

Otonom Sinir Sistemi Aktivitesinin Premenstrual Sendromla İlişkisi

Relationship of Autonomic Nervous System Activity with Premenstrual Syndrome

Tuba Özgöçer¹ , Cihat Uçar² , Sedat Yıldız³ 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

2 Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Öz.

Amaç: Çalışmanın amacı, premenstrual sendromlu bayanlarda menstrual siklusun menstrual ve premenstrual dönemlerinde kalp hızı değişkenliği ölçülerek, premenstrual stresin otonom sinir sistemi aktivitesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya premenstrual sendrom tanı ölçeği (ACOG) kriterlerine göre premenstrual semptom yaşadığı belirlenen ve yaşları 18-30 arasındaki İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanlarından oluşan gönüllü bayanlar (n=68) dahil edilmiştir. Katılımcılara menstrual döngünün menstrual (1-3 gün) ve premenstrual (24-27 gün) dönemlerde bir gün kalp hızı değişkenliği analizi için 5 dakikalık EKG çekimi yapılmış ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde normal dağılım testi uygulanmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlayan verilerin tekrarlı ölçümlerinde Paired t testi, normal dağılım varsayımı sağlamayan verilerin analizinde ise Friedman testi kullanılarak iki dönem karşılaştırılmıştır. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Zaman bağımlı parametrelerden iki kalp atımı arasındaki süre ve QRS kompleksi aralıkları süresinin menstrual döneme göre premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Frekans bağımlı parametrelerden ise yüksek frekans (normalize) ve % yüksek frekans premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha düşük iken, düşük frekans (normalize) ve düşük frekans/ yüksek frekansın logaritmasının premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.05).

Sonuç: Sempatik aktiviteyi yansıtan kalp hızı değişkenliği parametreleri menstrual döngünün premenstrual döneminde yükselmiştir. Elde edilen bulgulara göre sempatik aktivitede görülen değişiklikler premenstrual semptomların oluşmasına etken olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, Otonom sinir sistemi, Menstrual döngü, Premenstrual semptom

Abstract

Background: The purpose of the present study was to investigate autonomy nervous system activity during the menses and premenstrual period of the menstrual cycle using heart rate variability in women with premenstrual syndrome.

Materials and methods: The study included volunteer women (n= 68), who were determined to have premenstrual symptoms according to the premenstrual syndrome diagnostic scale (ACOG), and who were between the ages of 18-30, students and assistants of Inonu University Medical Faculty, during the menses (1-3 days) and premenstrual (24-27 days) periods of the menstrual cycle, 5-minute ECG was taken and blood pressure measurements were made for one day heart rate variability analysis. In the statistical analysis of the data, normal distribution test was applied. Paired t test was used for repeated measurements of data providing normal distribution and Friedman test was used for analysis of data that did not provide normal distribution was used for the comparison of both phases of the menstrual cycle. p <0.05 values were accepted significant.

Results: It was determined that time between two heartbeats and duration of QRS complex intervals, which are time dependent parameters, were statistically lower in premenstrual period than menses (p <0.05). High frequency (normalized) and % high frequency were statistically lower in the premenstrual period, while the frequency dependent parameters were statistically higher in the low frequency (normalized) and log low frequency/ high frequency premenstrual period than menses (p<0.05).

Conclusion: Heart rate variability parameters reflecting sympathetic activity increased during the premenstrual period of the menstrual cycle. According to the findings changes in sympathetic activity may affect premenstrual symptoms to occur.

Key words: Heart rate variability, Autonomy nervous system, Menstrual cycle, Premenstrual symptom.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Tuba ÖZGÖÇER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

e-mail: tubaozogcer@harran.edu.tr
Posta kodu: 63300

Tlf: +904143181373

Geliş tarihi / Received:
08.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
20.05.2020

DOI: 10.35440/hutfd.699866

Bu çalışma Tuba ÖZGÖÇER'in
Doktora Tezinden üretilmiştir.

Giriş

Otonom sinir sistemi (OSS), ana fizyolojik sistemler ve onların refleks döngüleri ile hipotalamus ve beyin sapında bulunan merkezler tarafından, afferent ve efferent bağlantılar aracılığıyla kontrol edilmektedir. Kardiyovasküler sistem, beyin sapında bulunan kardiyovasküler kontrol alanlarındaki sempatik ve parasempatik sinirlerin aktiviteleri aracılığıyla kontrol edilir. Bu kontrol ayrıca baroreseptör, kemoreseptör refleksleri, lokal doku faktörleri ve dolaşımdaki hormonlardan da etkilenir. Sempatik ve parasempatik sinirlerin her ikisi de afferent, efferent sinirlerden ve miyelinli ya da miyelinsiz sinir liflerinden oluşur (1). Sempatik sistemin genel etkilerine bakıldığında; kalp hızını artırır, kan damarlarını daraltır, gastrointestinal sistemin hareketliliğini azaltır ve sfinkterleri daraltır. Sempatik sinir lifleri miyokardiyumun tamamında, parasempatik lifler ise sinoatriyal düğüm, atriyal miyokardiyum ve atriyoventriküler düğümde sonlanır. Bu sinirler sadece kalp atım hızını ve gücünü kontrol etmez, aynı zamanda önemli refleks alanlarında, kimyasal ya da mekanik uyarılara cevap vererek kalbin kendisini ve kan damarlarının daralmasını etkiler. Bu nöral bağlantılar ayrıca baroreseptör refleks aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve kan basıncındaki değişikliklerde önemli rol oynar (1). Otonom sinir sistemi aktivitesinin değerlendirilmesinde kalp hızı değişkenliği (KHD, HRV= heart-rate variability) ölçülerek non-invaziv bir şekilde belirlenebilir. KHD, anlık kalp hızının ve ard arda atımlar arasındaki sürenin varyasyonu olarak tanımlanabilir. Sağlıklı bireylerde KHD sirkadyen bir ritme sahip olup, geceleri artarken, gün içerisinde azalma gösterir. KHD'nin düşmesi, parasempatik tonusun azaldığının belirticidir (2). Stres belirtici olarak 5 dakikalık KHD parametresi kullanılmaktadır. KHD, zaman ve frekans bağımlı olarak iki dönem halinde elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile laboratuvar şartlarında incelenebilir (3). Zaman bağımlı metotlar için en kolay hesaplama yöntemi, normal atımlar arasındaki sürenin (NN) standart sapmasının (SD) değerlendirilmesidir. Bu hesaplama, normal olmayan atımlar değerlendirilmeye dahil edilmeden yapılır. Frekans bağımlı metotlar, KHD sinyalindeki başlıca fizyolojik ritimleri frekans ve güç (power) yönünden tanımlar ve ölçer. Kısa süreli (5-10 dakika) EKG kayıtları farklı frekans aralıklarından oluşur ve bu aralıklar üç sınıfta incelenebilir;

1) Solunum ilişkili yüksek frekans (HF); 0.15-0.45 Hz arasındaki frekans kayıtlarını kapsar ve parasempatik aktiviteyi yansıtır,

2) Düşük frekans (LF); 0.04-0.15 Hz arasındaki frekanslardır ve kalbin sempatik düzenlemesinin yanı sıra arteriyel kan basıncını düzenleyen baroreseptör refleksle ilişkilidir,

3) Çok düşük frekans (VLF); 0.01-0.04 arasındaki frekanslar olup, kronik kalp yetmezliği olan ya da solunum yetmezliği yaşayan hastalarda gözlenir (4, 5). LF/HF oranı, kalbin sempatik ve parasempatik aktivitesinin dengesi hakkında bilgi verir (6).

KHD analizlerinde değerlendirilen başlıca parametreler aşağıdaki gibidir;

1. Zaman temelli analizler için:
 - RR, ms: İki kalp atımı arasındaki süreyi ifade eder.
 - SDNN, ms: R-R aralıklarındaki sürelerin standart sapmasıdır.
 - RMSSD, ms: Tüm interval farklarının ortalama karekökünü ifade eder.
2. Frekans temelli analizler için:
 - HF: Yüksek frekans, 0.16- 0.4 Hz arasındaki frekanslardır. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
 - LF: Düşük frekans, 0.04- 0.15 Hz arasındaki frekanslardır. Sempatik aktiviteyi yansıtır.
 - LF/ HF: Bu oranın artması sempatik aktivitenin arttığını gösterir.

Stres durumunda organizma otonom sinir sistemi aracılığıyla adrenalin/ nöradrenalin salgılanması sonucunda sistemde "savaş ya da kaç" sinyali oluşturur. Sonuç olarak vücutta kardiyovasküler tonus artışı, yüksek kan basıncı, solunum ve enerji harcanması gibi durumlar oluşurken, beslenme, üreme, gelişme ve immünolojik yanıtlarda baskılanma gerçekleşir. Bu nedenle KHD strese yanıtta başlıca biyolojik göstergeden biridir (7). Kalbin otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmesi; stres, anksiyete, depresyon gibi durumlarda bozulmaktadır (8-10). KHD'nin düşmesi parasempatik aktivitenin düştüğünü, sempatik aktivitenin ise yükseldiğini göstermektedir (8, 11).

Kadınlarda görülen stresle ilişkili hastalıklar olan anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk benzeri durumların, menstrual problemler yaşayan kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (12). Yapılan bir çalışmada stresin menstrual semptomları artırabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada kadınlar yüksek ve düşük semptom yaşama durumuna göre iki gruba ayrılmış ve yüksek menstrual semptom yaşayan bireylerin kendilerini daha stresli hissettikleri gözlenmiştir (13). Ayrıca menstrual semptomlar yaşayan kadınlar, bir seri zihinsel stres testine maruz bırakıldıklarında, normal kadınlara göre daha fazla periferik direnç ve nörepinefrin yanıtı verdikleri bildirilmiştir (14). Yapılan bir çalışmada premenstrual semptom yaşayan kadınların otonom sinir sisteminde bazı düzensizlikler olduğu bildirilmiştir (15). Dolayısıyla, menstrual döngünün farklı aşamalarında otonom sinir sistemi aktivitesi değişebilmektedir. Literatürdeki bulgular incelendiğinde PMS yaşayan kadınların yaşadıkları durumun nedeni açıklanamamıştır. Menstrual semptomların stresle olan ilişkisini açıklayabilmek için uzun süreli stresli yansıtan (7, 16) KHD ölçümü yapılarak bu bireylerde kardiyovasküler değişikliklerin belirlenmesi konunun anlaşılabilmesi açısından önemli gözükmektedir.

Materyal ve Metod

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.05.2015 tarihinde Protokol #2015/45 ile izin alınmıştır. Çalışmaya katılan bireyler bilimsel farkındalığa sahip olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanlarından seçilmiştir. Katılımcıların menstrual (1-3 gün), ve premenstrual (24-27 gün) dönemlerde bir gün KHD ve kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Uygulanan protokolün şematik anlatımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Menstrual döngünün menstrual ve premenstrual dönemlerinde kalp hızı değişkenliği ve tansiyon ölçüm protokolü (KHD: Kalp hızı değişkenliği).

Tüm bireylere Premenstrual Sendrom tanı ölçeği (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) (17) uygulanmış ve bu kriterlere göre premenstrual sendrom yaşadığı saptanan (n=68) ve yaşları 18-30 arasındaki bayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar ile yüz yüze görüşme yapılarak menstrual döngülerinin uzunluğu, düzeni hakkındaki bilgiler kaydedilmiştir. Katılımcıların son üç aydaki döngü uzunlukları baz alınarak menstrual ve premenstrual dönemleri hesaplanarak her bireye kendi takvimi oluşturulmuştur. Her birey için menstrual döngü dönemlerinin tarihleri not alınmış ve ölçümler için bir gün öncesinde akşam cep telefonlarına hatırlatma mesajı gönderilerek randevu takibi sağlanmıştır. KHD analizlerinin yapılması için Neurosoft EKG cihazı ve Poly-spectrum yazılım programı kullanılmıştır (Şekil 2).



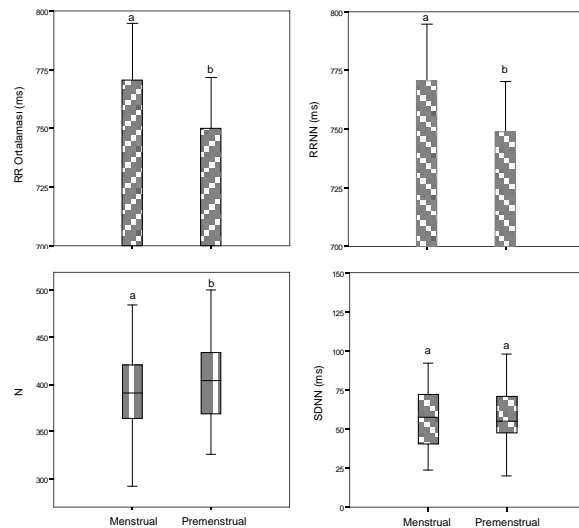
Şekil 2. Poly-Spectrum KHD analiz yazılım programı ile EKG çekiminin yapılması.

KHD ölçümü için bireylerin EKG cihazı ile 5 dakikalık kayıtları alınmıştır. Bu amaçla katılımcıların bir sedye üzerinde rahat bir şekilde uzanır pozisyonda olmaları

sağlanmıştır. Bireylere normal nefes alıp vermeleri, herhangi bir şekilde hareket etmeden ve konuşmadan uzanır pozisyonda kalmaları için bilgi verilmiştir. İki kol ve bacak derivasyonları takılmış ve 5 dakikalık EKG çekimleri yapılarak KHD analizleri yapılmıştır (18). Aynı gün bireylerin kan basıncı ölçümleri otomatik tansiyon ölçüm cihazı (Omron, Çin) ile yapılmıştır. İstatistiksel analiz için tüm verilere normal dağılım analizi yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlayan verilerin tekrarlı ölçümlerinde Paired t testi, normal dağılım varsayımı sağlamayan verilerin analizinde ise Friedman testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

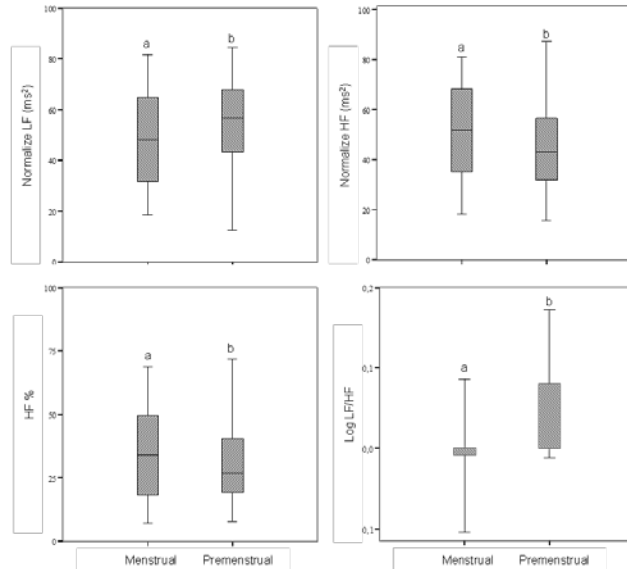
Denemeye katılan bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerinde yapılan EKG çekimi ile elde edilen KHD parametrelerine ve kan basıncı ölçülerek elde edilen sistolik ve diyastolik basınçlarına ait bulgulara Tablo 1'de yer verilmiştir. Buna göre kan basıncı parametreleri arasında bir farklılık saptanmamıştır. KHD analizi sonucunda menstrual ve premenstrual dönemler arasında N, RR, RRNN zaman bağımlı parametreleri arasında istatistiksel olarak farklılıklar olduğu saptanmıştır. Buna göre iki atım arasında geçen sürenin menstrual dönemde daha uzun olduğu ve QRS'ler arasındaki sürenin premenstrual döneme göre istatistiksel olarak uzadığı belirlenmiştir. SDNN parametresi bakımından iki dönem arasında bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 3. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Bu parametrelere ait farklılıklar Şekil 3'te sunulmuştur. Fazlar arasında frekans bağımlı parametrelerinden ise LF (normalize), HF (normalize), % HF, log LF/ HF arasında görülen istatistiksel farklılıklar Şekil 4'te sunulmuştur. Simpatik aktivitenin belirteçlerinden olan LF (normalize)'nin

premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, parasempatik aktivitenin belirteci olan HF (normalize) ve % HF'nin menstrual dönemde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte log LF/HF oranının menstrual dönemde istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Tartışma

Mevcut çalışmada, bireylerden premenstrual ve menstrual dönemlerde EKG çekimi yapılarak kalp hızı değişkenlikleri analiz edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre menstrual döneme kıyasla premenstrual dönemde sempatik aktiviteyi ifade eden LF daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca parasempatik aktiviteyi ifade eden RRNN, HF, %HF parametreleri menstrual dönemde daha yüksek bulunmuştur. Bu verilere göre premenstrual dönemde sempatik aktiviteyi yansıtan kalp hızı değişkenleri artmıştır. Menstrual dönemde ise premenstrual döneme göre sempatik aktivite azalmış görülmektedir. Bu konu ile ilgili literatürler incelendiğinde benzer bulguların elde edildiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada menstrual döngünün luteal fazı ile foliküler fazı KHD açısından değerlendirilmiş ve luteal fazda sempatik aktivitenin arttığı, menstrual fazda ise parasempatik aktivitenin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (19). Başka bir çalışmada menstrual döngünün dört farklı fazında KHD parametreleri (zaman, frekans) değerlendirilmiş, döngünün başından sonuna kadar geçen süre boyunca SDNN, TP ve LF parametrelerinin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma foliküler fazdan luteal faza doğru geçtikçe sempatik aktivitenin arttığını, parasempatik aktivitenin azaldığını göstermektedir. Başka bir çalışmada ise sempatik sinir

sistemi aktivitesinin premenstrual semptomlar yaşayan kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (20).

Tablo 1. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman- ve frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri ve kan basıncı bulguları.

	Menstrual Dönem			Premenstrual Dönem			P değerleri
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Zaman-bağımlı							
RR (min.), ms	676,0	315,0	878,0	672,0	315,0	796,0	> 0,05
RR (maks.), ms	1381,0	730,0	2062,0	1472,0	682,0	1928,0	> 0,05
RR (ort.), ms	823,0	618,0	1022,0	820,0	598,0	915,0	0,035
PNN50, %	39,4	0,20	68,3	35,0	0,0	62,3	0,221
SDNN, ms	72,0	24,0	134,0	71,0	20,0	131,0	0,807
RRNN, ms	823,0	618,0	1022,0	820,0	598,0	915,0	0,031
RMSSD, ms	68,0	16,0	158,0	67,0	7,0	131,0	0,778
Frekans-bağımlı							
LF, ms ²	1433,0	75,0	5270,0	2343,0	91,0	5669,0	> 0,05
HF, ms ²	1408,0	74,0	11505,0	1465,0	29,0	7214,0	> 0,05
LF, normalize	65,3	18,7	81,7	68,0	12,6	84,4	0,040
HF, normalize	68,4	18,3	81,3	61,3	15,6	87,4	0,040
% LF	39,3	13,5	58,0	43,4	8,3	56,9	0,129
% HF	49,4	7,1	69,0	41,4	7,9	71,6	0,040
LF / HF	1,8	0,23	4,4	2,1	0,1	5,3	0,066
Log LF / HF	-0,0089	-0,60	0,70	0,0804	-0,90	0,70	0,042
TP, ms ²	5246,0	500,0	26069,0	5382,0	374,0	26762,0	> 0,05
Kan Basıncı							
Sistolik (mmHg)	101,4	84,0	123,0	102,4	83,0	121,0	0,929
Diastolik (mmHg)	68,2	55,0	85,0	69,8	49,0	87,0	0,159

Başka bir çalışmada erkek luteal ve premenstrual dönemlerde kadınlara farklı duygusal mesajlar içeren resim kartlarının gösterilmesi durumunda kalp hızlarındaki farklılıklar kaydedilmiştir. Premenstrual dönemde kadınların parasempatik tonusunun azaldığı (HF'nin düştüğü) görülmüştür (21). Dolayısıyla çalışmamızda premenstrual dönemde sempatik aktivitenin daha yüksek görülmesi premenstrual semptomların artışının bir nedeni olarak görülmektedir. Bu bulgular çalışmamızda gördüğümüz KHD farklılıklarının nedeninin premenstrual stres ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Açıklamalar

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 115S949 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Etik onam: Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.05.2015 tarihinde Protokol #2015/45 ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. Sports medicine. 2003;33(12):889-919.
2. Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuro-immune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. Neuroimmunomodulation. 2010;17(3):205-8.
3. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. Cardiovascular research. 1996;32(2):208-16.
4. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of

- heart rate variability. *Circulation*. 1997;96(1):246-52.
5. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(3):H932-41.
6. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90(4):1826-31.
7. Michels N, Sioen I, Clays E, De Buyzere M, Ahrens W, Huybrechts I, et al. Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biological psychology*. 2013;94(2):433-40.
8. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American heart journal*. 2000;140(4 Suppl):77-83.
9. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *Journal of psychosomatic research*. 2000;48(4-5):493-500.
10. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Effects of nortriptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depression and anxiety*. 2000;11(3):126-30.
11. Malik M BJ, Camm A J, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17(3):354-81.
12. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *Journal of women's health*. 2005;14(4):316-23.
13. Lustyk MK, Widman L, Paschane A, Ecker E. Stress, quality of life and physical activity in women with varying degrees of premenstrual symptomatology. *Women & health*. 2004;39(3):35-44.
14. Girdler SS, Pedersen CA, Straneva PA, Leserman J, Stanwyck CL, Benjamin S, et al. Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry research*. 1998;81(2):163-78.
15. Matsumoto T, Ushiroyama T, Kimura T, Hayashi T, Moritani T. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *BioPsychoSocial medicine*. 2007;1:24.
16. Ha JH, Park S, Yoon D, Kim B. Short-term heart rate variability in older patients with newly diagnosed depression. *Psychiatry research*. 2015;226(2-3):484-8.
17. Cirillo PC, Passos RB, Bevilacqua MC, Lopez JR, Nardi AE. Bipolar disorder and Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder comorbidity: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):467-79.
18. Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, Lutgendorf S, Tsalkian E. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Applied nursing research : ANR*. 2006;19(2):95-101.
19. Brar TK, Singh KD, Kumar A. Effect of Different Phases of Menstrual Cycle on Heart Rate Variability (HRV). *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(10):CC01-4.
20. Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, et al. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2006;27(3):131-9.
21. Armbruster D, Grage T, Kirschbaum C, Strobel, A. Processing emotions: Effects of menstrual cycle phase and premenstrual symptoms on the startle reflex, facial EMG and heart rate. *Behavioural brain research*, 2018;351:178-7.