

Üreme Hormonları ve Duygudurum Bozuklukları *Reproductive Hormones and Mood Disorders*

Sermin Kesebir ¹, Arzu Etlik Aksoy ²

¹ Doç. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Adet döngüsü boyunca, gebelik ve emzirme dönemlerinde, menapoz çevresinde ve postmenapozal dönemde ortaya çıkan hormonal dalgalanmalara bağlı olarak değişiklik gösteren fizyolojik ve psikolojik süreçler tüm kadınları benzer olarak ve herbir kadını farklı farklı etkilemektedir. Sözkonusu süreçler nöroendokrin dizgelerce yönetilmektedir ki en önemlileri hipotalamopitüiter adrenal ve hipotalamopitüiter gonadal eksenlerdir. Hipotalamopitüiter gonadal eksenin duygudurum, anksiyete, biliş ve ağrı üzerine etkileri vardır. Bu hormonlar ile duygudurum ve davranış arasındaki etkileşim çift yönlüdür. Duygudurum bozukluklarındaki cinsiyete bağlı değişkenler hormonal etkilerle açıklanabilir. Sözkonusu dönemlerin her birinin ise risk etkenleri, hastalık belirtileri ve gidişi ve tedavi yanıtı düzeyinde duygudurum bozuklukları ile ilişkisi bulunmaktadır. Epidemiyolojik veriler duygudurum bozuklukları ile üreme dönemleri arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Kadınlarda menarşla birlikte artan major depresif bozukluk yaygınlığı postmenapozal dönemde son bulmaktadır. Yine bipolar bozukluğun başlangıcı %50 olguda menarş çevresinde olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda uygun sağaltıma rağmen depresif bozukluklu kadınların bir grubunun adet döngüsünün premenstrüel döneminde depresif belirtilerde şiddetlenme, yineleme ya da ek başka belirtiler gösterdikleri görülmüştür. Bir annenin beyindeki uyum ve değişim süreci gebelik boyunca baskın olarak nöroendokrin sistemlerce kontrol edilirken emzirme dönemi sırasında aktif olarak bebek kaynaklı dışsal uyarınlara yönlendirilmektedir. Ortaya çıkan değişiklikler postpartum duygudurum bozuklukları ile yakından ilişkilidir. Yine bu süreçteki tüm değişiklikler ve kullanılan ilaca ara verilmesi erken depresif ve disforik durumlar için risk etkenidir. Folikül uyarıcı hormon, melatonin, uyku ve beden kitle oranına uzanan geniş bir yelpazedeki değişkenler menapozal ve postmenapozal duygudurum bozuklukları ile etkileşmektedir. Gonadal steroidlerin santral sinir sistemi üzerine etkilerine dair ilgi, çoğalan bilgilerimizle birlikte artmaktadır. Son on yılda hormonal girişimlerin duygudurum bozukluklarının tedavisindeki yeri tartışılmaktadır. Östrojenin antidepresan etkinliği yanısıra Tamoksifenin antimanik etkinliği gösterilmiştir. Bu yazıda bir adet döngüsünde, gebelik ve emzirme döneminde, menapoz ve sonrasında yaşanan fizyolojik değişiklikler ile duygudurum bozuklukları arasındaki karmaşık ilişkiler, etiyoloji, fenomenoloji ve tedavi bağlamında, üreme hormonları üzerinden incelenmeye, ilgili dizin eşliğinde anlaşılmaya ve tartışılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Üreme, Hormonlar, Duygudurum Bozuklukları, Postpartum

ABSTRACT

During the menstrual cycle, pregnancy and breast-feeding periods, as well as in menopausal and post-menopausal periods, the physiological and psychological processes that change according to the hormonal fluctuations influence every women similarly and each one differently. These physiological processes are controlled by neuroendocrine sequences, of which the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the hypothalamo-pituitary-gonadal axis are the most important ones. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis affects mood, anxiety, cognition and pain. The interaction of these hormones with mood and behavior is bidirectional. The differences in phenomenology and epidemiology of mood disorders with regards to gender can be explained with the effects of hormones. All of the periods mentioned above are related with mood disorders at terms of risk factors, disease symptoms, progress of disease and response to treatment. Epidemiologic data supports the relationship between the mood disorders and reproductive processes. The prevalence of major depression increases in women with the menarche and ceases in post- menopausal period. Similarly, the initial symptoms of bipolar disorder begins around the menarche period in 50% of the cases. Despite proper treatment, some female patients with major depression experience recurrence during the premenstrual period of their menstrual cycles. The conformity and change in a woman's brain during pregnancy is controlled dominantly by the neuroendocrine systems, while it is controlled by the external stimuli actively related to the baby during nursing period. The changes that occur are closely related to postpartum mood disorders. Again, all the changes and suspension of medication during this procedure are risk factors for early depressive and dysphoric situations. Variables of a wide range, from follicle stimulating hormone, melatonin, and sleep to body mass index interact with mood disorders in menopausal and post-menopausal periods. Interest on the effects of gonadal steroids on the central nervous system has grown parallel with our increasing knowledge. In the last decade, the place of hormonal treatments in the treatment of mood disorders have been discussed continuously. During this period, along with the anti-depressant efficacy of estrogen, anti-manic efficacy of tamoxifen was also demonstrated in several studies. In this paper, the complex relationship between the physiological changes and the mood disorders during a menstrual cycle, pregnancy, nursing, menopausal and post-menopausal periods are briefly reviewed and discussed over the reproductive hormones in the context of etiology, phenomenology and treatment.

Keywords: Reproduction, Hormones, Mood Disorders, Postpartum

(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(3):281-307)

Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no3/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 12 Mart 2010 / March 12, 2010

Gonadal steroidlerin santral sinir sistemi işlevleri üzerine etkisi ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, menstrüel döngü, gebelik ve postpartum dönem ve perimenapozal geçişin duygudurum ve davranış üzerine olası rolüne ilgi de artmaktadır. Bu ilginin kaynağında depresyondaki cinsiyete özgü farklılıklar yer almaktadır. Epidemiyolojik veriler major depresif bozukluk yaygınlığını üreme süreçleri ile ilişkilendirir. Yaygınlıktaki kadın baskınlığı ergenlikle başlamakta, menapozla bitmektedir.[1,2] Kadınlardaki depresyona daha yüksek oranda anksiyetenin eşlik ettiği, daha çok atipik

özelliklerinin bulunduğu ve daha çok mevsimsel başka bir deyişle döngüsel özelliği olduğu bilinmektedir.[3] Diğer taraftan bipolar bozukluğun başlangıcı %32 olguda menarştan önce, % 18 olguda menarşı çevreleyen bir yıl içerisindeydir.[4] Bu olgulara tanı konup bir duygudurum dengeleyici başlanması ise çoğunlukla gebelikte ya da hemen ardından olmaktadır. Sonuç olarak duygudurum bozukluklarında izlenen cinsiyete özgü farklılıklarda hormonal etkenlerin rolü yadsınamaz.

Hipotalamopitüiter gonadal (HPG) eksenin duygudurum, anksiyete, bilişsel işlev ve ağrı üzerine etkileri vardır.[5,6] Beyin ve gonadal hormonlar arasındaki etkileşimler çift yönlüdür. Hormonal değişimler mental değişikliklere neden olur, mental değişimlere yanıt ise hormonal değişikliklerdir. Gonadal hormonların reseptörleri ve bu reseptörlerin bağlandıkları bölgeler santral sinir sisteminde farklı farklı bölgelerde yerleşmiştir ve her bir yerleşimde farklı nörotransmitter sistemleri ile bağlantıları vardır. Bu yüzden etkileri genellenemez. Bir genelleme yapılmasına diğer bir engel hormonların metabolitlerinin ya da analoglarının zıt etkilerinin olmasıdır. Zamanlama etkisi de çok önemlidir, öyle ki döngüsel etki süregen etkiden farklılık gösterecektir. Son olarak bazı hormonların santral sinir sisteminde birden çok işlevi vardır. Nöroaktif steroidler ya da nörosteroidler santral sinir sisteminde hem yapısal hem işlevsel olarak yer alırlar. Dentritlerin minimal yapısını, aksonal bağlantıların yoğunluğunu kontrol ederler, membran reseptörlerinin farklı tiplerinin düzenlenmesindeki nöral aktivitenin yürütülmesinde ve periferik sinir resusitasyonunda rol alırlar. Östrojen, progesteron ve metabolitleri (pregnanolon, pregnanolon sülfat, allopregnanolon, dezoksikortikosteron (DOC), tetrahidroksidezoksikortikosteron (THDOC), dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S)) gammaaminobütirik asit tip A'nın (GABA-A) pozitif düzenleyicisidirler, benzodiazepin ve barbitürat benzeri etkileri vardır.[7]

Bugün gelinen noktada son on yıla damgasını vuran tedavi bazında hormonal girişimler yer almaktadır. Nöroprotektif, antiapoptotik, nörogenez ve rejenerasyonu destekleyici aktivitesi bilinen östrojenin antidepresan etkinliği 1990'lı yılların sonunda ortaya konurken, 2008'de östrojen antagonisti tamoksifen'in antimanik etkinliği olduğu gösterilmiştir.[8] Şimdilerde antidepresan tedavinin sınırları sentetik spesifik hormonların geliştirilmesi noktasındadır. Şöyleki östrojen ve progesteron için birden çok özgün (spesifik) santral sinir sistemi reseptörünün keşfi, seçici (selektif) östrojen ve progesteron reseptör düzenleyicilerinin geliştirilmesini sağlamış ve bunlar depresif bozukluklar için test edilmeye başlanmıştır: SERMs (Selektif östrojen reseptör modüle edici) ve SPRMs (Selektif progesteron reseptör modüle edici). Bu reseptör agonistleri nöroprotektiftirler, iyi olma hissi vermektedir-

ler, bilişsel işlevleri düzeltmektedirler, kan akımını ve glukoz kullanımını arttırmaktadırlar.[9] Bu yazının amacı, üreme hormonları ve ilişkili duygudurum bozuklukları arasındaki etkileşimleri, etiyolojik, görüngüsel ve tedavi bağlamında, ilgili dizin ve yeni bilgiler ışığında gözden geçirmektir.

Menstrüel Döngüyle İlişkili Duygudurum Bozuklukları

Olağan bir menstrüel döngüde hipotalamustan gonadotropin salıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımına ikincil hipofizden folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını ve üçüncül olarak overlerden östrojen salınımını uyarır ve uterin proliferasyon başlar. Bir yumurta seçilir, büyür, ovulasyon olur. Döllenme olmadığı takdirde bu noktadan sonra hipofizden luteinizan hormon (LH) salınımı devreye girer ve korpus luteuma progesteron salgılatır. Derken korpus luteum atrofi olur, progesteron düşer ve kanama başlar. Bu noktada aynı zamanda bir diğer döngü başlamıştır.[10]

Premenstrüel Disforik Bozukluk

Kadınların günlük duygudurumları 3 ve üzeri menstrual döngü izlendiğinde, en az 2 ardışık döngüde, kanamadan 7 gün önce başlayan ve kanama ile son bulan bir olumsuz duygulanımdan sözedilmektedir.[10] Olumsuz duygulanım depresif duygudurum, anksiyete ve iritabilite şeklindedir. Bu söylem premenstrüel disforik bozukluğun tanı ölçütleridir. Ek ölçütler ovulasyonun olduğunun kanıtlandığı düzenli menstrüel döngülerin varlığı ve normal bir jinekolojik muayenedir. Premenstrüel disforik bozukluk luteal faza özgü bir duygudurum düzensizliğidir. Kadınların %30'unu etkilediği düşünülmektedir.[10]

Etyolojisi

Bu duygudurum düzensizliğinin anormal fizyolojik olaylarla birlikte olup olmadığı sorgulanmıştır. Bunun için üremenin endokrin fizyolojisi araştırılmıştır.[11-14] Premenstrüel disforik bozukluğu olan olguların bazal hormon düzeyleri herhangi bir yakınması olmayan kadınlardan farklı değildir. Üreme hormonu bağlayıcı globulin düzeyleri benzer olduğu gibi progesterone metabolitleri –pregnanolon ve allopregnanolon- ve diğer nörosteroid düzeyleri de olağan sınırlardadır. Ayrıca bu hormonların salınım paternlerinde bir anormallik bulunmamaktadır.

Bu bulguların ardından dinamik bileşenler incelenmiştir. HPG ekseninde GnRH'a FSH ve LH yanıtları premenstrüel disforik bozukluğu olan olgularda ve sağlıklı kontrollerde benzer bulunmuştur. Tek bir çalışma LH pulsasyonunda yüksek frekans ve düşük amplitüd göstermiştir, fakat bu durum tutarlı ve kalıcı kanıtlarla tekrar edilememiştir.[15-17] Bunun aksini

iddia eden bir hayvan çalışması bulunmaktadır.[18] Çin'de, insana yakın filogenetik yapıda olan ve benzer hormonal dalgalanmalarla karakterli 28 günlük bir menstrüel döngüleri bulunan Rhesus maymunlarında yalıtım ve fiziksel kısıtlama kullanılarak luteal fazda bir depresyon tablosu yaratılmaya çalışılmıştır. Bu hayvanların öncelikle her üç monoamin düzeyinin düşük, progesteron ve prolaktin (PRL) düzeylerinin yüksek ve progesteron salınım örüntülerinin farklılaştığı saptanmıştır. Buradaki yapay durumun premenstrüel disforik bozukluğun doğasını ne kadar yansıttığı tartışılmaktadır.

Depresif kadınlarda folliküler fazda düşük östradiol ve depresif erkeklerde düşük testosteron düzeylerinden söz edilmekle birlikte, premenstrüel disforik bozukluk için bir öncü sayılabilecek major depresyonda LH anormallığının olmadığı kabul edilmektedir. Stres kaynaklı amenorede de LH düzeyleri normaldir.[19] Bu noktada birbirine zıt bulgular sunan fakat ikisinin de yöntemi oldukça iyi planlanmış iki çalışmadan sözedilmelidir. Biri depresyonda LH pulsasyonlarını normal gösterirken,[20] diğeri azalmış olduğunu bildirmektedir.[21] Young ve arkadaşları da anlamlı olmamakla birlikte hem folliküler hem luteal fazda LH yarılanma ömrünü %25 ve 15 oranlarında düşük bulmuşlardır. Östradiol düzeyi ise her iki dönemde depresif olgularda sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur.[22]

Üremenin endokrin fizyolojisinde olağandışı bir şey gösterilemeyince tiroid işlevlerinden adrenele, magnezyum düzeyinden beta endorfine diğer endokrin sistemler ve biyolojik değişkenler araştırılmış, bir takım farklılıklar bulunsa da bunun premenstrüel disforik bozukluk belirtileri ile ilişkisi ya da döngüsel fenomenolojik doğası gösterilememiştir.

Premenstrüel disforik bozuklukta LH salınımının olağan olup olmadığı ile ilgili ikircikli sonuçlar karşısında araştırmacılar "premenstrüel disforik bozukluk ortaya çıkışı için luteal faz gerekli midir" sorusunun yanıtını aramışlardır. [23] Bunun için premenstrüel disforik bozukluk tanısı almış 2 grup kadından bir gruba mifepriston (P reseptör antagonisti) ve koryonik gonadotropin (HCG), diğer gruba mifepriston ve plasebo verilmiştir. Mifepriston kanamayı başlatarak luteal fazı sonlandıracaktır. Beraberinde HCG verildiğinde ise kanama olduğu halde luteal faz endokrin profil olarak devam ediyor olacaktır. Bu çalışmanın devamında kanaması olup, periferik endokrin profil olarak folliküler faza geçmiş olan premenstrüel disforik bozukluğu olan kadınlar, bu durumda da günü geldiğinde kendi karakteristik duygudurum belirtilerini sergilemişlerdir. Sonuç olarak premenstrüel disforik bozukluk otonom ve döngüsel bir bozukluktur, menstrüel döngü ile ilişkilidir. Bununla birlikte bu iki tablo birbirinde ayrılıp desenkronize de olabilmektedir.

Cassan ve arkadaşları [24] bir sonraki adımda gonadal steroid üretimini merkezi olarak GnRH superagonisti löprolidle baskılamışlardır. Bir çeşit geridönüşlü menapozal durum yaratarak premenstrüel disforik bozukluk belirtilerinin ortadan kalktığını görmüşlerdir. Daha sonra ovulasyonlarını baskıladıkları bu kadınlara dışarıdan östrojen ve progesterone verdiklerinde bir grup kadında premenstrüel disforik bozukluk belirtilerinin geri geldiğini göstermişlerdir. Bunun üzerine araştırmacılar tarafından "duygudurum salınımlarına yatkın bir grup kadının (ki bunlar premenstrüel disforik bozukluk'li kadınlardır) gonadal steroidlere diğerlerinden farklı bir duyarlılık bulundurduğu' yorumu yapılmıştır. Dolayısıyla gonadal steroidler premenstrüel disforik bozukluk için gerekli fakat yeterli değildir.

Duygudurum Bozukluklarıyla İlişkisi

Pek çok ruhsal bozukluğun ve bedensel hastalığın adet döngüsünün luteal fazında, premenstrüel dönemde kötüleştiği bilinmektedir. Bu tabloya 'adet öncesi alevlenme fenomeni denir.[25] Adet döngüsü ile major depresyon arasındaki ilişkinin kanıtları olarak bazı bulgular ortaya konmuştur.[26] Bunlar arasında; adet öncesi psikiyatri polikliniklerine başvurularda artış, adet öncesi özkıyım girişiminde artış (çelişkili sonuçlar), varolan depresif belirtilerin artması ya da yeni belirtilerin ortaya çıkması, antidepresan dozunu bu dönemlerde arttırma gereksinimi, premenstrüel disforik bozukluk varlığında depresyon sıklığının artması sayılabilir.[27]

Premenstrüel disforik bozukluk ve bipolar bozukluk ilişkisini araştıran çalışmalar ise yönetsel kısıtlılıklarla doludur. Ülkemizden bir çalışmada bipolar bozukluğlu olan olguların sağlıklı kontrollerden daha az dalgalanma gösterdikleri saptanmıştır. Bu olguların duygudurum düzenleyici kullanımı sayesinde adet öncesi belirtilerden de korundukları sonucuna varılmıştır.[28]

Tedavi Yaklaşımları

Premenstrüel disforik bozukluk tedavisinde öncelikle tanının kesin ve net olması gerekliliği vurgulanmalıdır. Tam bir fizik ve psikiyatrik muayene şarttır. Bu süreçte Endicott ve Halbreich'in Günlük Ölçüm Çizelgesinin kullanılması uygun olacaktır.[29] Bu çizelgenin Türkçe versiyonun geçerlik ve güvenilirlik çalışması bulunmaktadır. Premenstrüel disforik bozuklukta serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) %50-60 olguda etkilidir. Sürekli fakat daha çoğunlukla aralıklı olarak adet öncesindeki iki hafta yani luteal faz boyunca kullanımı önerilmektedir.[30]

Hormonal korunmayı da arzulayan kadınlarda düşük doz progesterin drospirenon içeren preparatların yararlı olduğu söylenmektedir. Her ikisinin kullanımına ek olarak etinil östradiol kullanımının plasebodan üstün olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.[31] Son yıllarda serotonin

noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) kullanımına ilişkin bilgiler vardır. Vitamin ve mineral preparatlarının plasebodan üstünlüğü gösterilememiştir. Diüretik, beta bloker, prostaglandin inhibitörleri ve PRL inhibitörleri gibi ajanlar, ödem, baş ağrısı gibi bazı özgün belirtiler için yararlı olabirse de premenstrüel disforik bozukluk için etkin bir tedavi sunamamışlardır.

Şiddetli belirtileri olan olgularda ovulasyonun baskılanması hatta ooforektomi bir seçenek olabilmektedir. Diğer taraftan uyku hijyeni, düzenli egzersiz, kafein tüketiminin azaltılması, bilişsel davranışçı yaklaşımlar yarar sağlayan uygulamalar olarak bildirilmektedir.

Perimenapozal Dönem ve Duygudurum Bozuklukları

Perimenapozal dönemde FSH ve LH salınımı artar, overlerde bir duyarsızlaşma başlar. Östrojen, progesteron, ve göreceli olarak androjen salınımı azalır. Bir süre sonra ise hipoöstrojenizm ve amenore kalıcı hale gelir. Perimenapozal dönemin tanımı ve sınırlarına ilişkin farklı ölçütler getirilmekle birlikte şu bileşkede karar kılınmış gibidir. 45-55 yaş aralığında, 6 aydan 1 yıla kadar olan amenore dönemleri perimenapozal menstrüel döngü bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Üçüncü olarak yüksek plazma gonadotropin ve düşük östradiol düzeyleri gereklidir.[32]

Tablo.1. Perimenapozal Duygudurum Bozuklukları için Olası Risk Etkenleri

Genç yaş
Beyaz ırk
İşsizlik
Önemli miktarda ve hızlı hormonal değişiklikler (over işlevlerindeki azalmanın ani oluşu, cerrahi menapoz vb.)
Şiddetli somatik belirtiler
Şiddetli premenstrüel disforik bozukluk

Literatürdeki önemli soru "bu döneme özgü bir duygudurum bozukluğu olup olmadığı" sorusudur. İlk olarak 1889'da Canklin nörasteni ya da mikst depresif anksiyöz bir durumu perimenapozal ilişkili olarak tanımlamıştır. Ardından 1896 yılında Krapelin bu dönemde ortaya çıkan özel bir melankoli formu olduğunu öne sürmüştür. Winokur ve Cadaret 1975'te "involusyonel melankoli" dedikleri, perimenapozal yaygınlığı yüksek bir depresif bozukluk tanımlamışlardır.[33] Burada baskın belirtiler iritabilite, engellenemeyen gözyaşları, anksiyete, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü ve yiyecek aşırma olarak sıralanır. Postpartum depresyonun aksine bu tür bir depresyonun varlığı çok da destek bulmamış, tanı ve sınıflandırma sistemlerince yok sayılmıştır. Oysa involusyonel melankoli epidemiyolojik ve

fenomenolojik bir oluşumdur. Diğer taraftan Weismann 1979'da perimenapozal dönemdeki depresif bozukluklar ile diğer depresif bozukluklar arasında belirtiler ve klinik gidiş yönünden bir fark olmadığını göstermiştir.[34] Başka çalışmalarda da özkıyım ve hastaneye yatış yönünden de fark olmadığı gösterilmiştir.[35]

Perimenapozal Dönemde Depresyon Yaygınlığı

Depresyonda erişkin dönemde 2/1 olan kadın/erkek oranı perimenapozal dönemde 3-4/1' e çıkar.[36] Ooferektomili kadınlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir.[37] Fakat perimenapozal dönemin sonlanıp menapozun yerleşmesi ile birlikte, önceki 6 aylık dönemde artmış olan depresyon yaygınlığı normale dönmektedir. İkinci olarak östrojen yerine koyma tedavisinin bu duygudurum ve davranış belirtilerini düzelttiği bildirilmiştir.[38-40] Ayrıca perimenapozal depresyonda aile öyküsü daha azdır. Buradan yola çıkarak perimenapozal endokrin değişiklikler, bazı kadınlarda depresyonun bu dönemde başlaması ile ilişkilidir.

Bir başka olası ve ilişkili durum ise önceki duygudurum bozukluğunun gidişi ile olan etkileşim ve bu dönemdeki yineleme riskidir.[41] Schmidt ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmasında, [42] 29 asemptomatik ve düzenli adet gören kadın, 5 yıl süre ile FSH düzeyleri ve yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ölçekleri (SCID-I görüşmeleri) ile ileriye dönük olarak izlenmiştir. Bu çalışmada 6 aylık amenore döneminde 6'si geçmişinde herhangi bir depresyon öyküsü olmayan 9 yeni başlangıçlı depresyon saptanmıştır. Burada 30 yıllık premenapozal dönem için major depresyon riski 14 kat fazla olarak hesaplanmıştır.

Perimenapozal Dönem ile Depresyon İlişkisinin Doğası

Peki perimenapozal dönem ve depresyon arasındaki ilişkinin doğası nedir? İlk görüş bazı araştırmacıların ileri sürdüğü etiyolojik bağlantı olmadan tesadüfi olarak bir arada bulduklarıdır. Literatür bulguları bu savı çok desteklememektedir. İkinci görüş menapozun yaşamın ortasında ve ilerleyen yaşla birlikte özgüvende yaşanan değişim ve özgün olmayan stresle birliğine vurgu yapmaktadır. Üçüncü görüş ateş basması ve gün boyu somnolans ve bunlarla tetiklenen uyku bozukluğu, enerji azalması gibi özgün somatik belirtiler üzerinde durmakta ve depresyonun bundan etkilendiğini savunmaktadır. Dördüncü görüşe göre menapozu ortaya çıkaran endokrinolojik olayların psikiyatrik bozukluklarla ilişkili nörotransmitter sistemleri etkilediğidir. Yine buna göre üreme hormonlarının duygudurum ve davranış üzerine etkisinin nörobiyolojik temeli gonadal hormonlar,

nörotransmitterler ve nöromodulatörler arasındaki karmaşık etkileşimdir.[43] Burada hormonal değişikliklerin oranı ve hızı özellikle önemlidir.Over işlevlerinin azalmasının ani ya da aşamalı oluşu farklı duyarlılıklar yaratacaktır. Cerrahi ve doğal menapoz arasında da bu farklar izlenmektedir.

Menapoz öncesi depresyon öyküsü olan ve olmayan şimdiki depresif bozukluklu kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada depresif kadınların perimenapozal somatik belirtilere daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Östradiol düzeyleri daha düşük ve depresyon şiddeti ile ters, FSH düzeyleri daha yüksek ve depresyon şiddeti ile doğru ilişkili bulunmuştur.[44] Bazal PRL düzeyleri farklı değilken D-fenfluramin verildikten sonraki PRL düzeyleri depresif kadınlarda geçici olarak azalmıştır. Bu durum bir serotonin yetmezliğinin işaretidir. Serotonin sağlıklı kadınlarda anlamlı olarak artması beklenir. Duygudurum bozukluğunda östrojeninin rolüne serotonerjik sistem, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve protein kinaz C'nin aracılık ettiği belirtilmektedir.[45]

Başka bir çalışmada 110 perimenapozal depresif kadın FSH düzeyleri ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) ölçümleri ile izlenmiş [46] ve FSH azaldığında depresyonun iyileştiği, depresyon puanları aynı kaldığında FSH düzeyinin değişmemiş olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak duygudurum düzensizliğinin perimenapozal depresyonda over işlevlerinin dönemsel değişimi ile ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Freeman ve arkadaşları, 35-47 yaş aralığında, düzenli adet gören, sağlıklı, ilaçsız 218 kadını 4 yıl izleyip 6 ayda bir değerlendirmişlerdir.[47] Bu çalışmada depresif belirtiler menapozla doğru artış göstermektedir. Şimdiki depresif dönemin öngörücüleri olarak major depresyon öyküsü, şiddetli premenstrüel disforik bozukluk, yaş, ırk ve işsizlik sayılmaktadır.

Menapozla birlikte depresif belirtilerin azaldığı belirtilmiştir. Depresif belirtileri azalan olgularda FSH hızla artmakta ve menapoz başlamaktadır. Yine bu olguların premenapozal olgulardan daha genç olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmacıların da iddiası hormonal komponentin duyguduruma yansıdığı şeklindedir. Perimenapozal dönemin tek başına depresyon riskini arttırdığı yönündeki verilere bir diğer destek de giderek artan verilerle birlikte hormonal müdahalelerin postpartum ve perimenapozal depresif belirtilerini azalttığı ya da remisyona soktuğudur. Bir çalışma perimenapozal evrede transdermal östradiol kullanan kadınlarda major depresyon sıklığını, kullanmayanlardan daha az bildirmektedir.[48]

Sonuç olarak perimenapozal dönem stres etkenlerinin de sıklık ve şiddetine göre minör depresif belirtilerden major depresyon'a uzanan çok geniş bir yelpaze sunmaktadır. Bedensel belirtiler depresyon için hem risk etkeni hem de duygudurum bozukluğu sürekliliğinin bir ucu gibidir. Nitekim bazı

olgularda hormon düzeyleri stabilize olup menapoz oturduğunda duygudurum ile ilgili problemlerin son bulduğu bilinmektedir ki epidemiyolojik veriler de bu doğrultudadır.[49]

Perimenapozal Depresyonda Risk Faktörleri

Perimenapozal depresyon sıklığı önceki ve sonraki dönemlerden yüksektir, hormon düzeylerindeki dalgalanmalar major depresyon riski ile paraleldir.[50] İlişkili olduğu düşünülen risk etkenleri Tablo.1'de özetlenmiştir.

Tedavi Yaklaşımları

Perimenapozal depresyonun tedavisi için önce tanı FSH ve östradiol ölçümleri ile doğrulanmalıdır. FSH için 3-4 seri ölçümde kan düzeyinin 20 IU/L'nin üzeri perimenapoz, 40'ın üzeri menapoz için doğrulayıcıdır. Östradiol kan düzeyinin 60 pg/ml ve altında olması düşük over işlevini yansıtmaktadır.

Tedavi depresyonun doğasına, şiddetine, bedensel belirtilere, hormon replasmanının varolup olmadığına ve tipine göre değişecektir. 4 haftalık açık bir çalışmada 10 perimenapozal, 12 postmenapozal depresyonu olan hastada östradiol kullanımı yararlı, antidepresan etki alt-tip, şiddet ve bedensel belirti şiddetinden bağımsız bulunmuştur.[51] Vajinal kuruluk ve ateş basmaları çok yoğunsa ve meme kanseri gibi bir kontrendikasyon yoksa östrojen tedavisi uygun görünmektedir. Öte yandan duygudurum belirtileri hormon tedavisi ile düzelebileceği gibi hormon tedavisinin sonucu da olabilir.[52] Böyle bir durumda dengeleyici kombine hormon kullanımına geçilebilir, böylece endometriyal hiperplazi de önlenecektir. Bu yaklaşımın duygudurum belirtileri kötüleştirebileceği de unutulmamalıdır. Buna ek olarak orta ya da şiddetli bir depresyonda hormon tedavisi tek başına yeterli olmayacaktır.[53] Bedensel belirtiler hafif ya da orta, duygudurum belirtileri orta ya da şiddetli ise hormon tedavisi yerine antidepresan seçmek daha faydalı olacaktır. Diğer taraftan depresif belirtiler ve libido kaybı over yetmezliği kaynaklı ise antidepresana yanıtız kalacaktır. Bu noktada aile öyküsü ve kişinin geçmiş psikiyatrik öyküsü bilinmelidir ve tedavi planlamada fikir vericidir.

Postmenapozal depresyonda SSRI yanıtında hormon tedavisinin rolünü araştıran bir çalışmada SSRI ve hormon tedavisinin birlikte kullanımı, tek başına SSRI kullanımından üstün bulunmuştur. Burada tedaviye yanıt oranları sırasıyla %89 ve %64 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada LH bazal düzeyi pozitif yanıtı öngören bir değişken olarak önerilmektedir.[54]

Depresyon ve cinsel işlev bozukluğu birlikte ise ve birbiri ile ilişkili oldukları düşünülüyorsa testosteron ve DHEA tedavi seçeneği olarak önerilenler

arasındadır.[55,56] Bu yaklaşımın libido değişikliğini ortadan kaldırdığı ve iyi olma hissi ortaya çıkardığı belirtilmektedir.[57] Bu yaklaşıma karşı çıkan bazı düşüncelerde ortaya konmuştur. Overlerde androjen sentezi östrojen sentezi durmasına rağmen bir süre daha devam edebilir ve androjen düzeyi normal aralığın 1/4'ünün altına inmeden rutin bir androjen tedavisinin gerekli olmadığı ileri sürülmektedir.[58] Ek olarak progesterinlerin ve androjenlerin bedensel belirtilere iyi geldiği fakat ek bir antidepresan etkinin olup olmadığının tam olarak ortaya konmadığı da vurgulanmaktadır.[59]

Gebelik ve Laktasyonda Duygudurum Bozuklukları

Başarılı bir gebelik fetal büyüme ve gelişmeyi optimal desteklemek üzere fiziksel ve psikolojik çok sayıda uyumu gerektirir. Bu uyumsal süreçlerin bir kısmı anne beyni tarafından, baskın olarak nöroendokrin sistemler tarafından gerçekleştirilir ve birincil olarak gebelik hormonları tarafından kontrol edilir. Buna karşılık anne beyninin laktasyon süresince olan uyumu yavrudan gelen dışsal uyaranlarca yönetilir. Gebelikteki değişimlerin niteliği ve niceliği postpartum duygudurum bozukluklarına zemin hazırlayabilir.[60]

Postpartum duygudurum bozuklukları; postpartum blues (annelik hüznü), postpartum depresyon ve postpartum psikoz olarak sınıflandırılır. Her ne kadar günümüz sınıflama ve tanılandırma sistemlerinde postpartum diye anısalarda gebelikte başlayan ve süren, gebelikte olup biten ve postpartum dönemde alevlenen durumlar da sözkonusudur.

Sistemik ve geniş çaplı araştırmalarda gebelik ve laktasyonla ilişkili duygudurum bozukluğu yaygınlığı %10-15 oranında saptanmıştır.[61] Gebelik sürecini 430 gebede 22. ve 32. haftalar arasında izleyen bir çalışmada depresyon %20 oranında saptanmıştır.

Postpartum Duygudurum Bozukluklarında Risk Faktörleri

Kişisel gelişim, aile öyküsü ve psikososyal destek sistemleri gibi değişkenler bu durumlarla, hormonlar kadar yakından ilişkilidir. İlişkili olduğu düşünülen risk etkenleri Tablo.2'de özetlenmiştir. Düşük gestasyonel yaş gebelik depresyonu için risk etkeni iken gebelik depresyonu da düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur.[62] Antenatal depresyon ise gebelikte artan kortizol düzeyleri ile birlikte daha melankolik hale gelmektedir.[63]

2002 yılındaki bir çalışmada 50 bipolar bozukluk tanılı kadın incelenmiş ve bu olgularda hastalık başlangıcının %32 menarştan önce, %18 menarş çevresindeki bir yıl içinde olduğu gösterilmiştir.[64] Bipolar bozukluklu olgulara tanı konup tedaviye başlanması çoğunlukla çocuk doğurduktan son-

ra olmaktadır. Duygudurum düzenleyici kullanımı gebelikte ya da hemen ardından gerçekleşmektedir. Postpartum duygudurum atak sıklığı %67 olup, bu atak sıklıkla depresyondur. İlk hamileliklerinde duygudurum atağı yaşayanların tamamı diğer gebeliklerinde de benzer ataklar geçirmişlerdir. Gebelikte başlayıp artan belirtiler sıklıkla postpartum psikoz ile sonlanmıştır. Sonuç olarak hormonal dalgalanmaların olduğu gebelik ve laktasyon dönemleri duygudurum bozukluğu olan kadınlar için riskli dönemlerdir.[65] Gebeliğin bu dönemde koruyucu olduğu doğru değildir.

Bir başka çalışmada 89 bipolar bozukluk tanılı gebe kadın ileriye dönük izlenmiştir. Döllenme sırasında ötimik olan hastaların bir kısmı duygudurum düzenleyici devam etmiş, bir kısmı ise etmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda en az 1 atak geçirme riski %71 olarak bulunmuştur. Duygudurum düzenleyici kesilmiş ise risk 2 kat fazla, atak 4 kat erken ve hasta geçirilen süre 5 kat uzundur. %74 olguda atak depresyon ya da karma atak şeklinde ve %47'si ilk trimester içinde geçirilmiştir. Rekürrensins öngörücüleri bipolar bozukluk tip 2, erken başlangıç, yüksek atak sıklığı, yeni başlangıç, antidepresan kullanımı ve lityuma karşılık duygudurum düzenleyici olarak antikonvülsan kullanımı olarak saptanmıştır.

Tablo.2. Postpartum Duygudurum Bozuklukları İçin Olası Risk Etkenleri

İlk doğum
Premenstrüel Disforik Bozukluk
Özgeçmişinde major depresyon ve bipolar bozukluk öyküsü
Ailede major depresyon ve bipolar bozukluk öyküsü
Evlilik sorunları
Stresli yaşam olayları
Yenidoğanla ilgili sorunlar
Zayıf sosyal destek
Annenin güvensiz bağlanma biçimi

Postpartum başlangıçlı olguların, postpartum başlangıçlı olmayan olgularla karşılaştırıldığı bir çalışmada postpartum başlangıçlı olgularda bipolar bozukluklu hastaların daha çok sayıda atak ve manik atak geçirdikleri ve daha çok hızlı döngülülük sergiledikleri saptanmıştır.[66]

Varsayımsal bir çalışmada ise postpartum depresyon öyküsü olan ve olmayan 8'er kadında 8 hafta süre ile gebelikteki östrojen ve progesteron düzeyleri sağlanmış, daha sonra löprolidle hipogonadizm oluşturulmuştur. Postpartum depresyon öyküsü olanlarda depresif semptomlar daha fazla gözlenmiştir fakat hormon replasmanı ve yoksunluğu sırasında bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları şu şekilde yorumlanmıştır: bir alt grup kadında östrojen ve progesteron depresyon gelişiminde etkilidir, fakat

postpartum depresyon ve psikoza tek başına gonadal steroidlerin duygudurum destabilize edici etkilerine duyarlılıkla açıklamak olası değildir.[67]

Etyolojisi

Postpartum duygudurum etiolojisinde önemli miktarda ve hızlı hormonal değişikliklere odaklanılmıştır. Bu hormonal değişikliklerin beyindeki nöromodulator sistemlere etkisinin gebelik ve loğusalığı nasıl etkilediği henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu bölümde postpartum duygudurum bozuklukların etiolojisinde rol oynayabilecek ilgili tüm hormonların gebelik süresince olan değişimleri ve olası etkileri özetlenmeye çalışılmıştır.

Endokrin Değişikliklerin Etkisi

HCG (human koriyonik gonodotropin) ve HPL (human plasental laktojen) ile psikiyatrik bozukluklarla ilişkili nörotransmitter sistemler arasında bir bağlantı içeren hiçbir bilgi bulunmamaktadır.[68] GnRH'nın gebelik ve laktasyon boyunca hipotalamik salınımı baskılanır. [69] Herhangi bir duygudurum bozukluğu ya da davranış ile ilişkisi iyi çalışılmamıştır. İnsanda sistemik dolaşımda ölçümü çok kolay değildir. Hayvanlara verilmesi cinsel davranışa ilgiyi arttırmıştır. FSH ve LH'in postpartum serum konsantrasyonları 10-12 gün boyunca düşüktür, 3. haftada artmaya başlar.[70] Bu durum GnRH kaynaklıdır. santral sinir sistemi, nörotransmitter birlikteliğine ya da postpartum duygudurum bozukluklukları ile düzeylerinin değiştiğine dair bir bulgu yoktur. Beta endorfinin geç gebelik boyunca dolaşımdaki düzeyleri artar ve doğum boyunca çok yüksek düzeylerde seyreder.[71] Doğumdan sonraki birkaç saat içinde hızla düşer. Kan beyin bariyerini geçemez ve santral sinir sisteminde bir yansıması yoktur.

PRL gebelik boyunca 20 kat artar, süt vermeyen kadınlarda postpartum 2 haftada normale döner, süt verenlerde 6 aya uzar, emzirme sürdürülürse 1 yıla dek yüksek kalabilir. Hipotalamusta yüksek düzeyleri dopamin salınımında artışa neden olabilir. PRL'nin beyin diğer dopamin sistemleri üzerine tutarlı etkisi ya da dopamin bağlayıcı bölgelere spesifik etkisi gösterilememiştir. Bir çalışmada striatumda böyle bir artış gösterilmiş fakat bir sonraki çalışmada teyid edilmemiştir.[72,73] Çocuk doğurmamış kadınlarda hiperprolaktinemi depresyon, anksiyete ve hostilite ile birlikte dir.[74]

Östrojen gebelik boyunca hem plasenta hem de fetus tarafından üretilir. Plasentada androjenlerden (maternal ve fetal adrenal tarafından üretilen DHEA-S'ten) dönüştürülür. Plazma düzeyleri gebeliğin başından itibaren dramatik ve çizgisel olarak 300 kat kadar artar. Doğumdan sonra hızlıca düşer. Doğumdan 3 saat sonra plazma düzeyi gebelik öncesi düzeyin onda

birinin altına iner. 24 saat sonra ise %2'si kadardır. En düşük düzeyler doğumdan sonraki 1 hafta boyunca. Emzirmeyen kadınlarda 3 hafta sonraki folliküler fazda artar. Emziren kadınlarda ise 60-180 gün, menstrüel döngü geri gelene dek düşük kalır.

Östrojen duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozukluğu etiolojisinde etkili nörotransmitterler ile yakından ilişkilidir. Eksojen östradiol, hayvan beyinde serotonin (5-HT₂) ve noradrenalin reseptör frekanslarını değiştirmektedir.[75,76] Ratların korteksinde beta adrenoressin bağlanmasını azaltmaktadır. Ooferektomi, antidepresanın yol açtığı 5-HT₂ reseptör down regülasyonunu önlemektedir. Bu bulgularla birlikte doğum sonrası hızla gelişen östradiol yoksunluğunun 5-HT₂ ve noradrenalin sistemleri üzerine etkisi net, fakat depresif bozukluk geliştirmedeki rolü henüz net değildir. Östradiolün hayvanlarda dopamin sistemi üzerine nöroleptik benzeri etkisi gösterilmiştir.[77] Ratlarda striatal dokuda dopamin reseptör fonksiyonunu değiştirmiştir. Dopamin reseptör yoğunluğunu arttırmış, uzun dönemde ise yoksunluğu dopamin süpersensitivitesi yaratmıştır.[78] Yüksek östradiol düzeyleri, tirozin hidroksilaz aktivitesini azaltarak dopamin sentezini düşürmektedir.[79] Hayvan çalışmalarından elde edilen bu bulgular, gebelik boyunca gittikçe artan ve doğum sonrası progresif şekilde azalarak yokolan östrojenin bir dopamin süpersensitivitesi yarattığı şeklinde yorumlanabilir.[80]

Progesteronda gebelik boyunca artar. Bu artış sonlara doğru folliküler fazdaki seviyenin altına iner. Progesteron 6-7. haftaya kadar overlerde, daha sonra plasentada üretilir. Postpartum 3. günde luteal, 1. haftada folliküler fazdaki seviyenin altına iner. Metaboliti olan allopregnenalon GABA tip A reseptörüne bağlanır ve GABA etkisini inhibe eder.[81] Düşük dozlarda progesteron verilmesinin sedatif ve hipnotik etkisi benzodiyepin ve barbitüratlara benzer.[82] GABA tip A reseptörü üzerine etkisi aynı zamanda serotonerjik sistemle ilişkilidir. Bu etkinin yeri dorsal raphe nükleusudur ve burası inhibitör 5HT_{1A} ve eksitatör alfa₁ adrenoressinlerce yönetilir. Burada GABA agonizması 5HT inhibisyonu doğurmaktadır.[83] İlginç olarak plazma düzeyi etnik farklılıklar gösterir.[1]

Oksitosinin sosyal bağlanmadaki pozitif rolü bilinmektedir. Postpartum dönemde maternal davranışın başlaması için yaşamsaldır. Stres düzenleyici ve depresyondan koruyucu etkisini stresle indüklenen ACTH ve kortizol sekresyonunu azaltmak yoluyla yaptığı ileri sürülmüştür.[84] Doğumun hemen ardından tiroid hormonlarında da dalgalanmalar olur. Gebelik boyunca karaciğerde artan tiroid bağlayıcı globulin sentezine ikincil olarak total T₃ ve T₄ yükselir, fakat serbest T₃, T₄ düzeyleri aynıdır, TSH'da ise bir değişiklik izlenmez. Söz konusu tiroid disfonksiyonu TRH'ya TSH yanıtında-

dır ve genellikle duygudurum belirtileri ile birliktedir. Kortizolün de serbest ve bağlı plazma konsantrasyonları gebelik boyunca artar ve doğumda zirve noktasına ulaşır. Postpartum dönemde aşamalı olarak, genellikle ilk haftanın sonunda, gebelik öncesi düzeylerine geri döner.[85]

Testesteron plazma düzeyi gebelik boyunca, özellikle de önemli olarak 3. trimesterde artış gösterir.[86] Bu, östrojen artışına paralel ve karaciğer de testesteron bağlayıcı protein sentezinin artışına bağlıdır. Dolayısıyla serbest testesteron görece stabildir. Doğum sonrası düşüş de benzer şekildedir. Bir çalışma erişkin kadın duygudurum ve davranımı üzerine testesteron etkisini doğrulamaktadır.[87] Polikistik over sendromu (PKOS) pubertede başlayan ve yüksek T düzeyleri ile karakterli bir bozukluktur. PKOS tanılı kadınlar, sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında anksiyete, öfke ve agresyon açısından aralarında fark bulunmazken; depresyon daha sık saptanmıştır. Serbest testesteron düzeyleri ile depresyon puanları birbiri ile ilişkili bulunmuştur. 252 gebede doğum öncesi ve postpartum dönemde bakılan testesteron düzeyleri ile depresyon puanları arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiştir.[88] Yapılan bir diğer çalışmada, 20 gebe kadın gebeliklerinin son iki ayında ve postpartum ilk iki ayda izlenmiş ve yüksek progesteron düzeyleri daha geniş amplitüdümlü duygudurum dalgalanmaları; yüksek DHEA düzeyleri ise daha iyi bir duygudurum düzeyi ile birlikte bulunmuştur. Postpartum dönemde ise duygudurum, testesteron düzeyi ile çok yakın bir ilişki göstermiştir.[89]

DHEA ve DHEA-S gebelik boyunca azalır. Çünkü büyük ölçüde östradiole çevrilirler.[90] Doğum sonrası ise bazal düzeylerine geri dönerler. DHEA en yaygın üretilen adrenal steroid hormon olup, son 50 yıldır psikiyatride bir tedavi seçeneği olup olamayacağı tartışılmaktadır. İyi olma, umutlu olma hissi verir. Nöronları koruyucu ve yaşlılığı önleyici özellikleri vardır. Nükleus akumbensteki DHEA erken başlangıçlı depresyon ile ilişkili bulunmuştur.[91] Mesolimbik ve mezokortikal dopamin sistemleri gonadal steroidlere duyarlıdır. Daha çok östrojen olmak üzere östrojen ve progesteronun da ödül sistemleri üzerine bir etkisi olabilir. Midfolliküler fazda amigdala ve orbitofrontal korteks aktivitesi luteal fazdakinden daha aktif bulunmuştur.[92] Östradiolün suprafizyolojik düzeyleri dihidrofolat (DHP) ve (THP) birikimini ve 5 alfa redüktaz aktivitesini yani androjen sentezini azaltmaktadır. Bozulan östradiol/ progesteron oranı ve androjen dengesi de postpartum duygudurum bozuklukları etyolojisinde sorumlu tutulanlar arasında gösterilmektedir.[93]

Annelik Hüzünü (Postpartum Hüzün)

Yaygınlık oranları % 26 ile 85 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık tanı konma sürecindeki olası farklılıklarla ilişkilidir.[85] Ağlama nöbetleri, anksiyete, duygudurum oynaklıkları, depresif duygudurum, iritabilite, uyku ve iştah değişiklikleri, konfüzyon sayılan belirtiler arasındadır. Tipik olarak doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde izlenir. İlk gün başlayan olgular olsa da sıklıkla 3-7. günler arasında zirve yaptığı ve tipik olarak 10 gün içinde sonlandığı belirtilmektedir.[94]

Annelik hüznüyle ilişkili olarak östrojen, progesteron, FSH ve LH düzeyleri ile ilgili bulgular tutarlı değildir.[95,96] Kortizol, beta endorfin, triptofan düzeyleri ile ilgili olarak da tutarlı bilgiler saptanmamıştır.[97-99] Bir çalışma platelet alfa-2 reseptör sayısının bu olgularda daha yüksek olduğunu bildirmiştir.[100]

İlk doğum ve premenstrüel disforik bozukluk annelik hüznü için risk etkeni olarak sayılmaktadır.[101] Annelik hüznü postpartum depresyon için bir risk etkeni olarak kabul edilse de kadınların çoğu bu süreci sekelsiz tamamlamaktadır. Bu durumun kendi kendini sınırlayan bir süreç olduğu kabul edilir. Fiziksel ve psikolojik destek ve belirtilerin en geç 2 hafta içinde yatıştığını izlemek yeterlidir. Uzun süreli etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yoktur.

Postpartum Depresyon

Belirtiler doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde yavaş yavaş başlar. major depresyon klasik belirtileri hafiften şiddetliye değişen bir yelpaze içerisindedir. Psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde ayrılır. Psikotik bulgulu olmayan postpartum depresyon için yaygınlık %6-8, psikotik bulgulu depresyon için % 16 olarak bildirilmektedir.[102,103] Çocuğunu öldürmek isteyen anelerde psikotik bulgu mutlaka sorgulanmalıdır.[104]

Postpartum depresyonla ilgili 2009 yılına ait çalışmalar bipolar bozukluk tip 2 yaygınlığına odaklanmıştır. Kısa hipomanik dönem erken laktasyonda %15 oranında bildirilmiştir.[105] Bu çalışmada gebelik en düşük, postpartum 10 ve 19. günler arası ise en riskli dönem olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada önceden major depresyon tanısı alan olgular yeniden değerlendirildiğinde %67'sinin bipolar bozukluk tip 2 tanısı aldığı saptanmıştır.[106] Bipolar bozukluk tip 2 tanısının baştaki sıklığı ise %24'tür.

Postpartum depresyon tipik olarak 3-6 ay sürer. Bir yıldan uzun süreli olgular da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar postpartum depresyon riskinin gebeliktekinden yüksek olduğunu ileri sürerken,[107] bazıları iki dönemin farksız olduğunu iddia etmektedir.[92-108] Aslında bununla ilgili sistematik

ve kontrollu bir çalışma bulunmamaktadır. Kesin olan önceki major depresyon öyküsünün her iki dönem için, ve gebelikteki major depresyon öyküsünün postpartum dönem için depresyon riskini arttırdığıdır.[85-109] Postpartum depresyonun yinleme riski %50'dir. Postpartum dönemde da depresyon riski artmıştır. Gebeliğinde ve postpartum dönemde depresyon geçiren kadınların çocuklarında davranım problemleri, yaşlılarından zayıf bilişsel performans ve güvensiz bağlanma sıklığıdır.[110]

Diğer risk etkenleri duygudurum bozukluğu yönünden pozitif aile öyküsü, evlilik sorunları, eş zamanlı stresli yaşam olayları ve yenidoğan ile ilgili sorunlardır.[110] Stresli yaşam olayı ve zayıf evlilik ilişkisi bazı yayınlarda risk etkeni olarak ileri sürülürken, zayıf sosyal destek tüm yayınlarda postpartum depresyon için risk etkeni olarak sayılmaktadır.[111] Etiyoloji araştıran çalışmaların bulgularına bakıldığında, postpartum depresyon ile ilgili olarak kortizol sonuçları tutarsız,[85-112] deksametazon supresyon testi sonuçları farksız,[113] tiroid fonksiyon sonuçları tutarsızdır. [114] Düşük östradiol, düşük progesteron ve yüksek testesteron düzeyleri ile ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır.[114-116] Postpartum depresyonu önlemede 1966-2003 yılları arasında antidepressan, östrojen ve progesteron tedavileri, tiroid hormon replasmanı, omega yağ asitleri, magnezyum ve kalsiyum replasmanı gibi pek çok seçenek çalışılmış, hiçbiri ile etkili ve tutarlı sonuçlar alınamamıştır. [115]

Postpartum depresyon tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Tıbbi nedenler dışlanırken Sheehan sendromunun atlanmaması önemlidir. Gevşeme egzersizleri, stresörden kaçınma, destek arama gibi prenatal eğitimlerin tedavi yaklaşımlarında önemi olduğu savunulmaktadır. Kronik ya da yineleyici depresyon öyküsünde, antidepressan tedavinin gebelikte ve postpartum sürdürümü gündeme gelebilir. Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili olarak, tedavi edilmeyen depresyonun anne ve bebek açısından sonuçları konusunda bilgilendirme yapılmalı, karar aileye bırakılmalıdır.[116]

Postpartum depresyon farmakoterapisi diğer major depresyon'ta olduğu gibidir. Etkinliği gösterilmiş bir antidepressan ile tedaviye başlamak yeterlidir.[117] Transdermal ya da sublingual östrojen tedavisinin küçük bir etkisi vardır.[118]

Gentile, puerperal psikotik hastaların tedavisinde östrojen replasman tedavisini etkili bir seçenek olarak önermiştir.[117] Bu yaklaşım antidepressan tedavi ile combine şekilde de uygulanabilir, fakat ilk seçenek tedavi olarak kullanımı uygun değildir. Bilişsel davranışçı terapi ve kişilerarası terapilerin de etkin olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir.[119,120] Bebek bakımını öğreten servisler, ilgili ve bilgili aile üyeleri, bebekle ilgilenen çok sayıda kişi olması da iyileşmeyi kolaylaştırır.

Postpartum Psikoz

Postpartum duygudurum düzensizliğinin en şiddetli formudur. Ağır depresif duygudurum, varsanı ve sanrılarının görüldüğü bu olguların oryantasyonu bozuktur. Sıklığı 1-4/1000 olarak tahmin edilmektedir.[121] Psikotik bulgulu olmayan depresyon genellikle doğumdan sonraki 4 hafta içinde başlar-ken psikotik epizod sıklıkla daha erken, en çok ilk birkaç günde ortaya çıkar. Yine de ilk 30 gün artmış risk bildirilmektedir.[122]

Postpartum psikozun diğer psikotik dönemlerden farklı olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Pek çok araştırmacı bunun duygudurum bozukluğunun bir formu olduğunu -özellikle de bipolar bozukluğun- ileri sürmektedir. Hatta mani eşdeğeri kabul edilmesi konusunda ısrar edenler bulunmaktadır. Duygudurumdaki labilite, artmış aktivite düzeyi ve dikkati sürdürmede güçlük ve konfüzyon tablosu ile diğer psikozlardan ayrıldığını iddia ederler. Bipolar olgular postpartum psikoz için en riskli gruptur. Bunu bipolar bozukluk için aile öyküsü pozitif olanlar izlemektedir.[123,124] Postpartum depresyonu olan kardeş çiftlerinde 16. kromozomun uzun ve 8. kromozomun kısa kolunda bir bölgede (steroid hormon üretimini etkileyen bölge) postpartum psikoz için aday genler olarak belirlenmiştir.[125]

Postpartum psikozda endokrin işlevlerle ilgili çok az çalışma vardır. Şizoafektif bozukluk ya da bipolar bozukluk için aile öyküsü pozitif olgularda apomorfine büyüme hormonu yanıtı bozuktur.[126] Bu dopamin aşırı duyarlılığını tekli eden bir bulgudur. Ancak bu çalışmada östradiol düzeylerinden sözedilmemiştir. Bir başka çalışmada böyle bir ilişkinin varlığı ve diğer hormonlarda bir farklılık gösterilememiştir.[127]

Postpartum psikoz hem obstetrik hem psikiyatrik bir acildir. Çünkü bu olgularda infantisid riski vardır. Hastanın acilen hastaneye yatırılması gerekir.. Daha önce önerilen annenin ve bebeğin ayrılması fikri geçerliğini kaybetmiştir. Tedavi seçenekleri arasında antipsikotikler, duygudurum düzenleyici ve elektrokonvulsif terapi sayılabilir.

Sonuç

Duygudurum bozukluğunun kendisi mi üreme hormonlarına ya da üreme işlevlerine etki ediyor, ediyorsa nasıl değişiyor sorusu ilginç fakat yanıtlanması pek çok karıştırıcı etken nedeniyle güç olan bir sorudur. Karıştırıcı etkenlerin başında ilaç kullanımı gelmektedir ki bu ilaçların üreme hormonları ve endokrinopatiler üzerine etkisi belirgindir. Yapılan çalışmalar da sıklıkla bu konuyla ilgilidir. Lityum, valproik asit ve atipik antipsikotik kullanımı sonucu menstrüel anormallikler, hiperandrojenizm, luteal faz progesteronda azalma, serbest testesteronda artış görülür. Yapılan çalışma-

larda ilaç grupları arasında fark yok gibi duruyorsa da örneklemelerin küçüklüğü gözden kaçırılmamalıdır.[128] Diğer taraftan ilk atak olgularda ya da duygudurum bozukluğu olan kişilerin yakınlarında yapılacak olan incelemeler bu konuda daha çok fikir vereceği gibi etyolojik ve patofizyolojik olası ilişkilerin aydınlatılmasına imkan sağlayacaktır.

Sonuç olarak bu yazıda üreme hormonları ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiler etiyolojik, fenomenolojik ve tedavi bağlamında güncel bilgiler ışığında sorgulanmıştır. Üreme hormonları ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiler, cinsiyet farkına bağlı değişikliklerle gündeme gelen, giderek daha çok araştırılan, her geçen gün yeni ve değerli bilgiler sunan önemli ve verimli bir çalışma alanıdır. Buna karşılık duygudurum bozukluklarının üreme işlevlerini nasıl ve ne yönde etkilediği de önemli bir sorudur ve yanıtları daha az araştırılmıştır. Bu ilişkide cinsiyete bağlı bazı farklar olup olmadığı, özellikle psikotropaların cinsiyete özgü yan etkileri, üzerinde çalışılmayı hakeden, zengin bir konudur. Bu noktada üreme hormonları ya da üreme dönemleri ile ilişkili duygudurum bozukluklarının erkeklerde karşılığının olup olmadığı, varsa eğer nasıl olduğu soruları akla gelmektedir. Örneğin eşinin gebeliği sırasında duygudurum bozukluğu yaşayan erkekler olup olmadığı ilginç bir araştırma konusu olacaktır. Diğer taraftan psikotropaların gebelik ve laktasyon döneminde kullanımına ilişkin bilgiler arttırılmalıdır, özellikle bu dönemlerde ilaç kullanan annelerin çocuklarıyla yapılacak ileriye dönük ve kontrol gruplarını içeren izlem çalışmaları yararlı olacaktır.

Bu gözden geçirmede vurgulanmak istendiği gibi bazı kadınlar üreme hormonlarının etkilerine daha duyarlıdır. Hormonal dalgalanmalara duyarlı bu alt grubu tanımlamak duygudurum bozukluklarının etiyolojisine ışık tutacak bilgiler sağlayabilir. Bu alt grubun tanımlanmasıyla ilgili klinik, görüntüleme ve genetik yatkınlık çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu olguları tanımlamak ve uygun şekilde tedavilerini düzenlemek koruyucu ruh sağlığı yönünden de önemlidir. Öyle ki gebelikte ve doğum sonrası dönemde ortaya çıkan duygudurum bozuklukları en çok bu olguların çocuklarını etkilemektedir. Bu çocuklara uzun dönemde ne olduğu sorusunun yanıtını verecek, güvenilir ve güçlü kanıtlardan yoksunuz. Gebelikte ve postpartum dönemde hastalık yaşamış olguların çocuklarını inceleyen kesitsel ve uzunlamasına, kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Angold A, Costello EJ. Puberty and depression. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2006; 15:919-937.

2. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:3-17.
3. Grigoriadis S, Ravitz P. An approach to interpersonal psychotherapy for postpartum depression: focusing on interpersonal changes. *Can Fam Physician* 2007; 53:1469-1475.
4. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:284-287.
5. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74:67-83.
6. Aszalós Z. Some neurological and psychiatric complications of the disorders of the hypothalamo-hypophyseal system. *Orv Hetil* 2007; 148:723-730.
7. Kaura V, Ingram CD, Gartside SE, Young AH, Judge SJ. The progesterone metabolite allopregnanolone potentiates GABA(A) receptor-mediated inhibition of 5-HT neuronal activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:108-115.
8. Yıldız A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:255-263.
9. Kouri EM, Halbreich U. Psychotropic effects of hormonal replacement therapy. *Drugs Today (Barc)* 1998; 34:251-257.
10. Schnurr PP. Some correlates of prospectively defined premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1988; 145:491-494.
11. Rubinow DR, Schmidt PJ. Models for the development and expression of symptoms in premenstrual syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 1989; 12:53-68.
12. Wang Z, De Vries GJ. Androgen and estrogen effects on vasopressin messenger RNA expression in the medial amygdaloid nucleus in male and female rats. *Neuroendocrinology* 1995; 7:827-831.
13. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:709-714.
14. Bicíková M, Dibbelt L, Hill M, Hampl R, Stárka L. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Horm Metab Res* 1998; 30:227-230.
15. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15:269-277.
16. Reame NE, Marshall JC, Kelch RP. Pulsatile LH secretion in women with premenstrual syndrome (PMS): evidence for normal neuroregulation of the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*. 1992; 17:205-213.
17. Bernier D, Bartha R, Devarajan S, Macmaster FP, Schmidt MH, Rusak B. Effects of overnight sleep restriction on brain chemistry and mood in women with unipolar depression and healthy controls. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34:352-360.
18. Taylor GT, Maloney S, Dearborn J, Weiss J. Hormones in the mentally disturbed brain: steroids and peptides in the development and treatment of psychopathology. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009; 9:331-360.
19. Young EA, Korszun A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:63-78.

20. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Normal pituitary response to metyrapone in the morning in depressed patients: implications for circadian regulation of corticotropin-releasing hormone secretion. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1149-1155.
21. Meller WH, Grambsch PL, Bingham C, Tagatz GE. Hypothalamic pituitary gonadal axis dysregulation in depressed women. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26:253-259.
22. Grambsch P, Young EA, Meller WH. Pulsatile luteinizing hormone disruption in depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:825-829.
23. Kenna HA, Jiang B, Rasgon NL. Reproductive and metabolic abnormalities associated with bipolar disorder and its treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17:138-146.
24. Hermans EJ, Putman P, Baas JM, Gecks NM, Kenemans JL, van Honk J. Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:1052-1061.
25. Pearlstein T, Stone AB. Premenstrual syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:577-590.
26. Baca-García E, Diaz-Sastre C, Ceverino A, García Resa E, Oquendo MA, Saiz-Ruiz J et al. Premenstrual symptoms and luteal suicide attempts. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:326-329.
27. Akdeniz F, Karadağ F. Menstrüel siklus duygudurum bozukluklarını etkiliyor mu? *Turk Psikiyatri Derg* 2006; 17:296-304.
28. Karadağ F, Akdeniz F, Erten E, Pirildar S, Yucel B, Polat A et al. Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:253-259.
29. Halbreich U, Endicott J, Schacht S, Nee J. The diversity of premenstrual changes as reflected in the Premenstrual Assessment Form. *Acta Psychiatr Scand*. 1982; 65:46-65.
30. Joffe H, Petrillo LF, Viguera AC, Gottshcall H, Soares CN, Hall JE et al. Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1954-1962.
31. Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:429-445.
32. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307:836-840.
33. Winokur G, Cadoret R, Baker M, Dorzab J. Depression spectrum disease versus pure depressive disease: Some further data. *Br J Psychiatry* 1975; 127:75-77.
34. Rasgon NL, Kenna HA, Wong ML, Whybrow PC, Bauer M. Hypothalamic-pituitary-end organ function in women with bipolar depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:279-286.
35. Brown P.J. The right to refuse treatment and the movement for mental health reform. *Health Polit Policy Law* 1984; 9:291-313.
36. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29:85-96.
37. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Everaerd WT, Haspels AA. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:765-771.

38. Montgomery SA, James D, Montgomery DB. Pharmacological specificity is not the same as clinical selectivity. *Psychopharmacol Ser* 1987; 3:179-183.
39. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:414-420.
40. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:529-534.
41. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* 1980; 13:156-167.
42. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:2238-2244.
43. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Hormone measures in reproductive endocrine-related mood disorders: diagnostic issues. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:289-290.
44. Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:705-709.
45. Payne JL. The role of estrogen in mood disorders in women. *Int Rev Psychiatry* 2003; 15:280-290.
46. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1842-1846.
47. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:62-70.
48. Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:473-479.
49. Alexander JL. Mood, depression, and the menopausal transition. *Manag Care* 2008; 17(3 Suppl 2):10-14.
50. Deecher DC, Swiggard P, Frail DE, O'Connor LT. Characterization of a membrane-associated estrogen receptor in a rat hypothalamic cell line (D12). *Endocrine* 2003; 22:211-223.
51. Joffe H, Kim DR, Foris JM, Baldassano CF, Gyulai L, Hwang CH et al. Menstrual dysfunction prior to onset of psychiatric illness is reported more commonly by women with bipolar disorder than by women with unipolar depression and healthy controls. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:297-304.
52. Kirkham C, Hahn PM, Van Vugt DA, Carmichael JA, Reid RL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess the side effects of medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:93-97.
53. Robinson R. Psychotic and mood disorder associated with the perimenopausal period: epidemiology, aetiology and management. *CNS Drugs* 2001; 15:175-184.

54. Zanardi R, Rossini D, Magri L, Malaguti A, Colombo C, Smeraldi E. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(10):400-405.
55. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10:325-335.
56. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L. et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156:646-649.
57. Genazzani AR, Bernardi F. Estrogen effects on neuroendocrine function: the new challenge of pulsed therapy. *Climacteric* 2002; 5(Suppl 2):50-56.
58. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:1-11.
59. Lin YH, Liu CY, Hsiao MC. Combined antidepressant and hormone treatment is effective for chemotherapy-induced menopausal syndrome. *Eur Psychiatry* 2005; 20:76-77.
60. Ozcan ME, Banoglu R. Gonadal hormones in schizophrenia and mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:193-196.
61. Brunton PJ, Arunachalam S, Russel JA. Control of neurophysiological hormone secretion, blood osmolarity and volume in pregnancy. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59(Suppl 8):27-45.
62. Meller WH, Grambsch PL, Bingham C, Tagatz GE. Hypothalamic pituitary gonadal axis dysregulation in depressed women. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26:253-259.
63. O'Toole SM, Rubin RT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression--XIV. Gonadotropin secretion in female patients and their matched controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20:603-612.
64. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:599-611.
65. Baischer W, Koinig G, Hartmann B, Huber J, Langer G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20:553-559.
66. Hruska RE, Pitman KT, Silbergeld EK, Ludmer LM. Prolactin increases the density of striatal dopamine receptors in normal and hypophysectomized male rats. *Life Sci* 1982; 30:547-553.
67. Simpson MD, Jenner P, Marsden CD. Hyperprolactinaemia does not alter specific striatal 3H-spiperone binding in the rat. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:3203-3208.
68. Kendell RE, McGuire RJ, Connor Y, Cox JL. Mood changes in the first three weeks after childbirth. *J Affect Disord* 1981; 3:317-326.
69. DePaolo LV, Mercado M, Guo Y, Ling N. Increased follistatin (activin-binding protein) gene expression in rat anterior pituitary tissue after ovariectomy may be mediated by pituitary activin. *Endocrinology* 1993; 132:2221-2228.
70. Gordon JH, Borison RL, Diamond BI. Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biol Psychiatry* 1980; 15:389-396.
71. Kumar R, Marks M, Wieck A, Hirst D, Campbell I, Checkley S. Neuroendocrine and psychosocial mechanisms in post-partum psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17:571-579.
72. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986; 232:1004-1007.

73. Freeman EW, Weinstock L, Rickels K, Sondheimer SJ, Coutifaris C. A placebo-controlled study of effects of oral progesterone on performance and mood. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:293-298.
74. Kaura V, Ingram CD, Gartside SE, Young AH, Judge SJ. The progesterone metabolite allopregnanolone potentiates GABA(A) receptor-mediated inhibition of 5-HT neuronal activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:108-115.
75. Undén F, Ljunggren JG, Beck-Friis J, Kjellman BF, Wetterberg L. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in major depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:138-146.
76. Kasturi BS, MohanKumar SM, Sirivelu MP, MohanKumar PS. Chronic exposure to lowlevels of oestradiol-17beta affects oestrous cyclicity, hypothalamic norepinephrine and serum luteinising hormone in young intact rats. *J Neuroendocrinol* 2009; 21:568-577.
77. Amsterdam JD, Winokur A, Caroff S, Snyder P. Neuroendocrine regulation in depressed postmenopausal women and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:43-49.
78. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 2004; 66:356-362.
79. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klier C, Ulm B. Correlation between serum testosterone levels and peripartal mood states. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:326-330.
80. Buckwalter JG, Stanczyk FZ, McCleary CA, Bluestein BW, Buckwalter DK, Rankin KP et al. Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:69-84
81. Amsterdam JD, Winokur A, Caroff S, Snyder P. Gonadotropin release after administration of GnRH in depressed patients and healthy volunteers. *J Affect Disord* 1981; 3:367-80.
82. Malkesman O, Shayit M, Genud R, Zangen A, Kinor N, Maayan R et al. Dehydroepiandrosterone in the nucleus accumbens is associated with early onset of depressive-behavior: a study in an animal model of childhood depression. *Neuroscience* 2007; 149:573-581.
83. Taylor GT, Maloney S, Dearborn J, Weiss J. Hormones in the mentally disturbed brain: steroids and peptides in the development and treatment of psychopathology. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009; 9:331-360.
84. Will MA, Randolph JF. The influence of reproductive hormones on brain function in the menopausal transition. *Minerva Ginecol* 2009; 61:469-481.
85. Parry BL, Sorenson DL, Meliska CJ, Basavaraj N, Zirpoli GG, Gamst A et al. Hormonal basis of mood and postpartum disorders. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3:230-235.
86. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Schanberg S, Kuhn C et al. Chronic prenatal depression and neonatal outcome. *Int J Neurosci* 2008; 118:95-103.
87. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9:187-196.
88. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:284-287.

89. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1817-1824.
90. Micali N, Treasure J. Biological effects of a maternal ED on pregnancy and foetal development: a review. *Eur Eat Disord Rev* 2009; 17:448-454.
91. Green AD, Barr AM, Galea LA. Role of estradiol withdrawal in 'anhedonic' sucrose consumption: a model of postpartum depression. *Physiol Behav* 2009; 97:259-265.
92. Feksi A, Harris B, Walker RF, Riad-Fahmy D, Newcombe RG. Maternity blues' and hormone levels in saliva. *J Affect Disord* 1984; 6:351-355.
93. Hedrich R, Becker D. Green circuits-the potential of plant specific ion channels. *Plant Mol Biol* 1994; 26:1637-1650.
94. Newnham JP, Dennett PM, Ferron SA, Tomlin S, Legg C, Bourne GL, Rees LH. A study of the relationship between circulating beta-endorphin-like immunoreactivity and post partum 'blues'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20:169-177.
95. Brinsmead M, Smith R, Singh B, Lewin T, Owens P. Peripartum concentrations of beta endorphin and cortisol and maternal mood states. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1985; 25:194-197.
96. Gard PR, Handley SL, Parsons AD, Waldron G. A multivariate investigation of postpartum mood disturbance. *Br J Psychiatry* 1986; 148:567-575.
97. Handley SL, Dunn TL, Waldron G, Baker JM. Tryptophan, cortisol and puerperal mood. *Br J Psychiatry* 1980; 136:498-508.
98. Kendell RE, McGuire RJ, Connor Y, Cox JL. Mood changes in the first three weeks after childbirth. *J Affect Disord* 1981; 3:317-326.
99. Marrs CR, Ferraro DP, Cross CL, Rogers SL. A potential role for adrenal androgens in postpartum psychiatric distress. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143:127-128.
100. Whiffen VE. Screening for postpartum depression: a methodological note. *J Clin Psychol* 1988; 44:367-371.
101. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, Milne K, Cordy NI. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57:269-274.
102. Kim YK, Hur JW, Kim KH, Oh KS, Shin YC. Prediction of postpartum depression by sociodemographic, obstetric and psychological factors: a prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62:331-340.
103. Marinho RM, Soares JM Jr, Santiago RC, Maganhin CC, Machado F, de Miranda Cota AM, Barakat EC. Effects of estradiol on the cognitive function of postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 60:230-234.
104. Heron J, Haque S, Oyeboode F, Craddock N, Jones I. A longitudinal study of hypomania and depression symptoms in pregnancy and the postpartum period. *Bipolar Disord* 2009; 11:410-417.
105. Zou Y, Fan F, Ma A, Yue Y, Mao W, Ma X. Hormonal changes and somatopsychologic manifestations in the first trimester of pregnancy and post partum. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:46-49.
106. Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16:115-122.
107. Pedersen CA, Stern RA, Pate J, Senger MA, Bowes WA, Mason GA. Thyroid and adrenal measures during late pregnancy and the puerperium in women who have been

- major depressed or who become dysphoric postpartum. *J Affect Disord* 1993; 29:201-211.
108. Reardon LE, Leen-Feldner EW, Hayward C. A critical review of the empirical literature on the relation between anxiety and puberty. *Clin Psychol Rev* 2009; 29:1-23.
 109. Arver S, Lehtihet M. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. *Front Horm Res* 2009; 37:5-20.
 110. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008; 53(Suppl 9):729-741.
 111. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproe IH et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *N Engl J Med* 1991; 324:1815-1816.
 112. Manson JE. Prenatal exposure to sex steroid hormones and behavioral/cognitive outcomes. *Metabolism* 2008; 57(Suppl 2):S16-21.
 113. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:829-835.
 114. Pae CU, Mandelli L, Han C, Ham BJ, Masand PS, Patkar AA et al. Do estradiol levels influence on the cognitive function during antidepressant treatments in postmenopausal women with major depressive disorder? A comparison with premenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29:500-506.
 115. Cohen LS, Viguera AC, Bouffard SM, Nonacs RM, Morabito C, Collins MH et al. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:592-596.
 116. Ahokas AJ, Turtiainen S, Aito M. Sublingual oestrogen treatment of postnatal depression. *Lancet* 1998; 351:109.
 117. Gentile S. The role of estrogen therapy in postpartum psychiatric disorders: an update. *CNS Spectr* 2005; 10:944-952.
 118. Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996; 347:930-933.
 119. Stuart S, Wright JH, Thase ME, Beck AT. Cognitive therapy with inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19:42-50.
 120. Dennis CL, Janssen PA, Singer J. Identifying women at-risk for postpartum depression in the immediate postpartum period. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110:338-346.
 121. Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H, Robson KM, Kumar R. Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:1165-1167.
 122. Brockington IF, Helzer JE, Hillier VF, Francis AF. Definitions of depression: concordance and prediction of outcome. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1022-1027.
 123. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150:662-673.
 124. Mazza M, Bria P, Taranto C, Janiri L, Mazza S. Mood, hormones and quality of life. *Clin Ter* 2008; 159:105-109.
 125. Jones I, Craddock N. Searching for the puerperal trigger: molecular genetic studies of bipolar affective puerperal psychosis. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40:115-128.
 126. Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165:23-27.

127. Huang MC, Wang YB, Chan CH. Estrogen-progesterone combination for treatment-refractory post-partum mania. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62:126.
128. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:246-259.