



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERDE
PREMENSTRUEL DİSFORİK BOZUKLUK YAYGINLIĞI,
ALLOPREGNENOLON-PROGESTERON-ÖSTROJEN SERUM
DÜZEYLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRELERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Aydan GALANDAROVA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nusret Soylu

İstanbul, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Aydan Galandarova

2020

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık sürecim boyunca eğitimim için destek, yönlendirme, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Coşkun, ayrıca kıymetli hocalarım Doç.Dr. Abdurrahman Cahid Örengül, Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya, Dr. Öğr. Üyesi Ali Karayağmurlu ve Uzm. Dr. Yaşar Tanır'a,

Tez sürecim boyunca bana yol gösteren, bu tez çalışmasının oluşturulması, tamamlanması ve değerlendirilmesinde çok büyük emeği olan, vizyonu ve rehberliği ile klinik gelişimime çok büyük katkı sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nusret Soylu'ya,

Asistanlığım süresince sevgi, anlayış ve desteklerini hep hissettiğim, iyi ve kötü çok şey paylaştığım dostlarım Dr. A. Tuğçe Varlı, Dr. Nurgül Bakman, Dr. Melodi Dinçel, Dr. Gökçe Sultan Tüzün, Dr. Berna Aygün, Dr. Fırat Öz ve adını sayamadığım asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimin veri toplama aşamasında yardımını esirgemeyen, güler yüzleri ve anlayışlarıyla veri toplama aşamasında destek sağlayan sevgili hemşiremiz Emine Cengez'e ve bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagoğlara, sekreter Sema Tınmaz ve Cannur Kuruca'ya; personelimizden Hikmet Yılmaz'a, Ferdi Eşki'ye, İbrahim Karakoç'a ve İbrahim Dolan'a,

Tezimin biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Pervin Vural'a ve tezimdaki örneklerin analizinin tüm aşamalarında görev alan Araş. Gör. A. Merve Baki'ye,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Tez için katkıda bulunmayı kabul eden tüm çocuklar ve ailelerine, klinikte geçirdiğim dört yıl boyunca kendilerinden çok fazla şey öğrendiğim tüm çocuk ve gençlere,

Bugüne gelmemdeki katkısı en büyük olan, en uzaktayken bile destek ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili babam Elçin İsgenderzade'ye ve annem Afet Bahışova'ya, ablam Ayşan Azizova'ya

Çocuklarla iletişim kurmayı ilk yaşatan ve öğreten kardeşim Ali'ye ve sabrı, koşulsuz sevmeyi öğreten oğlum Mikail'e,

Her aşamada sevgisi ve desteği ile yanımda olan sevgili eşim Ramin Galandarov'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Aydan Galandarova

İstanbul, 2020



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Tarihçe.....	8
2.2. Tanım.....	9
2.3. Klinik görünüm.....	10
2.4. Epidemiyoloji.....	10
2.5. Patofizyoloji.....	12
2.5.1. Genetik.....	13
2.5.2. Santral Sinir Sistemi Nörotransmitterleri.....	13
2.5.3. Gonadal Hormonlar ve Nörosteroidler	15
2.5.4. HPA Eksen Anormallikleri.....	16
2.5.5. Tiroid Fonksiyonlar.....	17
2.5.6. Prostaglandinler.....	18
2.5.7. Sıvı Retansiyon Teorisi.....	18
2.5.8. Vitamin-Mineral Eksiklikleri.....	18
2.5.9. Hipoglisemi.....	19
2.5.10. Psikososyal ve Sosyokültürel Faktörler.....	19
2.6. Risk Faktörleri	20
2.6.1. Yaş.....	20
2.6.2. Medeni durum	20
2.6.3. Gebelik.....	20
2.6.4. Sosyoekonomik durum	20
2.6.5. Stres.....	20
2.6.6. Menstrüasyon ile ilişkili faktörler	20

2.7. Tanı	21
2.8. Ayırıcı tanı	24
2.9. Tedavi	24
2.9.1. Nonfarmakolojik tedavi.....	24
2.9.2. Farmakolojik tedavi.....	25
2.9.3. Diğer tedavi seçenekleri	26
3.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU.....	27
3.1. Tanım ve Tarihçe	27
3.2 Epidemiyoloji.....	29
3.3 Klinik Özellikler	30
3.4 Etiyoloji.....	31
3.4.1 Genetik etmenler	32
3.4.2 Nöroanatomik Etmenler.....	32
3.4.3 Prenatal/Natal ve Postnatal Etmenler.....	33
3.4.4 Nörokimyasal Etmenler.....	34
3.4.5 Nörofizyolojik Etmenler	35
3.4.6 Epigenetik Etmenler.....	35
3.4.7 İmmünolojik Etmenler	35
3.5 Otizm Ve Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar.....	36
3.6. Otizm Ve Menstrual siklus.....	37
4. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	38
4.1. ÖRNEKLEM.....	38
4.2. YÖNTEM.....	39
4.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	39
4.3.1 Sosyodemografik Veri Formu.....	39
4.3.2 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS)	39
4.3.3. Menstruel Siklus Değerlendirme Formu.....	40
4.3.4. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi.....	40
4.3.5. Adet Öncesi Değerlendirme Formu (AÖDF).....	41
4.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	41
4.4.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması.....	41
4.4.2. Serum Allopregnenolon, Progesteron ve Östrojen Düzeylerinin Ölçümü.....	42

4.4.3. Sandviç ELISA yönteminin prensibi.....	42
4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
5. BULGULAR.....	44
5.1 Olguların sosyodemografik özellikleri.....	44
5.2. Ailelerin sosyodemografik özellikleri.....	45
5.3. Olguların klinik özellikleri.....	46
5.4. Sosyodemografik değişkenler ve klinik özellikler-iki grup karşılaştırması..	48
5.5. Biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	52
5.6. PMDB olan ve PMDB olmayan olguların Ölçek Puanları Karşılaştırılması..	52
5.7. PMDB olan olguların foliküler ve luteal faz SDKL Ölçek Puanları Karşılaştırılması.....	53
5.8. PMDB olmayan olguların foliküler ve luteal faz SDKL Ölçek Puanları Karşılaştırılması.....	54
5.9. Biyokimyasal Veriler ile Ölçek puanları Arası Korelasyon.....	55
6. TARTIŞMA.....	57
6.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR.....	57
6.2. KLİNİK ÖZELLİKLERE İLİŞKİN BULGULAR	57
6.2.1. PMDB sıklığı.....	58
6.3. BİYOKİMYASAL VERİLER	59
7. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLARI.....	62
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
9. KAYNAKLAR.....	65
10. EKLER.....	82
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	82
Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	83
Ek-3: Sosyodemografik Veri Formu.....	85
Ek-4:Premenstrüel Disforik Bozukluk	87
Ek-5: Çocukluk Otizmi Puanlama Ölçeği	89
Ek-6: Adet Öncesi Değerlendirme Formu.....	94
Ek-7: Sorun Davranış Kontrol Listesi.....	99
11. ÖZGEÇMİŞ.....	101

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

AAB	: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
AÖDF	: Adet Öncesi Değerlendirme Formu
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
ÇODÖ	: Çocukluk Otizm Değerlendirme Ölçeği
DB	: Davranım Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FDA	: Food and Drug Administration
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MDB	: Major Depresif Bozukluk
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖF	: Özgül Fobi
ÖÖB	: Özgül Öğrenme Bozukluğu
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
PB	: Panik Bozukluk
PMEF:	: Pre-Menstrual Evaluation Form
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSGİ	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TKD	: Tekrarlayıcı ve Kısıtlı Davranışlar
TORDIA	: The Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
WISC-R	: Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YDDB	: Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
ZY	: Zihinsel Yetersizlik

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sayısal Sosyodemografik Verileri

Tablo 2: Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 3: Ailelerin Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 4: Psikiyatrik komorbidite dağılımı

Tablo 5: Psikiyatrik ilaç kullanımı dağılımı

Tablo 6: Adet ile ilgili veriler

Tablo 7: Sosyodemografik Değişkenler-iki grup karşılaştırma

Tablo 8: Klinik özellikler-iki grup karşılaştırma

Tablo 9: Kronik tıbbi hastalık ve ilaç kullanımı iki grup karşılaştırma

Tablo 10: Komorbid psikiyatrik hastalık iki grup karşılaştırma

Tablo 11: Psikiyatrik ilaç kullanımı iki grup karşılaştırma

Tablo 12: Adet ile ilgili iki grup karşılaştırma

Tablo 13: PMDB olan ve olmayan grupta hormon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14: PMDB olan ve olmayan grupta ölçek puan karşılaştırılması

Tablo 15: PMDB olan olguların foliküler ve luteal faz SDKL Ölçek Puanları
Karşılaştırılması

Tablo 16: PMDB olmayan olguların foliküler ve luteal faz SDKL Ölçek Puanları
Karşılaştırılması

Tablo 17: PMDB grubunda serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone
düzeyleri ile luteal faz ölçek puanları arasındaki korelasyonlar

ŞEKİLLER LİSTESİ**Sayfa No:****Şekil 1.** Sandviç ELISA yöntemi..... 42

ÖZET

Amaç: Premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) menstrual siklusun luteal fazı boyunca süren ve mensturasyonun başlamasıyla son bulan, somatik, bilişsel, duygusal ve davranışsal belirtilerle karakterize yaygın siklik bir bozukluktur. PMDB patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ovulasyon sonrası korpus luteum tarafından üretilen dolaşımdaki gonadal steroid hormonlar, özellikle allopregnenolone ile zamansal ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızın temel amacı, Otizm Spektrum Bozukluğu olan ergenlerde Premenstrüel Disforik Bozukluğun yaygınlığını ve estradiol, progesteron, pregnenalone, allopregnenolon serum düzeylerinin araştırılmasıdır. Bu araştırma sonucunda elde edilecek veri ve bulgular, OSB ve PMDB etiyopatogenezinin aydınlatılması konusunda yol gösterici olacaktır. Ayrıca ailelerin, hekimlerin OSB'li bireylerde PMDB ile ilgili belirtilerin farkındalığını arttırarak uygun müdahalelerin yapılmasına vesile olacaktır.

Gereç ve yöntemler: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, dışlama ve dahil etme kriterlerini sağlayan, 12-18 yaş arası 35 otizmlili kız ergen çalışmaya alındı. DSM V'e dayalı psikiyatrik değerlendirmenin ardından, ebeveynler tarafından Sosyodemografik veri formu, Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği dolduruldu. Ayrıca yine ebeveynler tarafından luteal ve foliküler fazda olmak üzere iki kere Sorun davranışlar kontrol listesi ve Adet Öncesi Değerlendirme Formu dolduruldu. Örneklemden yaklaşık 5-8 ml venöz kan alındı. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek allopregnanolon, estradiol, progesteron ve pregnenolone düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda OSB tanısı olan olguların %60'ı DSM V'e dayalı psikiyatrik değerlendirmede PMDB tanısı almıştır. PMDB grubunda OSB şiddeti ($p=0.022$), özbakım becerilerinde gerilik ($p=0.022$) ve zihinsel yetersizlik varlığı ($p=0.039$) PMDB olmayan gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yine PMDB grubunda daha belirgin olmak üzere SDKL ile belirlenen problem davranışlarda luteal fazda foliküler faza oranla artış gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri incelendiğinde PMDB olan grupta PMDB olmayan gruba göre estradiol anlamlı düzeyde yüksek ($z=-2.088$, $p=0.037$), progesterone ve allopregnenalone düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($z=-2.458$, $p=0.013$; $z=-2.610$, $p=0.008$, sırasıyla) olduğu belirlenmiştir. Serum pregnenolone düzeyleri açısından ise PMDB olan grup ile PMDB olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($z=-1.785$, $p=0,077$).

Sonuçlar: OSB'li çocuklarda PMDB sıklığı %60 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Adet döngüsünün luteal fazında problem davranışlarında artış olması çalışmamızın önemli bulgularındandır. Yine otizmli bireylerde PMDB ile ilişkili olabilecek gonadal stereroid hormonları ile ilişkili sonuçlarımız, bu bireylerde PMDB etyolojine dönük önemli veriler sağlayabileceğini düşünmekteyiz. İleri çalışmalarda bu bireylerin ve ailelerinin yaşam kalitesini oldukça bozan bu problemlere dönük psikososyal, psikoterapötik ve psikofarmakolojik yaklaşımların etkinliğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: OSB, PMDB, ergen, allopregnanolon, estradiol, progesteron ve pregnenolone



ABSTRACT

Objective: Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a common cyclic disorder characterized by somatic, cognitive, emotional and behavioral symptoms that lasts throughout the luteal phase of the menstrual cycle and ends with the onset of menstruation. The pathophysiology of PMDD is not yet fully understood, but a relationship has been found with circulating gonadal steroid hormones, especially allopregnenolone, produced by the corpus luteum after ovulation. The main purpose of our study is to investigate the prevalence of Premenstrual Dysphoric Disorder and serum levels of estradiol, progesterone, pregnenolone, allopregnenolone in adolescents with Autism Spectrum Disorder. The data and findings to be obtained as a result of this research will be a guide in elucidating the etiopathogenesis of ASD and PMDD. In addition, it will be instrumental in making appropriate interventions by increasing the awareness of the symptoms related to PMDD in individuals with ASD.

Material and methods: 35 female adolescents with autism between the ages of 12-18 who applied to the outpatient clinic of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry and met the exclusion and inclusion criteria were included in the study. After the psychiatric evaluation based on DSM V, the Socio-demographic data form and the Childhood Autism Rating Scale were filled by the parents. In addition, the Aberrant Behavior Checklist (ABC) and Premenstrual Assessment Form were filled by the parents twice, in luteal and follicular phases. Approximately 5-8 ml of venous blood was taken from the sample. Serum samples were evaluated by ELISA method and allopregnanolone, estradiol, progesterone and pregnenolone levels were determined.

Results: 60% of the cases diagnosed with ASD in our study were diagnosed with PMDD in psychiatric evaluation based on DSM V. The severity of ASD ($p = 0.022$), retardation in self-care skills ($p = 0.022$) and the presence of mental disability ($p = 0.039$) were found to be higher in the PMDD group compared to the non-PMDD group. Again, it was found that problem behaviors determined by ABC increased in the luteal phase compared to the follicular phase, especially in the PMDD group ($p < 0.05$). When serum estradiol, progesterone, pregnenolone and allopregnenolone levels were examined, estradiol was significantly higher ($z = -2.088$, $p = 0.037$), and progesterone and allopregnenolone levels were significantly lower in the PMDD group compared to the non-PMDD group ($z = -2.458$, $p = 0.013$. $z = -2.610$, $p = 0.008$, respectively). In terms of serum pregnenolone levels, no significant difference was found between the group with PMDD and the group without PMDD ($z = -1.785$, $p = 0.077$).

Conclusions: The prevalence of PMDD in children with ASD was detected as high as 60%. An increase in problem behaviors in the luteal phase of the menstrual cycle is one of the important findings of our study. We think that our results related to gonadal steroid hormones that may be associated with PMDD in individuals with autism may provide important data regarding the etiology of PMDD in these individuals. Further studies are needed to examine the effectiveness of psychosocial, psychotherapeutic and psychopharmacological approaches to these problems, which greatly impair the quality of life of these individuals and their families.

KEY WORDS: ASD, PMDD, adolescent, allopregnanolone, estradiol, progesterone and pregnenolone



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) menstrual siklusun luteal fazı boyunca süren ve mensturasyonun başlamasıyla son bulan, somatik, bilişsel, duygusal ve davranışsal belirtilerle karakterize yaygın sıklık bir bozukluktur. Premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) yaygın olarak premenstrüel sendromun (PMS) daha şiddetli bir formu olarak tanımlanır.

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (DSM-5) beşinci baskısına göre PMDB premenopozal kadınların % 2 ila 5'ini etkilemektedir¹. PMDB belirtileri arasında duygulanımda belirgin değişkenlik, sinirlilik, veya kişilerarası ilişkilerde çatışmalarda artma, çökkünlük, umutsuzluk duyguları veya değersizlik düşüncelerine sahip olma, bunalma, olağan etkinliklere karşı ilgide azalma, öznel olarak dikkati yoğunlaştırmakta güçlük, uyuşuk hal, kolay yorulma ya da belirgin enerji yitimi, iştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme isteği ve belli başlı gıdaları yeme isteği, aşırı uyuma ya da uykusuz kalma, kontrolünü kaybetme ya da bunalmışlık hali, memelerde gerginlik veya şişkinlik, kas-eklem ağrısı, şişkinlik duygusu, kilo alımı (2-3 kiloya kadar) vardır. Adet döngülerinin büyük bir çoğunluğunda, belirtiler adetten önceki son hafta olur ve adet başlamasından sonraki birkaç gün içinde iyileşmeye başlar ve şikayetler sonlanır². PMDB patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ovulasyon sonrası korpus luteum tarafından üretilen dolaşımdaki ovaryan steroidleri, özellikle progesteron ile zamansal ilişki bulunmuştur³. Bir çok çalışmada genetik yatkınlık, progesteron ve allopregnanolon düzeylerindeki düşüklük, östrojenin yüksek veya düşük düzeyleri, östrojen-progesteron oranlarında değişiklikler, aldosteron, reninangiotensin ve adrenal bez aktivitesindeki artışlar, endojen endorfinlerin düşüklüğü, merkezi katekolamin değişiklikleri PMDB etiyojisinde ilişkili gösterilmiştir^{4,5}. Allopregnanolon progesteronun bir metabolitidir. Diğer nöroaktif steroidlerle ortak olarak, klasik hücre içi steroid reseptörleri ile etkileşime girebilir ve membran reseptörlerine bağlanabilir, bu nedenle hem genomik hem de genomik olmayan mekanizmalar yoluyla hareket edebilir. Allopregnanolon, G-aminobutirik asit (GABA)-A reseptörleri ile etkileşimde bulunarak nöronların uyarılabilirliğini etkiler ve bu durumun ruh halini, davranışı, strese yanıtı ve bilişsel işlevleri nasıl etkilediğini açıklayabilir.⁶ Genel olarak, fiziksel ve bilişsel engelleri olan bireylerin adet öncesi ve adet dönemlerinde yaşadıkları zorluk ve sıkıntılar çok az araştırılmıştır.^{7,8} Bugüne kadar, çok az çalışmada Otizm Spektrum Bozukluğu olan kadınlar arasında adet döngüsünün başlangıcını, prevelansını ve adet döngüsünün semptomlarını ele almıştır. Atipik başlangıca ek olarak, bu çalışmalar dismenore, düzensiz adet döngüsü, menoraji, hirsutizm, PMS veya PMDB dahil

olmak üzere adet döngüsüyle ilişkili artmış semptomlar bu bireylerde işlevsellikteki bozulmayı açıklar⁹. Agresif davranış veya kendine zarar verme davranışı gibi bazı semptomların epizodik doğası nedeniyle, adet öncesi dönemde şiddetlenen semptomlar günlük davranış olarak kabul edilebileceği için gözden kaçabilir.¹⁰

Normal gelişim gösteren kadınlarda PMDB'nin etiyopatogenezine ve klinik seyrine dair yapılmış çalışmalar olmasına karşın OSB'li bireylerde PMDB'nin rolüne dair araştırmalar yeterli değildir. Hamilton ve ark. Asperger sendromu olanlarda, otizmlili veya YGB olanlardan daha fazla dismenore semptomu olmakla beraber, olguların % 33'ünde her adet öncesi artan saldırganlık, % 33 otistik davranışlarda kötüleşme, % 23 artmış tekrarlayan hareketler dahil olmak üzere adet öncesi dönemde artan semptomlar bildirmiştir²¹⁰.

Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın temel amacı Otizm Spektrum Bozukluğu olan ergenlerde Premenstruel Disforik Bozukluğun yaygınlığını, OSB semptomları ve sorun davranışlar üzerini etkisini, estradiol, progesteron, pregnenalone, allopregnenolon serum düzeyleri ile PMDB'nin klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Hipotez

PMDB tanısı almış normal gelişim gösteren kızlarda luteal fazda serum estradiol düzeyleri anlamlı yüksek, serum progesteron, pregnenalone, allopregnenolon düşük bulunarak PMDB'nin etiyopatogenezinin aydınlatılmasında yardımcı olmuşlardır. Daha önce literatürde OSB'li kadınlarda PMDB etiyopatogenezini araştıran çalışmalara raslanmamıştır. Çalışmada estradiol, progesteron, pregnenalone, allopregnenolon serum düzeylerini PMDB olan ve PMDB olmayan grup arasında farklılık göstermesini beklemekteyiz.

Çalışma diğer hipotezimiz; OSB'li çocuklarda premenstrual dönemde irritabilite, hareketlilik, self-mutilatif davranışlarda artış; otizmin çekirdek belirtilerinde kalitatif ve kantitatif değişiklik, ayrıca bedensel, duygusal, davranışsal semptomlarda artış beklemekteyiz. OSB şiddeti arttıkça, yaş küçüldükçe ve zihinsel yetersizlik derinleştikçe bu bulguların artabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmanın önemi

Normal gelişim gösteren kadınlarda steroid hormonlarının PMDB'nin etiyopatogenezindeki rolüne dair ortak görüşler mevcut olmakla birlikte halen Otizm Spektrum Bozukluğu olan kadınlarda Premenstruel Disforik Bozukluğun yaygınlığı ve

estradiol, progesteron, pregnenalone, allopregnenolon serum düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Bu araştırma sonucunda elde edilecek veri ve bulgular, OSB ve PMDB etiyopatogenezinin aydınlatılması konusunda yol gösterici olacaktır. Ayrıca premenstrual dönemde artan duygusal, davranışsal ve bedensel belirtileri göz önünde bulundurarak yaşam boyunca bu özel popülasyondaki kadınların sağlık sorunlarına daha fazla dikkat edilmesi açısından büyük öneme sahiptir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

PMS'ye dair çalışmalar çok uzun yıllardan beri çelişkilerle dolu olarak görülmektedir. Bununla birlikte etiyolojiyi anlama ve tedaviyi geliştirme konusunda son yıllarda ilerleme olmuştur. Premenstruel hastalıkları tanımlama yolunda en kolay ve en yaygın yol literatürde kullanılan terminolojisiindeki tarihsel değişimlere dayanarak dört döneme ayırarak incelemektir¹¹.

Bu dönemler:

- Hipokratın 'endişelerinden', 'premenstruel gerginliğe' (PMT) kadar olan dönem: Bu periyotta semptomların tarifi, tanımlanması ilk defa anlaşılmış ve problemin farkına varılmıştır.

- PMT'den PMS'ye: Bu dönemde siklik ovaryan hormonlar ve semptomlar arasındaki ilişki tanımlanmıştır.

- PMS ile Amerika Psikiyatri Birliği'nin PMDB'yi tanımlaması arasındaki dönem: Bu dönemde bilimsel uğraşların önemli bir kısmı premenstruel hastalıkların tanımlanması ve sayısının belirlenmesi üzerine yaygınlaşmıştır. Yine bu dönemde progesteron eksikliği teorisi araştırılmış ve reddedilmiştir.

- PMDB'den günümüze: Bu dönemde ovulatuvar progesteronun normal seviyelerine kadınların duyarlı olduğu anlaşılmış ve bunun muhtemel bir nöroendokrin açıklamayı gösterebileceği kabul edilerek psikoterapik ilaçlarla (özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs) tedavi edilebileceği gösterilmiştir.

Hipokrat'ın çalışmalarında "Histeri" terimi, siklik menstruel disfonksiyonu tanımlamak için kullanılmaktaydı ve bu soruna uterusun, vücut içinde dolaşp bir yere yerleşmesinin neden olduğu düşünülmekteydi¹². Hipokrat'tan sonra literatürdeki tanımına kadar premenstruel semptomlara ait tanımlamalar yapılmıştır. Halbreich şiddetli PMS'ye ait üç önemli tanımdan bahsetmiştir¹³. Bunlardan birincisi 11.yüzyılda yaşayan İtalyan akademisyen Trotulo of Salerno'nun PMS'si olan kadınlardan: aynı nedenden dolayı ızdırap çeken, kanaması olduğunda rahatlayan kadınlar olarak söz etmesidir¹³. İkincisi 16.yüzyılda yaşayan Giovanni da Padua'nın menstruasyon ile depresyon arasındaki ilişkiyi tanımlamasıdır. Üçüncüsü ise İngiliz hekim James Cowles Prichard tarafından yapılan kadınların bazılarında adet dönemlerinde sinirsel uyarılarda artış olduğu, düşünce eğilimlerinin değiştiği, tutarsız, kاپrisli ruh hali, duygularda aşırılık, kavgaya meyil ve melankoliden söz edilen tanımdır¹³. 1931 yılında Amerikalı bir jinekolog olan R.T.Frank, Academy of Medicine'de, menstrüasyondan 7-10 gün önce görülen şiddetli gerginlik, kilo artışı, baş ağrısı ve ödem ile

karakterli tabloyu “Premenstruel Gerginlik” olarak tanımlamıştır. Frank, sorunun kadın sex hormonlarının yetersiz salgılanmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteydi^{12,14-16}. Yine 1930’larda S. Leon Israel, ilk olarak sendromun, progesteron yetersizliği ve rölatif hiperöstrojenizme bağlı luteinizasyon bozukluğundan kaynaklandığını ileri sürmüştür¹¹. “Premenstruel Sendrom” terimi ise ilk kez 1953’de Dalton tarafından 84 vakalı bir raporda kullanılmış ve belirtilerin premenstrüel dönemde ortaya çıkıp postmenstrüel olarak kaybolması ve her döngüde tekrarlamasının tanı için gerekli olduğunu belirtmişlerdir¹³. 1970’lerde ABD ve Avrupa’da PMS, hastalık sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir. 1987’de DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)’nin üçüncü baskısında tanı kategorisine dahil edilmiştir. Çok eski dönemlerden itibaren bilinse de, son 50 yılda bir sendrom olarak kabul edilip tedavisi üzerinde çalışmalara başlanmıştır. PMS patogenezi, semptomları ve tarifi üzerinde çeşitli fikirler mevcuttur.

2.2. Tanım

Premenstrüel sendrom (PMS) veya daha şiddetli formu olan premenstrüel disforik bozukluk (PMDB), menstrüel siklusun ikinci yarısında, emosyonel ve fiziksel semptomlarla kendini gösteren kronik, siklik bir bozukluktur. PMS kadınların %30-80’ini etkilemektedir¹⁷. Ovulatuvar fonksiyonlu kadınların çoğunda, menstrüel siklusun luteal fazında, normalde o kişide bulunmayan çeşitli semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar arasında, memelerde hassasiyet, abdominal şişkinlik ve yeme alışkanlıklarında değişiklik sayılabilir. Bu semptomlar kişinin normal yaşamını etkilemezse “premenstrüel molimina” adını almaktadır¹⁸. Bu semptomlar kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkiler ve tıbbi yardım gerektirecek şiddette olursa patolojik kabul edilmekte ve premenstrüel sendrom olarak adlandırılmaktadır¹⁹. Ağır PMS DSM-III-R (1987)’de geç luteal faz disforik bozukluğu, DSM-IV-TR (2000)’de ise premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) olarak adlandırılmıştır.

PMDB siklik ovaryan aktivite ile ilgili olduğu için prepubertal, postmenapozal ve gebelik döneminde görülmez. Kişide menstrüel siklusla ilgili organik bir patoloji olmamalıdır, ancak menstruasyon olması şart değildir. Overleri korunmuş histerektomi yapılmış kadınlara da PMDB tanısı konulabilir ancak ovulasyonun olması gereklidir. Ovulasyonun gerçekleşmediği sikluslarda görülmediğinden overektomi yapılmış kadınlara PMDB tanısı konulamaz. Kişide menstrüasyon başlaması ile semptomlar kaybolmalıdır ve folliküler fazda en az yedi gün tamamen asemptomatik olmalıdır. Semptomlar kişinin yaşam ve iş kalitesini etkileyecek düzeyde olmalı ve semptomlar en az iki menstrüel siklus boyunca görülmelidir²⁰.

2.3. Klinik görünüm

PMDB’ de görülen en önemli semptomlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1-Kognitif Semptomlar: konsantrasyon bozukluğu, kararsızlık, unutkanlık
- 2-Affektif Semptomlar: üzüntü, huzursuzluk, gerginlik, anksiyete, kızgınlık, öfke, iritabilite, ajitasyon, depresyon, labil ruh hali
- 3-Ağrı: baş ağrısı, memelerde hassasiyet, kas ve eklem ağrıları
- 4-Nörovejetatif semptomlar: insomnia, hipersomnia, iştah değişiklikleri, halsizlik, letarji, libido değişiklikleri
- 5-Davranışsal semptomlar: motivasyon azalması, toplumdan ve iş ortamından kaçma, iş verimliliğinde düşme
- 6-Otonomik semptomlar: bulantı, konstipasyon veya diyare, çarpıntı, terleme, sıcak basmaları
- 7- Santral sinir sistemi semptomları: baş dönmesi, parestezi, tremor
- 9- Metabolik: abdominal şişkinlik, ağırlık artışı, ekstremitte ödemi, oligüri
- 10- Dermatolojik: akne, cilt ve saçlarda yağlanma, saçların kurumması, hirsutizm.

Bu semptomlardan başka PMDB ile ilgili 100’den fazla semptom tanımlanmıştır²¹. PMDB’de önde gelen psikolojik semptomlar depresyon, iritabilite ve halsizliktir²². Kadınların yaklaşık %40’ında siklusla ilgili belirgin problemler tespit edilmiştir²³. PMDB’li kadınların %75’inde labil ruh hali görülürken, üçte ikisinde luteal faz boyunca ağlama krizleri, %50’inde konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlık bildirilmiştir. Daha sık rastlanan fiziksel semptomlar ise abdominal şişkinlik, baş ağrısı ve memelerde hassasiyettir. PMDB’li kadınların %48’inde luteal fazda gastrointestinal sistem değişiklikleri, %18’inde vazomotor flushing, %13’ünde ise kalp çarpıntıları gözlenmektedir²⁴.

2.4. Epidemiyoloji

PMS prevalansını saptamak tanısız zorluklar nedeni ile güçtür ve sıklığını araştırmak için değişik yöntemler ile yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda farklı oranlar verilmektedir²⁵. PMDB yaygınlığı %2-%10 aralığında bildirilmektedir²³. Bununla beraber birçok kadın bu menstrüel döneme özgü yakınmaları, kadınlığın doğal sonucu, katlanılması gereken bir durum olarak düşündüğünden PMDB’nin gerçek sıklığının saptamak zordur. Çeşitli geleneksel, kültürel nedenlerle kadınlığa, cinselliğe özgü durumların konuşulmaması,

kültürler arası farklılıklar bu durumun bir yakınma olarak gündeme gelmesini ve tıbbi, bilimsel olarak değerlendirilip tedavi edilmesini güçleştirmektedir, o nedenle farklı toplumlardaki yaygınlığına ilişkin sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Özellikle kabul edilmiş bir tanımın olmaması, semptomların çok çeşitli olması, epidemiyolojik çalışmaların kısıtlı sayıda örneklerle yürütülmesi, Avrupa ve Asya'daki ülkelerde yürütülen çalışmaların yetersiz olması, PMS'yi değerlendirmek için farklı ölçeklerin bulunması, prevelansın incelenmesi ve tedavilerin etkin olmasını güçleştirmektedir^{26,27}. PMS'nin ilk sistematik derlemesi ve meta analizi olarak yapılan 17 makalenin değerlendirildiği çalışmada PMS %98 oranıyla en yüksek İran'da bulunurken, %12 oranıyla en düşük Fransa'da olduğu tespit edilmiştir. Dünya çapında ise PMS prevelansı %47.8 olarak bulunmuştur²⁶. PMS eğitim seviyesi düşük, fazla kilolu ve egzersiz yapmayan kadınlarda daha yaygın görülürken, hormonal kontrasepsiyon kullananlarda daha düşük görülmüştür. Şiddetli PMS prevelansı %3-24 arasında değişirken, PMDB ya da şiddetli PMS insidansı ise %5-8 olarak bildirilmektedir²⁸. Genel olarak yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde; kadın popülasyonunun %70-%90'ının yaşamlarının belirli dönemlerinde premenstrual yakınmalarının olduğu, %20-%40'ında semptomların fiziki ve zihinsel kapasiteyi etkileyecek şiddette olduğu, %5-%10'unda ise semptomların çok şiddetli düzeyde yaşandığı görülmektedir^{20,29}. Asya ülkelerinde PMS görülme sıklığı %60-80 arasında değişirken, Çin'de %76, Türkiye'de %66.6, Malezya'da %63.1 olduğu bildirilmiştir³⁰. Yapılmış başka prevelans çalışmasında ise PMS oranının premenapoz dönemindeki kadınlarda % 20-32, üreme çağındaki kadınlarda ise %30-40 olduğu belirlenmiştir³¹. Amerika'da adolesan kızlarda yapılan bir çalışmada ise PMS prevelansı %70-90, üreme çağındaki kadınlarda ise %30-40 olarak bildirilmiştir^{31,32}. Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda PMS yaygınlığının 15-49 yaş grubunda %5 ile %79 arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir³³. Erzurum'da 379 kadının katıldığı bir çalışmada orta-şiddetli derecede premenstruel belirti yaşayan kadınların oranının %79 olduğu ve bu PMS belirtilerinden en sık görülenlerin sinirlilik, ağrı, uyku değişimleri ve yorgunluk olduğu saptanmıştır³⁴. Manisa'da 541 kadınla yapılan prevelans çalışmasında ise şiddetli PMS prevelansı %6.1, hafif ve orta düzeydeki PMS prevelansı %40.3 olarak bulunmuştur. Manisa'da yapılan bu çalışmada da en sık tespit edilen belirtiler arasında %72 oranla sinirli ya da huzursuz hissetme, %67.3'le sıkıntılı hissetme, %66.6 ile karında rahatsızlık, dolgunluk ya da ağrı hissetme, %66.6 çabuk yorulma ya da enerji azlığı, %65.5 ile de bacaklarda yorgunluk hissetme olduğu görülmüştür³³. Pınar ve Öncel'in 2011'de Antalya'da 600 kadınla yaptığı çalışmada kadınların %53.5' inde hafif semptomlar, %11.8' inde ise şiddetli PMS semptomu yaşadıkları

saptanmıştır. Kadınların en çok rahatsız olduğu belirtiler ise yorgunluk, atipik depresyon özellikleri, bunaltı, kızgınlık, düşmanlık, sosyal işlevde bozulma olmuştur³⁵.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre premenstrüel disforik bozukluk ve yaşam boyu major depresyon tanısı arasında bir ilişki olduğu ve PMDB'nin major depresyon riskini artırdığı bulunmuştur^{23,36}. PMDB'lilerin yarısından fazlasında yaşam boyu anksiyete ve duygudurum bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir²⁹. Yine premenstrüel dönemde obsesif kompulsif bozukluk, alkol bağımlılığı, şizofreni, bipolar bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklarda alevlenme olduğu, intihar riskinin arttığı bildirilmektedir. Bundan başka epilepsi, migren, çeşitli otoimmün hastalıklar, astım, fibromiyalji, multiple skleroz gibi rahatsızlıklar da premenstrüel dönemde alevlenme gösterebilmektedir^{23,36,37}.

2.5. Patofizyoloji

PMDB ile ilgili çalışmalar da birçok mekanizma üzerinde durulmasına rağmen halen, patofizyolojisine ışık tutabilecek tek bir etiyolojik faktör bulunamamıştır.

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen faktörler şu şekilde özetlenebilir:

1-Genetik

2-Nörotansmitter işlevlerinde bozukluk

- a- Serotonin işlev bozukluğu**
- b- Endojen opiat peptidlerde azalma**
- c- GABA (Gama amino butirik asit) işlevinde yetersizlik**
- d- Noradrenerjik sistem aktivitesinde düzensizlik**
- e- Prolaktin (PRL) işlevinde düzensizlik**

3- Gonadal hormonlar ve nörosteroidlerde işlev bozukluğu

4- Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinde anormallik

5- Tiroid fonksiyonlarında bozukluk

6- Prostaglandin metabolizmasındaki dengesizlik

7- Sıvı retansiyonu

8- Vitamin ve mineral eksiklikleri: Pridoksin (vitamin B6), kalsiyum, magnezyum ve çinko eksikliği

9- Hipoglisemi

10- Psikososyal ve sosyokültürel faktörler

2.5.1. Genetik

PMDB’de genetik faktörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Annesinde PMDB olan kadınlarda %70 oranında PMDB geliştiği bildirilmiştir. Bu oran annesinde PMDB olmayanlarda %37’dir. Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı %93, dizogotik ikizlerde %44, kardeşlerde %31 olarak bildirilmiştir³⁸.

2.5.2. Santral Sinir Sistemi Nörotransmitterleri

PMDB’nin patofizyolojisinde serotonerjik sistem, opioid sistemi, GABA’erjik sistem, noradrenerjik sistem gibi santral sinir sistemi nörotransmitterleri ve PRL yer almaktadır^{23,38}.

A- Serotonin

Serotonerjik sistem emosyonel durum ve davranışta önemli modülatörlerden biridir. Ayrıca uyku, iştah ve yeme davranışı, gastrointestinal motilite, cinsellik, duygudurum, dürtü kontrolü gibi birçok durumda da düzenleyici bir role sahiptir³⁹. Serotonerjik işlevdeki bozulma anksiyete bozuklukları, depresyon, dürtü kontrol bozukluğu, intihar davranışı ve yeme bozuklukları ile ilişkilidir⁴⁰. PMDB patogeneziye yönelik yapılan son dönem çalışmaların büyük bir kısmı serotonerjik sistem üzerinde durmaktadır⁴¹. PMDB’nin karakteristik semptom ve seyrinin çoğunda serotoninin rolü olduğu düşünülmektedir^{1,38}. PMDB’deki azalmış dürtü kontrolü, depresif duygudurum, irritabilite ve artmış karbonhidrat isteğinin beyinde azalmış serotonin nörotransmisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^{23,41,42}. Ancak serotonerjik sistemin PMDB’de tam olarak nasıl bir rol oynadığı henüz ortaya konamamıştır^{43,44}. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler PMDB’de serotonerjik sistemin nedensel olmaktan daha çok düzenleyici bir rol oynadığı yönündedir. PMDB’deki serotonerjik işlev bozukluğunun luteal fazla sınırlı olduğu, folliküler fazda bulunmadığı bunun da semptomatoloji ile uyumlu olduğu düşünülmektedir⁴⁵. Yapılan çalışmalarda PMDB tanısı almış kadınlar ile kontrol grubu arasında periferik serotonin ölçümleri açısından farklılık bildirilmiştir⁴⁶.

B- Opioid Sistemi

Endorfinler biyojenik amin üretimini inhibe ederek, ruh hali, iştah ve susama gibi durumları değiştirebilirler. Endojen opioidler, arcuat nükleustaki GnRH salınımından sorumlu nöronları doğrudan inhibe ederek pulsatil gonadotropin salgılanmasının regülasyonunda önemli rol oynarlar⁴⁷. Bu etkilerinden dolayı endorfinlerin PMDB patofizyolojisinde rolleri olabileceği

düşünülmüştür⁴⁸. Luteal fazda endojen opioid seviyelerinin ani olarak azalmasıyla irritabilite ve duygudurum değişikliklerinin meydana geldiği ileri sürülmektedir⁴⁹. Normal bir menstrüel siklusta β -endorfin seviyeleri luteal fazda artmakta, folliküler fazda ise azalmaktadır. Çalışmalarda PMDB'li kadınlarda β -endorfin seviyeleri periovulatuvar faz boyunca kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur⁴⁸. Ayrıca β -endorfin ve östrojen düzeylerinin paralellik gösterdiği bilinmektedir. Östrojenler arttığı zaman β -endorfin miktarı da artmaktadır. Bazı araştırmacılar bu bilgiye dayanarak PMDB'deki vazomotor semptomları menapozdaki sıcak basmalarına benzetmişler ve PMDB'deki vazomotor semptomlardan hipoöstrojenemi sonucu düşük olan β -endorfin seviyelerini sorumlu tutmuşlardır⁵⁰.

C- GABA Sistemi

Beyinde bulunan ana inhibitör transmitter olan GABA, vitamin B6'nın (pridoksin) koenzim olarak rol aldığı reaksiyonla glutamik asitten meydana gelir. GABA aktivitesinin anksiyete bozukluklarında ve major depresif bozuklukta düşük olduğu bildirilmektedir^{23,51}. PMDB'li olgularda da GABA'nın midfolliküler fazdan geç luteal faza geçişte düşüş gösterdiği bulunmuştur^{36,52}. Bir benzodiyazepin olan alprazolam, luteal fazda 6 gün süreyle 0.25-4 mg/gün kullanılırsa PMDB'de irritabilite, anksiyete ve depresif duygudurumu azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{37,53}. Bu da GABA'nın PMDB patogenezindeki rolünü desteklemektedir.

D- Noradrenerjik Sistem

PMDB'de anormal β 2-adrenerjik reseptör regulasyonu olduğu düşünülmektedir⁵⁴. Yapılan çalışmalarda PMDB'de adrenalin ve noradrenalin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir⁵⁵. Premenstrüel dönemde idrarda ve beyinde 3-metoksi 4-hidroksifenilglolikol (MHPG) düzeyinin arttığı gösterilmiştir³⁸. Bununla birlikte sadece noradrenerjik sistem üzerinden etki gösteren ilaçlar PMDB tedavisinde yarar sağlamamaktadır^{23,56}.

E- Prolaktin

Prolaktin ile duygu durumu ve stres arasındaki ilişkinin yanı sıra prolaktinin, sodyum, potasyum ve sıvı retansiyonu üzerine olan etkileri, prolaktinin premenstrüel şikayetler ile olası ilişkisinin incelenmesine sebep olmuştur. Normal menstrüel siklus sırasında, dolaşımdaki prolaktin düzeyleri çeşitli araştırmacılar tarafından ölçülmüş ve serum prolaktin konsantrasyon paterninin, menstrüel siklus sırasında bifazik nitelikte olduğu anlaşılmıştır.

Ovulasyon evresinde prolaktin düzeyinin pik yaptığı ve luteal evredeki ortalama prolaktin düzeyinin, folliküler evredekinden daha yüksek olduğu bulunmuştur⁵⁷⁻⁵⁹. Premenstrüel sendromlu kadınlarda prolaktin düzeylerinin siklus boyunca yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir hatta Benedek-Jaszmán⁶⁰ prolaktinin etyolojideki en önemli faktör olduğunu ileri sürmüştür. Prolaktin salınımını inhibe eden bromokriptin, premenstrüel şikayetlerin sağaltımında kullanılmaya başlanmış, plasebo kontrollü dört çalışmada, bromokriptinin somatik semptomlar üzerinde etkili olduğu saptanmıştır⁶¹.

2.5.3. Gonadal Hormonlar ve Nörosteroidler

Adet döngüsünün belirli evrelerinde semptomların ortaya çıkışı, araştırmacıların PMS patofizyolojisinde gonadal steroidlerin rol oynadığı hipotezini ortaya çıkarmıştır⁶². Anovulasyon döngüleri sırasında, overektomi ya da ovulasyon inhibitörlerinin kullanımı sonrasında semptomların azalması ya da bulunmaması ile bu hipotez desteklenmektedir⁶³⁻⁶⁷. Gonadal steroid üretiminin semptom ekspresyonuna yol açabileceği kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, hem steroid hormonlarının hem genomik hem de nongenomik etkilerini içeren bir teori haline getirilmiştir⁶⁸. Yapılan çalışmalar sonucunda PMDB patogenezinde kesin bir hormonal dengesizlik ortaya konamamıştır. Daha çok normal menstrüel siklus hormonal aktivitesine karşı santral sinir sisteminde artmış bir duyarlılığın olabileceği düşünülmektedir^{23,36}. Östrojen, olumlu duygudurum ve iyilik hali ile serotonin sistemi üzerindeki etkisiyle bağlantılı iken, geç luteal fazın karakteristik özelliği olan progesteron seviyesinin düşüşü ile birlikte GABA-A reseptör kompleksiyle etkileşen GABA ve progesteron metabolitlerinin SSS değişikliklerine bir bağlantısı olduğunu düşünülmüştür⁶⁸⁻⁷¹. Bazı kadınlar ovulasyonun başlangıcında ve luteal fazın erken döneminde semptomlar yaşadığından, progesteron düzeylerinde bir düşüşün rol oynadığı düşünülmektedir⁷². Bununla birlikte, bu hipoteze karşı olarak, bazı kadınlar menstrüasyon döngüsüyle ilişkili progesteron düşüşünden önce semptomlar yaşarlar. Bir GnRH agonisti verilmesi ile (adet döngüsünü ortadan kaldıran) tedavi sonrasında progesterona tekrar maruz kalma ile semptomlar üretebilirken⁷³, progesteronun luteal fazda uygulanmasının etkili bir tedavi olduğu gösterilememiştir⁶⁷. Semptomsuz kadınlarda, foliküler faz sırasında progesteron verilmesinin amigdala reaksiyonunu arttırdığı bulunmuştur⁷⁴. Buna ek olarak, postmenopozal kadınlarda sıralı hormon replasmanı, ruh hali değişiklikleri raporlarıyla sonuçlanır; östrojen yerine progesteron ile disforik ruh hali deneyimleri ortaya çıkabilmektedir^{75,76}. Mutlak progesteron seviyesindeki farklılıklar yerine, progesteronun bir

metaboliti olan allopregnanolondaki değişiklikler, PMS/PMDB patofizyolojisinde rol oynadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Progesteron gibi, bu metabolit seviyeleri de menstrüel siklus sırasında dalgalanmaktadır⁵. Allopregnanolon GABA reseptör sistemi ile ilişkiye girerek anksiyolitik etki gösteren bir progesteron metabolitidir. PMDB'li kadınlarda allopregnanolon seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur^{6,77}. Allopregnanolon seviyesindeki bir yetmezlik PMDB'de artmış anksiyete ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda SSRI'ların allopregnanolon sentezindeki enzimlerde değişiklik yaparak bu nörosteroidin düzeyini artırdığı ve bu yolla PMDB semptomlarında düzelme sağladığı ortaya konmuştur^{56,78}. Progesteron metabolitleri ve GABA-A reseptörleri etkileşimlerinde semptomatik kadınlarda kontrollere göre daha az yanıt verdikleri gösterilmiştir^{69,71,79,80}. GABA-A reseptör agonistlerine karşı inhibitör yanıtlar, muhtemelen GABA-A modülasyonuna daha az duyarlılık kazandıran allopregnanolon ile güçlendirilir⁸¹. Semptomların görüldüğü kadınlarda, GABA-A reseptörünün fonksiyonel duyarlılığının azalması nedeniyle strese yeterli allopregnanolon yanıtına sahip olmadıkları düşünülmektedir. Buna ek olarak, kemiricilerde yapılan çalışmalar sosyal izolasyonun GABA aktivitesinde düzensizliklere yol açtığını göstermiştir⁸². Alternatif olarak, östrojenindeki dalgalanma paternlerindeki farklılıklar, preovulatuvar östrojen pikleri veya postovulatuvar dönemde progesteronun yükselmesindeki farklılıklar belirtilerin ortaya çıkışına nedenler olarak görülmektedir^{73,83}. Yine de, bu teoriler semptom başlangıcının zamanlamasındaki değişkenliği tam olarak açıklamakta başarısız olmuştur. Perimenopozal kadınlarda östrojenin antidepresan etkisi olduğu düşünülmektedir⁸⁴. Bununla birlikte, hormon replasman tedavilerinin östrojen bileşeni, progesteron reseptör ekspresyonunu ve dolayısıyla progesteronal aktiviteyi artırarak geçici olarak disforiyi artırma potansiyeline sahiptir⁸⁵. PMDB'de gonadal hormon düzeylerinde farklılık olmamasına rağmen bunların salınımındaki küçük dalgalanmaların semptomlara neden olabileceği düşünülmektedir²³. Androjenler agresyon ve akne artışı neden olmaktadır. Bu nedenle PMDB etiolojisinde yeri araştırılmıştır. Ancak PMDB'de artmış androjen düzeyleri ile ilgili bulgular sınırlıdır⁸⁶.

2.5.4. HPA Eksen Anormallikleri

PMDB ve major depresyon şiddet ve fenomenolojik olarak benzer özellikler taşır⁸⁷. Major depresyonda HPA eksen aktivitesinde önemli değişiklikler olduğu bilinmektedir⁸⁸. DSM-IV-TR'de depresif bozukluklar içinde yer alan PMDB'de de HPA eksen aktivitesi oldukça sık çalışılmıştır. Ancak PMDB'de HPA eksenle ilgili bilgiler henüz major depresyondaki kadar kesinlik kazanamamıştır. PMDB'de HPA eksen ile ilgili literatür

bilgilerine bakıldığında birbirinden farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PMDB'li kadınlarda kortizol düzeyleri kontrollere kıyasla düşük^{89,90}, normal^{45,87,44} ya da yüksek⁴³ olarak bildirilmiştir. Major depresyonda HPA eksen aktivitesinde artış bildirilmiştir. Burada artan kortizol salınımı, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir⁹¹. Ayrıca depresyonlu bireylerde kortizolün bazal düzeylerinde artışın dışında normal sirkadiyen ritmi de bozulmuştur ve genellikle bu HPA eksen değişiklikleri depresyonu daha şiddetli olanlarda ve daha yaşlı olan depresyonlularda daha belirgindir⁹². PMDB'de de kortizolün sirkadiyen ritminde bir bozulmanın olduğu bildirilmiştir⁹³. PMDB'de menstrüel siklusun midluteal fazında, HPA eksenin glukortikoid geri bildirim düzenlenmesinin azaldığı, bu durumun irritabilite ve disfori gibi premenstrüel semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁹⁴. PMDB'de HPA eksen uyarım çalışmalarında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. CRH uyarımına^{89,95} ve psikolojik stresörlere^{96,97} artmış kortizol cevabı bildiren çalışmaların yanında,⁸⁷ psikolojik⁹⁸ veya insülinle indüklenmiş hipoglisemi⁸³, egzersiz^{99,100} gibi fizyolojik stresörlere yetersiz HPA eksen aktivitesi bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca PMDB'li kadınlarda serotonerjik uyarıma kortizol cevapları açısından farklı bulgular bulunmaktadır. Serotonerjik uyarıma normal kortizol cevabı¹⁰¹ yanında azalmış cevap^{45,102} bildiren çalışmalar da vardır. Üstelik menstrüel siklusun fazları arasında da farklı cevapların olduğu dikkat çekmektedir. Folliküler fazda kortizol cevaplarını normal^{1,43}, azalmış^{87,103} ya da artmış^{44,104} bulan çalışmalar vardır. Luteal fazda da normal^{41,104,105} ya da azalmış^{44,45,87} kortizol cevapları bildirilmiştir. Bütün bu verilerin ışığında PMDB'de HPA eksen aktivitesinde sadece artma veya azalma şeklinde bir bozukluktan çok, eksenin düzenlenmesinde bir aksaklık olduğu sonucuna varılabilir.

2.5.5. Tiroid Fonksiyonları

Yapılan çalışmalarda kadınlarda, tiroid bezinin hacminde menstrüasyonla ilgili değişiklikler olduğu saptanmıştır. Luteal evrenin ikinci yarısında bez hacminde artış tespit edilmiştir¹⁰⁶. Yapılan bazı çalışmalarda ise, PMDB'li kadınlarda TRH'ya TSH yanıtının artmış olduğu gözlenmiştir^{21,107}. Bununla birlikte literatürde PMDB'deki tiroid fonksiyonları ile ilgili bilgiler tutarsızdır^{108,109}. Bu nedenle PMDB etiopatolojinde tiroid fonksiyon bozukluğunun rolü olmadığı düşünülmektedir.

2.5.6. Prostaglandinler

Prostaglandinler termoregülasyonu etkilemekte, baş ağrısı, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, sedasyon, kapiller permeabilitede artış gibi semptomlara neden olabilmektedir. Prostaglandinlerin SSS'deki mediyatör rolü, kapiller permeabilite üzerine etkisi, prolaktin salgılanmasını arttırıcı etkilerine dayanılarak, prostaglandin sentetaz inhibitörleri premenstrüel sendrom tedavisinde kullanılmıştır ve dismenore ile ona eşlik eden baş dönmesi, bulantı, fenalık hissi gibi semptomların giderilmesinde etkili bulunmuştur¹¹⁰. Etki mekanizması prostaglandin sentezini inhibe etme ve prostaglandin reseptör bölgelerinde bağlanma için yarışmaya girme şeklinde olan mefenamik asitin premenstrüel sendrom tanılı hastalardaki gerginlik, irritabilite, ağrı ve depresif mizaç yakınmalarını, plaseboya kıyasla etkin bir şekilde düzelttiği saptanmıştır¹¹¹. Diğer yandan PMDB'de prostaglandin yetmezliği olduğu öne sürülmüş ve yapılan bazı çalışmalarda PMDB'li kadınlarda geç luteal fazda prostaglandin F2 α plazma konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Burada çelişkili bir durum ortaya çıkmaktadır¹¹².

2.5.7. Sıvı Retansiyon Teorisi

Abdominal şişkinlik ve sıvı retansiyonu PMDB'de sıklıkla görülen semptomlar olduğundan mineralokortikoid değişikliklerinin etiyolojide yeri olabileceği düşünülmüştür. Şişkinlik ve sıvı retansiyonu şikayetleri hiperaldosteronizme bağlanmış, ancak PMDB'li kadınlar ve kontrolleri arasında aldosteron düzeylerinde herhangi farklılık gösterilememiştir¹¹³. Serum aldosteron düzeyleri ovulasyonda ve midluteal fazda artıp, menstrüasyon öncesinde düşmektedir. Premenstrüel dönemde deride suyun kapiller filtrasyon katsayısında artış ve plazma onkotik basıncında azalma nedeniyle intravasküler sıvının interstisiyel alana kaçma eğiliminde olduğu bildirilmiştir¹¹⁴.

2.5.8. Vitamin-Mineral Eksiklikleri

PMDB'nin patofizyolojisinde vitamin ve mineral eksiklikleri üzerinde durulmuş ancak patofizyolojide nutrisyonel bir eksiklik olduğu henüz kesin olarak ortaya konamamıştır¹¹⁵.

A- Vitamin B6: Dopamin ve serotonin biosentezinde son basamakta koenzim olarak rol aldığı için, vitamin B6 seviyesindeki azalmanın PMDB'nin bazı semptomlarına yol açabileceği ileri sürülse de PMDB'de kesin bir eksiklik gösterilmemiştir¹¹⁵.

B- Çinko: Çinko SSS'deki nörotransmitterlerin değişiminde ve prostaglandin E sentezinde rol almaktadır. Dolayısıyla emosyonel ve mental olaylarla ilgili hormonların

sekresyonunu etkileyebileceğine inanılmaktadır¹¹⁶. Aynı şekilde eksikliği kesin olarak ortaya konamamıştır^{115,116}.

C- Kalsiyum: Kalsiyum dengesindeki değişiklikler birçok affektif bozuklukla birliktelik göstermektedir. PMDB ve hipokalsemi semptomları arasındaki benzer özellikler bulunmaktadır. Çalışmalar PMDB’li kadınlarda kalsiyumun düzenlenmesinde bir bozukluk olabileceğini göstermektedir¹¹⁵. Kalsiyum karbonatla (1200mg) plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada PMDB semptomlarının, kalsiyumla tedavi görenlerde %48, plasebo grubunda ise %30 azaldığı bildirilmiştir¹¹⁷.

D- Magnezyum: Magnezyum enzimatik olaylarda kofaktör olarak rol almaktadır. Birkaç çalışmada PMDB’li kadınlarda kontrol grubuna göre, luteal fazda serum magnezyum düzeylerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir^{116,118}.

2.5.9. Hipoglisemi

Hipoglisemi semptomlarının PMDB’nin bazı semptomlarına benzemesinden yola çıkılarak PMDB etiyolojisinde hipogliseminin rol oynayabileceği düşüncesi oluşmuştur. Ancak bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda PMDB’de glukoz metabolizmasında bir bozukluk olduğu gösterilememiştir³⁸. Hem oral hem intravenöz glukoz tolerans testleri, menstrüel siklusun değişik fazlarında uygulanarak insülin, glukoz, glukagon düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ancak bir farklılık saptanmamıştır¹¹⁹.

2.5.10. Psikososyal ve Sosyokültürel Faktörler

Menstrüel ve premenstrüel tutum ve davranışlar, şüphesiz kültürel inançlar, sosyal faktörler ve yaşamın içindeki streslerden etkilenmektedir. PMDB’de psikososyal ve sosyokültürel faktörlerle ilgili farklı yorumlar vardır. Farklı yorumlar bulunmasının en önemli nedeni, bu konunun kapalılık tutumu nedeniyle yeterince incelenememesidir. Kişilik yapısı, kadınlık rolü, toplumsal tutumlarla ilişkisine dair farklı yorumlar vardır. Kimi araştırmacılar adet görmeye ilişkin bozuklukların “kadında feminitenin reddi” ile ilgili olduğunu belirtmekteyken, kimileri de kadının gebelik ve doğumla ilgili bilinç dışı çatışmaları ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Kadının, kadınlığı algılayışındaki tutum, geleneksel baskıcı yaklaşımdan liberal tutuma doğru geliştikçe, PMDB şiddetinin azaldığı bildirilmiştir. Adet görmeye ilişkin korkular, psikolojik zorlanma ve stresler, evlilik ve cinsellikteki doyumsuzluklar ve eşlerin birbirine karşı olumsuz tutumları PMDB şiddeti artmaktadır¹²⁰.

2.6. Risk Faktörleri

2.6.1. Yaş

PMS ve yaş ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda PMS'nin adolesan dönemde başlayabildiği, yaşla birlikte arttığı, over aktivitesinin azalmasıyla azalmaya başladığı ve menopozla birlikte sonlandığı görülmektedir¹⁶. Yapılan prevalans çalışmalarında en yüksek prevalans 20'li yaşların sonları ile 30'lu yaşların başlarında, ortalama 26 yaş civarında görülmektedir^{25,121}.

2.6.2. Medeni durum

Evli, bekar, eşinden ayrı veya boşanmış kadınlarla ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Evlenmemiş veya boşanmış kadınlarda evli veya hayatında partneri olan kadınlara göre PMS sıklığında ve premenstrüel semptomlarda artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹²². Yine bir çalışmada bekarlarda PMS sıklığının fazla olduğu gösterilmiştir³³. Bunun yanında medeni durumla PMS sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur¹²³.

2.6.3. Gebelik

Parite ve PMS ilişkisi değerlendirildiğinde gebelik sayısı az olan kadınlarda PMS'nin fazla görüldüğü bildiren çalışmalar yanında çocuk sayısı ile PMS arasında anlamlı ilişki olmadığını söyleyen araştırmalar da mevcuttur^{123,124}.

2.6.4. Sosyoekonomik durum

Yapılan araştırmaların bir kısmında, premenstrüel semptomların eğitilmiş ve yüksek gelirli kadınlarda daha az görüldüğü bildirilmektedir¹²². Bazı çalışmalar da gelir durumu ve PMS arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir¹²⁵.

2.6.5. Stres

Stres düzeyindeki artış, PMS için risk etmenidir ve yapılan çalışmalarda travmatik olaylarla birlikte stresin PMS görülme oranını artırdığı görülmüştür¹²⁶.

2.6.6. Menstrüasyon ile ilişkili faktörler

PMS ve menstrüasyon ile ilgili faktörler arasındaki ilişki incelendiğinde dismenoreesi olan kadınlarda premenstrüel belirti oranlarında anlamlı yükseklik görülmüştür^{123,127}. Menarş

yaşı ile ilgili yapılan çalışmalarda menarş yaşının küçük olmasının PMS sıklığını artırdığına dair sonuçlar varken, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki olmadığı yönünde veriler mevcuttur^{123,127}.

2.7. Tanı

PMS’de birbirine benzer 3 farklı tanısal yaklaşım vardır. APA tarafından yayınlanan DSM-5 de PMDB, WHO tarafından yayınlanan ICD-10 da PMTS, ACOG tarafından belirlenen kriterlerde PMS adı altında tanı kriterleri yer almaktadır³¹.

PMDB tanısı koyarken dikkat edilmesi gerekenler şöyle sıralanabilir^{1,16,128}.

- Mevcut semptomlar organik bir nedene veya hormon, madde kullanımına bağlı olmamalıdır.
- Ovaryen aktiviteye bağlı olduğundan ovulasyon olmadığı sikluslarda ve prepubertal, postmenopozal ve gebelik döneminde görülmez.
- Histerektomili kadınlarda da görülebilir, overlerin korunması yeterlidir.
- Semptomlar asemptomatik geçen foliküler fazı takiben menstrüel siklusun luteal fazında görülür.
- Menstrüasyonun başlamasıyla birlikte semptomlar birkaç gün içinde azalabilir veya tamamen geçebilir.
- Semptomlar kişinin günlük yaşantısını ve iş performansını etkilemelidir.
- Semptomlar son 1 yıl içindeki siklusların çoğunda olmalı, en az 2 siklus ileri dönük günlük çizelgeyle takip edilmelidir.

APA’nın yayınladığı DSM-5’te “Depresyon Bozuklukları” kategorisinde yer almıştır ve burada “Premenstrüel Disforik Bozukluk” (PMDB) olarak adlandırılmıştır.

DSM-5 Premenstrüel Disforik Bozukluğu tanı kriterleri¹²⁸.

A. Aybaşı (menstrüasyon, adet) döngülerinin büyük bir çoğunluğunda, aybaşlarının başlamasından önceki son hafta, en az beş belirti bulunmalıdır, bu belirtiler aybaşlarının başlamasından sonraki birkaç gün içinde iyileşmeye başlar ve aybaşlarından sonraki hafta çok azalır ya da yok olur.

B. Aşağıdaki belirtilerden biri (ya da daha çoğu) bulunmalıdır:

1. Belirgin duygusal değişkenlik (örn: duygudurum dalgalanmaları; birden kendini üzüntülü ya da ağlamaklı hissetme ya da kabul görmemeye karşı artmış duyarlılık).
2. Belirgin bir biçimde kolay kızma, öfkelenme ya da kişilerarası çatışmalarda artma.
3. Belirgin bir çökkün duygudurum, umutsuzluk duyguları ya da kendini küçümseyen

düşünceler.

4. Belirgin bir bunalı, gerginlik ve/ya da diken üzerinde ya da sinirli olma.

C. B tanı ölçütündeki belirtilerle birleştirilince toplam beş belirtiye çıkmak üzere, ayrıca, aşağıdaki belirtilerden biri (ya da daha çoğu) daha bulunmalıdır:

1. Olağan etkinliklere karşı ilgide azalma (örn: iş, okul, arkadaşlar, eğlence uğraşları).

2. Odaklanmakta öznel güçlük çekme.

3. Uyuşukluk, kolay yorulma ya da içsel güçte belirgin bir düşüklük.

4. Belirgin bir yeme isteği değişikliği; aşırı yemek yeme ya da özel bir takım yiyecekleri yemek için aşırı istek duyma.

5. Aşırı uyku uyuma ya da uykusuzluk çekme.

6. Bunalmışlık ya da denetimini yitirmişlik duyumu.

7. Göğüslerde duyarlılık ya da şişme, eklem ya da kas ağrısı, “davul gibi şişme” duyumu ya da kilo alma gibi fiziksel belirtiler.

Not: A-C tanı ölçülerindeki belirtiler bir önceki yılın aybaşı döngülerinin çoğunluğunda bulunmuş olmalıdır.

D. Bu belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıyla ya da işte, okulda, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde bozulmayla (örn: toplumsal etkinliklerden kaçınma; işte, okulda ya da evde üretkenlikte ve verimlilikte azalma) gider.

E. Bu bozukluk, yalnızca, yeğin depresyon bozukluğu, panik bozukluğu, süre giden depresyon bozukluğu (distimi) ya da bir kişilik bozukluğu(bu bozukluklardan herhangi biri ile eşzamanlı ortaya çıkabilirse de) gibi başka bir bozukluğun belirtilerinin alevlenmesi değildir.

F. A tanı ölçütü, en az iki belirtili döngü sırasında, ileriye dönük günlük derecelendirme ile doğrulanmalıdır. (Not: böyle bir doğrulamadan önce tanı geçici olarak konabilir.)

G. Bu belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroidizm) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Belirtiler, en az iki belirtili döngü sırasında, ileriye dönük günlük derecelendirme ile doğrulanmamışsa, tanının adından sonra “geçici tanı” diye yazılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan ICD-10 da Premenstrüel gerginlik sendromu tanı kriterleri genitoüriner sistem hastalıkları içinde sınıflandırılmıştır ve ICD-10 tanı kodu N94.3’tür¹²⁹.

PMS tanısı koyabilmek için ICD-10’a göre şunlar gereklidir;

A. Belirtiler sadece menstrüel döngünün premenstrüel evresinde ortaya çıkar, menstrüel

dönemden kısa süre önce zirveye ulaşır ve menstrüasyon dönemiyle birlikte veya kısa bir süre içinde kaybolur.

B. Aşağıdaki belirtilerden bir tanesi yeterlidir:

- Hafif ruhsal huzursuzluk
- Şişkinlik hissi ve kilo alma
- Memelerde hassasiyet
- El ve ayaklarda şişme
- Çeşitli ağrılar
- Konsantrasyonda azalma
- Uyku bozukluğu
- İştah değişikliği (WHO 1996)

ICD-10 a göre tanı konulabilmesi için ileriye dönük izlem ve sosyal hayatta kayıp olması gerekmez¹²⁴.

PMS için Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) tanı kriterleri¹³⁰:

1. Önceki üç menstrüel siklusta, menstrüasyondan önce en az beş gün boyunca, aşağıdaki somatik ve affektif semptomlardan en az birinin varlığı:

Affektif: Depresyon, öfke patlaması, irritabilite, anksiyete, konfüzyon, sosyal çekilme

Somatik: Meme hassasiyeti, karın şişliği, baş ağrısı, ekstremitelerde ödem, halsizlik

2. Menstrüasyon başlangıcından itibaren 4 gün içinde rahatlama, siklusun 12.gününe kadar tekrarlamama

3. Farmakolojik tedavi, hormon alımı, madde ya da alkol kullanımı olmaksızın görülmesi

4. Sosyal veya ekonomik performansta gözlemlenebilir fonksiyon kaybına yol açması

5. İki siklus boyunca prospektif olarak tutulan kayıtlarda tekrarladığının gözlemlenmesi
PMS'de şiddet tanımlaması subjektif olarak yapıldığı için, şiddetin değerlendirilmesi konusunda bir ortak görüş yoktur¹³¹.

PMS için kesin tanı konulabilmesi için PMS şüphesi olan kadınlarda en az 2 siklus boyunca premenstrüel semptom günlüğü tutulması istenerek sikludan siklusa olan değişiklikler gözlemlenmelidir^{128,132}.

2.8. Ayırıcı tanı

PMS ve PMDB tanısı koymadan önce diğer psikiyatrik ve fiziksel hastalıkları dışlamak gerekir. Yapılan çalışmalarda premenstrüel semptomlar ve yaşam boyu major depresif bozukluk arasında bir ilişki olduğu, PMDB'nin major depresyon riskini artırdığı ve PMDB tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında yaşamlarının bir döneminde anksiyete ve duygudurum bozukluklarının görüldüğü saptanmıştır²³. Premenstrüel dönemde major depresif bozukluk, panik bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklarda ve intihar riskinde artış olabilir veya migren, astım, epilepsi, multipl skleroz gibi fiziksel hastalıklarda alevlenme görülebilir ve bu semptomlar tüm siklus devam edebilir^{23,133,134}. Özellikle sık görülen fiziksel hastalıklardan anemi ve hipotiroidi letarji ile hipertiroidi ise irritabilite ve anksiyete nedeni ile premenstrüel semptomlardan ayırt edilmelidir. Premenstrüel olarak oluşan meme şişliği ve mastalji şikayetleri varlığında meme kanseri riskinin elenmesi açısından değerlendirilmelidir.

2.9. Tedavi

PMS tedavisinde semptomları iyileştirmek, ortadan kaldırmak, semptomların kişilerarası ilişkiler üzerine veya günlük aktiviteler üzerine etkilerini azaltmak amacıyla farmakolojik olmayan psikososyal, nutrisyonel ve farmakolojik yaklaşımlar kullanılır^{18,132}.

2.9.1. Nonfarmakolojik tedavi

Hasta eğitimi: Hastalığın prevalansı ve biyolojik temeli hakkında bilgi verilen kadınların kontrol duygusunun arttığı ve şikayetlerinin azaldığı saptanmıştır¹³³. Psikoeğitimde amaç kadınlara semptomlarının özellikleri, nedenleri, bunlardan korunma ve şikayetlerin azaltılması konularında destek verilmesidir¹³⁵.

Destekleyici tedavi: PMS tedavisinde uygun psikolojik görüşme, rahatlama ve bilişsel davranışçı terapinin faydalı olduğunu gösteren araştırmalar vardır^{132,136}. Bilişsel davranışçı terapi yaklaşımda psikoeğitim sonrasında semptomlara ilişkin bilişsel davranışçı formülasyonun yapılması, olumsuz duygusal tepkiler ve impulsif davranışlara ilişkin bilişsel davranışçı müdahaleler ve sorun çözme yöntemlerinin öğretilmesi gerekir²⁵.

Davranış değişikliği: Davranışsal tedbirler semptom günlüğü tutma, yeterli dinlenme, egzersiz ve diyet değişikliğini içermektedir¹³⁷. Günlük tutulması kadınların şikayetlerinin zamanlamasını anlayarak davranışsal değişiklikleri uygulamalarına ve bu durum üzerinde kontrol sahibi olmalarına fırsat verir²⁵. Egzersiz, öfke ve çökkün duygu durumu gibi premenstrüel şikayetlere iyi gelmekle birlikte meme hassasiyeti ve abdominal distansiyon

gibi somatik şikayetlerde de gerileme sağlamaktadır¹³³. Bu hastalara premenstrüel dönemde daha fazla uykuya zaman ayırmaları, tuz, sigara, kafein, alkol kullanımını azaltmaları önerilmektedir²⁵.

Diyet desteği: PMS tedavisinde günlük olarak kullanılan çinko, magnezyum ve B1, B6, E vitamini gibi vitaminlerin psikosomatik hastalıklarla ilişkisi saptanmasına rağmen bu faktörlerin sınırlı sayıda çalışma dışında plasebodan etkin olduğu gösterilememiştir¹³⁸. PMS tedavisiyle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kalsiyum semptomların çoğuna iyi gelmesi nedeniyle önerilebilmektedir^{7,115}. Premenstrüel semptomların tedavisi için kullanılan ve bir bitki ekstresi olan hayıt bitkisinin (vites agnuscastus) randomize kontrollü bir çalışmada sinirlilik, irritabilite, baş ağrısı ve meme dolgunluğunu gidermede plaseboya göre anlamlı olarak üstün olduğu görülmüştür¹³⁹.

2.9.2. Farmakolojik tedavi

2.9.2.1.Serotoninerjik Antidepresanlar

PMS tedavisinde Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors –SSRI) en sık kullanılan ilaçlardır²⁵. Fluoksetin (10-20 mg/gün), sertralin (50-100 mg/gün) ve paroksetin (10-30 mg/gün) Food and Drug Administration (FDA) tarafından tedavide önerilmektedir^{56,132}. SSRI’lar daha çok ruhsal yakınmaları ön planda olan ciddi PMS ve PMDB olgularında önerilmektedir¹³³. SSRI’ların altı ay boyunca hergün ve ovulasyonda başlanıp menstrüasyonun başlamasından 1-2 gün sonra kesilmesi şeklinde aralıklı olarak iki farklı kullanım yöntemi vardır¹³⁵. Luteal faz sınırlı SSRI tedavisinin günlük uygulama kadar etkili olduğu görülmüştür¹.

2.9.2.2.Ovulasyon supresyonu

Premenstrüel semptomlar ovulatuar sikluslerde görüldüğü için ovulasyon inhibisyonu PMS tedavisinde kullanılmaktadır. Ovulasyon supresyonu için GnRH analogları, danazol, kombine tip oral kontraseptifler (OKS) kullanılabilir. GnRH agonistleri plazma hormon düzeylerini menopozal dönem seviyelerine getirirler ve “medikal ooferektomi” oluşturarak PMS tedavisinde kullanılırlar^{140,141}. Danazol antigonadotropik etkisinden dolayı ovulasyonu baskılamasına rağmen androjenik yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır¹⁴². Kombine tip OKS’ler PMS tedavisinde diğer bir seçenektir ve içeriğindeki progesteronun antimineralokortikoid, antiandrojenik niteliği PMS tedavisinde klinik yanıtta önemlidir¹⁴³.

2.9.3. Diğer tedavi seçenekleri

PMS’de midfoliküler fazdan luteal faz sonuna kadar olması gereken GABA seviyesi yükselmesi olmadığı düşüncesinden yola çıkarak tedavide GABA-erjik bir ilaç olan alprozolam denenmiştir⁵². Bu ilaçla belli hasta grupları dışında yeterli klinik yanıt alınamadığı görülmüştür¹⁴⁴. PMS de semptomatik tedavinin de yeri vardır. Bu amaçla mastalji şikayeti olanlarda bromokriptin, sıvı retansiyonundan dolayı şişkinlik olanlarda spiranolakton kullanılabilir¹³⁸.

3. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

3.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan, sosyal ve iletişimsel alanlarda belirgin yetersizlikler ve basmakalıp davranışlar ve/veya sınırlı ilgi alanları ile karakterize olan nörogelişimsel bir bozukluktur¹⁴⁵. OSB'ye özgü belirtilerden gelişimsel problemler, basmakalıp davranış örüntüleri ve konuşma kaybının olduğu bir grup vaka Heller tarafından 1930 yılında bebeklik demansı olarak tanımlanmıştır¹⁴⁶. Literatürde otizm belirtileri önceleri psikoz kavramı altında değerlendirilmiş olup, 1933 yılında Potter tarafından “Çocukluk Şizofrenisi” olarak tanımlanmış ve tanılama ölçütleri önerilmiştir¹⁴⁷. “Otizm” terim olarak ilk kez 1912 yılında Eugene Bleuler tarafından şizofreni hastalarını tanımlamak için kullanılmıştır¹⁴⁸. Antik Yunanca’da autos (kendi) ve ismos (durum veya harekete ait bir ek) kelimelerinden türetilmiştir. Leo Kanner 1943 yılında yayınlanan, 11 vakadan (8 erkek ve 3 kız) oluşan bir vaka serisinde “infantil otizm” tanımından bahsetmiş, vakaların ortak özelliklerini diğer insanlarla iletişim kurma ile ilgili yetersizlikler, ekolali, zamirlerin uygunsuz kullanımı, yineleyici davranışlar ve aynılıkta ısrar olarak tanımlamıştır¹⁴⁹. Daha sonraları, 1944 yılında Hans Asperger tarafından “Otistik Psikopati”, 1955 yılında Rank tarafından “Atipik Çocuk” gibi farklı tanımlamalar altında benzer özellikleri olan bu çocuklar sınıflandırılmıştır^{150,151}. “Otizm Spektrum Bozukluğu” teriminden ise ilk kez Wing ve Gould tarafından 1979 yılında bahsedilmiş ve üç temel etkilenen alan olarak tanımladıkları (sosyal karşılıklılık, iletişim ve sınırlı ilgi alanları ve/veya yineleyici davranışlar) belirtilerin değişen şiddet ve varyasyonlar ile ortaya çıkabileceğini vurgulamışlardır¹⁵². Uluslararası tanılama sistemleri içerisine ilk kez ICD-8’de (International Classification of Diseases 8th Edition) şizofreni alt gruplarından birisi olarak dahil edilen otizm, DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) psikiyatrik tanılama sistemi içerisine ilk kez 1980 yılında yayınlanan DSM-III’te “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” başlığı altında sınıflandırılmış olup, 1987 yılında yayınlanan DSM-III-R’de “Erken Bebeklik Otizmi”, “Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” ve “Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” alt kategorileri tanımlanmıştır. 1994 yılında yayınlanan DSM-IV’te ise Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB), Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Rett Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türülü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk olarak beş ayrı alt kategoriye ayrılarak her biri için tanılama kriterleri belirlenmiştir. 2013 yılında yayınlanan DSM-V’te birçok alanda çoklu radikal değişikliklere gidilerek eksenlerin kaldırıldığı, ortak etiyolojik faktörlere göre

ve daha boyutsal bir yaklaşımla gruplandırmayı hedefleyen değişiklikler yapılmıştır. Nörogelişimsel bozukluklar ana başlığı içerisinde Otistik Spektrum Bozuklukları tanısı altında DSM-IV'te mevcut olan Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları birleştirilmiştir. Rett Sendromu, MECP2 gen lokusundaki mutasyonla ilişkisinin aydınlatılması ve diğer YGB'lerden farklı bir klinik gidişata sahip olması nedeniyle bu kılavuzdan çıkarılmıştır.

DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri ¹⁵³:

A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması:

1) Sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yakınlaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)

2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)

3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örn. farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler:

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)

2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinelere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi)

3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler)

4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok

meşgul olma)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir)

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

3.2. Epidemiyoloji

Otizm tanımlandıktan sonraki yıllarda yapılan ilk epidemiyolojik çalışmada Ritvo ve arkadaşları toplumda görülme prevalansını 4/10,000 olarak belirlemiştir¹⁵⁴. 1966-1998 yılları arasında yapılan, 23 epidemiyolojik çalışmanın bir meta-analizinde, otizmin görülme sıklığı 14,3/10000 olarak belirlenmiştir¹⁵⁵. Dünya genelinde yapılan daha güncel çalışmalarda değişen oranlarda artan bir sıklık göze çarpmaktadır. Güncel olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) 2002, 2008 ve 2012 yıllarında yaptıkları toplum tabanlı çalışmalarda görülme sıklığı sırasıyla 1/150, 1/88 ve 1/68 olarak belirlenmiştir¹⁵⁶. Daha güncel olarak, aynı merkez tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada bu oran 1/59 olarak belirlenmiş ve erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre yaklaşık 4,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁵⁷. Klinik örneklemeleri hedefleyen farklı çalışmalarda bu oran erkekler için daha da fazla olarak bildirilmektedir. Yıllar içerisinde otizmin görülme sıklığının artışına neden olan farklı nedenler söz konusu olabilir. Bu nedenler arasında kullanılan ölçek ve tarama enstrümanları, DSM ve ICD tanılama ölçütlerindeki değişiklikler ve klinisyenlerin otizm ile ilgili farkındalığının artması gibi nedenlerin yanı sıra yapılan epidemiyolojik araştırmaların metodolojik dizayn biçimlerindeki farklılıklar da sayılabilir. Bununla birlikte bu artışın yukarıdaki nedenlerin yanı sıra gerçek nedenlerden dolayı da olabileceğini, bu nedenle bu konuda daha fazla yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu belirten araştırmacılar da bulunmaktadır.^{158,159}

3.3. Klinik Özellikler

DSM-V tanılama sisteminde, OSB'nin klinik özellikleri sosyal-iletişimsel yetersizlikler ile tekrarlayıcı ritüelistik davranışlar olarak iki alt boyutta ele alınır. Belirtilerin önemli bir kısmı gelişimsel olarak erken dönemde ortaya çıkar ve çocuğun günlük hayattaki işlevselliğinde önemli bir bozulma ile ilişkilidir. Belirtilerin ortaya çıkışı erken dönemde olsa da bu belirtilerin fark edilmesi, belirtilerin şiddeti, gelişimsel seviye ve kronolojik yaşla ilişkili olarak, ileriki dönemlere sarkabilir. Yaşamın birinci yılında OSB belirtilerine dair veriler, daha sonraki hayatlarında OSB tanısı alan çocukların ebeveynlerinin bildirimleri ve olgu sunumları ile bu dönemde çekilen video kayıtlarının ayrıntılı analizlerinden gelmektedir ¹⁶⁰. Bu çalışmalarda, OSB tanısı alacak olan çocukların, ilk altı ayda diğer insanları daha az arama davranışlarının olduğunu ve onlara 10 daha az baktıkları bildirilmiştir. İlk bir yılda saptanan belirtiler sosyal-iletişimsel yetersizlikle ilişkili olarak arasında nötr duygulanım, kucağa alınmaktan haz almama, sosyal gülümsemenin daha az olması, babıldamanın olmaması ya da nadir olması, anormal yüksek tonda ciyaklama görülebilir. Duysal uyaranlara karşı aşırı ya da az tepki verme ya da özellikle eklem bölgelerinde hipotoni ve genel motor gelişim gecikmesi gibi belirtilerinde görüldüğü bildirilmiştir ^{161,162}. Belirtilerin bir kısmı yaşamın ilk yılında da görülse de sıklıkla ikinci ve üçüncü yıllarında belirgin hale gelir ve konsolide olur. Hastalar en sık 2-3 yaşlarında ve konuşmada gecikme sebebiyle başvururlar. OSB tanılı çocukların ebeveynlerinin yaklaşık dörtte biri, çocuklarının birkaç anlamlı kelime söyledikten sonra konuşmayı bıraktığını ve sosyal becerilerinde gerileme olduğunu bildirmişlerdir ¹⁶³. Bu yaşlarda taklit becerilerinde kısıtlılık, yalnız kalmayı tercih etme, seslenince bakmama, ortak dikkat gerektiren eylemleri başlatamama, bakış anormallikleri ve akran ilişkisinin zayıf olması, paralel oyun oynayamama belirtileri görülür. Dil gelişimi, iki yaşında çocuktan beklenen iki kelimelik basit cümleler kurabilme olan normal gelişim seviyelerinin altındadır. Sözel dikkat, alıcı ve ifade edici dil gelişimlerinde gerilikler görülür. Bu dönemde motor basmakalıp davranışlar belirgin hale gelmeye başlar; parmak ucunda yürüme, kendi etrafında dönme, el çırpma, kanat çırpma gibi davranışlar işlevselliği kötü olan çocuklarda daha sık görülür. OSB tanısı almış bireylerin %70'ten fazlasında eşlik eden bir psikiyatrik, tıbbi ya da gelişimsel bozukluk görülür. OSB'nin karmaşık etiyojisi ve fenotipik heterojenitesi göz önüne alındığında, çoğu zaman bu değişkenlerle ilişkili olarak eşlik eden patolojiler ve başlangıç yaşları değişebilmekle birlikte, genel olarak çocuklukta mevcut olan komorbid hastalıklar çoğunlukla erişkin yaşamda devam etme eğiliminde olarak değerlendirilir. Eşlik eden komorbid hastalıklar ne kadar fazla ise bireyin yetersizlikleri de o kadar fazladır. Eşlik eden komorbid hastalıkların fazlalığı ile ilgili öne sürülen nedenler

içerisinde ortak patofizyolojik yollar, otizmi olmanın getirdiği sekonder güçlükler, paylaşılan semptom alanları ve ilişkili mekanizmalar ve tanı kriterleri arasındaki örtüşmeler sayılabilir^{164,165}. Otizmi bireylerde en sık görülen gelişimsel patoloji zihinsel yetersizliktir (ZY). Zekanın tanımlanması ve değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeniyle farklı sıklıklar bildirilse de yaklaşık %45 vakada eşlik eden ZY mevcuttur. Otizmi kızlarda IQ düzeyleri erkeklerden daha düşük olarak belirlenmiştir. Zeka düzeyi, otizmin ileriki yıllardaki gidişatın önemli belirleyicilerindendir ve düşük zeka düzeyleri genel olarak daha kötü gidişat ile ilişkilidir. Ek olarak, daha düşük zeka düzeylerine sahip bireylerde eşlik eden epilepsi gibi ek nörolojik hastalıklar da daha sık olarak görülür. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) (%28-83), Tik Bozuklukları (%14-38) ve Dil Bozuklukları da otizmi bireylerde sıklıkla görülen diğer nörogelişimsel bozukluklara örnek olarak verilebilir^{161,163-166}. Otizmi bireylerde yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklar ise Anksiyete Bozuklukları (%42-56), Depresif Bozukluklar (%12-70), Obsesif Kompulsif Bozukluk (%7- 24) ve Uyku Bozukluklarıdır (%50-80). Psikotik Bozukluklar ve Yeme Bozuklukları gibi diğer birçok psikiyatrik bozukluğun görülme sıklığı da otizmi olmayan bireylere kıyasla artmıştır. Anksiyete Bozuklukları bir spektrum olarak değerlendirildiğinde hemen her yaşta sık olarak görülür ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Sosyal Anksiyete Bozukluğu en sık olarak görülen türleridir. Yüksek işlevselliğe sahip bireylerde daha sık tanı konulmakla birlikte, bu artmış birliktelik semptomların daha gözlemlenebilir ve belirlenebilir olması ile de ilişkili olabilir. Depresif bozukluklar daha sık olarak ergen ve yetişkin otizmi bireylerde görülür ve akran zorbalığı ya da eşlik eden diğer psikososyal stresörler görüşmelerde belirlenebilir¹⁶⁵.

3.4. Etiyoloji

Kanner otizmi ilk olarak tanımladığında, onun kalıtsal bir hastalık olduğundan bahsetmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda hastalığın etiopatogenezinde rol oynayabilecek farklı etmenler üzerine çok sayıda araştırma yapılmış ve farklı teoriler öne sürülmüştür. 1950'lerde uygun olmayan ebeveyn yaklaşımlarının otizme sebep olduğu düşünülürken, 1960'ların sonlarında bu görüş yerini biyolojik bir temele bırakmıştır. Güncel olarak OSB'nin etiyojisi net olarak aydınlatılamamıştır ancak, birçok genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı karmaşık ve heterojen bir nörolojik gelişim bozukluğu olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu etmenler sonucunda beyinde ortaya çıkan hem işlevsel hem de yapısal farklılıkları, bu değişimlerin zamanlaması ve söz konusu etmenlerle ilişkilerinin aydınlatılmasına odaklanmaktadır.

3.4.1 Genetik Etmenler

Genetik etmenlerin OSB etiolojisinde en azından kısmen etkileri olduğuna dair görüşler uzun zamandır mevcuttur. Bu ilişki ile ilgili ilk veriler, otizmin özgül genetik sendromlar ile ilişkisini inceleyen çalışmalar ve ikiz ve aile çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalarda Tübero Skleroz, Frajil X gibi farklı genetik sendromlarda OSB prevalansının beklenenden yüksek olduğu gösterilmiş ve ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre artan prevalans belirlenmiştir. Moleküler genetik alanındaki teknolojik ilerlemelerle birlikte OSB'nin etiolojisinde rol oynayan genetik etmenlere dair bilginiz büyük ölçüde artmıştır. Genel olarak otizmde kalıtılabilirliğin %90'ın üzerinde olduğu kabul edilir ¹⁶⁷. 1977'den itibaren yapılan farklı ikiz çalışmalarında otizmin monozigot ve dizigotik ikizlerdeki konkordans oranları monozigotik ikizler için %36-96, dizigotik ikizler için ise %0-24 aralığında belirlenmiştir ^{168,169}. Bu oran farklılıklarının esas nedeni çalışmaların metodolojileri ile ilgilidir. Otizm tanılı kardeşi olan bireylerde otizm görülme sıklığı normal popülasyonda görülen otizm sıklığından 22-25 kat daha fazladır ^{170,171}. Multipleks ailelerde bu oranın daha da arttığı bilinmektedir. Bu ailelerde otizmin tekrarlama oranı %35 olarak saptanmıştır ¹⁵⁴. Cinsiyete göre bu oranı inceleyen bir çalışmada otizmlili bir bireyin erkek kardeşinin %7, kız kardeşinin ise %1 otizm olma riski taşıdığı gösterilmiştir ¹⁷². Yapılan ikiz ve aile çalışmaları otizmin kalıtılabilirliği hakkında ilk verileri ortaya koyan çalışmalar olmakla birlikte genomdaki yapısal ve işlevsel değişiklikleri hakkında bilgi sunamamaktadır. OSB ile ilişkili genetik değişiklikler mikroskobik ve submikroskopik kromozomal anomalilerden, Kopya Sayısı Değişikliklerine (CNV) tek gen mutasyonlarına varana kadar farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. Epigenetik değişiklikler ve kromozomal ya da segmental homozigotite ile sonuçlanan uniparental dizominin de otizmin patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, vakaların en fazla %20-25'lik bir kısmında alta yatan genetik neden belirlenebilmiştir. Belirlenebilen nedenler sıklıkla sitogenetik olarak saptanabilen kromozomal anomaliler (~%5), CNV'ler (%10-20) ve metabolik ya da nörolojik bulgularla seyreden ve sıklıkla Mendelian kalıtılan tek gen hastalıklarıdır (~%5).

3.4.2 Nöroanatomik Etmenler

OSB'li bireylerde nöroanatomik değişikliklere dair ilk veriler postmortem incelemelerden gelmektedir ve beyin ağırlığında artış ve megalensefali bildirilmiştir ^{173,174}. Ancak ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda beyindeki büyümenin, 12-24 ayları arasında ortaya çıktığı, bu büyümeden önce bazı başka mikro ve makroanatomik değişikliklerin

olduğu bildirilmiştir ¹⁷⁵. 1 yaşından öncesinde nöro-progenitör hücrelerin artmış proliferasyonları sonrası kortikal yüzey alanında tekdüze olmayan bir genişleme olduğu, bu genişlemenin bozulmuş sensorimotor ve görsel dikkat ile ilişkili olduğu bilinmektedir ¹⁷⁵. Bu bozulmuş işlevlere ikincil olarak deneyime bağımlı nöral gelişim sekteye uğrar ve nöronal döngülerin yeniden biçimlendirilmesindeki eksikliklere neden olarak total kortikal volüm artışına neden olur. Bu kortikal aşırı büyüme en fazla frontal lob, temporal lob ve amigdalada gözlemlenir ve otizmle ilişkili sosyal yetersizliklerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gri madde değişikliklerine ek olarak, corpus callosum ve serebral pedinküllerdeki beyaz madde organizasyonlarında da bazı değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin duysal aşırı ya da az duyarlılık ile belirgin bir biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁷⁶. Ekstra aksiyal sıvı kompartmanlarındaki artan hacmin beyin omurilik sıvısı (BOS) sirkülasyonunun azalmasına ve BOS içerisinde serebral metabolitlerin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Ekstra aksiyal sıvı kompartmanlarındaki bu artışın motor belirtilerle ilgili olabileceği de öne sürülmektedir ^{177,178}. Yukarıda bahsedilen değişikliklere ek olarak, mikroanatomik başka değişiklikler de gösterilmiştir. Hücresel düzeydeki bu değişiklikler: hipokampus, subikulum, septal nükleuslar ve amigdalada dens, küçük nöronlar ve serebellar purkinje hücrelerinde azalma, mikrokolonlarda daralma ve nicel olarak artış, bazı kortikal devrelerde aşırı bağlantı ile bazı subkortikal devrelerde azalmış bağlantı yoğunluklarıdır ^{173,175,179}. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) çalışmalarında ise yüzü algılama görevleri sırasında fuziform girus aktivasyonunda azalma, sosyal ve duygusal muhakeme ile ilgili görevler sırasında amigdala aktivasyonunda azalma bildirilmiştir ^{161,180}.

3.4.3 Prenatal/Natal ve Postnatal Etmenler

Literatürde OSB ile ilişkili olabilecek birçok perinatal etmen ileri sürülmüş olup, bunlar geçirilen enfeksiyonlar, maruz kalınan kimyasallar ve gebelik ve doğum ile ilgili komplikasyonlar gibi başlıklar altında toplanabilir. Gebelik döneminde geçirilen enfeksiyonların doğrudan (Rubella ve Sitomegalovirus), maternal immünite üzerinden nöroinflamasyona bağlı olarak ya da plasental kan akımını etkileyerek OSB için bir risk faktörü oluşturabileceği öne sürülmüştür ¹⁸¹. D vitamini eksikliğinin otizm ile ilişkili henüz net aydınlatılamamış olsa da, gebelik ve erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliğinin gen ifadesinin düzenlenmesi, immün sistemin regülasyonu ve serebral homeostazisi üzerine olumsuz etkileri aracılığıyla rol oynuyor olması mümkündür ¹⁸². Prenatal dönemde kimyasallara maruziyet açısından pestisid ve tarım ilaçların, talidomid, valproik asit,

terbütalin, misoprostol gibi farklı ajanlar ile fetal dönemde karşılaşılmasının otizm ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur^{161,183,184} ¹⁸⁵. Düşük doğum tartısı, prematür doğumlar, düşük APGAR skorları ve hiperbilirubinemi gibi neonatal dönemdeki olumsuz olayların da otizm için farklı oranlarda risk faktörleri olabileceği bilinmektedir. Ancak farklı perinatal olayların değerlendirildiği 40 araştırmayı kapsayan bir meta-analizinde, bu etmenlerin otizm gelişimi için özgül olmadıkları ve her birinin münferit olarak etiyolojiden başlı başına sorumlu tutulamayacağı gösterilmiştir¹⁸³.

3.4.4 Nörokimyasal Etmenler

OSB olan olgularda yapılan çalışmalarda hem merkezi sinir sistemi (MSS) düzeyinde nörotransmitter anormallikleri hem de periferel dolaşımda nörotransmitterler ve metabolitleri ve diğer biyokimyasal anormallikler gösterilmiştir. Otizmle ilişkisi görece olarak daha iyi çalışılmış nörotransmitterler serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asittir (GABA). Serotonin, nörogenез esnasında farklı aşamalarda (nöronal differansiasyon, proliferasyon, migrasyon ve sinaptogenez) rol oynamaktadır. Otizimli bireylerin yaklaşık üçte birinin serum serotonin (5-HT) düzeylerinde artma olduğu ve bu serum düzeyinin MSS ile ters korelasyon gösterdiği bilinmektedir¹⁸⁶. Beynin temel eksitatuvar nörotransmitteri olan glutamat ile temel inhibitör nörotransmitteri GABA arasındaki dengenin eksitatuvar yöne kaymasının en azından bazı otizm olguları için duygusal, sensoryal ve sosyal sistemlerdeki anormalliklerin altında yatan sebeplerden birisi olarak gösterilebileceği bilinmektedir¹⁸⁷. Bu artmış glutamaterjik transmisyonu destekler biçimde postmortem çalışmalarda da, eksitator aminoasit taşıyıcısı 1 ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit, tip 1 glutamat reseptörü gibi glutamaterjik yollarla ilgili genlerin ekspresyon miktarlarındaki artış gösterilmiştir^{187,188}. Otizmde biyokimyasal değişiklikler yalnızca nörokimyasal düzeyde gerçekleşmez. Artmış oksidatif strese karşılık azalmış antioksidan sistem yanıtları da farklı çalışmalarda bildirilmektedir. OSB'li bireylerde serum süperoksit dismutaz, transferrin ve seruloplazmin düzeylerinde düşüklükler ve eritrosit glutatyon peroksidaz seviyesinde düşüklükler gösterilmiştir. Bu artan oksidatif incinebilirliğin, beyindeki nöroanatomik değişikliklerin bir kısmından, özellikle Purkinje hücre kaybından sorumlu tutulabileceği öne sürülmüştür^{189,190,191}.

3.4.5 Nörofizyolojik Etmenler

Otizimli bireylerde epilepsi sıklığı normal popülasyona kıyasla (%1) oldukça artmış olup %22 civarındadır. Dahası klinik olarak epileptik nöbetleri olmayan ancak elektroensefalografi’de (EEG) anormal epileptik deşarjlar saptandığı olgular da dahil edildiğinde epileptik anormalliklerin oranı %50’ye ulaşmaktadır¹⁹². Başlangıcı çocukluk ve erken ergenlik döneminde bifazik olan epileptik anomalilerin otistik regresyon ile ilişkili olabileceğine dair hipotezler öne sürülmüştür. Ağır ve çok ağır derecede zihinsel yetersizliği olan olgularda EEG 15 anormallikleri ve ilişkili epileptik nöbet daha sık görülmekte ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir^{193,194}.

3.4.6 İmmünolojik Etmenler

Otizmin etiolojisinde immünolojik faktörler fetal hayatta maternal immüdisregülasyon aracılığıyla rol oynayabileceği gibi nöronal gelişimin düzenlenmesini etkileyebilen humoral ya da hücreli immün sistemlerin uygun olmayan aktivasyonları da bu ilişki içerisinde dahil edilebilir. Mevcut immün disregülasyon çevresel etkenlere anormal bir cevap olarak ortaya çıkabileceği gibi, bozulmuş immün aktivasyon nedeniyle organizma çevresel etkenlerin olumsuz etkilerine daha hassas hale de gelerek otizmde rol oynuyor olabilir. Yine otizimli bireylerde serum immün markerlarını inceleyen çalışmalarda total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ T hücresi sayılarında azalmayla birlikte B hücre ve Th CD4+ ile innate immün sistemde önemli rol oynayan NK hücrelerin sayılarında bu azalmanın olmadığı gösterilmiştir.

3.4.7 Epigenetik Etmenler

Epigenetik disregülasyonun otizmin patogeneğinde oynadığı rolü açıklamayı hedefleyen çalışmalar literatürde görece yeni ve sık olarak incelenen bir alandır. Otizmle ilişkilendirilen sendromlardan bazılarında hastalık sebebi olan genler epigenetik düzenlemeyi ilgilendirmektedir. Örneğin otistik belirtilerin görüldüğü Rett Sendromunda metile DNA’yı bağlayan ve hedef genlerin ekspresyonunu azaltan metil-CpG-bağlayıcı protein 2’yi (MeCP2) kodlayan gen mutasyon görülür. Epigenetik düzenleme ile ilgili işlevleri olan bir gen bölgesi olan 15q11q13 bölgesindeki mikrolelesyonlar ve mikroduplikasyonlar otizimli bireylerde görece sık olarak saptanır.

Turner Sendromunda bireydeki X kromozomunun paternal orijini ile ilişkili olarak otistik özellikler gözlenir. Son olarak otizimli bireylerden elde edilen lenfoblastoid hücrelerde DNA metilasyon profillerinde doğrudan değişiklikler (retionik asitilişkili orfan reseptör alfa

geni (RORA) ve B-hücreli lenfoma 2 geni (BCL-2) ekspresyonlarında azalma) gösterilmiştir. Yukarıda belirtilen epigenetik etkilerin genetik altyapı ile ilişkileri daha ön planda olsa da, çevresel etmenler aracılığıyla epigenetik değişikliklerin düzenlenmesinin otizm ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır. Örneğin yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı anormal metilasyon ve susturulan genlerin anormal düzenlenmesi ile ilişkilidir. Bu bağlamda gerçekleşen değişikliklerin, yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı bireylerde artmış otizm sıklığını açıklamakta faydalı olabileceği düşünülmektedir.

3.5. Otizm Ve Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

OSB'li gençlerin, genel ve OSB'si olmayan klinik popülasyonla kıyaslandığında daha yüksek oranda psikiyatrik semptomla sahip olduğu iyi bilinmektedir^{164,195}. OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik semptomlar; psikotrop ilaç ve genel sağlık hizmeti kullanımında artışa, ailelerin stres düzeylerinde artışa, OSB ile ilişkili tedavilerin kesilmesine sebep olmaktadır¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Her ne kadar psikiyatrik bozuklukların tanınmasına ve OSB'nin belirtileri üzerine nasıl etki edebileceğine yönelik sonuçlar artmış olsa da, araştırmalar hala sınırlıdır ve kesin kanıta dayalı kılavuzlar henüz mevcut değildir. OSB'de semptom örtüşmesi ve muğlak semptom görünümü, OSB ile birlikte ortaya çıkan durumların tedavisini, araştırmasını ve tahmini yaygınlık oranlarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca yaş, entelektüel işlevsellik ve cinsiyet gibi bireysel farklılıklar OSB ile birlikte ortaya çıkan semptomların görünümünü etkileyebilir¹⁹⁹. Son çalışmalar, OSB'li çocuklarda ek psikiyatrik bozuklukların yaygın olarak görüldüğünü ve birçok çalışmanın toplam oranların %70-90'a kadar bildirildiğini göstermiştir¹⁶⁴. Bu oranlar, genel popülasyonda bildirilenden dört ila altı kat daha yüksektir²⁰⁰. Zihinsel yetersizliği olan çocuklarla yapılmış çalışmalarda orandan da daha yüksektir²⁰¹. OSB'de geç çocukluk çağında eşlik eden bozukluklar arasında sık görülenler dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve anksiyete bozukluklarıdır, ergenlik / erişkinlik dönemiyle beraber depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk da görülmektedir^{164,202}. OSB ve OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik durumlar arasındaki ilişki, belirsizliğini korumaktadır. Birlikte ortaya çıkan koşullar şunları yansıtabilir:

1) “gerçek”; yani OSB ile birlikte ortaya çıkan hastalığın, OSB'li olmayan gençlerdeki görünümü ile aynı görünümde olması^{203,204},

2) OSB ile birlikte ortaya çıkan duruma bağlı semptomların, OSB semptomlarına benzer şekilde görünümde olması ancak OSB ile ilgili zorluklarla daha iyi açıklanması (örn.

sosyal kaygıda görülenle niteliksel olarak benzer görünen sosyal kaçınma, OSB'nin sosyal geri çekilme özelliği ile daha iyi açıklanabilir) ²⁰⁵;

veya 3) OSB fenotipinin bir epifenomeni veya OSB ile ilgili zorluk olarak değerlendirilmesi (örn. OSB olmayan bireylerde sosyal anksiyete için temel belirti olumsuz değerlendirilme korkusudur, OSB'li birey ise olumsuz değerlendirilme korkusu olmaksızın iletişim beceriksizliğinden dolayı sosyal ürkeklik ile karakterize olan atipik bir sosyal kaygı görünümü oluşturur) ²⁰⁴.

3.6. Otizm ve Menstrual siklus

Nörögelişimsel bozukluğu olan bireyler için adet başlangıcı zorlu deneyim olmasına rağmen literatürde bu alanda bulunan çalışma sayısı yetersizdir. OSB'de erkek cinsiyet dominansı buna sebep gösterilmiştir. Steward ve ark. tarafından 2018 yılında 123 OSB tanılı olgularla 114 OSB olmayan olgular arasında adet dönem deneyimlerini ele alan online anket çalışması yapılmıştır. OSB olmayan bireyler ile deneyimlerde benzerlikler olsa da, otizmle ilgili bulgularda sıklık alevlenmelerin olması çalışmanın dikkat çekici bulgularındandır. Hipersensitivitede artış, emosyon ve davranış regülasyon problemleri işlevsellikte kayıba sebep olmaktadır ²⁰⁶.

Yapılan çalışmalarda OSB'li bireylerde dismore (ağrılı döngüler), menoraji (şiddetli kanama), döngü esnasında hijyen problemleri ve sıklık duygudurum ve davranışsal sorunların arttığı bildirilmiştir⁷. Bazı çalışmalarda adet başlangıç yaşı OSB'li bireylerde normal gelişen akranlarıyla ortak bildirilse de, literatürde daha geç ve daha erken başlangıç verilerine de rastlanmıştır. Adet önceki dönemlerde self-mutilatif, sorun davranışlarda artış bildirilmiştir^{9,10}.

Zihinsel yetersizliği olan klinik örneklem çalışmasında komorbid OSB tanılı 26 olgunun DMS IV'e göre %92'si PMS kriterlerini karşılıyor iken, OSB olmayan 24 olguda bu oran %11 olarak bulunmuştur⁹. Emosyon regülasyon zorlukları olanlarda, özellikle içe çekilme, anksiyete belirtilerinde artış, anhedoni bildirmiş, sosyal ve iletişim zorluklar yaşayarak işlevsellikte bozulma görülmüştür. OSB'li bireylerde yüksek PMS oranları ve sebep olacağı kayıpları göz önünde bulundurarak daha fazla araştırılma yapılması bu popülasyon için kritiktir. ⁹

4 . YÖNTEM VE ARAÇLAR

Çalışmamız, 2020/660 dosya numarası ile 17/07/2020 tarih ve 18 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2020-36964 proje kodu ile 07.09.2020 tarihli 24 sayılı toplantıda değerlendirilmiş ve desteklenmiştir. Ağustos 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'nde yürütülmüştür.

4.1. ÖRNEKLEM

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde takipli 12-18 yaş arası, DSM-5 tanı sistemine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konan, düzenli (28-35 gün) ve en az 2 adet döngüsü olan 35 gönüllü kız çocuk ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılımda gönüllülük şartı aranarak, aday katılımcılar ve aileleri Helsinki Deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Katılmayı kabul eden ebeveynlerden hem sözel hem de Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu ile yazılı beyan edilmesi istenmiştir.

4.1.1. Hasta Grubu

Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- DSM-5 göre Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı almış olması
- Düzenli (28-35 gün) ve en az 2 adet döngüsü olması
- Son 3 aydır oral kontraseptif kullanımı olmaması
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin/vasinin yazılı ve sözlü, çocuğun sözlü onamının olması
- Ebeveynin okuma-yazması olan, ölçeği anlayabilecek ve doldurabilecek entelektüel kapasitede olması

Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylamaması
- Tanımlanmış bir metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığı olmak

- Ebeveynin okuma-yazması, ölçeği anlayabilecek ve doldurabilecek entelektüel kapasitede olmaması; psikoz, bipolar bozukluk gibi major psikiyatrik bozukluğu olması

4.2. YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, dışlama ve dahil etme kriterlerini sağlayan, 12-18 yaş arası ergenler çalışmaya alınmıştır. DSM V'e dayalı psikiyatrik değerlendirmenin ardından, ebeveynler tarafından Sosyodemografik veri formu, Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği dolduruldu. Ayrıca yine ebeveynler tarafından luteal ve foliküler fazda olmak üzere iki kere Sorun Davranışlar Kontrol Listesi ve Adet Öncesi Değerlendirme Formu dolduruldu. Her iki gruptaki çocuklardan serum allopregnanolon, estradiol, progesteron ve pregnenolone düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla 5 ila 8 ml arası periferik damardan venöz kan numuneleri alınmıştır. Test sonuçları ailelerle paylaşılmış, alınan kan örneklerinin ileriki çalışmalarda da kullanılabilmesi için onam alınmıştır.

4.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

4.3.1 Sosyodemografik Veri Formu:

Bu çalışma için araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Sosyodemografik veri formunda çalışmaya alınan çocukların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, telefon bilgileri, kardeş sayısı, kiminle yaşadığı, herhangi bir eğitime devam edip etmediği, anne ve babasının çalışma durumları ve eğitim seviyesi, ailede tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlık olup olmadığı, aile gelir durumu, akraba evliliği olup olmadığı, anne ve babasının birlikte yaşayıp yaşamadıkları, konuşma, özbakım becerisi, OSB şiddeti derecesi, dil bozukluğu, zihinsel yetmezlik ve regresyon öyküsü olup olmadığı, eşlik eden tıbbi hastalık veya psikiyatrik hastalık varlığı sorgulanmış olup, varsa bunla alakalı ilaç kullanıp kullanmadığı incelenmiştir, kullanılan ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşim olup olmadığı sorgulanmıştır.

4.3.2 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS)

Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği Schopler ve arkadaşları²⁰⁷ tarafından otizmi olan çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt etmek amacı ile geliştirilmiş olup, 2 yaş ve üzeri olgularda uygulanabilen bir ölçektir. Bu ölçek, aileden ve

çocuğu tanıyan diğer kişilerle görüşme yapılması ve çocuğun gözlemlenmesi ile elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulur. ÇODÖ'de yer alan maddeler kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliklere tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat koku ve dokunmanın kullanımı, korku-sinirlilik, sözel ve sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ile çocuğa ilişkin genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. Toplamda 15 maddeden oluşan ölçek, her madde için 1 puanı normal, 4 puanı çok anormal derecede şiddeti belirtmekle birlikte yarımsar puanlık bir derecelendirme imkânı sunar. 30 puan ve üzerindeki puanlar OSB'li çocukları tanımlar ve 30-37,5 puan aralığı hafif-orta şiddet, 38-60 puan aralığı ise ağır şiddetteki otizmliliği niteler. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması İncekaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır²⁰⁸.

4.3.3. Menstruel Siklus Değerlendirme Formu

Bu çalışma için araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Menstruel Siklus Değerlendirme formunda çalışmaya alınan çocukların ilk adet yaşı, adet süresi, düzeni ve miktarı; en son ve sonraki tahmini adet tarihi, adet ile alakalı tedavi görülüp görülmemesi, görülmesi taktirde tedavinin ne olduğuna dair bilgi (ilaç, psikoterapi, fiziksel aktivite, diğer); ilk görüşme anında adet dönemi sorgulanmıştır.

4.3.4. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi:

Otizmliliği ve zihinsel engelli bireylerde gözlemlenen problem davranışları ve uygulanan farmakolojik, davranışsal ve diğer tedavilerin bu davranışlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile geliştirilmiştir. 1988 yılında Aman ve ark. tarafından geliştirilmiş olup, türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2007'de Karabekiroğlu ve Aman tarafından 1-4 yaş arası çocuklarda yapılmıştır. Orijinal ölçek 58 maddeden 12 madde çıkarılmıştır (madde 8,9,10,14,19,25,26,33,34,41,46,57) böylece SDKL-Türkçe formu ise 5 alt ölçek altında toplanan 46 maddeden oluşmaktadır. Alt ölçekler; aşırı hareketlilik (AH, madde 1-15), atalet (AT, madde 16-33), yinelenen davranışlar (YD, madde 34-39), zarar veren davranışlar (KZVD, madde 40-42), diğer davranışlar (DD, madde 43-46) olarak belirlenmiştir. Her 44 madde 0: problem oluşturmaz, 1:hafif derecede, 2: orta derecede, 3: ağır derecede problem olmak üzere dördü derecelendirme ile puanlanmıştır. Araçtan elde edilecek toplam puan, 0 ile 138 arasında değişmektedir. Bu ölçek listesi zihinsel engelli bireylerle çalışan öğretmenler, uzmanlar ya da anne babalar tarafından doldurulabilmektedir.

4.3.5. Adet Öncesi Değerlendirme Formu (AÖDF)

Adet Öncesi Değerlendirme Formu adet öncesi dönemde ortaya çıkan belirtileri ve değişimleri ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu ölçekle adet öncesi belirtilerin yaygınlığının ve şiddetinin incelenmesi sağlanmaktadır. 95 soruluk bir özbebildirim ölçeğidir ve 18 alt ölçeği bulunmaktadır. Bu ölçekler çökkün duygudurum, endojen depresif özellikler, labilite, atipik depresif özellikler, histeroid özellikler, düşmanlık/kızgınlık, sosyal geri çekilme, bunaltı, kendini iyi hissetmemede artış, impulsivite, organik mental özellikler, su tutulumu, fiziksel rahatsızlıklar, otonomik değişimler, yorgunluk, sosyal işlevsellikte bozulma, çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri ve çeşitli fiziksel değişimlerdir²⁰⁹. Türkçe formu, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dereboy ve ark. tarafından 1994 yılında hemşirelik öğrencilerinde yapılmıştır²¹⁰. Çalışmada denekler küme analiziyle premenstrüel belirtilerin ağırlığına göre üç kümeye ayrılmıştır. Kümelerin Premenstrüel Değerlendirme Formu alt ölçeklerinden aldıkları puanlar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Üç kümenin uygulanan diğer ölçeklerden aldıkları puanların da kuramla uyuşur biçimde birbirlerinden ayrışımı Premenstrüel Değerlendirme Formunun geçerliğini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Bu formda işaretlenen maddelerden elde edilen toplam puanın, soru sayısına bölünmesiyle elde edilen puan 1.7'nin altında ise 'PMS yok' olarak tanımlanırken, 1.7- 2.8 arasında ise 'hafif şiddette PMS', 2.8-3.7 arasında ise 'orta şiddette PMS', 3.7'nin üzerinde ise 'Ağır şiddette PMS' olarak tanımlanmıştır. Bütün olarak Premenstrüel Değerlendirme Formunun Cronbach alfa, .97 ve alt ölçeklerinin Cronbach alfa, .46 - .90 yeterli iç tutarlılığa sahip olduğu saptanmıştır²¹⁰.

4.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

4.4.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması

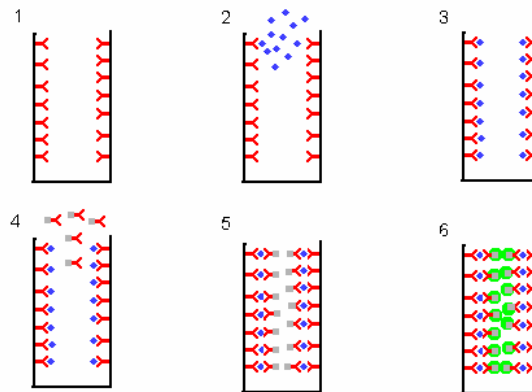
Hasta ve kontrol grubuna dâhil olan çocuklardan anteküital venden 5-8 ml venöz kan antikoagülan içermeyen tüplere alınmıştır. Alınan kan örnekleri pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edilerek serumları eppendorf tüplerine ayrılmış ve elde edilen örnekler allopregnenolon, progesteron, pregnenolone ve estradiol düzeyleri analiz edilene kadar -80°C'de saklanmıştır. Tüm serum örnekleri toplandıktan sonra hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde allopregnenolon, progesteron, pregnenolone ve estradiol düzeyleri İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

4.4.2. Serum Allopregnenolon, Progesteron, Pregnenolone Ve Estradiol Düzeylerinin Ölçümü

Serum estradiol, progesteron, pregnenolon ölçümü için LDN (Labor Diagnostica Nord GmbH&Co.KG, Nordhorn, Germany) ve allopregnenolon ölçümü için DRG (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany) ELISA kitleri kullanılmıştır.

4.4.3. Sandviç ELISA yönteminin prensibi

ELISA yönteminin temelinde antijen/antikör reaksiyonu yer alır. Antijen, ölçümünü yaptığımız (allopregnenolon, progesteron, pregnenolone ve estradiol) maddedir. Anti-allopregnenolon, anti-progesteron, anti-pregnenolone ve anti-estradiol poliklonal antikörleri (1.antikör) ELISA kuyucuklarının duvarlarına yapıştırılmıştır. Örnek ve standartlarda bulunan antijen kuyucuk duvarlarındaki antikörlere bağlanır. 2. antikör deney ortamına pipetlenir ve antijene bağlanır. İnkubasyon sonrası yapılan yıkama işleminde bağlanmamış (2.antikör) uzaklaştırılır; enzim pipetlenir ve 2. antiköre bağlanır. İnkubasyon sonrası yapılan yıkama işleminde bağlanmamış enzim uzaklaştırılır, deney ortamına enzimin etkili olduğu substrat pipetlenir. Enzimin etkisiyle renksiz substrat renkli ürüne dönüşür. Reaksiyonun durdurulması için asit veya baz pipetlenir. Oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak saptanır ve standart eğri çizilerek antijen konsantrasyonu hesaplanır. Bu yöntemde oluşan ürün miktarı örnekteki antijen konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sandviç ELISA yönteminin çalışma prensibi şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sandviç ELISA yöntemi

Çalışma günü kitlerde bulunan tüm ayıraçlar, standart solüsyonları, ve hastalara ait örnekler (her bireyden 1 eppendorf tüpü) oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan

kitlin standart solüsyonları, renklendirici (kromojen) içeren substrat ayırıcı A-B, ayrıca antijen ve antikor içeren kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından manuelde anlatılan adımlar izlenerek örneklerin renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) kuyucukların absorbans değerleri okunmuş, sonuçlar kaydedilmiştir. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Deney kitlerinin çalışma aralığı estadiol için 10.6 – 2000 pg/mL, progesteron için 0.140-40 ng/mL, pregnenolon için 0.1 – 25.6 ng/mL, allopregnenolon için ise 78.125 - 10000 pg/mL olup sensitiviteleri (duyarlılığı) sırasıyla estadiol 10.6 pg/mL, progesteron 0.045 ng/mL, pregnenolon 0.05 ng/mL ve allopregnenolon 129.7 pg/mL'dir.

4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değer ve %25-75 persentiller, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi (X^2) kullanılmıştır. Elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin karşılaştırılması için dağılım özelliklerine göre Mann-Whitney U testi ya da Bağımsız t testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılan değişkenler için Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri tarafından OSB tanısıyla takip edilen 12 yaş üstü 63 kız hastaya telefonla ulaşıldı; 11 hasta adet görmeye başlamamıştı; 13 hasta ulaşım sorunu nedeniyle çalışmaya katılmak istemediklerini beyan ettiler, 4 hasta kan vermek istemedi. Çalışma 35 gönüllü ile tamamlandı.

5.1 OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplamda 35 kız ergen dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 14.2 ± 0.28 (min: 12, max: 17) olarak saptandı. Anne yaş ortalaması 42.65 ± 0.89 (min:34, max:54), baba yaş ortalaması 46.62 ± 1.06 (min:36, max:63), olarak saptanmıştır. Örneklem yaşı, anne ve baba yaşı gibi sayısal sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Yaş	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Çocuğun yaş (yıl)	14.2 ± 0.28	12	17
Anne Yaş (yıl)	42.65 ± 0.89	34	54
Baba Yaş (yıl)	46.62 ± 1.06	36	63

Tablo 2. Sayısal Sosyodemografik Verileri

Çocukla beraber kaç kardeş oldukları incelendiğinde tek çocuk olanların oranı %8.6 (n:3), iki çocuk olanlar %25.7 (n:9), üç çocuk ve fazlası olanlar ise %65.7 (n:23) olarak saptandı. Çocuğun okuduğu sınıf, konuşma ve özbakım becerisi, OSB şiddet, zihinsel yetersizlik, regresyon öyküsü varlığı gibi sosyodemografik verileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Sosyodemografik Özellikler		n	%
Çocukla Beraber Kaç Kardeş	Tek Çocuk	3	8.6
	İki Çocuk	9	25.7
	Üç Çocuk ve Üzeri	23	65.7
Çocuğun okuduğu sınıf	5	3	8,6
	6	7	20,0
	7	4	11,4
	8	5	14,3
	9	6	17,1
	10	5	14,3
	11	3	8,6
	12	2	5,7
Konuşma becerisi	Verbal	25	71.4
	Nonverbal	10	28.6
Özbakım becerisi	Bağımlı	25	71.4
	Bağımsız	10	28.6
OSB şiddet(ÇODÖ)	Hafif-orta	25	71.4
	Ağır	10	28.6
Zihinsel Yetersizlik	Var	27	77.1
	Yok	8	22.9
Regresyon öyküsü	var	7	20.0
	yok	28	80.0

Tablo 2: Olguların sosyodemografik özellikleri

5.2. AİLELERİN SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLERİ

Anne ve babaların sağlık durumları incelendiğinde; annelerin %37.1'nin (n:13) fiziksel bir hastalık, %8.6'nın (n:3) psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Babaların ise %33.3'nün (n:10) fiziksel bir hastalık, %3.4'nün (n:1) psikiyatrik bir hastalık öyküsü vardı ve hiçbirisi psikiyatrik tedavi kullanmamaktaydı. Olguların ailelerine ait sosyodemografik özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Sosyodemografik Özellikler		n	%
Anne Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	1	2.9
	İlkokul Mezunu	21	60.0
	Ortaokul Mezunu	3	8.6
	Lise Mezunu	9	25.7
	Üniversite veya Sonrası	1	2.9
Annenin Çalışma Durumu	Var	1	2.9
	Yok	34	97.1
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	13	37.1
	Yok	22	62.9
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	3	8.6
	Yok	32	91.4
Baba Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	1	2.9
	İlkokul Mezunu	13	37.1
	Ortaokul Mezunu	9	25.7
	Lise Mezunu	8	22.9
	Üniversite veya Sonrası	4	11.4
Babanın Çalışma Durumu	Var	35	100
	İşçi	6	17.1
	Memur	12	34.3
	Serbest	17	48.6
	Yok	0	0
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	10	33.3
	Yok	20	66.6
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	1	3.4
	Yok	29	96.6
Aile Geliri	Asgari ve altı	15	42.9
	Asgari üstü	20	57.1
Akraba Evliliği	Var	6	17.1
	Yok	29	82.9

Tablo 3: Ailelerin Sosyodemografik Özellikleri

5.3. OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Olguların %80’de (n:28) şimdiki eşlik eden ek psikiyatrik olup, tanı sıklığı oranları şu şekildedir: %68.6’da (n:24) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, % 14.3’de (n:5) depresyon, %17.1’de (n:6) anksiyete bozukluğu, %8.6’da (n:3) obsesif kompulsif bozukluk, %5.7’de (n:2) bipolar bozukluğu. Dağılım tablo 4’da verilmiştir.

Klinik özellikler		n	%
Kronik psikiyatrik hastalık	Var	28	80
	Yok	7	20
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	Var	24	68.6
	Yok	11	31.4
Anksiyetesi Bozukluğu	Var	6	17.1
	Yok	29	82.9
Depresyon	Var	5	14.3
	Yok	30	85.7
Obsesif Kompulsif Bozukluk	Var	3	8.6
	Yok	32	91.4
Bipolar Bozukluk	Var	2	5.7
	Yok	33	94.3

Tablo 4: Psikiyatrik komorbidite dağılımı

Olguların özgeçmişinde %31.4’de (n:11) ek tıbbi hastalık eşlik ettiği saptanmış olup, %25.7’de epilepsi tanısı bulunmakla beraber, tıbbi hastalığa bağlı ilaç kullananların oranı %20 (n:7) olarak bulunmuştur. Kullanılan ve halihazırda devam eden ilaçların dağılımları şu şekildedir: metilfenidat %25.7 (n:9), SSRI % 37.1 (n:13), antipsikotik ajan % 60 (n:21), duygu durum düzenleyici ajan %20 (n:7). Dağılım tablo 5’de verilmiştir.

Kullanılan ilaç		n	%
Psikiyatrik ilaç kullanımı	Var	24	68.6
	Yok	11	31.4
Metilfenidat	Var	9	25.7
	Yok	26	74.3
SSRI	Var	13	37.1
	Yok	22	62.9
Antipsikotik	Var	21	60.0
	Yok	14	40.0
Duygudurum Düzenleyici	Var	7	20.0
	Yok	28	80.0

Tablo 5: Psikiyatrik ilaç kullanımı dağılımı

Olguların adet başlangıç yaş ortalaması 11.4 ± 1.14 (min: 9, max: 14) olarak, düzenli adet görme süresi 30.51 ± 24.22 (min:5, max:84) ay olarak saptanmıştır. Olguları %60’ı (n=21) düzenli adet görmekte olup, % 5.7’i (n=2) adet tedavisi görmekte olup onların %42.9’u (n=15) ilk görüşmede luteal fazda olarak bulunmuştur. Adet düzeni, kanama miktarı, adet tedavisi ve çeşidi ile ilgili bilgiler tablo 6’da verilmiştir.

Menstrüasyon Döngüsü özellikleri		n	%
Adet düzenlilik	Düzenli	21	60.0
	Düzensiz	14	40.0
Kanama miktarı	Az-orta	26	74.3
	Çok	9	25.7
Adet tedavisi	Var	2	5.7
	Yok	33	94.3
Tedavi çeşidi	İlaç	2	5.7
	Diğer	33	94.3
İlk görüşme siklus	Foliküler	10	28.6
	Luteal	15	42.9
	Adet öncesi	8	22.9
	Kanama var	2	5.7

Tablo 6: Adet ile ilgili veriler

5.4. SOSYODEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER-İKİ GRUP KARŞILAŞTIRMA

Olguların ebeveynlerinin demografik özellikleri göz önüne alınarak yapılan analizlerde PMDB (+) ve PMDB (-) gruplar arasında aile gelir düzeyi ($p=0.486$) ve akraba evliliği varlığı ($p=0.366$) gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sosyodemografik Değişkenler-iki grup karşılaştırma		PMDB		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Aile gelir durumu	Asgari ve altı	8 (%38.1)	7 (% 50.0)	0.486 ^a
	Asgari üstü	13 (%61.9)	7 (%50.0)	
Akraba evliliği	Var	5 (%23.8)	1 (%7.1)	0.366 ^b
	Yok	16 (%76.2)	13 (%92.9)	

n= olgu sayısı, ^a = Pearson Ki-Kare Testi p değeri, ^b = Fisher'in kesin testi p değeri
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 7. Sosyodemografik Değişkenler-iki grup karşılaştırma

PMDB grubunda OSB şiddeti ($p=0.022$), özbakım becerileri ($p=0.022$), zihinsel yetersizlik varlığı ($p=0.039$) PMDB olmayan gruba kıyasla anlamlı saptanmıştır. Klinik özellikler açısından konuşma ve özbakım becerisi, OSB şiddet, zihinsel yetersizlik, regresyon öyküsü gibi verilerin iki grup karşılaştırması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Klinik özellikler iki grup karşılaştırma		PMDB		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Konuşma becerisi	Verbal	14 (%66.7)	11 (%78.6)	0.445 ^a
	Nonverbal	7 (%33.3)	3 (%21.4)	
OSB şiddeti	Destek gerekir	1 (%4.8)	6 (%42.9)	0.022 ^a
	Önemli ölçüde destek gerekir	13 (%61.9)	5 (%35.7)	
	Çok önemli ölçüde destek gerekir	7 (%33.3)	3 (%21.4)	
Özbakım becerisi	bağımlı	18 (%85.7)	7 (%50.0)	0.022 ^a
	bağımsız	3 (%14.3)	7 (%50.0)	
Zihinsel Yetersizlik	var	19 (%90.5)	8 (%57.1)	0.039 ^b
	yok	2 (%9.5)	6 (%42.9)	
Regresyon öyküsü	var	5 (%23.8)	2 (%14.3)	0.676 ^b
	yok	16 (%76.2)	12 (%85.7)	

n= olgu sayısı, p^a = Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri
 Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 8. Klinik özellikler-iki grup karşılaştırma

PMDB olan ve PMDB olmayan gruba kıyasla kronik tıbbi hastalık verilerin iki grup karşılaştırması Tablo 9’da gösterilmiştir. PMDB olan olguların %23.8’e, PMDB olguların %28.6’a de epilepsi eşlik ederken, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Klinik özellikler		PMDB		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Kronik tıbbi hastalık	Var	5 (%23.8)	6 (%42.9)	0.234 ^a
	Yok	16 (%76.2)	8 (%57.1)	
Epilepsi	Var	5 (%23.8)	4 (%28.6)	0.752 ^a
	Yok	16 (%76.2)	10 (%71.4)	
Nonpsikiyatrik ilaç kullanımı	Var	4 (%19.0)	3 (%21.4)	0.594 ^b
	Yok	17 (%81.0)	11 (%78.6)	

n= olgu sayısı, p^a = Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri
 Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 9. Kronik tıbbi hastalık ve ilaç kullanımı iki grup karşılaştırma

PMDB olan olguların %81’de (n:17) ek psikiyatrik bozukluk olup, tanı sıklığı oranları şu şekildedir: %66.7’de (n:14) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, % 14.3’de (n:3) anksiyete bozukluğu, %14.3’de (n:3) depresyon, %4.8’de (n:1) obsesif kompulsif bozukluk, %9.5’de (n:2) bipolar bozukluğu saptanmıştır ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Dağılım tablo 10’da verilmiştir.

Klinik özellikler		PMDB		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Komorbid psikiyatrik hastalık	Var	17 (%81.0)	11 (%78.6)	p>0,05 ^b
	Yok	4 (%19.0)	3 (%21.4)	
DEHB	Var	14 (%66.7)	10 (%71.4)	0.766 ^a
	Yok	7 (%33.3)	4 (%28.6)	
Anksiyete bozukluğu	Var	3 (%14.3)	3 (%21.4)	0.665 ^b
	Yok	18 (%85.7)	11 (%78.6)	
Depresyon	Var	3 (%14.3)	2 (%14.3)	p>0,05 ^b
	Yok	18 (%85.7)	12 (%85.7)	
Okb	Var	1 (%4.8)	2 (%14.3)	0.551 ^b
	Yok	20 (%95.2)	12 (85.7 %)	
Bipolar bozukluk	Var	2 (%9.5)	0 (%0)	0.506 ^b
	Yok	19 (%90.5)	14 (%100)	

n= olgu sayısı, p^a= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher’in kesin testi p değeri
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 10. Komorbid psikiyatrik hastalık iki grup karşılaştırma

PMDB olan olguların %66.7’i, PMDB olmayan olguların %71.4’ü hal hazırda devam eden psikiyatrik ilaç kullanmakta iken, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Dağılım tablo 11’de verilmiştir.

Kullanılan ilaç		PMDB		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Psikiyatrik ilaç kullanımı	Var	14 (%66.7)	10 (%71.4)	0.766 ^a
	Yok	7 (%33.3)	4 (%28.6)	
Metilfenidat	Var	5 (%23.8)	4 (%28.6)	0.752 ^a
	Yok	16 (%76.2)	10 (%71.4)	
SSRİ	Var	7 (%33.3)	6 (%42.9)	0.568 ^a
	Yok	14 (%66.7)	8 (%57.1)	
Antipsikotik	Var	14 (%66.7)	7 (%50.0)	0.324 ^a
	Yok	7 (%33.3)	7 (%50.0)	
Duygudurum düzenleyici	Var	5 (%23.8)	2 (%14.3)	0.676 ^b
	Yok	16 (%76.2)	12 (%85.7)	

n= olgu sayısı, p^a = Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri
 Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 11. Psikiyatrik ilaç kullanımı iki grup karşılaştırma

PMDB olan olguların %47.6'ı (n=11) PMDB olmayan olguların % 28.6'ı (n=4) düzensiz adet görmekte iken, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Dağılım tablo 12'de verilmiştir.

Menstrüasyon Döngüsü özellikleri		PMDB		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Adet düzeni	Düzenli	11 (%52.4)	10 (%71.4)	0.356 ^a
	Düzensiz	10 (%47.6)	4 (%28.6)	
Kanama miktarı	Az-orta	15 (%71.4)	11 (%78.6)	0.893 ^a
	Şiddetli	6 (%28.6)	3 (%21.4)	
Adet tedavisi	Var	1 (%4.8)	1 (%7.1)	p>0,05 ^b
	Yok	20 (%95.2)	13 (%92.9)	

n= olgu sayısı, p^a = Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri
 Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 12: Adet ile ilgili iki grup karşılaştırma

5.5. BİYOKİMYASAL VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya aldığımız çocuklarda serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri incelendiğinde PMDB olan grupta PMDB olmayan gruba göre estradiol anlamlı düzeyde yüksek ($z=-2.088$, $p= 0.037$), progesterone ve allopregnenalone düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($z =-2.458$, $p=0.013$; $z=-2.610$, $p=0.008$, sırasıyla) olduğu belirlenmiştir. Ancak serum pregnenolone düzeyleri açısından PMDB olan grup ile PMDB olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($z=-1.785$, $p=0,077$). PMDB olan grup ile PMDB olmayan olguların serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Gonadal steroid hormonlar	PMDB + (n:21)	PMDB - (n:14)	z	p
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)		
Estradiol	91.923 (69.122-97.402)	82.890 (55.296-87.759)	-2.088	.037
Progesteron	1.437 (1.146-2.463)	3.309 (2.554-7.117)	-2.458	.013
Pregnenalone	2.924 (2.619-4.342)	4.156 (2.806-6.158)	-1.785	.077
Allopregnenalone	2038.58 (1755.30-2842.24)	2836.96 (2159.36-3220.02)	-2.610	.008

n= olgu sayısı, p* = Mann-Whitney U testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 13. PMDB olan ve olmayan grupta Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

5.6. PMDB OLAN VE PMDB OLMAYAN OLGULARIN ÖLÇEK PUANLARI KARŞILAŞTIRILMASI

PMDB olan grupta PMDB olmayan gruba göre ÇODÖ ölçek puanı ($z=-2.215$, $p=0.026$) daha yüksek bulunmuştur. Foliküler fazda doldural SDKL total ($z=-2.580$, $p=0.009$), hareketlilik ($z=-3.043$, $p=0.002$) ve atalet ($z=-2.060$, $p=0.040$) puanları PMDB grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Lutesl fazda doldurulan SDKL lüteal faz total ($z=-4.245$, $p<0,001$) ve alt skorlarının karşılaştırmasında hareketlilik ($z=-4.152$, $p<0,001$), atalet ($z=-3.944$, $p<0,001$), yineleyen davranış ($z=-3.585$, $p<0,001$), zarar veren davranış ($z=-2.876$, $p=0.003$) ve diğer ($z=-3.474$, $p<0,001$), alanlarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. PMDB olan grupta PMDB olmayan gruba göre ölçek puanları arasındaki değerler Tablo 14’te gösterilmiştir.

Ölçekler		PMDB + (n:21)	PMDB – (n:14)	z	p
		Medyan(%25-%75)	Medyan(%25-%75)		
ÇODÖ puan		37(36-47)	33(31.875-38.250)	-2.215	,026
SDKL foliküler	Total	48(28-53)	24(20.5-32.5)	-2.580	.009
	Hareketlilik	16(8-24)	6.5(5-8.25)	-3.043	.002
	Atalet	13(7-18)	7(4.75-12)	-2.060	.040
	Yineleyen davranış	5(4-8)	5.5(4-7.25)	-.580	.583
	Zarar veren davranış	4(2.5-6)	2(2-4)	-1.917	.061
	Diğer	4(2.7)	3(1.75-4)	-1.493	.145
SDKL luteal	Total	97(80-115)	46(33.75-56)	-4.245	p<0,001
	Hareketlilik	36(28-42)	13(11.5-19.5)	-4.152	p<0,001
	Atalet	34(20-43)	12(7.75-13.75)	-3.944	p<0,001
	Yineleyen davranış	14(8.5-18)	6.5(5-8)	-3.585	p<0,001
	Zarar veren davranış	7(6-9)	4.5(3.75-6.25)	-2.876	.003
	Diğer	10(6.5-11)	3.5(1.75-5.75)	-3.474	p<0,001

n= olgu sayısı, p* = Mann-Whitney U testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 14. PMDB olan ve olmayan grupta ölçek puan karşılaştırılması

5.7. PMDB OLAN OLGULARIN FOLİKÜLER VE LUTEAL FAZ SDKL ÖLÇEK PUANLARI KARŞILAŞTIRILMASI

PMDB olan grupta SDKL foliküler ve luteal faz karşılaştırmasında total ($z=-4.015$, $p<0,001$) ve alt skorlarının karşılaştırmasında hareketlilik ($z=-4.022$, $p<0,001$), atalet ($z=-3.981$, $p<0,001$), yineleyen davranış ($z=-4.020$, $p<0,001$), zarar veren davranış ($z=-3.524$, $p<0,001$) ve diğer ($z=-3.650$, $p<0,001$) alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış saptanmıştır (Tablo 15).

SDKL	Foliküler	Lüteal	z	p
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)		
Total	45.142 (17-88)	95.048 (39-127)	-4.015	p<0,001
Hareketlilik	16.905 (5-33)	35.048 (16-45)	-4.022	p<0,001
Atalet	13.429 (4-33)	31.096 (7-48)	-3.981	p<0,001
Yineleyen davranış	6.619 (2-14)	13.286 (5-25)	-4.020	p<0,001
Zarar veren davranış	4.333 (1-9)	7.142 (3-15)	-3.524	p<0,001
Diğer	4.333 (0-10)	8.476 (2-12)	-3.650	p<0,001

n= olgu sayısı, p* = Mann-Whitney U testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 15. PMDB olan olguların foliküler ve luteal faz SDKL Ölçek Puanları Karşılaştırılması

5.8. PMDB OLMAYAN OLGULARIN FOLİKÜLER VE LUTEAL FAZ SDKL ÖLÇEK PUANLARI KARŞILAŞTIRILMASI

PMDB olmayan grupta SDKL foliküler ve lüteal faz karşılaştırmasında total ($z=-3.298$, $p=0,001$) ve alt skorlarının karşılaştırmasında hareketlilik ($z=-3.315$, $p=0.001$), atalet ($z=-2.121$, $p=.034$), zarar veren davranış ($z=-2.669$, $p=0.008$) ve diğer ($z=-2.254$, $p=.024$) alanlarda anlamlı artış saptanmıştır. PMDB olmayan grupta SDKL ölçek puanları arasındaki değerler Tablo 16’da gösterilmiştir.

SDKL	Foliküler	Lüteal	z	p
	Medyan(%25-%75)	Medyan(%25-%75)		
Total	28.429(18-68)	45.714(27-77)	-3.298	,001*
Hareketlilik	8.5(4-30)	16.786(10-39)	-3.315	,001
Atalet	8.571(3-20)	11.857(1-25)	-2.121	,034
Yineleyen davranış	5.643(3-9)	6.786(3-14)	-1.876	,061
Zarar veren davranış	2.929(0-6)	4.786(2-8)	-2.669	,008
Diğer	2.786(0-6)	4.071(1-9)	-2.254	,024

n= olgu sayısı, p* = Mann-Whitney U testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 16. PMDB olmayan olguların foliküler ve luteal faz SDKL Ölçek Puanları Karşılaştırılması

5.9. BİYOKİMYASAL VERİLER İLE ÖLÇEK PUANLARI ARASI KORELASYON

Serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri ile ÇODÖ, luteal fazda doldurulan AÖDF ve SDKL ölçek puanları arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizlerinde PMDB grubunda serum allopregnenolone düzeyi ile AODF ($r=-0.390$, $p=0.021$), SDKL hareketlilik alt puanı ($r=-0.362$, $p=0.033$) ve SDKL diğer alt ölçek puanı ($r=-0.381$, $p=0.024$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yine serum progesteron düzeyi ile SDKL diğer alt ölçek puanı ($r=-0.367$, $p=0.030$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Serum pregnenalone düzeyi ile SDKL yineleyen davranış ($r=-0.367$, $p=0.030$) ve SDKL diğer alt ölçek puanı ($r=-0.491$, $p=0.003$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. PMDB grubunda serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri ile ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 17’de gösterilmiştir.

KORELASYON LÜTEAL FAZ					
Ölçekler		Estradiol	Progesteron	Pregnenalone	Allopregnenalone
ÇODÖ	r	,056	-,289	-,023	-,156
	p*	,751	,093	,897	,372
AODF luteal	r	,197	-,256	-,214	-,390*
	p*	,257	,138	,218	,021
SDKL	Total	r	,236	-,284	-,297
		p*	,172	,098	,083
	Hareketlilik	r	,302	-,300	-,242
		p	,078	,080	,161
	Atalet	r	,199	-,171	-,194
		p	,251	,325	,265
	Yineleyen davranış	r	,133	-,212	-,367*
		p	,447	,222	,030
	Zarar veren davranış	r	,002	-,071	-,315
		p	,991	,686	,065
	Diğer	r	,108	-,367*	-,491**
		p*	,539	,030	,003
					,024

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Tablo 17. PMDB grubunda serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri ile luteal faz ölçek puanları arasındaki korelasyonlar

6. TARTIŞMA

Otizm, belirtileri erken gelişimsel dönemde ortaya çıkan, görülme sıklığı yıllar içerisinde artma eğilimi gösteren ve toplumsal sosyoekonomik maliyeti yüksek olan bir bozukluktur. Ergenlik, çocukluktan yetişkinliğe geçişi işaret ederken fiziksel, bilişsel ve sosyal gelişim dönemidir. Bu geçiş döneminden kişinin gelişen bedeniyle ve sürekli değişen hormonlarla yeniden tanışma, yeni bilişsel beceriler geliştirme ve birçok yönden aynı anda çocuk olma sürecidir. Bu doğal yaşam olayı normal gelişim gösteren akranlarında zorluklar yaratabilirken, OSB tanısı olanlar, bilinmeyen veya iyi anlaşılmayan ek ve önemli davranışsal, fiziksel ve zihinsel sağlık sorunları yaşayabilir. Adetlerin öngörülemezliği yönetimi zorlaştırabilir, davranış sorunlarının artmasına neden olabilir, ağrılı dönemler günlük yaşam aktivitelerine katılmasını engelleyebilir ve bütün bunların sonucunda işlevsellikte kayıp ve sosyal dışlanma riski taşır. OSB'li kızların aileleri için adetleri yönetmenin zor olabileceğini göz önünde bulundurmanız gerekmektedir. Düzensiz döngüler, hijyen ürünlerini taşımak veya değiştirmek adet sürecini zorlaştırırken; beklenmedik bir döngü artan davranış problemlerine yol açarak okul veya terapi gibi günlük aktivitelere katılmasını engelleyebilir. Ancak adetlerin OSB'li bireylerin günlük yaşam ve işlevselliği üzerindeki etkileri yeterince tanımlanmamış ve anlaşılmamıştır.

Bugüne kadar Otizm Spektrum Bozukluğu olan kadınlarda adet döneminin başlangıcını, adet döngüsünün semptomlarını ele alan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, menarş yaşı için çelişikili bulgular vermektedir^{7,211,212}. Yine erken ergenlik oranlarında artış²¹³, hem erken başlangıçlı menarş hem de birincil amenore oranlarında artış bildiren çalışmalar da bulunmaktadır²¹². Atipik başlangıca ek olarak, bu çalışmalar dismenore, düzensiz adet döngüleri, menoraji, hirsutizm, premenstrüel sendrom veya premenstrüel disforik bozukluk ve polikistik over sendromu dahil menstrüel döngü ile ilişkili artmış bulgular bildirmektedir^{212,213}.

Bu çalışmada OSB'li 35 ergen kız olguda PMDB sıklığı ve PMDB ile ilişkili olabilecek sosyal, ruhsal ve biyolojik değişkenler incelenmiştir. Elde edilen bulgulardan ilk olarak, katılımcıların sosyodemografik verilerinden elde edilen bulgular tartışılmıştır. İkinci başlıkta katılımcıların klinik görüşme, ölçek puanları değerlendirilen klinik özellikleri tartışılmıştır. Son başlıkta ise, temel hipotezi oluşturan gonadal steroid hormonlara ilişkin biyokimyasal veriler ve bu verilerin klinik özelliklerle ilişkisi tartışılmıştır.

6.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmamızda olguların adet başlangıç yaşı ortalaması 11.4 ± 1.14 ay (min: 9, max: 14), düzenli adet görme süresi 30.51 ± 24.22 ay (min:5, max:84) olarak saptanmıştır. Literatürde OSB’li kızlarda, bildirilen ortalama menarş yaşı 11.7 ile 13.8 arasında değişmiştir ve normal gelişim gösteren akranlarından ve diğer gelişimsel engelli yaşıtlarından farklı olarak bildirilmiştir^{7,211-213}. Bizim olgularımızda adet başlangıç yaşı 11.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza arda arda 2 ay henüz adet görmeyen olgular dahil edilmediği için ilk adet başlangıç yaşı nispeten daha düşük görünmektedir. Yapılan çalışmalarda OSB’li kızlarda normal gelişim gösteren akranlarına kıyasla önemli ölçüde artmış geç menarş oranı bildirilmiştir^{212,213}. Bizim çalışmada ilk başta ulaşılan 63 olgunun bu oran %17’si 12 yaşını geçtiği halde halen adet görmemişti. Ayrıca, OSB’li kızlarda erken ergenlik oranları %3,1 iken normal gelişim gösteren popülasyonda bu oran %0,5 olarak gösterilmiştir^{7,212,213}. Bizim çalışmada 6 olguda (%17) 10 yaş altı adet başlangıç yaşı bildirilmiştir ve bu oran literatürde bildirilen verilerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma örneklemimizin klinik popülasyonundaan alınmış olması bu farklılığa neden olmuş olabilir.

6.2. KLİNİK ÖZELLİKLERE İLİŞKİN BULGULAR

Tanısal değerlendirme metodlarına göre yaygınlık oranları farklılık gösterebilse de, OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar oldukça yaygın görülmektedirler. Son çalışmalar, OSB’li çocuklarda ek psikiyatrik bozuklukların toplam oranlarını %70-90’a kadar bildirildiğini göstermiştir¹⁶⁴. Bu oranlar, genel popülasyonda bildirilenden dört ila altı kat daha yüksektir²⁰⁰. Zihinsel yetersizliği olan çocuklarla yapılmış çalışmalardaki orandan da daha yüksektir²⁰¹. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) (%28-83), Tik Bozuklukları (%14-38) ve Dil Bozuklukları da otizmlili bireylerde sıklıkla görülen diğer nörogelişimsel bozukluklara örnek olarak verilebilir^{161,163-166}. Otizmlili bireylerde yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklar ise Anksiyete Bozuklukları (%42-56), Depresif Bozukluklar (%12-70), Obsesif Kompulsif Bozukluk (%7- 24) ve Uyku Bozukluklarıdır (%50-80). Psikotik Bozukluklar ve Yeme Bozuklukları gibi diğer birçok psikiyatrik bozukluğun görülme sıklığı da otizmlili olmayan bireylere kıyasla artmıştır. Çalışmamızda olguların %80’inde OSB’ye eşlik eden ek psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. En sık komorbid bozukluk %68.6 ile DEHB olmakla beraber, % 14.3’de depresyon, %17.1’de anksiyete

bozukluğu, %8.6'da obsesif kompulsif bozukluk, %5.7'de bipolar bozukluk görülmüştür. Eşlik eden komorbid hastalıkların fazlalığı ile ilgili öne sürülen nedenler içerisinde ortak patofizyolojik yollar, otizmliliğin getirdiği sekonder güçlükler, paylaşılan semptom alanları ve ilişkili mekanizmalar ve tanı kriterleri arasındaki örtüşmeler sayılabilir^{164,165}.

Yapılan çalışmalar otizmlili bireylerde epilepsi sıklığı normal popülasyona kıyasla (%1) oldukça artmış olup %22 civarında bildirmektedir. Dahası klinik olarak epileptik nöbetleri olmayan ancak elektroensefalografi'de (EEG) anormal epileptik deşarjlar saptandığı olgular da dahil edildiğinde epileptik anormalliklerin oranı %50'ye ulaşmaktadır¹⁹². Çalışmamızda olguların özgeçmişinde %31.4'de ek tıbbi hastalık eşlik ettiği saptanmış olup, %25.7'de epilepsi tanısı bulunmaktaydı ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

6.2.1. PMDB sıklığı

Bu çalışmanın odak noktası, otizm spektrumundaki kızların menstrüasyon sırasında yaşadıkları farklı deneyimleri anlamak ve OSB semptomlarının adet önceki dönemde seyrini görmektir, çünkü agresif veya kendine zarar verme davranış gibi bazı semptomların epizodik doğası nedeniyle, adet öncesi dönemde ağırlaşan semptomlar, günlük davranış olarak kabul edilebilecekleri için gözden kaçabilir. OSB'de semptom örtüşmesi ve muğlak semptom görünümü, OSB ile birlikte ortaya çıkan durumların tedavisini, araştırmasını ve tahmini yaygınlık oranlarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca yaş, entelektüel işlevsellik ve cinsiyet gibi bireysel farklılıklar OSB ile birlikte ortaya çıkan semptomların görünümünü etkileyebilir¹⁹⁹.

Çalışmamızda olguların %60'ı DSM V'e dayalı psikiyatrik değerlendirmede PMDB tanısı almıştır. Aynı oran toplum örnekleminde % 3-8 oranlarında bildirilmektedir¹⁵³. OSB'li bireylerde PMS sıklığını inceleyen çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte bu bireylerde normal gelişim gösteren akranlarına oranla menstrüasyon ile ilgili artmış semptomlar, düzensiz döngüler, dismenore, kanama miktarında artış ve menoraji, şiddetli akne, duygudurum ve davranış değişiklikleri daha fazla bildirilmiştir^{7,212,213}. Literatürde 18-45 yaş arasında olan OSB'li kadınlarda PMS sıklığını inceleyen bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada Obaydi H.ve ark. OSB'li kadınlarda PMS sıklığını %92 olarak saptamışken aynı oran kontrol grubunda %11 olarak bulunmuştur⁹. Her ne kadar örneklemimiz klinik popülasyondan alınmış ise de bulgularımız PMS sıklığının OSB'li bireylerde belirgin olarak arttığını düşündürmektedir. Menarş yaşı ile ilgili yapılan çalışmalarda menarş yaşının küçük olmasının PMS sıklığını artırdığına dair sonuçlar bildirmiştir^{123,127}. Bizim çalışmamızda 10 yaş altı adet başlangıç yaşı oranının yüksek olması (%17) PMDB sıklığının normal popülasyona göre artmış oranla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda aynı zamanda orta ve ağır OSB'li bireylerde PMDB daha sık saptanmış ve PMDB olan grupta ÇODÖ ile belirlenen OSB şiddeti daha yüksek bulunmuştur. Otizmlili bireyler menstrüasyonun kendileri üzerindeki etkisini anlamakta güçlük yaşarlar. Şiddeti ağır olan otizmlili bireyler için menstrüasyon özellikle zor ve üzücü bir olay olarak görülüyor²⁰⁶. Adet sırasında önceden var olan zorlukları, özellikle duyusal aşırı hassasiyet ve duygudurum ve davranışı düzenleme güçlüklerini olan bireylerin adet öncesi, sırasında ve sonrasında bu semptomların şiddetlendiği bildirilmiştir⁹ ve OSB şiddeti ile PMDB görülme sıklığı ile ilişkisini düşündürmektedir.

PMDB olan grupta SDKL foliküler ve lüteal faz karşılaştırmasında total ve alt skorlarının karşılaştırmasında hareketlilik, atalet, yineleyen davranış, zarar veren davranış ve diğer alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış saptanmıştır. Aynı şekilde Hamilton ve diğerleri tarafından 2011 yılında web tabanlı bir anket sonucunda katılımcıların %33'ünde menstrüasyon sırasında otizme özgü davranışlarda artış olduğu tespit edilmiştir²¹¹. 2018 yılında yapılan bir diğer çalışmada menstrüasyonun otizmle ilgili zorlukları şiddetlendirdiğini ve semptomların dramatik bir şekilde kötüleştiğini, kadınların menstrüasyon sırasında hayatı yönetmekte çok daha zorlandıkları belirtilmiştir²⁰⁶. OSB'li bireylerde adet dönemindeki hormonal dalgalanmaların ruh hali, davranış ve bedensel semptomlar üzerinde daha fazla etkisi olabileceğini ve normal olanın onlar için genellikle dramatik etki yaratabileceğini göz önünde bulundurmanız gerekmektedir. Yine, Obaydi H. ve ark. OSB'li bireylerde adet döngüsünün luteal fazında görülen semptomların şiddeti ve bu semptomların nedenlerini daha yüksek hormonal dalgalanmalarla ilişkili olabileceğini⁹ ve ilişkili etkilerini (potansiyel tedavi yan etkileri dahil), döngüsel değişikliklerini anlamak ve daha fazla araştırma yapmak bu özel popülasyon için kritiktir olduğunu vurgulamıştır.

6.3. BİYOKİMYASAL VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Siklik ovaryan hormonların OSB'li bireylerde PMDB ile ilişkisini inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır, ancak normal gelişen bireylerde adet döngüsünün belirli evrelerinde semptomların ortaya çıkışı, araştırmacıların PMS patofizyolojisinde gonadal steroidlerin rol oynadığı hipotezini ortaya çıkarmıştır⁶². Anovulasyon döngüleri sırasında, overektomi ya da ovulasyon inhibitörlerinin kullanımı sonrasında semptomların azalması ya da bulunmaması ile bu hipotez desteklenmektedir⁶³⁻⁶⁷. Gonadal steroid üretiminin semptom ekspresyonuna yol açabileceği kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, hem steroid hormonlarının hem genomik hem de nongenomik etkilerini içeren bir teori haline getirilmiştir⁶⁸. Yapılan

alışmalar sonucunda PMDB patogenezinde kesin bir hormonal dengesizlik ortaya konamamıştır. Daha çok normal menstrüel siklus hormonal aktivitesine karşı santral sinir sisteminde artmış bir duyarlılığın olabileceğİ düşünölmektedir^{23,36}.

Östrojen, olumlu duygudurum ve iyilik hali ile serotonin sistemi üzerindeki etkisiyle bağlantılı iken, geç luteal fazın karakteristik özelliğİ olan progesteron seviyesinin düşüşü ile birlikte GABA-A reseptör kompleksiyle etkileşen GABA ve progesteron metabolitlerinin SSS değİşikliklerine bir bağlantısı olduğunu düşünölmüşür⁶⁸⁻⁷¹. Bazı kadınlar ovulasyonun başlangıcında ve luteal fazın erken döneminde semptomlar yaşadığından, progesteron düzeylerinde bir düşüşün rol oynadığı düşünölmektedir⁷². Bununla birlikte, bu hipoteze karşı olarak, bazı kadınlar menstrüasyon döngüsüyle ilişkili progesteron düşüşünden önce semptomlar yaşarlar. Bir GnRH agonisti verilmesi ile (adet döngüsünü ortadan kalkar) tedavi sonrasında progesterona tekrar maruz kalma ile semptomlar üretebilirken⁷³, progesteronun luteal fazda uygulanmasının etkili bir tedavi olduğİ gösterilememiştir⁶⁷. Semptomsuz kadınlarda, foliküler faz sırasında progesteron verilmesinin amigdala reaksiyonunu arttırdığı bulunmuştur⁷⁴. Buna ek olarak, postmenopozal kadınlarda sıralı hormon replasmanı, ruh hali değİşiklikleri raporlarıyla sonuçlanır; östrojen yerine progesteron ile disforik ruh hali deneyimleri ortaya ıkabilmektedir^{75,76}. Alternatif olarak, östrojendeki dalgalanma paternlerindeki farklılıklar, preovulatuvar östrojen pikleri veya postovulatuvar dönemde progesteronun yükselmesindeki farklılıklar belirtilerin ortaya çıkışına nedenler olarak görölmektedir^{73,83}. Yine de, bu teoriler semptom başlangıcının zamanlamasındaki değİşkenliğİ tam olarak açıklamakta başarısız olmuştur. Perimenopozal kadınlarda östrojenin antidepresan etkisi olduğİ düşünölmektedir⁸⁴. Bununla birlikte, hormon replasman tedavilerinin östrojen bileşeni, progesteron reseptör ekspresyonunu ve dolayısıyla progesteronal aktiviteyi artırarak geçici olarak disforiyi artırma potansiyeline sahiptir⁸⁵. PMDB’de gonadal hormon düzeylerinde farklılık olmamasına rağmen bunların salınımındaki küçük dalgalanmaların semptomlara neden olabileceğİ düşünölmektedir²³. Literatürle uyumlu olarak, çalışmaya aldığımız çocuklarda serum estradiol, progesterone düzeyleri incelendiğinde PMDB olan grupta PMDB olmayan gruba göre estradiol anlamlı düzeyde yüksek, progesterone düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğİ belirlenmiştir.

Mutlak progesteron seviyesindeki farklılıklar yerine, progesteronun bir metaboliti olan allopregnanolondaki değİşiklikler, PMS/PMDB patofizyolojisinde rol oynadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Progesteron gibi, bu metabolit seviyeleri de menstrüel siklus sırasında dalgalanmaktadır⁵. Allopregnanolon GABA reseptör sistemi ile ilişkiye girerek

anksiyolitik etki gösteren bir progesteron metabolitidir. PMDB'li kadınlarda allopregnanolon seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur^{6,77}. Allopregnanolon seviyesindeki bir yetmezlik PMDB'de artmış anksiyete ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda SSRI'ların allopregnanolon sentezindeki enzimlerde değişiklik yaparak bu nörosteroidin düzeyini artırdığı ve bu yolla PMDB semptomlarında düzelme sağladığı ortaya konmuştur^{56,78}. Progesteron metabolitleri ve GABA-A reseptörleri etkileşimlerinde semptomatik kadınlarda kontrollere göre daha az yanıt verdikleri gösterilmiştir^{69,71,79,80}. GABA-A reseptör agonistlerine karşı inhibitör yanıtlar, muhtemelen GABA-A modülasyonuna daha az duyarlılık kazandıran allopregnanolon ile güçlendirilir⁸¹. Semptomların görüldüğü kadınlarda, GABA-A reseptörünün fonksiyonel duyarlılığının azalması nedeniyle strese yeterli allopregnanolon yanıtına sahip olmadıkları düşünülmektedir. Literatürle uyumlu olarak, çalışmaya aldığımız çocuklarda serum allopregnenalone ve pregnenalone düzeyleri incelendiğinde PMDB olan grupta PMDB olmayan gruba göre allopregnenalone düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak serum pregnenolone düzeyleri açısından PMDB olan grup ile PMDB olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Serum estradiol, progesterone, pregnenalone ve allopregnenalone düzeyleri ile ÇODÖ, luteal fazda doldurulan AÖDF ve SDKL ölçek puanları arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizlerinde PMDB grubunda serum allopregnenolone düzeyi ile AODF, SDKL hareketlilik alt puanı ve SDKL diğer alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yine serum progesteron düzeyi ile SDKL diğer alt ölçek puanı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Serum pregnenalone düzeyi ile SDKL yineleyen davranış ve SDKL diğer alt ölçek puanı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Yani, OSB'li bireylerde OSB'nin kendine ait semptomlarıyla PMDB semptomları bir biriyle karışabilmekte ve bu tanı atlanmasına sebep olmaktadır. İleriki çalışmalarda daha geniş örneklem grubuyla PMDB için biyolojik markerin tespit edilmesi tanısal süreci kolaylaştıracağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz siklik gonadan hormonlar için tanısal rol önermiyor olsak bile ilerleyen çalışmalarda buna odaklanılabilir.

7. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLARI

OSB'li çocuk ve ergenlerde OSB ile birlikte ortaya çıkan içe ve dışa atım bozuklukları işlevsellikte daha çok bozulmaya, mevcut tedavilerin düzenli kullanımında aksaklıklara, toplum içerisinde daha çok sosyal zorluklar yaşamalarına, ebeveynlerin hayat kalitesinde düşmelere yol açmaktadır. PMDB patofizyolojisinde merkezi sinir sistemindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ve birtakım genetik faktörlerin rolünü araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte literatürde OSB'li bireylerde PMDB etiyopatogenezinin rolünü araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamızın OSB'de PMDB tanılı ergen kızlarda serum siklik gonadal hormon düzeylerini inceleyen ilk araştırma olması çalışmamızın güçlü yanlarından en önemlisidir.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken bir takım kısıtlılıkları da göz önünde bulundurmak gerekir. En önemli kısıtlılığı 35 OSB'li ergenden oluşan küçük örnekleme yapılan bir çalışma olmasıdır.

İçe atım bozuklukları belirtilerini ebeveynler bazen tanımakta zorluk yaşamaktadırlar. Özellikle de bu tarz bir özel popülasyonda daha da güçleşmektedir. OSB şiddeti ve konuşma becerisi hastalarda farklılık gösterdiği için ebeveyn bildirimine dayalı ölçekler kullanmamız kişinin kendi bildirimine kıyasla vereceği bilgilerden daha az güvenilir olabilmektedir.

Halen steroid hormonlarının ölçümü için en güvenilir ve kesin yöntemin hangisi olduğu bilinmemekle birlikte, çalışmamızda sadece periferik kandan elde edilen serum düzeyleri ELISA yöntemi ile incelenmiştir.

Son olarak, OSB klinik doğası gereği de heterojen ve karmaşık olabilir. Örneğin bir üniversite hastanesi olarak daha şiddetli ve komplike vakalar gelmiş olabilir. Örneklem sayısının düşük olması, tek merkezli ve kesitsel bir çalışma olması nedeniyle sonuçların tüm hasta grubuna genellenememesi, çalışmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artmış PMDB oranlarına rağmen genç otizmlili bireylerin adet öncesi dönemdeki bu risklerle ilgili bilgilerinin çok kısıtlı olduğu görülmüştür⁹. Sonuçlarımız OSB’li gençleri ve ebeveynlerini menarşta olabilecek bu riskli durumlarla ilgili eğitmenin önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı ve biyolojik temeli hakkında bilgi verilen kadınların kontrol duygusunun arttığı ve şikayetlerinin azaldığı saptanmıştır¹³³.

Ebeveynler ergenlik ve cinsel sağlıkla ilgili çocuklarını eğitmek konusunda çekimser olabilirler ancak sosyal ortamlardan cinsel konular hakkında bilgi toplama olasılığı daha düşük olan genç otizmlili bireyler için bu durum özellikle önemlidir. Psikoeğitimde amaç kadınlara semptomlarının özellikleri, nedenleri, bunlardan korunma ve şikayetlerin azaltılması konularında destek verilmesidir. Gençlerin ve ebeveynlerin adetle ilgili konular hakkında olan bilgilerini artırmak; menarş sonrası olası sorunları hafifletmek; bedensel, duygusal, davranışsal değişiklikler ile başa çıkmak adına daha fazla çalışmaya ve klavuzlara ihtiyaç vardır. Yaşam boyunca bu özel popülasyondaki kadınların sağlık sorunlarına daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir.

Adet öncesi dönemde artan huzursuzluk ve hiperaktivite nedeniyle otizmlili bireylerin ebeveynleri tarafından kontrol edilmesi zorlaşıyor ve bu durum öğrenmedeki performansları da etkiliyor. Premenstrüel dönemde kendine vurma, kendini ısırma ve yaralama gibi kendine zarar verme davranışında artış olduğu da ortaya çıkmıştır²⁰⁶. Ayrıca tekme atma, vurma, çimdikleme, çılgılık atma, bağırma ve kafa vurma gibi zarar verici davranışlar adet öncesi dönemde artabileceği bildirilmiştir²⁰⁶. Bulgularımız ve literatür verileri OSB’li, kızlarda luteal fazda OSB ile ilişkili sorun davranışlarda bir artış olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu kızlarla çalışan doktorların ve eğitimcilerin bu konuda farkındalıklarının artması ve gerekli uygun desteğin sağlanmasının oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre premenstrüel disforik bozukluk ve yaşam boyu major depresyon tanısı arasında bir ilişki olduğu ve PMDB’nin major depresyon riskini artırdığı bulunmuştur^{23,36}. OSB’li bireylerde artmış PMDB oranını göz önünde bulundurarak tanıyı gözden kaçırmamak yüksek mortalite ve morbidite riski açısından önemlidir.

PMDB patogenezinine yönelik yapılan son dönem çalışmaların büyük bir kısmı serotonerjik sistem üzerinde durmaktadır⁴¹. Literatürde PMDB tedavisinde SSRI’ların altı ay boyunca hergün ve ovulasyonda başlanıp menstrüasyonun başlamasından 1-2 gün sonra kesilmesi şeklinde aralıklı olarak iki farklı kullanım yöntemi vardır¹³⁵, hatta luteal faz sınırlı

SSRI tedavisinin günlük uygulama kadar etkili olduğu görölmüştür. Ayrıca çalışmalarda ALLO'nun GABAA-R'ler üzerindeki etkisini inhibe eden yeni ajanlar, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada duygusal semptomları azalttığını bildirmiştir⁷⁰. SSRI'lar, GABA modüle edici ilaçlar OSB'li bireylerde PMDB tedavisi için çalışılmamakla beraber umut vaat edici olabilir.

Premenstruel dönemde ortaya çıkan PMDB temelde biyolojik etkenlerin neden olduğu bir durum olmakla beraber psikososyal özellikler bu tablonun şiddetini ve verdiği zararı etkilerler. Bu nedenle PMDB tedavisi hem biyolojik hem de psikososyal girişimleri beraberce uygulanmasını gerektirir. Hafif tablolarda öncelik yaşam biçimi değışikliğı, diyet, egzersiz, uyku düzeni, gerekirse psikolojik sorunlara ilişkin bilişsel davranışçı müdahaleleri içermeli, daha şiddetli olgularda buna farmakolojik tedaviler düşünölmelidir. Bu tür zor olgularda ideal olan psikiyatrik ve jinekolojik açıdan işbirliğı içinde hastanın sorununu çözmeye dönük birbirini destekleyen ve bütünleyen müdahaleler geliştirilmesi önemlidir.

OSB'li bireylerde PMDB sıklığının yüksek saptanmış olması ve adet döngüsünün luteal fazında problem davranışlarında artış olması çalışmamızın önemli bulgularındandır. İleri çalışmalarda bu bireylerin ve ailelerinin yaşam kalitesini oldukça bozan bu problemlere dönük psikososyal, psikoterapötik ve psikofarmakolojik yaklaşımların etkinliğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Epperson CN, Steiner M, Hartlage SA, et al. Premenstrual Dysphoric Disorder: Evidence for a New Category for DSM-5. *Am J Psychiatry*. 2012;169(5):465-475. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11081302
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Revised 5th Ed.)*; 2013.
3. Bancroft J, Sanders D, Davidson D, Warner P. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. III. Sexuality and the role of androgens. *Psychosom Med*. 1983;45(6):509-516. doi:10.1097/00006842-198312000-00005
4. Wang M, Seippel L, Purdy RH, Bäckström T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1076-1082. doi:10.1210/jcem.81.3.8772579
5. Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, et al. Circulating levels of allopregnanolone in humans: Gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2099-2103. doi:10.1210/jcem.83.6.4905
6. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 1997;90(5):709-714. doi:10.1016/S0029-7844(97)00417-1
7. Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, Quint EH. Gynecologic Issues of Adolescents with Down Syndrome, Autism, and Cerebral Palsy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(1):11-15. doi:10.1016/j.jpag.2009.04.005
8. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(6):466-474. doi:10.1016/j.jaac.2017.03.013
9. Obaydi H, Puri BK. Prevalence of premenstrual syndrome in autism: a prospective observer-rated study. *J Int Med Res*. 2008;36(2):268-272. doi:10.1177/147323000803600208
10. Lee DO. Menstrually related self-injurious behavior in adolescents with autism [6]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(10):1193. doi:10.1097/01.chi.0000135624.89971.d1
11. O'Brien S KM. History of the premenstrual disorders. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. In: *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. Vol 18. Elsevier; 2007:1-8. doi:10.1016/j.ogrm.2007.11.006
12. Parker PD. Premenstrual Syndrome. In: *Am. Fam. Physician*. ; 1993:1309-1317. doi:10.1345/aph.1K673
13. Halbreich U. History and trajectory of PMS: Towards a balanced adaptation and a biosocial homeostasis. *J Reprod Infant Psychol*. 2006;24(4):336-346. doi:10.1080/02646830600974121

14. Logue CM, Moos RH. Perimenstrual symptoms: Prevalence and risk factors. *Psychosom Med*. 1986;48(6):388-414. doi:10.1097/00006842-198607000-00002
15. Romero R. Giants in Obstetrics and Gynecology Series: A profile of Leon Speroff, MD. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):263.e1-263.e8. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.056
16. Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E, et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):123-130. doi:10.1080/09513590601167969
17. Singhn BB, Berman BM, Simpson RL et al. Incidence of Premenstrual Syndrome and Remedy Usage: A National Probability Sample Study - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9581324/>
18. Kessel B. Premenstrual syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27(3):625-639. doi:10.1016/S0889-8545(05)70160-1
19. Margaret L. Moline, PhD, and Steven M. Zendell R. Evaluating and Managing Premenstrual Syndrome. Accessed July 12, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/408913>
20. Acar B. Premenstrüel sendrom. In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K eds. TKH ve DBGKA; Premenstrüel sendrom.
21. Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, Blank D. TSH and prolactin responses to TRH in patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry*. 1987;144(4):480-484. doi:10.1176/ajp.144.4.480
22. Breaux C, Hartlage S, Gehlert S. Relationships of premenstrual dysphoric disorder to major depression and anxiety disorders: A re-examination. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000;21(1):17-24. doi:10.3109/01674820009075604
23. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(SUPPL. 3):55-99. doi:10.1016/S0306-4530(03)00097-0
24. Mortola JF. Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol 35. Clin Obstet Gynecol; 1992:587-598. doi:10.1097/00003081-199209000-00019
25. A. Figen Türkçapar HT. Diagnosis and Treatment of Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Review. *J Clin Psy*. 2011;14(4):241-253. Accessed October 15, 2020. <https://www.klinikpsikiyatri.org/jvi.aspx?pdire=kpd&plng=tur&un=KPD-87239>
26. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Satar K. Epidemiology of premenstrual syndrome, a systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(2):106-109. doi:10.7860/JCDR/2014/8024.4021
27. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(SUPPL. 3):25-37. doi:10.1016/S0306-4530(03)00099-4

28. Panay N. Management of premenstrual syndrome: Evidence-based guidelines. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2011;21(8):221-228. doi:10.1016/j.ogrm.2011.05.005
29. Atasü T ŞS. Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000. Australian Bureau of Statistics. National Survey of Mental Health and Wellbeing: Summary of Results. Canberra, 2007.
30. Çatakoğlu H, Hatice. 25 yaş üstü kadınlarda premenstrual sendrom görülme sıklığı ve ilişkili faktörler. Published online 2016. Accessed October 15, 2020. <http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/3529>
31. Baker LJ, O'Brien PMS. Premenstrual syndrome (PMS): A peri-menopausal perspective. *Maturitas.* 2012;72(2):121-125. doi:10.1016/j.maturitas.2012.03.007
32. YÜCEL U, BİLGE A, TUNA ORAN N, GENÇDOĞAN B, ERSOY M, ÖZVEREN Ö. The Prevalence of Premenstrual Syndrome and Its Relationship with Depression Risk in Adolescents. Published online 2009.
33. Hakan Adigüzel, E Oryal Taşkin AED. The symptomatology and prevalence of symptoms of premenstrual syndrome in Manisa, Turkey. *Türk Psikiyatr Derg.* 2007;18(3):215-222. Accessed October 15, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17853976/>
34. Sibel Öztürk, Derya Tanrıverdi BE. Premenstrual syndrome and management behaviours in Turkey. *Aust J Adv Nurs a Q Publ R Aust Nurs Fed.* 2010;28(3):54-60. Accessed October 15, 2020. https://www.researchgate.net/publication/286885313_Premenstrual_syndrome_and_management_behaviours_in_Turkey
35. PINAR A, ÖNCEL S. 5-49 Yaş Grubu Kadınlarda Premenstrual Sendrom Görülme Sıklığı (Antalya/Türkiye). Vol 21. Türkiye Klinikleri; 2011. Accessed October 15, 2020. <https://www.jcog.com.tr/article/en-prevalance-of-premenstrual-syndrome-in-women-in-between-15-49-ages-antalyaturkey-61299.html>
36. Elliott H. Premenstrual Dysphoric Disorder. A Guide for the Treating Clinician - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12063908/>
37. F Limosin JA. [Psychiatric and Psychological Aspects of Premenstrual Syndrome] - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865558/>
38. Barbara L, Parry MD and SL. *Premenstrual Dysphoric Disorder: Genetic Factors.* In: Sadock BJ, Sadock VA (Eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th Ed). Lippincott Williams & Wilkins, New York.; 2005.
39. Stahl S. *Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları Kitabı.* 2000 Basım. Çeviri Edit. Prof. Dr. B. Taneli.
40. Sundström I, Bäckström T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: An open trial. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23(1):73-88. doi:10.1016/S0306-4530(97)00064-4
41. Steiner M. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: Guidelines for Management - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11109297/>

42. Rapkin AJ. The role of serotonin in premenstrual syndrome. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol 35. Clin Obstet Gynecol; 1992:629-636. doi:10.1097/00003081-199209000-00022
43. Rasgon N, McGuire M, Tanavoli S, Fairbanks L, Rapkin A. Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):144-149. doi:10.1016/S0015-0282(99)00452-5
44. Inoue Y, Terao T, Iwata N, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: Findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(2):213-219. doi:10.1007/s00213-006-0607-9
45. Su T-P, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy DL, Rubinow DR. Effect of Menstrual Cycle Phase on Neuroendocrine and Behavioral Responses to the Serotonin Agonist m-Chlorophenylpiperazine in Women with Premenstrual Syndrome and Controls 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1220-1228. doi:10.1210/jcem.82.4.3905
46. Ashby CR, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of 5-HT uptake by plasma fractions in the premenstrual syndrome. *J Neural Transm*. 1990;79(1-2):41-50. doi:10.1007/BF01250999
47. O Taskin, R Gökdeniz, A Yalcinoglu, A Buhur, F Burak, R Atmaca UO. Placebo-controlled Cross-Over Study of Effects of Tibolone on Premenstrual Symptoms and Peripheral Beta-Endorphin Concentrations in Premenstrual Syndrome - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9806257/>
48. B Meczekalski AW-S. [Beta-endorphin--physiologic Role and Menstrual Cycle Disorders] - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8682345/>
49. Rapkin AJ, Shoupe D, Reading A, et al. Decreased central opioid activity in premenstrual syndrome: Luteinizing hormone response to naloxone. *J Soc Gynecol Investig*. 1996;3(2):93-98. doi:10.1016/1071-5576(95)00045-3
50. C J Chuong 1 BPHWEG. Periovulatory Beta-Endorphin Levels in Premenstrual Syndrome - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8164939/>
51. G Bartholini, K G Lloyd, B Scatton, B Zivkovic PLM. The GABA Hypothesis of Depression and Antidepressant Drug Action - PubMed. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2994153/>
52. Halbreich U, Petty F, Yonkers K, Kramer GL, Rush AJ, Bibi KW. Low plasma γ -aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):718-720. doi:10.1176/ajp.153.5.718
53. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):467-473. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820180069007
54. Gurguis GNM, Yonkers KA, Blakeley JE, Phan SP, Williams A, Rush AJ. Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder. II. Neutrophil β 2-adrenergic receptors:

- G(s) protein coupling, phase of menstrual cycle and prediction of luteal phase symptom severity. *Psychiatry Res.* 1998;79(1):31-42. doi:10.1016/S0165-1781(98)00025-0
55. Odink J, Van Der Ploeg HM, Van Den Berg H, Van Kempen GMJ, Bruinse HW, Louwerse ES. Circadian and circatrigintan rhythms of biogenic amines in premenstrual syndrome (PMS). *Psychosom Med.* 1990;52(3):346-356. doi:10.1097/00006842-199005000-00008
 56. Pearlstein T. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder. The emerging gold standard? *Drugs.* 2002;62(13):1869-1885. doi:10.2165/00003495-200262130-00004
 57. McNEILLY AS, CHARD T. CIRCULATING LEVELS OF PROLACTIN DURING THE MENSTRUAL CYCLE. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1974;3(2):105-112. doi:10.1111/j.1365-2265.1974.tb01786.x
 58. VEKEMANS M, DELVOYE P, LHERMITE M, ROBYN C. Serum Prolactin Levels During the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44(5):989-993. doi:10.1210/jcem-44-5-989
 59. Reid RL, Yen SSC. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139(1):85-104. doi:10.1016/0002-9378(81)90417-8
 60. Benedek-Jaszmán LJ, Hearn-Sturtevant MD. PREMENSTRUAL TENSION AND FUNCTIONAL INFERTILITY. Aetiology and Treatment. *Lancet.* 1976;307(7969):1095-1098. doi:10.1016/S0140-6736(76)90062-3
 61. M A Wilson. Menstrual Disorders. Premenstrual Syndrome, Dysmenorrhea, Amenorrhea - PubMed. *JOGN Nurs* . Mar-Apr 1984;13(2 Suppl):11s-19s. Accessed July 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6562261/>
 62. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry.* 1931;26(5):1053-1057. doi:10.1001/archneurpsyc.1931.02230110151009
 63. BANCROFT J, BOYLE H, And PW, FRASER HM. THE USE OF AN LHRH AGONIST, BUSERELIN, IN THE LONG-TERM MANAGEMENT OF PREMENSTRUAL SYNDROMES. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27(2):171-182. doi:10.1111/j.1365-2265.1987.tb01142.x
 64. Cronje WH, Vashisht A, Studd JWW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2152-2155. doi:10.1093/humrep/deh354
 65. Hammarbäck S, Ekholm U-B, Bäckström T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2009;125(2):132-137. doi:10.1530/acta.0.1250132
 66. Nyberg S, Bäckström T, Zingmark E, Purdy RH, Poromaa IS. Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(5):257-266. doi:10.1080/09513590701253511
 67. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KMK, Jones PW, O'Brien PMS. The effectiveness

- of GnRHa with and without “add-back” therapy in treating premenstrual syndrome: A meta analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2004;111(6):585-593. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00135.x
68. Birzniece V, Bäckström T, Johansson IM, et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev.* 2006;51(2):212-239. doi:10.1016/j.brainresrev.2005.11.001
 69. Sundström Poromaa I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health.* 2003;6(1):23-41. doi:10.1007/s00737-002-0147-1
 70. Bäckström T, Andersson A, Andree L, et al. Pathogenesis in Menstrual Cycle-Linked CNS Disorders. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol 1007. New York Academy of Sciences; 2003:42-53. doi:10.1196/annals.1286.005
 71. Griffiths J, Lovick T. Withdrawal from progesterone increases expression of $\alpha 4$, $\alpha 1$, and $\alpha 2$ GABAA receptor subunits in neurons in the periaqueductal gray matter in female Wistar rats. *J Comp Neurol.* 2005;486(1):89-97. doi:10.1002/cne.20540
 72. Girdler SS, Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: Implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther.* 2007;116(1):125-139. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.05.006
 73. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(4):209-216. doi:10.1056/NEJM199801223380401
 74. Van Wingen GA, Van Broekhoven F, Verkes RJ, et al. Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Mol Psychiatry.* 2008;13(3):325-333. doi:10.1038/sj.mp.4002030
 75. Hammarbäck S, Bäckström T, Hoist J, von Schoultz B, Lyrenäs S. CYCLICAL MOOD CHANGES AS IN THE PREMENSTRUAL TENSION SYNDROME DURING SEQUENTIAL ESTROGEN-PROGESTAGEN POSTMENOPAUSAL REPLACEMENT THERAPY. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(5):393-397. doi:10.3109/00016348509155154
 76. MAGOS AL, BREWSTER E, SINGH R, O'DOWD T, BRINCAT M, STUDD JWW. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1986;93(12):1290-1296. doi:10.1111/j.1471-0528.1986.tb07868.x
 77. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(3):269-273. doi:10.1530/eje.0.1420269
 78. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(23):13512-13517. doi:10.1073/pnas.96.23.13512
 79. Smith SS, Ruderman Y, Frye C, Homanics G, Yuan M. Steroid withdrawal in the

- mouse results in anxiogenic effects of $3\alpha,5\beta$ -THP: A possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186(3):323-333. doi:10.1007/s00213-005-0168-3
80. Sundström I, Ashbrook D, Bäckström T. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(1):25-38. doi:10.1016/S0306-4530(96)00035-2
 81. Kaura V, Ingram CD, Gartside SE, Young AH, Judge SJ. The progesterone metabolite allopregnanolone potentiates GABAA receptor-mediated inhibition of 5-HT neuronal activity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(2):108-115. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.02.006
 82. Matsumoto K, Puia G, Dong E, Pinna G. GABAA receptor neurotransmission dysfunction in a mouse model of social isolation-induced stress: Possible insights into a non-serotonergic mechanism of action of SSRIs in mood and anxiety disorders. *Stress*. 2007;10(1):3-12. doi:10.1080/10253890701200997
 83. Long TD, Ellingrod VL, Kathol RG, Christensen LE, Resch DS, Perry PJ. Lack of menstrual cycle effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(6):781-787. doi:10.1046/j.1365-2265.2000.01019.x
 84. Schmidt PJ. Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 1052. New York Academy of Sciences; 2005:27-40. doi:10.1196/annals.1347.003
 85. Björn I, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Bäckström G, Bäckström T. Increase of Estrogen Dose Deteriorates Mood during Progestin Phase in Sequential Hormonal Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2026-2030. doi:10.1210/jc.2002-020755
 86. ERIKSSON E, SUNDBLAD C, LISJO P, MODIGH K, ANDERSCH B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(2-3):195-204. doi:10.1016/0306-4530(92)90058-F
 87. Warner P, Bancroft J, Dixon A, Hampson M. The relationship between perimenstrual depressive mood and depressive illness. *J Affect Disord*. 1991;23(1):9-23. doi:10.1016/0165-0327(91)90031-M
 88. EŞEL E. Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular [J Clin Psy]. Accessed July 13, 2020. <http://www.klinikpsikiyatri.org/jvi.aspx?pdire=KPD&plng=tur&un=KPD-51199>
 89. Rabin DS, Schmidt PJ, Campbell G, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(5):1158-1162. doi:10.1210/jcem-71-5-1158
 90. Odber J, Cawood EHH, Bancroft J. Salivary cortisol in women with and without perimenstrual mood changes. *J Psychosom Res*. 1998;45(6):557-568. doi:10.1016/S0022-3999(98)00061-0
 91. D L Musselman CBN. Depression and Endocrine Disorders: Focus on the Thyroid and

- Adrenal System - PubMed. *Br J Psychiatry Suppl* . 1996;30:123--128. Accessed July 13, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8864158/>
92. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thorén M, Rosen D von, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;10(2):173-186. doi:10.1016/0306-4530(85)90055-1
 93. Parry BL, Javeed S, Laughlin GA, Hauger R, Clopton P. Cortisol circadian rhythms during the menstrual cycle and with sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2000;48(9):920-931. doi:10.1016/S0006-3223(00)00876-3
 94. Altemus M, Redwine L, Leong YM, et al. Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17(2):100-109. doi:10.1016/S0893-133X(97)00039-0
 95. Facchinetti F, Fioroni L, Martignoni E, Sances G, Costa A, Genazzani AR. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom Med*. 1994;56(5):418-422. doi:10.1097/00006842-199409000-00006
 96. Marinari KT, Leshner AI, Doyle MP. Menstrual cycle status and adrenocortical reactivity to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*. 1976;1(3):213-218. doi:10.1016/0306-4530(76)90011-1
 97. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*. 1999;61(2):154-162. doi:10.1097/00006842-199903000-00006
 98. Collins A, Eneroth P, Landgren BM. Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosom Med*. 1985;47(6):512-527. doi:10.1097/00006842-198511000-00002
 99. Galliven EA, Singh A, Michelson D, Bina S, Gold PW, Deuster PA. Hormonal and metabolic responses to exercise across time of day and menstrual cycle phase. *J Appl Physiol*. 1997;83(6):1822-1831. doi:10.1152/jappl.1997.83.6.1822
 100. Roca C, Schmidt P, Bloch M et al. Implications of endocrine studies of premenstrual syndrome. *Psychiatr Ann*.26.
 101. Bixo M, Allard P, Bäckström T, et al. Binding of [3H]paroxetine to serotonin uptake sites and of [3H]lysergic acid diethylamide to 5-HT_{2A} receptors in platelets from women with premenstrual dysphoric disorder during gonadotropin releasing hormone treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(6):551-564. doi:10.1016/S0306-4530(01)00010-5
 102. Yatham LN. Is 5HT(1A) receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study. *Can J Psychiatry*. 1993;38(10):662-664. doi:10.1177/070674379303801007

103. Veeninga AT, Westenberg HGM. Serotonergic function and late luteal phase dysphoric disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108(1-2):153-158. doi:10.1007/BF02245301
104. Bancroft J, Cook A. The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *J Affect Disord*. 1995;36(1-2):57-64. doi:10.1016/0165-0327(95)00060-7
105. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, Barkai A, Goldstein S. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest*. 1991;31(3):146-152. doi:10.1159/000293135
106. Hegedüs L, Karstrup S, Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(1):142-145. doi:10.1016/0002-9378(86)90098-0
107. Halbreich U, Alt IH, Paul L. Premenstrual changes. Impaired hormonal homeostasis. *Neurol Clin*. 1988;6(1):173-194. Accessed July 14, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3288859>
108. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP, Rubinow DR. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(3):671-674. doi:10.1210/jcem.76.3.8445024
109. Korzekwa MI, Lamont JA, Steiner M. Late luteal phase dysphoric disorder and the thyroid axis revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2280-2284. doi:10.1210/jcem.81.6.8964864
110. Harrison W, Sharpe L, Endicott J. Treatment of premenstrual symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 1985;7(1):54-65. doi:10.1016/0163-8343(85)90011-8
111. Chihai HJ. Indications for drug therapy in premenstrual syndrome patients - PubMed. *J Reprod Med*. 1987;32((6)):449-452. Accessed July 14, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2956417/>
112. Koshikawa N, Tatsunuma T, Furuya K, Seki K. Prostaglandins and premenstrual syndrome. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 1992;45(1):33-36. doi:10.1016/0952-3278(92)90099-5
113. Rubinow DR, Roy Byrne P. Premenstrual syndromes: Overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatry*. 1984;141(2):163-172. doi:10.1176/ajp.141.2.163
114. Tollan A, Øian P, Fadnes HO, Maltau JM. Evidence for altered transcapillary fluid balance in women with the premenstrual syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(4):238-242. doi:10.3109/00016349309068030
115. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the Premenstrual Syndrome: The Case for Calcium. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(2):220-227. doi:10.1080/07315724.2000.10718920
116. Posaci C, Erten O, Üren A, Acar B. Plasma copper, zinc and magnesium levels in patients with premenstrual tension syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73(6):452-455. doi:10.3109/00016349409013429
117. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, et al. Calcium carbonate and the premenstrual

- syndrome: Effects on premenstrual and menstrual symptoms. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 179. Mosby Inc.; 1998:444-452. doi:10.1016/S0002-9378(98)70377-1
118. Muneyyirci-Delale O, Nacharaju VL, Altura BM, Altura BT. Sex steroid hormones modulate serum ionized magnesium and calcium levels throughout the menstrual cycle in women. *Fertil Steril*. 1998;69(5):958-962. doi:10.1016/S0015-0282(98)00053-3
 119. Denicoff KD, Christine Hoban M, Grover GN, Rubinow DR. Glucose tolerance testing in women with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry*. 1990;147(4):477-480. doi:10.1176/ajp.147.4.477
 120. Bancroft J. The premenstrual syndrome – a reappraisal of the concept and the evidence. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1993;24:1-47. doi:10.1017/s0264180100001272
 121. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Guidelines for management. In: *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Vol 25. Canadian Medical Association; 2000:459-468. Accessed October 15, 2020. /pmc/articles/PMC1408015/?report=abstract
 122. Ogur P. *AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ PREMENSTRUAL SENDROMUN MESLEK VE EĞİTİM DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ*. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2004. Accessed October 15, 2020. <http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/4025>
 123. Bülent Demir, Lale Yıldız Algül ESGG. The Incidence and the Contributing factors of premenstrual syndrome in health working women []. *Jinekoloji ve Obstet Derneği Derg*. 2006;3(4):262-270. Accessed October 15, 2020. <http://journalagent.com/z4/vi.asp?pdire=tjod&plng=eng&un=TJOD-78941>
 124. Kaur G, Gonsalves L, Thacker HL. Premenstrual dysphoric disorder: A review for the treating practitioner. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(4):303-321. doi:10.3949/ccjm.71.4.303
 125. S R Johnson CMJAB. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior - PubMed. *J Reprod Med*. 1988;33(4):340-346. Accessed October 16, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3367333/>
 126. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: The role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1314-1322. doi:10.4088/JCP.v65n1004
 127. Nülüfer ERBİL AKTK. Investigation of premenstrual syndrome and contributing factors among university students*. *Turk J Med Sci* . 2010;40(4):565-573. doi:10.3906/sag-0812-2
 128. Prof. Dr. Ertuğrul KÖROĞLU. *DSM-5 RUHSAL BOZUKLUKLARIN TANISAL VE SAYIMSAL ELKİTABI* –. Accessed October 16, 2020. <https://www.ertugrulkoroglu.com/kitap/dsm-5-ruhsal-bozukluklarin-tanisa-ve-sayimsal-elkitabi/>

129. Dünya Sağlık Örgütü. *ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması-Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları* - .; 1992. Accessed October 16, 2020. <https://www.nadirkita.com/icd-10-ruhsal-ve-davranissal-bozukluklar-siniflandirilmesi-klinik-tanimlamalar-ve-tani-kilavuzlari-dunya-saglik-orgutu-kitap8339457.html>
130. ACOG Practice Bulletin: No 15: Premenstrual syndrome - PubMed. *Obs Gynecol*. 2000;95(4):1-9. Accessed October 16, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829972/>
131. Nevatte T, O'Brien PMS, Bäckström T, et al. ISPMDS consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4):279-291. doi:10.1007/s00737-013-0346-y
132. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. *Premenstrual Syndrome Common Symptoms of Premenstrual Syndrome*. Vol 15.; 2003. Accessed October 16, 2020. www.aafp.org/afp/AMERICANFAMILYPHYSICIAN1743
133. Kessel B. EXPANDING CHOICES IN TREATING PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER. *undefined*. Published online 2002.
134. Dr. Fisun AKDENİZ DFK. Adet Döngüsünün Duygudurum Bozuklukları Üzerine Etkisi Var mıdır? *Türk Psikiyatr Derg* . 2006;17(4):296-304. Accessed October 16, 2020. <http://www.turkpsikiyatri.com/C17S4/makale7.pdf>
135. Turkcapar, A., Türkçapar MH. Premenstruel Sendrom ve Premenstruel Disforik Bozuklukta Tanı ve Tedavi: Bir Gözden Geçirme. *Klin Psikiyatr Derg*. 2011;14(4):241-253.
136. Blake F, Salkovskis P, Gath D, Day A, Garrod A. Cognitive therapy for premenstrual syndrome: A controlled trial. *J Psychosom Res*. 1998;45(4):307-318. doi:10.1016/S0022-3999(98)00042-7
137. KENDELL RE. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (*DSM-III-R*). *Am J Psychiatry*. 1988;145(10):1301-1302. doi:10.1176/ajp.145.10.1301
138. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(SUPPL. 3):1-23. doi:10.1016/S0306-4530(03)00098-2
139. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: Prospective, randomised, placebo controlled study. *Br Med J*. 2001;322(7279):134-137. doi:10.1136/bmj.322.7279.134
140. Mortola JF, Girton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):252. doi:10.1210/jcem-72-2-252
141. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SSC. The Premenstrual Syndrome: Effects of Medical Ovariectomy. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1345-1349.

doi:10.1056/NEJM198411223112104

142. U Halbreich NRSP. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes - PubMed. *Fertil Steriliz.* 1991;56(6):1066-1069. Accessed October 16, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1743323/>
143. Kahn LS, Halbreich U. Oral contraceptives and mood. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(9):1367-1382. doi:10.1517/14656566.2.9.1367
144. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of Premenstrual Dysphoria with Alprazolam: A Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(3):270-275. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810150070011
145. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr.* 1978;8(2):139-161. doi:10.1007/BF01537863
146. H J DIETZE. DEMENTIA INFANTILIS--HELLER. *Am J Ment Defic.* 1963;63:193-202. Accessed July 15, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14051224/>
147. Potter HW. Schizophrenia in children. *Am J Psychiatry.* 1933;12:1253–1270.
148. Eugen Bleuler. *The Theory of Schizophrenic Negativism.*; 1912. Accessed July 15, 2020. <https://books.google.co.zm/books?id=eSRTMQAACAAJ&printsec=frontcover>
149. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968;35(4):100-136. Accessed July 15, 2020. <http://europepmc.org/article/MED/4880460>
150. Asperger H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1944;117(1):76-136. doi:10.1007/BF01837709
151. York BR-EP of ECN, 1955 undefined. Intensive study and treatment of preschool children who show personality deviation, or “atypical development,” and their parents.
152. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.* 1979;9(1):11-29. doi:10.1007/BF01531288
153. American Psychological Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Depressive Disorders.* American Psychiatric Publishing, Inc; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04
154. Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry.* 1989;146(8):1032-1036. doi:10.1176/ajp.146.8.1032
155. Fombonne E. The epidemiology of autism: A review. *Psychol Med.* 1999;29(4):769-786. doi:10.1017/S0033291799008508
156. J B. Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Published 2008. Accessed July 15, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>

157. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(6):1-23. doi:10.15585/mmwr.ss6706a1
158. Duchan E, Patel DR. Epidemiology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(1):27-43. doi:10.1016/j.pcl.2011.10.003
159. Gurney JG, Fritz MS, Ness KK, Sievers P, Newschaffer CJ, Shapiro EG. Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(7):622-627. doi:10.1001/archpedi.157.7.622
160. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(8):889-895. doi:10.1001/archpsyc.62.8.889
161. Mukaddes PDNM. *Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip.*; 2017. Accessed July 15, 2020. <https://nobelip.com/product/3152/otizm-spektrum-bozukluklari-tani-ve-takip>
162. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: A prospective study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2006;47(6):629-638. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01531.x
163. Fred R. Volkmar RPAKDJC, John Wiley & Sons. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Diagnosis ...* - Google Kitaplar.; 2005. Accessed July 15, 2020. https://books.google.com.tr/books/about/Handbook_of_Autism_and_Pervasive_Developmental_Disorders?id=r6z7CT5v8L4C&redir_esc=y
164. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(8):921-929. doi:10.1097/CHI.0b013e318179964f
165. Lai M-C, Lombardo M B-CS. *Autism.*; 2013.
166. Mattila ML, Hurtig T, Haapsamo H, et al. Comorbid psychiatric disorders associated with asperger syndrome/high-functioning autism: A community- and clinic-based study. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(9):1080-1093. doi:10.1007/s10803-010-0958-2
167. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1095-1102. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
168. Muhle R, Trentacoste S V., Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics.* 2004;113(5). doi:10.1542/peds.113.5.e472
169. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2004;9(9):819-832. doi:10.1038/sj.mp.4001505
170. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: A nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2005;46(9):963-971. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00391.x

171. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*. 2008;9(5):341-355. doi:10.1038/nrg2346
172. Miles JH. Autism spectrum disorders-A genetics review. *Genet Med*. 2011;13(4):278-294. doi:10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba
173. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile Autism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57(7):645-652. doi:10.1097/00005072-199807000-00001
174. A Bailey, P Luthert, A Dean, B Harding, I Janota, M Montgomery, M Rutter PL. A clinicopathological study of autism - PubMed. *Brain*. 1998;121((Pt 5)):889-905. Accessed July 15, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9619192/>
175. Piven J, Elison JT, Zylka MJ. Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in Autism. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1-10. doi:10.1038/mp.2017.131
176. Vogt D, Cho KKA, Lee AT, Sohal VS, Rubenstein JLR. The Parvalbumin/Somatostatin Ratio Is Increased in Pten Mutant Mice and by Human PTEN ASD Alleles. *Cell Rep*. 2015;11(6):944-956. doi:10.1016/j.celrep.2015.04.019
177. Marchetto MC, Belinson H, Tian Y, et al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):820-835. doi:10.1038/mp.2016.95
178. Wang P, Lin M, Pedrosa E, et al. CRISPR/Cas9-mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in neurodevelopment. *Mol Autism*. 2015;6(1). doi:10.1186/s13229-015-0048-6
179. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006;112(3):287-303. doi:10.1007/s00401-006-0085-5
180. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3 SPEC. ISS.):125-141. doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.12.012
181. Flinkkilä E, Keski-Rahkonen A, Marttunen M, Raevuori A. Prenatal inflammation, infections and mental disorders. *Psychopathology*. 2016;49(5):317-333. doi:10.1159/000448054
182. Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and autism spectrum disorder: A literature review. *Nutrients*. 2016;8(4). doi:10.3390/nu8040236
183. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344-355. doi:10.1542/peds.2010-1036
184. Manning SE, Davin CA, Barfield WD, et al. Early diagnoses of autism spectrum disorders in Massachusetts birth cohorts, 2001-2005. *Pediatrics*. 2011;127(6):1043-1051. doi:10.1542/peds.2010-2943
185. Ergaz Z, Weinstein-Fudim L, Ornoy A. Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). *Reprod Toxicol*. 2016;64:116-140.

doi:10.1016/j.reprotox.2016.04.024

186. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2004;45(1):135-170. doi:10.1046/j.0021-9630.2003.00317.x
187. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain Behav.* 2003;2(5):255-267. doi:10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x
188. Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology.* 2001;57(9):1618-1628. doi:10.1212/WNL.57.9.1618
189. Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T. Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2002;67(5):341-343. doi:10.1054/plef.2002.0439
190. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology.* 2006;13(3):171-181. doi:10.1016/j.pathophys.2006.05.007
191. James SJ, Rose S, Melnyk S, et al. Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J.* 2009;23(8):2374-2383. doi:10.1096/fj.08-128926
192. Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: A community-based study. *J Child Neurol.* 2011;26(5):540-547. doi:10.1177/0883073810384869
193. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev.* 2010;32(10):791-798. doi:10.1016/j.braindev.2010.08.010
194. Boutros NN, Lajiness-O'Neill R, Zillgitt A, Richard AE, Bowyer SM. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatr Electrophysiol.* 2015;1(1):3. doi:10.1186/s40810-014-0001-5
195. Gadow KD, Devincent CJ, Pomeroy J, Azizian A. Psychiatric symptoms in preschool children with PDD and clinic and comparison samples. *J Autism Dev Disord.* 2004;34(4):379-393. doi:10.1023/B:JADD.0000037415.21458.93
196. Croen LA, Shankute N, Davignon M, Massolo ML, Yoshida C. Demographic and Clinical Characteristics Associated with Engagement in Behavioral Health Treatment Among Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(11):3347-3357. doi:10.1007/s10803-017-3247-5
197. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2008;121(3). doi:10.1542/peds.2007-0984
198. Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National survey of children's health. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(8):825-830. doi:10.1001/archpedi.160.8.825

199. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(1):40-61. doi:10.1080/09540261.2018.1450229
200. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):837-844. doi:10.1001/archpsyc.60.8.837
201. Dekker MC, Koot HM. DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. I: Prevalence and impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(8):915-922. doi:10.1097/01.CHI.0000046892.27264.1A
202. van Steensel FJA, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013;22(3):368-376. doi:10.1007/s10826-012-9587-z
203. White SW, Lerner MD, McLeod BD, et al. Anxiety in Youth With and Without Autism Spectrum Disorder: Examination of Factorial Equivalence. *Behav Ther*. 2015;46(1):40-53. doi:10.1016/j.beth.2014.05.005
204. Kerns CM, Kendall PC, Berry L, et al. Traditional and atypical presentations of anxiety in youth with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(11):2851-2861. doi:10.1007/s10803-014-2141-7
205. Kerns C, Rump K, Worley J, et al. The differential diagnosis of anxiety disorders in cognitively-able youth with autism. *Cogn Behav Pract*. 2016;23.
206. Steward R, Crane L, Mairi Roy E, Remington A, Pellicano E. "Life is Much More Difficult to Manage During Periods": Autistic Experiences of Menstruation. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(12):4287-4292. doi:10.1007/s10803-018-3664-0
207. Schopler, E., Reichler, R. J., & Renner BR. *The Childhood Autism Rating Scale*. Scientific Research Publishing; 1988. Accessed October 14, 2020. [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1367653](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1367653)
208. Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*. 2016;27(4):266-277. doi:10.5080/u11197
209. 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(1):46-65. doi:10.1111/j.1600-0447.1982.tb00820.x
210. Dereboy Ç DİYFÇA. Dereboy Ç, Dereboy İF, Yiğitol F, Çoşkun A. Premenstrüel Değerlendirme Formunun psikometrik verileri: Küme analitik bir çalışma. *Türk Psikiyatr Derg*. 1994;5(2):83-90. Accessed October 14, 2020. <http://psikiyatridizini.net/articles.aspx?journalid=13&year=1994&volume=5&number=2>
211. Stuart-Hamilton I, Morgan H. What happens to people with autism spectrum disorders in middle age and beyond? Report of a preliminary on-line study. *Adv Ment Heal Intellect Disabil*. 2011;5(2):22-28. doi:10.5042/amhid.2011.0109

212. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav.* 2007;51(5):597-604. doi:10.1016/j.yhbeh.2007.02.001
213. Pohl A, Cassidy S, Auyeung B, Baron-Cohen S. Uncovering steroidopathy in women with autism: A latent class analysis. *Mol Autism.* 2014;5(1):27. doi:10.1186/2040-2392-5-27



10. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 27/07/2020-86345



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :29624016-050.99- 1002
Konu :Doç. Dr. Nusret SOYLU hk.

Sayın Doç. Dr. Nusret SOYLU
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi :Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 14/05/2020 gün ve 82740 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Aydan GALANDAROVA' nın yürüteceği 2020/660 dosya numaralı "Otizm Spektrum Bozukluğu olan ergenlerde Premenstruel Disforik Bozukluk yaygınlığı, Allopregnenolon-Progesteron-Östrojen serum düzeyleri ve ilişkili faktörlerin araştırılması" başlıklı çalışma, kurulumuzun 17/07/2020 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEAMRONKT>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Cihan KILIÇ Dahili : 31346

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL
Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93
e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>



Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

“ Otizm Spektrum Bozukluğu olan ergenlerde Premenstruel Disforik Bozukluk yaygınlığı, Allopregnenolon-Progesteron-Östrojen serum düzeyleri ve ilişkili faktörlerin araştırılması“ başlıklı çalışmaya katılacaksınız. Bu çalışmada araştırmayı sürdüren hekim tarafından sizinle ve çocuğunuzla görüşülecek, ayrıca sizden ve çocuğunuzdan çalışmaya katılmaya gönüllü olduğunuza dair formları doldurmanız istenecektir. Bu formlarla ilgili ayrıntılı bilgi araştırmacılar tarafından verilecektir. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır. Gönüllü istediği zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilir.

Bu durum almakta olduğunuz tedavi hizmetlerini riske atmayacaktır.

Bu araştırma ile ilgili hiçbir masraf sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 1 saat kadardır.

Size ve çocuğunuza ait isim, soyadı, adres, telefon gibi bilgiler gizli tutulacak, bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacak ve çalışmada kimliğiniz yerine bir protokol numarası kullanılacaktır. Protokol numaraları ile kimlik bilgilerini eşleştiren liste yalnızca araştırma sorumlularının kullanımında olacaktır. Kimlik bilgileriniz bu çalışmaya dayanan bilimsel makalelerin hiçbirinde geçmeyecektir.

Sayılan gizlilik kurallarının istisnası olarak; çocukların fiziksel veya cinsel istismarından şüphelenildiği, saptandığı ya da kişinin kendisi veya başkaları için tehdit oluşturduğu durumlarda araştırma ekibi üyesi yetkili makamlara başvurabilir.

Bu formda bazı tıbbi terimler kullandık. Bunları ya da varsa başka anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz. Karar vermeden önce bu bilgilendirme formunu dikkatle okuyunuz.

Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Dr. Aydan GALANDAROVA'ya, 02124142000-12885 no'lu telefondan ulaşabilirsiniz.

KATILIMCININ VELİSİNİN/VASİSİNİN BEYANI

Sayın Dr. Aydan GALANDAROVA tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor

durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi yükümlülük altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Doğrudan ya da dolaylı şekilde araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da maddi bir yük altına girmeyeceğim.)

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda Dr. Aydan GALANDAROVA'ya danışabileceğimi 02124142000-12885 no'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek-3: Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı:

Dosya no:

Tarih:

Yaşı:

Telefon:

Cinsiyeti: K() E()

Kardeş Sayısı:

Sınıfı:

ANNE:

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok () 2-Okuryazar () 3-İlkokul () 4-Ortaokul () 5- Lise () 6-Üniversite ()

Meslek: 1- Çalışmıyor 2- İşçi 3- Memur 4- Serbest

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık.....

3- Psikiyatrik Hastalık..... Tedavi: fayda: var () yok() kısmi()

BABA:

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok () 2-Okuryazar () 3-İlkokul () 4-Ortaokul () 5- Lise () 6-Üniversite ()

Meslek: 1- Çalışmıyor 2- İşçi 3- Memur 4- Serbest

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık.....

3- Psikiyatrik Hastalık..... Tedavi: fayda: var() yok() kısmi()

Aile gelir Durumu: asgari ve altı () asgari üstü ()

Akraba Evliliği: 1- Var 2- Yok

Ayrılık var ise kaç yıldır ve çocuk kiminle kalıyor belirtiniz)

GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER:

Gelişim:

Konuşma: Şu anki kendini ifade becerisi var() yok ()

Özbakım becerisi: bağımlı() bağımsız()

OSB şiddeti: desteği gerektir-birinci düzey() önemli ölçüde desteği gerektirir-ikinci düzey() çok önemli ölçüde desteği gerektirir-üçüncü düzey()

Mental retardasyon: var() yok () puan

Regresyon Öyküsü: var() yok()

Özgeçmiş: Çocuğunuzun tanı konmuş kronik bir hastalığı var mıdır? (epilepsi, genetik sendrom, bilinç kaybına yol açan kafa travması, geniz eti operasyonu...vs.)

Nonpsikiyatrik ilaç kullanımı ve dozları (şuan):

Psikiyatrik komorbid hastalık varlığı:

Psikiyatrik ilaç kullanımı ve dozları:

Ek-4:Premenstrüel Disforik Bozukluk

1. Belirgin duygusal oynaklık (örneğin duygu durum kaymaları, aniden kederli veya ağlamaklı hissetme veya reddedilmeye karşı aşırı hassasiyet.)

var() yok ()

2. Belirgin sinirlilik veya öfke veya artmış kişiler arası çatışmalar

var() yok ()

3. Belirgin depresif duygu durum, umutsuzluk hisleri veya kendini suçlayan düşünceler.

var() yok ()

4. Belirgin kaygı, gerilim, hep tetikte olma duygusu

var() yok ()

5. Her zamanki etkinliklere karşı ilgi kaybı (örneğin iş, okul, arkadaşlar, hobiler)

var() yok ()

6. Sübjektif olarak konsantrasyonda güçlük hissi

var() yok ()

7. Halsizlik, kolay yorulma veya belirgin enerji yokluğu

var() yok ()

8. İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme veya belli bazı gıdalara aşırma

var() yok ()

9. Aşırı uyku veya uykusuzluk

var() yok ()

10. Sübjektif olarak baskı altında olma veya kontrolden çıkacakmış hissi

var() yok ()

11. Memelerde hassasiyet veya şişme, eklem veya kas ağrısı “şişkinlik” hissi, kilo alımı gibi diğer fiziksel belirtiler

var() yok ()

B. Bu belirtiler anlamlı derecede sıkıntıyla bağlantılıdır veya iş, okul, genel sosyal aktiviteler veya diğerleriyle ilişkilerde (Örneğin sosyal faaliyetlerden kaçınma, işte okulda veya evde beceri ve verimliliğin azalması) bozulmaya yol açarlar.

var() yok ()

dışlama ölçütü var yok

C. Bu bozukluk sadece başka bir rahatsızlığın örneğin major depresif bozukluk, panik bozukluğu, distimik bozukluk, veya bir kişilik bozukluğu (bunların herhangi birinin üzerine eklenebilmekle beraber) belirtilerinin alvelenmesiyle daha iyi açıklanmaz.

var() yok ()

D. A, B ve C ölçütleri ileriye dönük olarak **en az iki siklusta** günlük olarak derecelendirilerek konfirme edilmelidir (Bu konfirmasyon öncesi tanı ancak geçici olarak konabilir).

var() yok ()

E. Bu belirtiler herhangi bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine veya genel tıbbi duruma (örneğin hipertiroidizm) bağlı değildir.

var() yok ()

F. Oral kontraseptif kullananlarda kadının oral kontraseptif almadığı dönemlerde premenstruel belirtilerin var olduğu ve şiddetli olduğu bildirilmediği müddetçe premenstruel disforik bozukluk tanısı konulmamalıdır. (APA 2011).

oral kontraseptif kullanımı var() yok ()

Menstrüel öykü:

İlk adet yaşı: ____ Adet düzeni: ____ gün

Kaç aydır düzenli adet görüyorsunuz? ____

Adet kanamalarınızın düzeni hakkında ne söyleyebilirsiniz? () Her zaman düzenli () Arada sırada aksar () Her zaman aksar

Adet kanaması süresi ortalama: ____ gün

Adet kanamı miktarı az () orta () çok ()

En son adet tarihi _____

Sonraki adet tarihi _____

Adetiniz ile alakalı herhangi bir tedavi gördünüz mü? () Evet () Hayır

Tedavi gördüyseniz ne(ler)dir? () İlaç () Psikoterapi () Fiziksel aktivite

Diğer.....

İlk görüşmede adet dönemi (tahmini): __

() Folliküler () Luteal () Adet öncesi () Kanama var

Ek-5: Çocukluk Otizmi Puanlama Ölçeği

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı tok-Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızımlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler-çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetişkinden kaçınabilir veya mızımlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetişkine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler-çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetişkinin farkında değilmiş gibi gözükür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal ilişkiler-Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetişkinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetişkine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

1 Uygun taklit-Çocuk beceri düzeyine uygun olan sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal taklit-Çoğu zaman çocuk alkış veya tek cümlelik basit davranışları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise) **4** Aşırı derecede anormal taklit-Yetişkinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİ

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler- Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

1 Yaşa uygun vücut kullanımı-çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı- bazı minör tuhafliklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede anormal vücut kullanımı-Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme. **3.5** (Bu puanlar arasında ise) **4** Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesneleri ilgilenme ve uygun kullanma-beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk-çocuk bir oyuncığa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncuğu etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk-çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncuğun önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir, veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk-çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki- günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik-çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise) **4** Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik-çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirliği olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

1 yaşına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki- çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki-yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki-çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflikların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi-çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi-tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi-çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni nesneleri yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesneleri ağzına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesneleri koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki- çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim-konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim-konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhaflıklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletişim-anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksesler, tuhaf veya hayvansesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir, veya bazı anlaşılabilir kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-sözel olmayan iletişimin immatur kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtmemektedir, ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir. **1.5** (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler. **2.5** (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Ters olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir. **3.5** (Bu puanlar arasında ise) **4** İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uça kaymalar gösterebilir.

XIV. ENTELEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka: Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise) **2** Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir. **2.5** (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir yada daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir. **3.5** (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise) **2** Hafif otizm: çocuk yalnızca az sayıda yada yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir. **2.5** (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede otizm: çocuk belirli sayıda yada orta derecede otizm belirtileri gösterir. **3.5** (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otistik

38-60 Aşırı Derecede Otistik

Ek-6: Adet Öncesi Değerlendirme Formu

Adet Öncesi Değerlendirme Formu

Bu ölçek, adet öncesi dönemlerde ortaya çıkabilen değişiklikleri sorgulamaktadır. Değerlendirmeyi yaparken son üç adet öncesi dönemde kendinize fark ettiğiniz değişiklikleri düşünün. Her bir madde de sözü edilen durumun, adet öncesi dönemlerde diğer zamanlara göre ne oranda şiddetlendiğini karar verin Değişimin şiddetini uygun sayıyı daire içine alarak belirtin.

1. Değişim yok (belirti hiçbir zaman yok ya da her zamankinden farklı değil)
2. Çok az değişim (sadece sizin tarafınızdan hafifçe fark edilmektedir, başkaları sizdeki bu değişikliğin muhtemelen farkında değildir.)
3. Hafif değişim (sizin için belirgindir ve belki de sizi iyi tanıyanlar tarafından fark edilebilmektedir.)
4. Orta şiddette değişim (siz veya sizi iyi tanıyanlar tarafından kesin olarak fark edilmektedir.)
5. Şiddetli değişim (siz veya sizi iyi tanıyanların gözünde çok belirgindir.)
6. Aşırı değişim (değişim o kadar şiddetlidir ki, sizi iyi tanımayan kişiler bile fark edilebilmektedir.)

1. Aynı gün içinde ruhsal değişimler (gülme, ağlama, kızma, mutluluk gibi)

1 2 3 4 5 6

2. Enerji azlığı veya çabuk yorulmak

1 2 3 4 5 6

3. Sakarlaşma

1 2 3 4 5 6

4. Sıkıntılı hissetme veya her zamankinden sıkıntılı olma

1 2 3 4 5 6

5. Çok fazla uyuma, sabahları yada gündüz uykularından geç uyanma

1 2 3 4 5 6

6. Kendini hasta hissetme (yani genel kötülük hali, bedensel ya da ruhsal olarak rahatsızlık hissi)

1 2 3 4 5 6

7. Sinirli veya huzursuz hissetme

1 2 3 4 5 6

8. İştah kaybı

1 2 3 4 5 6

9. Göğüslerde acı, duyarlılık, büyüme, şişme

1 2 3 4 5 6

10. Baş ağrıları yada migren nöbetleri

1 2 3 4 5 6

11. Dikkatini toplayamama (yani dikkatini kolaylıkla ve çabucak değişmesi)

1 2 3 4 5 6

12. Kaza yapmaya yatkınlık, düşme, kesme veya bir şeyleri istemeden kırma

1 2 3 4 5 6

13. Mide bulantısı veya kusma

1 2 3 4 5 6

14. Bedensel huzursuzluk, sıkıntılı davranışlarda bulunma (tedirginlik, devamlı ellerini ovuşturma, sürekli dolanma, rahat oturamama)

1 2 3 4 5 6

15.Güçsüzlük, dermansızlık hissi

1 2 3 4 5 6

16.Günlük işlerin altından kalkmama duygusu

1 2 3 4 5 6

17.Kendini güvensiz hissetme

1 2 3 4 5 6

18.Alerjik olayların alevlenmesi, nefes alma zorluğu, tıkanma duygusu, burun akıntısı

1 2 3 4 5 6

19.Kendini çökün hissetme

1 2 3 4 5 6

20.Baş dönmesi, göz kararması, bayılma hissi, kulak çınlaması, deride, uyuşukluk, karıncalanma, titreme, sersemlik hissi

1 2 3 4 5 6

21.Önemsiz konularda sürekli söylenme, tartışma çıkarma

1 2 3 4 5 6

22.Kendine bir şey yapmanın nasıl olacağını düşünme (arabayı çarpma gibi, uykuya dalıp uyanmamayı isteme, ölüm veya intiharı düşünme)

1 2 3 4 5 6

23.Konuşmak, yerinden kıpırdamak, konusunda isteksiz olma (bunları yapmak çaba gerektirir)

1 2 3 4 5 6

24.Daha unutkan olmak

1 2 3 4 5 6

25.Dış görünüşünden hoşnut olmamak

1 2 3 4 5 6

26.Kişileri veya eşyalara şiddet gösterme (kasıtlı olarak bir şeyleri kırma, birbirine vurma)

1 2 3 4 5 6

27.Gün içinde uyuma veya dayanılmaz bir uyuma isteği duyma

1 2 3 4 5 6

28.Gerçeklikten uzaklaşma duygusu, rüyada olma, gerçek olmama gibi

1 2 3 4 5 6

29.Kalbin çarpıntısını veya hızlı attığını hissetme

1 2 3 4 5 6

30.Küçük şeylerden daha fazla haz alma veya heyecan duyma

1 2 3 4 5 6

31.Zihnini bir noktada toplamada güçlük çekme

1 2 3 4 5 6

32.Kedini kafası karışık ve sersem gibi hissetmek

1 2 3 4 5 6

33.Azalan yargılama gücü (adet öncesi dönemdeki yargıların her zamanki kadar iyi olmadığını fark etme)

1 2 3 4 5 6

34.Kendini pasif hissetme, kararları başkalarının vermesini sorumluluğunu yüklenmesini isteme

1 2 3 4 5 6

35.Kendini iyi hissetme duygusunda artış

1 2 3 4 5 6

36.Kendini kontrol edememe

1 2 3 4 5 6

37.Daha çocuksu olmaya eğilim gösterme

1 2 3 4 5 6

38.Kendini ağlamaklı hissetme, gözü yaşlı olma veya ağlama

1 2 3 4 5 6

39.Daha sık idrara çıkma, idrar miktarında artma

1 2 3 4 5 6

40.Kabızlık çekme

1 2 3 4 5 6

41.Zamanı kullanma, para harcama, yemek konusunda kendini düşünme, kendini hoş görme

1 2 3 4 5 6

42.Düşünmeden ve elinde olmadan ani davranışlarda bulunma

1 2 3 4 5 6

43.Daha fazla sigara içme, alkol alma veya alışkanlık yapan ilaçları kullanma

1 2 3 4 5 6

44.Kendini baskı altında hissetme

1 2 3 4 5 6

45.Derisini ovuşturma, kaşıma, dişleme, tırnak yeme gibi davranışlar

1 2 3 4 5 6

46.Ruhsal durumlarda yükselme, alçalma

1 2 3 4 5 6

47.Bir şeye canı sıkılınca ortalığa telaşa verme, fevran etme

1 2 3 4 5 6

48.Suçluluk duyguları

1 2 3 4 5 6

49.Kendini bomboş hissetme

1 2 3 4 5 6

50.Parlamaya hazır olma veya hırçınlık

1 2 3 4 5 6

51.Kendini mutsuz veya üzgün hissetme

1 2 3 4 5 6

52.Bacaklarda yorgunluk hissi

1 2 3 4 5 6

53.Sırt, eklem ve kas sertliği ya da ağrıları çekmeye yatkınlık

1 2 3 4 5 6

54.Arkadaşlar ve aile tarafından "bugün huylu gününde" diye bilinme

1 2 3 4 5 6

55.Sabahları sinirleri ayakta uyanma yada eski sorunları gündeme getirme patlama

1 2 3 4 5 6

56.Kindar davranışlar gösterme

1 2 3 4 5 6

57.Kendini yalnız hissetme

1 2 3 4 5 6

58.Daha seyrek idrara çıkma veya idrar miktarında azalma

1 2 3 4 5 6

59.Kilo alma

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

60.Hoşgörüsüz veya sabırsız olmaya eğilim gösterme, başkalarının ihtiyaçlarına cevap verme veya hatalarını anlama yeteneğini kaybetme

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

61.Çok konuşma eğiliminde olma

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

62.Nispeten kalıcı olarak karında dolgunluk, rahatsızlık veya ağrı hissetme

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

63.Artmış cinsel ilgi veya aktivite (cinsel hayaller kurma, kendileriyle veya başkalarıyla ilgili)

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

64.Uyku sorunları sabah erken uyanıp uyanamama

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

65.Karında ara ara ağrı ve krampların olması

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

66.Kendine saygıda azalma (kendinden memnun olmama veya başarısız hissetme)

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

67.Sorunlar için başkalarını suçlama (kişisel, ev, okul gibi)

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

68.Evde yada işte artmış etkinlik, düzenlilik, yetkinlik veya başkalarıyla daha çok birlikte olma

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

69.Hoş olmayan olaylar üzerinde kafa yorma

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

70.Sivilce veya çıban gibi cilt problemleri

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

71.Ödem, şişkinlik, vücutta su tutulumu

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

72.Evde daha fazla oturma

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

73.Daha az cinsel ilgi yada aktivite (cinsel hayaller, kendiyile veya başkalarıyla ilgili)

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

74.İnsan içine karışmaktan kaçınma eğilimi

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

75.Kendini şiş gibi hissetme

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

76.İş, ev veya hobilerle ilgili görevleri yerine getirmede zorluk çekme, yetersiz kalma

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

77.Adet öncesinde değişikliklerden dolayı çalışırken zaman kaybetme

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

78.Yalnız kalmayı isteme

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

79.İlham ve yaratıcılıkta azalma hissetme

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

80.Özel bazı yiyecekleri ısrarla arama (tatlılar, hamur işi, çikolata, turşu gibi)

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

81.İştahta artış veya daha fazla yemeye
eğilim

1 2 3 4 5 6

82.Sabahları kendini daha kötü hissetme

1 2 3 4 5 6

83.Nasıl görüldüğüne daha az dikkat etme

1 2 3 4 5 6

84.Üşüme ve/veya ısı değişimlerine daha
duyarlı olma

1 2 3 4 5 6

85.Enerji patlaması veya kendini daha fazla
enerjik hissetme

1 2 3 4 5 6

86.Reddedilmeye karşı daha duyarlı olma ve
katlanamama

1 2 3 4 5 6

87.Kendini daha sevgi dolu hissetme

1 2 3 4 5 6

88.Basit konularda veya daha sık başkalarına
akıl danışma eğilimi

1 2 3 4 5 6

89.Karamsar görme

1 2 3 4 5 6

90.Kahve, çay veya kafeinli soğuk içecekleri
daha fazla içme

1 2 3 4 5 6

91.Cinsel ilişki sırasında acı veya daha fazla
rahatsızlık hissetme

1 2 3 4 5 6

92.Daha az ev işi yapma (temizlik, çamaşır
yıkama gibi)

1 2 3 4 5 6

93.Boş zaman faaliyetlerine daha az zaman
ayırma (hobiler, okuma, tv)

1 2 3 4 5 6

94.Ateş basma veya soğuk algınlığı
görünümü, ishal, uyuşukluk, kendiliğinden
olan çürükler, çınlama, varis damarları,
hemoroid, sara nöbeti, cildin güneşe duyarlı
olması (hangisinin olduğunu belirtin)

1 2 3 4 5 6

95.Göz problemlerinde artış veya görüntüde
değişiklik (kızarma, sulanma, yanma, dumanlı
görme, arpacık, ışığa duyarlılık gibi)

1 2 3 4 5 6

Ek-7: Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuk Psikiyatrisinde Ölçütler / Ölçekler

Her maddede çok fazla zaman kaybetmeyiniz. Genellikle yaptığınız ilk işaretleme doğru olmalıdır.

	Problem değil	Problem ancak hafif derecede	Ciddi derecede problem	Ağır derecede problem
1. Evde, okulda, işte ve diğer yerlerde aşırı derecede hareketlidir.	0	1	2	3
2. Amaçlı olarak kendisini incitir / kendine zarar verir.	0	1	2	3
3. Kayıtsız, tembel / miskin, hareketsizdir.	0	1	2	3
4. Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırgan (sözel / fiziksel).	0	1	2	3
5. Diğerlerinden ayrı olmayı ister	0	1	2	3
6. Anlamsız, arada sırada tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
7. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat).	0	1	2	3
8. Uygun olmayan şekilde çılgın atar.	0	1	2	3
9. Aşırı derecede konuşur.	0	1	2	3
10. Öfke nöbetleri vardır.	0	1	2	3
11. Stereotip davranış, anormal, yineleyici hareketleri vardır.	0	1	2	3
12. Dalgın, boşluğa bakar.	0	1	2	3
13. Atılgandır (Düşünmeden hareket eder).	0	1	2	3
14. Çabuk kızar, huysuzdur.	0	1	2	3
15. Huysuz, sakin oturamaz.	0	1	2	3
16. İçeride kapanık, yalnız etkinlikleri tercih eder.	0	1	2	3
17. Gârip, tuhaf davranışları vardır.	0	1	2	3
18. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	0	1	2	3
19. Uygun olmayan zamanlarda bağırır.	0	1	2	3
20. Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerinde de yetersizlik vardır.	0	1	2	3
21. Diğerlerini rahatsız eder.	0	1	2	3
22. Yineleyici konuşmaları vardır.	0	1	2	3
23. Oturup etrafı seyretmekten başka bir şey yapmaz.	0	1	2	3
24. İşbirliği yapmaz	0	1	2	3
25. Kederli duygu durumundadır.	0	1	2	3
26. Herhangi bir fiziksel teması karşı koyar.	0	1	2	3
27. Başını öne arkaya yineleyici şekilde döndürür ya da sallar.	0	1	2	3
28. Yönergelere dikkatini vermez.	0	1	2	3
29. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	0	1	2	3
30. Kendisini diğer çocuklardan ve yetişkinlerden uzak tutar.	0	1	2	3
31. Grup etkinliklerini bozar.	0	1	2	3

	Problem değil	Problem ancak hafif derecede	Ciddi derecede problem	Ağır derecede problem
32. Bir durumda uzun zaman oturur ya da durur.	0	1	2	3
33. Yüksek sesle kendi kendine konuşur.	0	1	2	3
34. Ufak rahatsızlık ya da incinmelerde ağlar.	0	1	2	3
35. Yineleyici el, vücut ve baş hareketleri vardır.	0	1	2	3
36. Duygu durumu çabuk değişir.	0	1	2	3
37. Yapılandırılmış etkinliklerde tepki vermez.	0	1	2	3
38. Ders, eğitim ya da yemek süresinde yerinde kalmaz.	0	1	2	3
39. Herhangi bir süre sakin oturmaz.	0	1	2	3
40. İlişki kurmak, ulaşmak ya da birlikte olmak zordur.	0	1	2	3
41. Uygun olmayan şekilde ağlar - bağırır.	0	1	2	3
42. Yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2	3
43. Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	0	1	2	3
44. Kolayca rahatsız edilir.	0	1	2	3
45. Kollarını bacaklarını sürekli olarak sallar.	0	1	2	3
46. Bir sözcük ya da cümleyi defalarca tekrar eder.	0	1	2	3
47. Ayaklarını vurur, nesnelere vurur ya da kapıları çarpar.	0	1	2	3
48. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	0	1	2	3
49. Sürekli olarak öne arkaya sallanır.	0	1	2	3
50. Bilerek kendini incitir.	0	1	2	3
51. Kendisi ile konuşulduğu zaman dikkat etmez.	0	1	2	3
52. Kendine fiziksel olarak zarar verir.	0	1	2	3
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.	0	1	2	3
54. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	0	1	2	3
55. Sevgiye / şefkate karşı olumsuz tepki verir.	0	1	2	3
56. Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	0	1	2	3
57. Kendi haline bırakılmazsa öfke nöbetleri geçirir.	0	1	2	3
58. Diğerlerine çok az sosyal tepki gösterir.	0	1	2	3

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad, Soyad : Aydan GALANDAROVA

Doğum yeri ve yılı : Azerbaycan – 1991

Görev yeri : İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı

Görev Unvanı : Araş. Gör. Dr.

İş adresi : İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Esnaf Hastanesi Ek hizmet binası, Beyazıt, Fatih, İstanbul

E-mail : aydangalandarova@gmail.com

Tel no : +90 553 2893333

Eğitim

- 08.02.2016 – şimdi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- 2008-2014: Azerbaycan Devlet Tıp Üniversitesi (Rusca)

Kongreler ve Ulusal Toplantılar

- 26. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi (13-16 Nisan 2016, İzmir)
- Çocuk ve Ergenlerde EMDR Uygulamaları Workshop/Leigh Povia

Katıldığı eğitimler:

- Çocuk ve Ergenlerde Bilişsel Davranışçı Terapi Teorik Eğitim Programı (Doç. Dr. Nusret Soylu)
- Roy Kiessling EMDR International Association (EMDRIA) tarafından düzenlenen ‘Yetişkin ve çocuk EMDR ve Travma Terapileri’
- Aktarım Odaklı Psikoterapi (Prof. Dr. Doğan Şahin)
- Mindfulness Temelli Bilişsel Terapi (MBCT) – (Prof. Dr. Zümra Atalay)