

Kadınlarda Üreme Olayları ile Depresyon İlişkisi

Yrd. Doç. Dr. Fisun AKDENİZ*, Uz. Dr. Ali Saffet GÖNÜL*

Kadınlarda yaşam boyu depresyon görülme sıklığı erkeklerin yaklaşık 1.7 ile 2.7 katıdır (Kessler ve ark. 1993, Weisman ve ark. 1993). Görülme sıklığındaki cinsiyet farklılığı sadece ABD'de değil, tüm dünyada görülmektedir. Cinsiyet farklılığı erken ergenlik yaşlarında başlamakta ve 50'li yaşların ortasına kadar sürmektedir, yani üreme çağını içermektedir. Kadınlar üreme hormonlarında değişim olduğu dönemlerde depresyona daha yatkın hale gelmektedir. Bu değişim dönemleri puberte, doğum kontrol hapı kullanımı, adet döneminin geç luteal evresi, gebelik ve loğusalık dönemi ve perimenopoz dönemidir.

Ergenlik dönemi

Depresif bozukluktaki cinsiyet farklılığı erken ergenlikte, 10-13 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Pubertedeki hormonal ve bedensel değişiklikler ile aynı zamana rastlamaktadır. Cinsiyet farklılığını açıklamak için çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır: Nörohormonal farklılıklar, genetik etkenler, cinsiyete bağlı sosyalizasyon farklılıkları gibi (Kessler ve ark. 2001). Pubertal durumun (hangi puberte evresinde olduğu), pubertal zamanlamanın (hangi yaşta pubertal değişimlerin başladığı), yaş ve hormonlardaki değişimlerin genç kızları olumsuz yaşam olaylarına ve bu olaylarla baş edememe konusunda duyarlı hale getirdikleri ileri sürülmektedir (Angold ve Rutter 1992,

Angold ve ark. 1998). Özellikle pubertal dönemin kronolojik yaşa göre genç kızlarda depresyon görülme sıklığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Cyranowski ve arkadaşları (2000) ise pubertal hormonal değişimlerden özellikle oksitosindeki artış ile yakın duygusal iletişim, yakınlık ve yanıt vermede gereksinim artışı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sağlıklı ebeveyn bağlantıları olmayan genç kızların başarılı başa çıkma yetenekleri geliştiremediğini ve depresyona yatkın hale geldiklerini bildirmişlerdir.

Adet öncesi (premenstrüel) dönem

Bu başlık altında premenstrüel sendrom (PMS), premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) ve duygudurum bozukluğunun premenstrüel alevlenmesi ele alınacaktır.

Üreme çağı boyunca adet öncesi dönemde kadınların büyük bir bölümünde farklı şiddette psikolojik ve bedensel belirtilerin ortaya çıktığı Hippokrat'tan beri bilinmektedir. İlk kez 1931'de Frank premenstrüel gerginlik sendromu kavramını ortaya atmıştır. 1950'lerde Premenstrüel Sendrom, 1987'de DSM-III-R'de Geç Luteal Evre Disforik Bozukluğu ve 1994'de DSM-IV'de Premenstrüel Disforik Bozukluk tanımlanmıştır (Pearlstein ve Stone 1998).

PMDB duygusal, davranışsal ve bedensel belirtiler ile giden bir ruhsal bozukluktur. Bu belirtiler adet döngüsünün geç luteal evresinde ortaya çıkar, kanamanın başlaması ile birlikte kısa zamanda ortadan kalkar ve çoğu adet döngüsünde tekrarlar. Siklik

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Affektif Hastalıklar Birimi, İZMİR

duygudurum değişiklikleri sadece adet döngüsünün belirli bir döneminde gözlenir. PMDB tanısı için ileriye dönük izlemede en az iki ay yinelemesi ve belirtilerin işlevsellikte belirgin bozulma yapması gerekmektedir. %3 ile 8 oranında görülmektedir (DSM-IV).

Premenstrüel sendrom (PMS) tanısı koymak için ise ICD-10 tanı ölçütleri kullanılır. Bedensel ya da psikolojik belirtilerden birinin olması tanı koymak için yeterlidir. Sosyal ya da rol işlevselliğinde bozulma olması gerekmemektedir. %30 oranında görülmektedir. Belirtilerin sadece geriye dönük olarak taranması tanı koymaya yetmemektedir. İyi bir anamnez ile birlikte fizik bakı ve gerekirse laboratuvar tetikleri yapılmalıdır.

PMDB'de görülüp major depresyonda görülmeyen belirtiler anksiyete ve gerginlik, duygulanım oynaklığı, belirgin öfke ve irritabilite, her şeyi üzerine geliyor gibi algılama, göğüslerde şişkinlik-ağrı ve baş ağrısı gibi bedensel yakınmalardır.

PMS ve PMDB'nin patofizyolojisi tam olarak açıklanamasa bile over kökenli streoidlerin döngüsel değişikliklerinin beyindeki nörotransmitter sistemler üzerine etkileri sorumlu tutulmaktadır.

PMDB tanısı alanlarda yaşam boyu depresyon görülme sıklığı %30 ile 70 arasındadır (Yonkers 1997). Ayrıca PMDB tanısı alan kadınlar diğer üreme ile ilgili olaylarda (loğusalık ve perimenopoz gibi) da depresyon geçirme açısından risk altındadır (Burt ve Stein 2002).

Ayrıca uygun sağaltım olsa bile major depresyonu olan kadınların bir grubunda adet döngüsünün luteal evresinde depresif belirtilerde alevlenme, yineleme veya yeni semptomların ortaya çıktığı görülmüştür. Bazen dürtü kontrolünde azalma ve hastaneye başvurularında ve özkıyım girişimlerinde artış gözlenir. Yonkers ve White (1992) etkin antidepresan sağaltım ile iyileşme gözlenen bir grup depresif kadın hastada premenstrüel evrede disfori ve irritabilitede artış gözlemlenmişlerdir. Endicott (1993) depresif kadınlarda premenstrüel evrede sosyal geri çekilme, öfkenin kontrol edilememesi ya da özkıyım düşüncelerinde artış olduğunu bildirmiştir. Kornstein'in yaptığı bir çalışmada (2001) kronik depresyonu olan kadınların yarısında premenstrüel evrede depresif duygudurum, irritabilite ve duygusal oynaklık gibi semptomlarda alevlenme gözlenmiştir.

Kimi durumlarda premenstrüel sendrom bulgularının özellikle de depresyon sırasında var olmayıp sadece

premenstrüel evrede ortaya çıkan semptomların depresif bozukluğun üzerine mi çakıştığı yoksa var olan depresif bozukluğun premenstrüel evrede alevlenmesine mi yol açtığını ayırmak güç olmaktadır.

PMDB tedavisinde antidepresanlar (SSRI'ları başta olmak üzere), hormonlar (oral kontraseptifler, GnRH agonistleri, ooferektomi), anksiyolitikler (alprazolam, buspiron) ve egzersiz, B₆ vitamini, kalsiyum, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. SSRI'lara yanıt daha ilk adet döngüsünde başlar. İlaç kesilmesi ile birlikte yakınmalar başlar.

Doğum kontrol hapı kullanımı

1980'lerin başında doğum kontrol hapları ile depresyon ilişkisi popüler bir konuydu. Hatta yüksek doz doğum kontrol hapı (DKH) kullanan kadınların %30 ile 50'sinde depresyon gözlemlendiği ileri sürülüyordu. DKH'lerin triptofan oksijenaz enzimini indükleyerek piridoksin eksikliğine yol açtığı ve B₆ vitamini verilerek depresyonun önleneyeceği bildirilmiştir (Slap 1981). Progesteron/östrojen oranı düşük olan DKH'lerin ve progesteron dozundan bağımsız olarak yüksek doz östrojen içeren ilaçların daha fazla depresif yakınmalara yol açtığı gözlenmiştir. Monofazik DKH kullanımının trifazik DKH kullanımına göre duygudurumu daha stabilize ettiği bildirilmiştir. Ayrıca DKH'ye bağlı depresyon gelişenlerde daha sıklıkta geçmiş depresyon öyküsü, dismenore, DKH öncesi PMS, gebelik sırasında depresyon, ailede DKH'a bağlı depresyon öyküsü, loğusalık dönemi ve yaşın risk etkeni olduğu görülmüştür (Oinonen ve Mazmanian 2002).

Gebelik

Gebeliğin ruhsal bozukluklar için koruyucu bir dönem ya da "kendini iyi hissetme" dönemi olduğu savı son yıllarda kabul görmemektedir. Ancak gebe olan ve olmayan kadınlarda depresyon görülme sıklığı benzerdir (Altshuler ve Szuba 1994). Diğer yandan gebeliklerin %15'i düşük ile sonuçlanır. Düşük sonrası gelişen depresyon şiddeti ile gebelik ayı arasında ilişki vardır. Düşük yapanlarda bir sonraki gebelikte de depresyon görülme riski artar. Daha önce depresyon geçirmiş olanlarda, ailesinde depresyon öyküsü olanlarda, genç annelerde, çok çocuklu olanlarda, istenmeyen gebelikte, sosyal desteği yeterli olmayanlarda ve evlilik sorunları olanlarda depresyon görülme sıklığı artar (Llewellyn ve ark. 1997). Gebelikteki diğer bir zorluk ise halen antidepresan sağaltımı alanların gebe kaldıkları zaman sağaltımlarını erken kesmeleridir.

Gelişmiş toplumlarda bile planlanmamış gebelik oranı %50'ye yakındır. Çoğu gebe kadın "bebek mi yoksa ilaç mı?" sorusuna ilacı kesme ile yanıt vermektedir. Bu durumda gebelik sırasında depresyonda alevlenme ya da yineleme riski doğmaktadır. Özellikle de sağaltım kesildikten sonraki ilk 8 hafta alevlenme görülmesi açısından en riskli dönemdir (Nonacs ve Cohen 2002).

Gebeliğin bedensel semptomlarını depresyonun bedensel semptomlarından ayırmak güçtür. Sağaltılmayan depresif dönemlerde özellikle özkıyım görülme riski artar. Gebelik sırasında sağaltılmayan depresyonların yetersiz beslenme ve uykusuzluğa bağlı olarak erken doğum, düşük doğum kilosu ve neonatal sorunlarla birlikte sigara ve alkol kullanımında artışa yol açtığı bildirilmektedir. Gebelik sırasında sağaltılmayan depresyon, loğusalıkta daha şiddetlenmektedir (Burt ve Stein 2002). Gebelik depresyonunda görülen nöroendokrin değişikliklerin fetusa etkileri de tam olarak bilinmemektedir.

Antidepresanların hepsi plasentadan geçer ve fetusa etkileri olabilir. Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç Yönetmeliği gebelik sırasında hiçbir psikotrop ilaç kullanımını önermemektedir. Ancak sağaltılmayan depresyonun yaratacağı sorunlar da iyi bilinmektedir. Bu nedenle gebelik sırasında antidepresan sağaltımı düzenlenirken ilacın fetusa olan etkileri ile sağaltılmayan depresyonun gebeye ve fetusa etkileri karşılaştırılmalıdır. Gebelikte antidepresan ilaç kullanımı ile ilgili veriler doğal desende yapılan çalışmalara (olgu kontrollü çalışmalar, kohort kontrollü çalışmalar, hasta ve bebek izlemleri, anektodal olgu bildirimleri ve geriye dönük veri toplamaya) ve hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. En çok trisiklik antidepresanlar ile fluoksetin ile ilgili veri vardır (Cohen ve Rasenbaum 1998).

Loğusalık

Loğusalık döneminde özellikle duygudurum bozuklukları dramatik olarak çok sık görülür. Doğum yapan kadınların %50 ile 80'inde "postpartum blues" görülür. Doğumdan sonraki ilk 10 günde ortaya çıkar. Genellikle iki haftadan daha uzun sürmeyen ılımlı duygudurumda değişimler, çabuk ağlama, irritabilite, anksiyete ve insomni gibi depresif bulgular ile seyredir.

Loğusalık depresyonu ise %10 ile 22 oranında görülmektedir. İlk 4-5 haftada depresyon insidansında 3 kat ve ruhsal yakınmalarla hastaneye başvurularda 7 kat artış söz konusudur. Loğusalık dönemindeki depresyonun en sık belirtileri uyku bozukluğu,

yorgunluk, irritabilite, iştah azalması, dikkat dağınıklığı, yetersizlik düşünceleri, bebeğe zarar verir miyim ya da bebeğin sağlığı ile ilgili düşüncelerdir.

Loğusalık depresyonu için risk etkenleri gebelik sırasında sağaltılmayan depresyon, evlilikte ilişki sorunları yaşama, bebeğin ilk günlerinde yeterince sosyal desteğin olmaması ve gebelik sırasında gelişen olumsuz yaşam olaylarıdır. Loğusalık depresyonu görülen kadınların %30'unun geçmiş depresyon öyküleri vardır. Danacı ve arkadaşlarının (2002) yaptığı epidemiyolojik çalışmada çocuk sayısı, evin durumu, göç etme, önceki ruhsal bozukluk öyküsü, eşte ruhsal bozukluk öyküsü ve eş-eşin ailesi ile şiddetli geçimsizliğin loğusalık depresyonu için risk olduğunu bildirmişlerdir.

Loğusalık depresyonunun etiyojisi tam olarak açıklanmasa da doğumdan hemen sonraki hormon değişiklikleri sorumlu tutulmaktadır. Doğumdan sonraki günlerde östrojendeki ani ve hızlı düşüşün yatkın kadınlarda depresyonu tetiklediği varsayılmaktadır. Sadece kadın üreme hormonları değil, kortizol de sorumlu tutulmaktadır. Doğumdan sonraki 5 gün içinde progesteron ve östrojen düzeyleri normal düzeylerine geri dönmektedir. Ancak kortizol 15. günde normal düzeylerine geri döner. Ayrıca loğusalık sırasında otoimmün sistemde değişiklikler gözlenir. Hipotiroidizm ve tirodite sık rastlanmaktadır. Tiroid işlevlerindeki bozukluğun da depresyon görülme riskini arttırdığı kabul görmektedir (Harris 2002).

Loğusalık psikoza ise %0.1 oranında görülmektedir. Bipolar bozukluk dönemi ya da bir çeşit varyasyonu olarak kabul edilir. Loğusalığın ilk 3 gününde ortaya çıkar, hızlı duygudurum dalgalanmaları ve psikotik belirtiler gözlenir. İşitsel varsanılar ve kötülük görme sanrılarına sık rastlanır. Özkıyım riski nedeniyle hızla ve etkin bir biçimde sağaltım uygulanmalıdır. Loğusalık depresyonundan farklı olarak daha biyolojik etkenlere dayanan bir ruhsal hastalıktır. Gençlerde, primiparlarda ve daha önce ruhsal bozukluk öyküsü olanlarda daha sık görülür (Kırpınar ve ark. 1999).

Emzirme döneminde antidepresan kullanımı ile ilgili veriler de çelişkilidir. Yapılan tetkiklerde anne sütünde ve bebeğin serumunda eser miktarda serotonin geri alım inhibitörlerine rastlanmıştır (Miller 2002), yine de bu durum emzirme sırasında SSRI'ların güvenilir olduğunu göstermez. Eser düzeydeki antidepresanların bebek üzerine uzun dönemdeki etkileri bilinmemektedir (Dodd ve ark. 2000).

Menopoz

Doğal menopoz ardışık 12 ay boyunca gebelik ve loğusalık olmaksızın görülen amenore ile karakterizedir. Menopoz yaşı 51 olarak kabul edilir. "Perimenopoz" ise düzenli adet görmeden anovulasyona kadar geçen 5 ile 7 yıllık süre olarak kabul edilir. Perimenopoz başlama yaşı yaklaşık olarak 47.5'dir. Overlerde östrojen, progesteron ve testosteron sentezi belirgin oranda azalır. Adet kanamasının 2 veya 3. günü ölçülen serum follikül uyarıcı hormonda yükselme görülme başlar (Burt ve ark. 1998).

Hala kadın-doğum doktorları depresif duygudurum, irritabilite, kendine güvende azalma ve dikkat dağınıklığını menopozun özgül yakınmaları olarak saymaktadır. 1890'da Krapelin "involyusyonel melankoli"den söz etmiş olsa da günümüzde psikiyatristler menopoz ve depresyon ilişkisinden daha az söz etmektedirler.

Geniş tabanlı çalışmalar menopoz döneminde depresyonun daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Kliniğe dayanan çalışmalarda ise menopoz ile depresyon arasında yakın ilişki olduğunun altı çizilmektedir. Kliniğe başvuranların kendini bildirim ölçeklerindeki yakınmalarının %50'si duygudurum ile ilgilidir (Burt ve ark. 1998).

Depresyon öyküsü olan kadınlarda, özellikle de loğusalık depresyonu veya premenstrüel sendrom öyküsü olanlarda, perimenopoz biyolojik olarak duyarlı olunan bir dönemdir. Ancak pek çok kadında

perimenopoz dönemi depresyon ile ilişkili değildir. Doğal yolla menopoza girenlerde depresyon görülme sıklığı düşmektedir. Ancak cerrahi yolla menopoza girenlerde semptomlar tetiklenebilir.

Perimenopozal depresyonun olası nedenleri östrojen eksikliği olabilir. Ayrıca östrojen eksikliğinin merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin yanı sıra "domino" etkisi ile vazomotor belirtilerin de depresif yakınmalara yol açabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca bu dönemde değişen roller ve psikososyal stresler de depresyon görülme riskini arttırabilir.

Sağaltım olarak östrojenin antidepresan etkilerinin olup olmadığı ise tartışmalı bir konudur. Cerrahi yolla menopoza girmiş olanlarda ve antidepresanlara ek olarak verildiği zaman antidepresan etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (Stahl 1998).

Sonuç

Erkeklere göre kadınlar üreme çağı boyunca depresyon açısından iki kat daha fazla risk altındadır. Görülme sıklığındaki artış puberte ile birlikte artmaktadır. Üreme hormonlarında değişim olduğu dönemlerde depresyon görülme olasılığı artmaktadır. Bir üreme olayı sırasında depresyon ortaya çıkarsa diğerlerinde de görülme riski artmaktadır. Depresif dönemlerle spesifik hormon değişimleri, olumsuz yaşam olayları ve hormonlarla yaşam dönemi geçişleri arasındaki etkileşimi açıklamaya yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Altshuler LL, Szuba MP (1994) Course of psychiatric disorders in pregnancy. *Neurol Clin*, 12:613-635.
- Angold A, Rutter M (1992) The effects of age and pubertal status on depression in a large clinical sample. *Dev Psychopathol*, 4:5-28.
- Angold A, Costello EJ, Worthman CM (1998) Puberty and depression: The roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med*, 28:51-61.
- Burt VK, Altshuler LL, Rasgon N (1998) Depressive symptoms in the perimenopause: Prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry*, 6:121-132.
- Burt VK, Stein K (2002) Epidemiology of depression: Throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry*, 63(Suppl 7):9-15.
- Cohen LS, Rosenbaum F (1998) Psychotropic drug use during pregnancy: Weighing the risks. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 2): 18-28.
- Cyranowski JM, Frank E, Young E ve ark. (2000) Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*, 57:21-27.
- Danaci A, Dinc G, Deveci A ve ark. (2002) Postnatal depression in Turkey: Epidemiological and cultural aspects. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 37:125-129.
- Dodd S, Buist A, Norman TR (2000) Antidepressants and breast-feeding: a review of the literature. *Paediatr Drugs*, 2:183-192.
- Endicott J (1993) The menstrual cycle and mood disorders. *J Affect Disord*, 29:293-300.
- Harris B (2002) Postpartum depression. *Psychiatr Ann*, 32:405-415.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M ve ark. (1993) Sex and depression in the National Comorbidity Survey, 1: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*, 29:85-96.
- Kessler RC, Avenevoli S, Merikangas KR (2001) Mood disorders in children and adolescents: An epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry*, 49:1002-1014.

Kırpınar İ, Coşkun I, Çayköylü A ve ark. (1999) First-case postpartum psychoses in Eastern Turkey: A clinical case and follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 100:1999-204.

Kornstein SG (2001) Depression in women across the life span. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 24):11-17.

Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB (1997) Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 15):26-32.

Miller L (2002) Postpartum depression. *JAMA*, 287:762-765.

Nonacs R, Cohen LS (2002) Depression during pregnancy: Diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry*, 63(Suppl 7):24-30.

Oinonen KA, Mazmanian D (2002) To what extent do oral contraceptives influence mood affect? *J Affect Disord*, 70:229-240.

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

Slap GB (1981) Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause. *J Adolesc Health Care*, 2:53-64.

Stahl SM (1998) Augmentation of antidepressants by estrogen. *Psychopharmacol Bull*, 34:319-321.

Weissman MM, Bland R, Joyce PR ve ark. (1993) Sex differences in the rates of depression: Cross-national perspectives. *J Affect Disord*, 29:77-84.

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

Yonkers KA (1997) The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 15):19-25.