarının sonuçlarına biraz destek sağlar (123). HERS, yalnızca postmenopozal kadınlara kapsayan bir çalışma olsa da, kadınlara sıcak basması durumuna göre sınıflanmıştır. 3-yıllık izlem sırasında, yalnızca başlangıçta sıcak basması tarifleyip hormon replasman tedavisi başlanan kadınlarda mental sağlık ve depresif semptomlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Joffe ve arkadaşlarının alışması, Massachusetts Kadın Sağlığı alışması'ndan alınan sonuçları da doğrulamaktadır (4). Bu geniş kohort çalışması 2500 kadında menstruel durumun depresyon üzerine etkilerini araştırmıştır. Yakın zamanda cerrahi menopoza giren kadınlarda, diğer menstruel gruplara göre, depresyon hızı iki katına çıkmıştır. Perimenopoz sırasında hafif artış göstermiş, 12 aylık amenore sonrası premenopozal düzeylere inmiştir.

Coope (124), menopozdaki depresyonun hormonal değişiklikler ile ilişkisi olmadığını belirtmektedir. Yazara göre, östrojen replasman tedavisi ruh halini olumlu yönde etkileyip stabilize etse de, postmenopozal depresyonda etkisi yoktur.

Bazı gözlemsel çalışmalar hormon replasman tedavisinin perimenopoz sırasında hem duygudurumu hem de somatik semptomları düzeltmede etkili olabileceğini bulmuş olsa da, randomize plasebo-kontrollü çalışmalar bir östrojen/progesteron kombinasyonunun duygudurumu anlamlı olarak iyileştirdiğini tespit etmemiştir (64, 65, 125-127). Progesteronun östrojenle birlikte verilmesi, hormon replasman tedavisinin antidepresan rolünün araştırılmasında karıştırıcı faktördür. Tek başına östrojen ile elde edilebilecek iyileşmeyi progesteron eklenmesinin azaltacağı ya da yok edeceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (128-130).

Menopoza yaklaşan yıllarda kadınların %80'inden fazlası, farklı şiddette fiziksel ya da psikolojik semptomlar yaşamaktadır (28). Bu semptomların hormonal düzensiz değişimler ya da ovaryan yaşlanmaya bağlı değişimlerin hızı ile ilişkisi çelişkilidir. Ayrıca, bu semptomların tek boyutlu olup olmadığı ya da uyku bozukluğu, disforik duygudurum gibi semptomların vazomotor semptomlara ikincil olup olmadığı net olarak anlaşılamamıştır (131, 132). Reprodüktif yılların sonlarında semptomlar ile hormon dinamiği arasındaki ilişkiyi aydınlatacak bilgi, kadınların üreme sağlığı açısından önemli bir bağlantıdır. Bu çalışmanın kesitsel bir çalışma olduğu ve sonuçlardan bir nedensellik çıkarılamayacağı belirtilmelidir. Çalışmamıza katılanların şehirde yaşayan, psikolojik ve medikal rahatsızlığı olmayan bireyler olması sınırlayıcı faktörler olabilir.

Menopoz ile duygudurum arasında tutarlı bulguların olmaması ve böyle bir bulgu bulunduğunda bunun perimenopozda görölmeye yatkın olması nedeniyle, menopozal geçişin bir döneminin bazı kadınlarda negatif duyguduruma özellikle hassas bir zaman olduğu öne sürülebilir. Bu kadınlarda kötü sağlık durumu, düşük eğitim düzeyi, geçirilmiş depresyon öyküsü, ya da çok sıkıntılı olaylar ve/veya durumlar geçirmiş olma söz konusu olabilir (4, 5, 18, 19, 133-135). Tüm bu faktörler, diğer zamanlarda olduğu gibi, yaşamın bu orta döneminde de kadınlarda disforik duygudurum ile ilişkilidir. Depresif

semptomların, DHEA-S düzeylerindeki değişikliklerin direkt bir sonucu mu olduğu, yoksa bir birlikteğinin mi söz konusu olduğu ve premenopozal kadınlarda depresif semptomlar ile DHEA-S arasındaki ilişkideki değişiklikleri nelerin tetiklediğini araştırmak üzere araştırmalar sürmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, HRT alan bireylerde anksiyete puanlarında anlamlı düşüş olması nedeniyle, HRT başlanmadan önce kadınlara anksiyete riskini ölçen bir test uygulanması, klinik karar vermede hem kolaylık hem de standardizasyon sağlar. Anksiyete puanının yüksek bulunması, HRT başlanması için bir endikasyon olarak düşünülebilir.

Ayrıca anksiyete ya da depresyon riskinin yüksek olduğunu düşündüğümüz bir hastayı psikiyatriye konsülte etmek istediğimizde, elimizde böyle bir skala bulunması da psikiyatriye refere edilecek hastanın kararlaştırılmasında bir standardizasyon sağlar.

Son olarak, HRT'nin riskleri ve faydaları son dönemde geniş kapsamlı çalışmalarda incelenmektedir. HRT'nin kronik hastalıkların önlenmesi için kullanılması gerektiği zaman, risklerin de dikkate alındığı klinik karar analizleri gündeme gelmektedir. Fayda ve zararın dengelenmesinde, özellikle endometrium kanseri, kolorektal kanser, osteoporoz, meme kanseri, kardiyovasküler hastalık ve inme üzerinde durulurken, menopozal semptomlar hesaba en son katılmaktadır. Ancak menopozal semptomları değerlendirirken, bizim çalışmamızda olduğu gibi anksiyete-depresyon ölçekleri ya da yaşam kalitesindeki kazanç ve kayıpları ölçen skalaların kullanılması faydalı olacaktır. Kan reproduktif hormon düzeylerinin ölçümü de eklendiğinde, bu skalalarda elde edilen puanlara göre objektif kararlara varılabilir. Böylece kadınların HRT'den optimal faydayı sağlamasına katkıda bulunmuş oluruz.

ÖZET

Bu çalışmada, reproduktif yılların sonlarında olup jinekoloji veya menopoz polikliniklerine başvuran kadınlarda depresyon ve kaygı prevalansının ve perimenopozal dönemdeki ruh hali değişikliklerini tetikleyen etkenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne veya Menopoz Polikliniği'ne başvuran, son 1 yıl içinde adet düzensizliği olan ve son üç ay içinde en az bir kez adet görmüş olan 63 kadın katılmıştır. Çalışma katılımcılarına demografik özellikler, reproduktif öykü, menstrual öykü ve semptomlar, menopozal semptomlar (terleme, ateş basması, sıkıntı, sinirlilik, uyku bozukluğu), ve genel sağlık ile ilgili sorular sorulmuştur. Katılımcıların depresyon ve anksiyete puanlarının saptanması amacıyla "Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği" kullanılmıştır. Çalışmaya katılan kadınlarda, serumda FSH, LH, östradiol, DHEA-S, androstenedion, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri çalışılmıştır. İlk vizitte ve bir yıl sonra HAD ölçeği ile birlikte hormonal analiz de tekrarlanmıştır.

Çalışmamızda, depresyon ve anksiyete puanları yüksek olan olgularda sinirlilik, sıkıntılı ruh hali, terleme ve ateş basması tarifleyenlerin sayısı bu semptomları tariflemeyenlerden anlamlı olarak fazladır. Yaş ile DHEA-S düzeyleri arasında, ters korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızın amacına uygun bir sonuç olarak, olguların daha genç olan kısmında, daha yüksek DHEA-S düzeylerinin, daha yaşlı olan kısmında ise daha düşük DHEA-S düzeylerinin depresif semptomlar ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Perimenopoz, orta yaşlı kadınlarda depresif semptomlar ve kaygı için artmış risk ile ilişkilidir; jinekoloji kliniklerinde bu açıdan tarama yapılması fazla vakit almayan, basit ama faydalı bir girişim olabilir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, Perimenopoz, Depresyon, Anksiyete, HAD, DHEA-S

KAYNAKLAR

- 1 Porter M, Penney GC, Russell D, et al. A population based survey of women's experience of the menopause *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:1025-8
- 2 Kaufert PA, Gilbert P, Iate R. The Manitoba Project: a reexamination of the link between menopause and depression *Maturitas* 1992;14:143-55
- 3 Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, et al Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994;154:2349-55
- 4 McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women *J Health Soc Behav* 1987;28:345-63
- 5 Woods NF, Mitchell ES Pathways to depressed mood for midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study *Res Nurs Health* 1997;20:119-29
- 6 Ballinger CB Psychiatry morbidity and the menopause screening of general population sample. *BMJ* 1975;3:344-6
- 7 Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, et al Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994;19:157-76
- 8 Holte A Influences of natural menopause on health complaints: a prospective study of healthy Norwegian women *Maturitas* 1992;14:127-41
- 9 Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause *Cult Med Psychiatry* 1986;10:23-46
- 10 Cawood EH, Bancroft J Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. *Psychol Med* 1996;26:925-36
- 11 Holte A, Mikkelsen A. Psychosocial determinants of climacteric complaints. *Maturitas* 1991;13:205-15
- 12 Kaufert PA, Gilbert P, Hassard T Researching the symptoms of menopause: an exercise in methodology *Maturitas* 1988;10:117-31
- 13 Dennerstein L, Smith AM, Morse C, et al Menopausal symptoms in Australian women *Med J Aust* 1993;159:232-6
- 14 Hunter MS, Battersby R, Whitehead MI Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986;8:217-28
- 15 Punyahotra S, Dennerstein L, Lehert P. Menopausal experiences of Thai women Part I: symptoms and their correlates. *Maturitas* 1997;26:1-7
- 16 Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435-42
- 17 Avis NE, Kaufert PA, Lock M, et al. The evolution of menopausal symptoms. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1993;7:17-32

18. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20
19. Kuh DL, Wadworth M, Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:923-33
20. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging* 2003; 20: 85-100
21. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64:87-92
22. Soares CN, Cohen LS. Mood disturbance, perimenopause, and hormone variability. *Sao Paulo Med* 2001;119:78-8323
23. Krailo MD, Pike MC. Estimation of the distribution of age at natural menopause from prevalence data. *Am J Epidemiol* 1983;117:356-61
24. MacMahon B, Worcester J. Age at menopause U.S. 1960-62. *Vital Health Stat* 1966;19:1
25. Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. *Am J Epidemiol* 1997; 145:124-33
26. Midgette AS, Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology* 1990;1:474
27. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:1031-9
28. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103
29. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987;47:94
30. Coulam CB, Adamson SC, Annaegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6
31. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003;18:199-206
32. Üner M. Menopoz İçinde: Üner M: Kadın Hastalıkları. Palme Yayınevi, Ankara, 1996: S 291-321
33. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1828-31
34. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-28
35. MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol* 1992;36:339-45
36. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23:129-136

37. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition; altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995;21:103-13
38. Hee J, MacNaughton J, Bangah M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993; 18:9-20
39. Davis S. The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:177-84
40. Morley JE. Androgens and aging. *Maturitas* 2001;38:61-71
41. Bancroft J, Cawood EH. Androgens and the menopause; a study of 40-60 year-old women. *Clin Endocrinol* 1996;45:577-87
42. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2832-8
43. Longcope C, Franz C, Morello C, et al. Steroid and gonadotropin levels in women during the perimenopausal years. *Maturitas* 1986;8:189-196
44. Carlstrom K, Brody S, Lunell NO, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas* 1988;10:297-306
45. Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 1997;154:57-62
46. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-5
47. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in post-menopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120-31
48. NAMS. Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7:5-13
49. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:20-7
50. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;19:775-88
51. Freedman RR. Hot flashes revisited. *Menopause* 2000;7:3-4
52. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994;29:319-36
53. Barton D, Loprinzi C, Wahner-Roedler D. Hot flashes: aetiology and management. *Drugs Aging* 2001;18:597-606
54. Weir E. Hot flashes in January. *CMAJ* 2004;170: 39-40
55. Kingsberg SA. Reproductive senescence and depression revisited (again). *Menopause* 2002;9:389-91

- 56 Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychol Med* 1998;28: 9-19
- 57 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19
- 58 Birkhauser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation. *Maturitas* 2002;41 Suppl 1:S3-8
- 59 Schmidt PJ, Roca CA, Bloch M, Rubinow DR. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:91-100
- 60 Ballinger CB. Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatry* 1990;156:773-87
- 61 Anderson E, Hamburger S, Liu JH, Rebar RW. Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:428-33
- 62 Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 1994;164:513-6
- 63 Nicol-Smith L. Causality, menopause, and depression: a critical review of the literature. *BMJ* 1996;313:1229-32
- 64 Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, et al. Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosom Med* 2001;63:603-8
- 65 Pearlstein I, Rosen K, Stone AB. Mood disorders and menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:279-94
- 66 Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:685-91
- 67 Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, et al. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994;154:2349-55
- 68 Porter M, Penney GC, Russell D, et al. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1025-8
- 69 Stone AB, Pearlstein TB. Evaluation and treatment of changes in mood, sleep, and sexual functioning associated with menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:391-403
- 70 Born L, Steiner M. The relationship between menarche and depression in adolescence. *CNS Spectrums* 2001;6:126-38
- 71 Soares CN, Cohen LS, Otto M, et al. Characteristics of women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD) who did or did not report history of depression: a preliminary report from the Harvard Study of Moods and Cycles. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:873-8
- 72 Harlow BL, Wise LA, Otto MW, et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with the perimenopause- the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29-36

- 73 Smith RN, Studd JW, Zamblera D, et al. A randomised comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:475-84
- 74 Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-3
- 75 Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, et al. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:332-6
- 76 Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34
- 77 Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20
- 78 Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, Caufriez A, Robyn C. Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the post-menopause and later life. *Maturitas* 1988;10:215-24
- 79 Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3537-45
- 80 Archer J. The influence of testosterone on human aggression *Br J Psychol* 1991;82:1-28
- 81 Christiansen K. Behavioural effects of androgen in men and women *J Endocrinol* 2001;170:39-48
- 82 Cashdan E. Hormones, sex, and status in women *Horm Behav* 1995;29:354-66
- 83 Burt VK, Altshuler LL, Rasgon N. Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment *Harv Rev Psychiatry* 1998;6:121-32
- 84 Soares C, Cohen L. The perimenopause and mood disturbance *CNS Spectrums* 2001;6:167-74
- 85 Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause-related affective disorders: A justification for further study. *Am J Psychiatry* 1991;148:844-52
- 86 Leblhuber F, Windhager E, Neubauer C, et al. Anti-glucocorticoid effects of DHEA-S in Alzheimer's disease *Am J Psychiatry* 1992;149:1125-6
- 87 Heuser I, Deuschle M, Luppa P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3130-3
- 88 Yaffe K, Ettinger B, Pressman A, et al. Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry* 1998;43:694-700

- 89 Majewska MD Neurosteroid antagonists of the GABA_A receptors In: Baulieu EE, Robel P, Schumacher M, eds Neurosteroids: A new regulatory function in the nervous system Totowa, NJ:Humana Press, 1999;155-166
90. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. Biol Psychiatry 1997;41:311-8
91. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. Biol Psychiatry 1999;45:1533-41
92. Morales A Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1360-7
93. Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, et al Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2363-7
- 94 Aydemir Ö, Güvenir I, Küey L, Kültür S Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 1977;8:280-7
- 95 Zigmond AS, Snaith PR The hospital anxiety and depression scale Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70
- 96 Schwenk IL, Coyne IC, Fechner-Bates S Differences between detected and undetected patients in primary care and depressed psychiatric patients. Gen Hosp Psychiatry 1996;18:407-15
- 97 Marcus S, Flynn H, Blow F, Barry K. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. J Womens Health 2003;12:373-80
98. Leung KK, Lue BH, Lee MB, Tang LY Screening of depression in patients with chronic medical diseases in a primary care setting Fam Pract 1998;15:67-75
99. Zich JM, Atkinson CC, Greenfield TK. Screening for depression in primary care clinics: the CES-D and the BDI Int J Psychiatry Med 1990;20:259-277
100. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. Br J Psychiatry 1996 Suppl:38-43
101. Wojnar M, Drozd W, Araszkievicz A, et al Assessment and prevalence of depression in women 45-55 years of age visiting gynecological clinics in Poland. Arch Womens Ment Health 2003;6:193-201
- 102 World Health Organization, WHO The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva, 1992
- 103 Aydemir Ö, Köroğlu E Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Hekimler Yayın Birliği, 2000
104. Sağsöz N, Oğuztürk Ö, Bayram M, Kamacı M. Anxiety and depression before and after the menopause. Arch Gynecol Obstet 2001;264:199-202
- 105 Beck AI A systematic investigation of depression. Compr Psychiatry 1961;2:163-70

106. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for state-trait anxiety inventory. Consulting Psychologists Press, California 1970
107. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 2003;158:347-56
108. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, Cohen LS. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002;9:392-8
109. Son BK, Markovitz JH, Winders S, Smith D. Smoking, nicotine dependence, and depressive symptoms in the CARDIA Study: effects of educational status. *Am J Epidemiol* 1997;145:110-6
110. Perez-Stable EJ, Marin G, Marin BV, Katz MH. Depressive symptoms and cigarette smoking among Latinos in San Francisco. *Am J Public Health* 1990;80:1500-2
111. Hall SM, Munoz RF, Reus VI, Sees KL. Nicotine, negative affect, and depression. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:761-7
112. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993;15:546-53
113. Manson JM, Sammel MD, Freeman EW, Grisso JA. Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. *Fertil Steril* 2001;75:297-304
114. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: WB, Saunders 1999
115. Barrett-Connor E, vonMuhlen D, Laughlin GA, et al. 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
116. Takebayashi M, Kagaya A, Uchitomi Y, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. Short communication. *J Neural Transm (Budapest)* 1998;105:537-542
117. Yen SSC. Neuroendocrinology of reproduction. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1999;30-80
118. Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL, Wilson PS, Jacobsen G, Longcope C. Body composition and gonadal steroids in older white and black women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:775-9
119. Kirchengast S. Interaction between sex hormone levels and body dimension in postmenopausal women. *Hum Biol* 1994;66:481-94
120. Morrison MF, Ten Have I, Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA. DHEA-S levels and depressive symptoms in a cohort of African American and Caucasian women in the late reproductive years. *Biol Psychiatry* 2001;50:705-11

121. Huerta R, Mena A, Malacara JM, Diaz de Leon J Symptoms at perimenopausal period: its association with attitudes toward sexuality, life-style, family function, and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:135-48
122. Stoppe G, Doren M Critical appraisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood. *Arch Womens Ment Health* 2002;5:39-47
123. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy *JAMA* 2002;28:591-7
124. Coope J Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996;23:159-68
125. Griffin S Menopause and mood. *Depression* 1995;3:56-9
126. Sherwin BB Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988;14:177-87
127. Çelik Ç, Özkan İ, Albeni H, Acar A, Akyürek C. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda hormon replasman tedavisinin ruhsal belirtiler üzerine etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2002;16:26-30
128. Holst J, Backstrom I, Hammarback S, vonShoultz B. Progesteron addition during oestrogen replacement therapy- effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas* 1989;11:13-20
129. Sherwin BB, Gelfand MM. A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on clinical symptoms and lipoprotein lipid. *Obstet Gynecol* 1989;73:759-66
130. Dennerstein L, Burrows G Psychological effects of progestogens in the postmenopausal years. *Maturitas* 1986;8:101-6
131. Dennerstein L, Dudley E, Hopper MS, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-8
132. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52:345-56
133. Dennerstein L, Smith AM, Morse C Psychological well-being, mid-life and the menopause. *Maturitas* 1994;20:1-11
134. Bromberger JT, Matthews KA. A longitudinal study of the effects of pessimism, trait anxiety, and life stress on depressive symptoms in middle-aged women. *Psychol Aging* 1996;11:207-13
135. Hunter MS. Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study. *Psychosom Med* 1990;52:357-67