



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
İNÖNÜ UNIVERSITY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

DOKTORA TEZİ
DOCTOR OF PHILOSOPHY

**MENSTRUAL DÖNGÜ, KORTİZOL UYANMA YANITI
VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ AKTİVİTESİ**

Tuba ÖZGÖÇER

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ
Doktora Tezi – 2016**

MALATYA

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MENSTRUAL DÖNGÜ, KORTİZOL UYANMA YANITI
VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ AKTİVİTESİ**

Tuba ÖZGÖÇER

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

**Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından
115S949 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**MALATYA
2016**

İTHAF

*“Aileme
ve her Őeye rağmen çalışmaya devam eden genç araŐtırmacılara”*

KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Tuba ÖZGÖÇER**'in "**Menstrual Döngü, Kortizol Uyanma Yanıtı ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi**" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

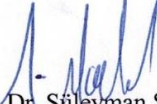
Tez Savunma Tarihi 31/10/2016



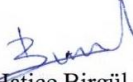
Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Jüri Başkanı



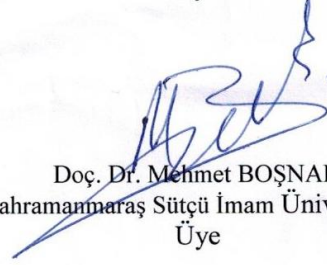
Prof. Dr. Sedat YILDIZ
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye



Prof. Dr. Süleyman SANDAL
İnönü Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Hatice Birgül CUMURCU
İnönü Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../2016 tarih ve 2016/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kadınlarda Foliküler Gelişim	3
2.2. Menstrual Döngü	4
2.2.1. Menstrual Döngünün Evreleri ve Hormonal Değişimler	5
2.2.2. Menstrual Döngüde Rol Alan Hormonlar	7
2.2.3. Premenopozal Dönemde Menstrual Değişiklikler	10
2.2.4. Menstrual Semptomlar ve Epidemiyolojisi	10
2.2.5. Stres ve Menstrual Semptomlar	12
2.3. Hipofiz Adrenal Aks	14
2.4. Kortizol Hormonu	16
2.4.1. Kortizolün Metabolizması	17
2.4.2. Kortizolün Etkileri	18
2.4.3. Kortizolün Non-invaziv Ölçümü	19
2.4.4. Kortizol Uyanma Yanıtı	21
2.5. Otonom Sinir Sistemi	22
2.5.1. Kalp Hızı Değişkenliği	23
2.5.2. Kalp Hızı Değişkenliği ve Stres	25
2.6. Menstrual Döngü ve Kortizol Uyanma Yanıtı	25
2.7. Menstrual Döngü ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi	27
3. MATERYAL VE METOT	30
3.1. Gönüllü Bireylerin Bilgilendirilmesi ve Yapılan Uygulamalar	30
3.2. Kortizol Uyanma Yanıtı için Tükürük Örneklerinin Toplanması	30
3.3. Bireylere Uygulanan Ölçekler	32
3.4. Yapılan Analizler ve Ölçümler	33
3.4.1. KHD Analizlerinin Yapılması	33
3.4.2. Tükürük Östrojen Düzeylerinin Belirlenmesi	34

3.4.3. Tükürük Progesteron Düzeylerinin Belirlenmesi	35
3.5. Kortizol ELISA Testinin Özellikleri.....	35
3.5.1. Kortizol Testinin Çalışma Prensipleri.....	35
3.6. Kortizol Testinin Validasyonu	37
3.6.1. Kortizol-3-CMO-BSA konjugatının elde edilmesi.....	37
3.6.2. Farklı konsantrasyonlarda Kortizol-3-CMO-BSA kaplanarak elde edilen standart eğriler	37
3.6.3. Test süresini kısaltma çalışmaları.....	38
3.6.4. Testin duyarlılığı.....	38
3.6.5. Standart eğri ve matrix etkisi.....	39
3.6.6. Paralelizm.....	40
3.6.7. Recovery	41
3.6.8. İnter-İnter assay CV.....	42
3.6.9. Testin Özgünlüğü	42
3.6.10. Ticari ELISA kitlerinin standart eğrisi ile karşılaştırma	45
3.7. Deneme Grupları.....	46
3.8. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR	52
4.1. Deneme 1: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde KUY'da farklıdır	52
4.1.1. Deneme 1: Kortizol Bulguları	54
4.1.2. Deneme 1: Östrojen ve Progesteron Bulguları	57
4.1.3. Deneme 1: Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları.....	58
4.1.4. Deneme 1: Menstrual Semptom ve Ağrı Bulguları	61
4.1.5. Deneme 1: Bulgular Arasındaki Korelasyonlar.....	65
4.2. Deneme 2: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diürenal kortizol salınımı	67
4.2.1. Deneme 2: Kortizol Bulguları	69
4.3. Deneme 3: Menstrual döngü boyunca günlük KUY'daki değişiklikler bireysel özelliklere bağlıdır.....	73
4.3.1. Deneme 3: Kortizol Bulguları	75
4.3.2. Deneme 3: Östrojen ve Progesteron Bulguları	79
4.3.3. Deneme 3: Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları.....	81
4.3.4. Deneme 3: Menstrual Semptom ve Ağrı Düzeyleri	82
4.3.5. Deneme 3: Bulgular Arasındaki Korelasyonlar.....	86
4.4. Deneme 4: Premenopozal düzensiz döngülerde KUY değişir.....	106

4.4.1. Deneme 4: Kortizol Bulguları	107
4.4.2. Deneme 4: Östrojen ve Progesteron Bulguları	108
4.4.3. Premenopozal bireyler ile normal bireylerin KUY bakımından karşılaştırılması.....	109
4.4.4. Premenopozal bireyler ile normal bireylerin östrojen ve progesteron bakımından karşılaştırılması	110
4.4.5. Deneme 4: DRSP ve VAS bulguları.....	112
4.4.6. Deneme 4: Bulgular Arasındaki Korelasyonlar.....	113
5. TARTIŞMA	114
5.1. Deneme 1: Menstrual Döngünün Farklı Dönemlerinde KUY’da farklıdır.....	114
5.1.1. Menstrual KUY ovulatuvar, luteal ve premenstrual KUY’dan daha düşüktür	114
5.1.2. Menstrual Semptomlar ve KUY	116
5.1.3. KUY, Östrojen ve Progesteron.....	118
5.1.4. Ağrı ve KUY, Östrojen, Progesteron.....	118
5.1.5. Sempatik Aktivite Premenstrual Dönemde Menstrual Döneme Göre Artmıştır.....	121
5.2. Deneme 2: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diüurnal kortizol salınımı da farklıdır.....	122
5.3. Deneme 3: Menstrual döngü boyunca günlük KUY’daki değişiklikler bireysel özelliklere bağlıdır.....	123
5.3.1. KUY bireysel özelliklere bağlıdır.....	123
5.3.2. KUY menstrual döngünün günlerine bağlıdır	124
5.3.3. Menstrual döngü boyunca ovaryan hormon değişimleri	125
5.3.4. KUY, östrojen, progesteron ilişkileri	126
5.3.5. Menstrual semptomlar ve KUY, östrojen, progesteron ilişkileri.....	128
5.4. Deneme 4: Premenopozal düzensiz döngülerde KUY değişir.....	130
5.4.1. Premenopozal kadınlarda kortizol uyanma yanıtı	130
5.4.2. Premenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron	130
5.4.3. Premenopozal kadınlarda menstrual ağrı, STAI II ve kortizol	130
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	132
KAYNAKLAR	134
EKLER.....	144
EK 1: ÖZGEÇMİŞ	144

EK 2: ETİK KURUL ONAYI	151
EK 3: UYGULANAN ÖLÇEKLER.....	154

TEŞEKKÜR

Bilgisi, sabrı, kişiliğiyle akademik alanda olduğu kadar yaşamımda da önemli katkıları bulunan örnek bilim insanı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sedat YILDIZ'a,

Lisansüstü eğitimim süresince üzerimde emeği bulunan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşım Arş. Gör. Cihat UÇAR'a,

Geniş katılımcı kitlesine ulaşmamda katkıları olan Arş. Gör. Hilal YILDIRIM ve Özlem BARUTÇU'ya,

Çalışmaya sabır ve önemle katkıda bulunan tüm katılımcılara,

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Projenin gerçekleştirilmesi için finansman desteği sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

ÖZET

Menstrual Döngü, Kortizol Uyanma Yanıtı ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi

Amaç: Menstrual döngüde gözlenen fazik davranışsal değişikliklerin hipotalamo-pituiter adrenal (HPA) eksen veya otonom sinir sisteminin (OSS) aktivitesiyle ilişkisi bilinmemektedir. Sunulan çalışmanın amacı, bu iki eksenin aktivitesini non-invazif olarak belirlemek ve bu amaçla kortizol uyanma yanıtı (KUY) ve diurnal kortizol salınımı ile kalp hızı değişkenliğini (KHD) incelemektir.

Materyal ve Metot: Sağlıklı bireylerde, KUY, uyandıktan sonraki 0, 15, 30 ve 60. dakikalarda; diurnal kortizol salınımı ise 09:00, 12:00, 17:00 ve 22:00 saatlerinde tükürükte ölçüldü. Döngüsel progesteron ve östrojen hormon değişimleri tükürükte belirlendi. KHD, 5 dakikalık elektrokardiyogram kayıtlarından R-R interval değişimleriyle ortaya kondu. Mevcut çalışma kapsamında 4 ölçüm incelenmesi yapıldı: (1) Menstrual, periovulatuvar, luteal ve premenstrual fazlarda KUY (n=68) ölçümü; (2) Menstrual, luteal ve premenstrual fazlarda diurnal kortizol düzeylerinin ölçümü (n=16); (3) Döngü boyunca her gün KUY’da meydana gelen değişikliklerin incelenmesi (n=16); ve (4) Premenopozal kadınlarda menstrual ve premenstrual fazlarda KUY’un incelenmesi (n=15). 1 ve 3 nolu denemelerde menstrual ve premenstrual fazlarda KHD ölçüldü.

Bulgular: Menstrual fazda KUY daha düşük olarak tespit edilirken ($p<0.05$), diurnal kortizol yanıtı ise daha yüksek bulundu ($p<0.02$). KUY’un her gün ölçüldüğü denemede ise günler arasında farklılık görülmesinin yanı sıra, fazik farklılıklar da gözlemlendi ($p<0.05$). Premenopozal bayanlarda menstrual dönemdeki KUY daha düşük olarak belirlendi ($p<0.00$). Premenstrual dönemde sempatik aktivitenin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Sonuç: KUY’da hem günlük hem de fazik değişimlerin bulunduğu ve menstrual dönemde KUY’un azaldığı ilk defa sunulan çalışmayla ortaya konmuştur. Ayrıca otonom aktivitenin de fazik olarak değişim gösterebileceği belirlenmiştir. Her iki bulgunun da pratik medikal sonuçlarının olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diurnal Kortizol, Kalp Hızı Değişkenliği, Kortizol Uyanma Yanıtı, Menstrual döngü, , Östrojen, Premenopoz, Progesteron.

ABSTRACT

Menstrual Cycle, Cortisol Awakening Response and Autonomic Nervous System Activity

Aim: The relationship between physical behavioral fluctuations during menstrual cycle and activity of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis or autonomic nervous system (ANS) is not known. Aim of the current study was to assess activity of these two axes by non-invasive means and, for that purpose, to investigate cortisol awakening response (CAR) and diurnal cortisol release and heart rate variability (HRV).

Material and Method: In healthy individual, CAR was assessed at 0, 15, 30 and 60 min post-awakening while diurnal cortisol secretion was assessed at 09:00, 12:00, 17:00 and 22:00 hours in the saliva samples. HRV was determined in 5-min electrocardiogram results by assessing the changes in R-R intervals. Cyclic fluctuations in progesterone and estradiol hormones were measured in the saliva. Four study were done to measure: (1) CAR in menstrual, periovulatory, luteal and premenstrual phases (n=68); (2) diurnal cortisol in menstrual, luteal and premenstrual phases (n=16); (3) daily changes in CAR throughout the cycle (n=16); (4) CAR in premenopausal women during menstrual and premenstrual phases (n=15). HRV was assessed in experiments 1 and 3 during menstrual and premenstrual phases.

Results: During menstrual phase, CAR was lower ($p<0.05$) but diurnal cortisol was higher ($p<0.02$). In the experiment where CAR was assessed daily, there were phasic and daily differences in CAR ($p<0.05$). In premenopausal women, CAR was lower during menstrual phase ($p<0.00$). Sympathetic activity was higher during premenstrual period ($p<0.05$).

Conclusion: It has been shown for the first time that daily and phasic changes occur in CAR and that menstrual CAR is lower. Additionally, it has been shown that autonomic activity shows physical fluctuations. There seems to practical medical implications of both findings.

Key Words: Diurnal Cortisol, Heart Rate Variability, Cortisol Awakening Response, Menstrual Cycle, Estradiol, Premenopause, Progesterone.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists,
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AUC_g	: Area under curve ground; Eğrinin altında kalan alan
AUC_i	: Area under curve increase; Eğrinin altındaki net artış alanı
BSA	: Sığır serum albümini
CBG	: Kortikosteroid bağlayıcı protein
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DRSP	: Daily Record of Severity of Problems; Sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi
E₂	: Östrojen
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzim-linked immunosorbent assay
HF	: Solunum ilişkili yüksek frekans
HPG	: Hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen
KHD	: Kalp hızı değişkenliği; Heart-rate variability (HRV)
KUY	: Kortizol uyanma yanıtı
LDL	: Düşük yoğunluklu protein
LF	: Düşük frekans
NN	: Normal atımlar arasındaki süre
OK	: Oral kontraseptif
P₄	: Progesteron
PMS	: Premenstrual sendrom
PVN	: Paraventriküler nükleus
SCN	: Suprakiazmatik nükleus
SDNN	: R-R aralıklarındaki sürelerinin standart sapması
STAI II	: Sürekli kaygı ölçeği
TSST	: Trier sosyal stres testi
VAS	: Vizuel analog skala ağrı ölçeği
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLF	: Çok düşük frekans

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. İnsanlarda foliküler gelişim (21).....	4
Şekil 2.2. Menstrual döngü süresince hormonal değişimler (FD; folikül dalgası) (40)....	7
Şekil 2.3. Menstrual döngüde hormonal değişiklikler. Ovulasyon günü 0. gün olarak belirtilmiştir (34).	9
Şekil 2.4. Menstrual döngüye geçişte endometriyal dokudaki steroid ve inflamasyon faktörleri değişimleri (46).	9
Şekil 2.5. Menstrual dönemde ağrı nedeniyle rahatsızlık duyan kadınların vizuel analog skala ölçeğine göre genel ağrı skorları ve ağrı nedeniyle ilaç / işe devam edememe durumları (%) (66).....	12
Şekil 2.6. Premenstrual semptom yaşayan kadınlarda stres faktörlerine karşı total periferik dirençlerindeki farklılıklar (71).	13
Şekil 2.7. Premenstrual sendrom yaşayan kadınlarda stres etkenlerine karşı vermiş oldukları nörepinefrin ve kortizol yanıtları (71).....	14
Şekil 2.8. Hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın strese karşı yanıtı ve geri bildirim mekanizması (74).	15
Şekil 2.9. Strese karşı vücudun verdiği yanıtlar.....	16
Şekil 2.10. Kortizolün kimyasal yapısı	16
Şekil 2.11. Kortizol ve kortizon'un enzim aktivitesi ile dönüşümü.....	18
Şekil 2.12. Strese yanıtta tükürük serbest kortizolün de artışın şematik olarak gösterilmesi (73) (literatür verileri baz alınarak çizilmiştir).	20
Şekil 2.13. Sağlıklı bireylerde tükürükte sirkadyen kortizol ritmi (73).....	21
Şekil 2.14. Kalp ve beyin arasındaki sinirsel iletişim yolları ile kalp hızına etkisi (92). 23	
Şekil 2.15. KHD analizinin yapılması. Ardışık R-R aralıklarının hesaplanması (91)....	25
Şekil 3.1. Kortizol uyanma yanıtı için tükürük örneklerinin verilme protokolü.....	32
Şekil 3.2. Poly-Spectrum KHD analiz yazılım programı ile EKG çekiminin yapılması.	34
Şekil 3.3. Kortizol ELISA testinin çalışma prensibi.....	36
Şekil 3.4. Kortizol-BSA konjugatının farklı konsantrasyonları ile kaplanmasından elde edilen standart eğriler.	37

Şekil 3.5. Standart ile primer antikörün preinkübasyon yapılarak ve yapılmayarak elde edilen standart eğrileri.	38
Şekil 3.6. Farklı konsantrasyonlarda kortizol-BSA kaplanması (100, 250, 500 ng/ ml) ve farklı primer ve sekonder inkübasyon süreleri ile elde edilen standart eğriler.	39
Şekil 3.7. Farklı matriks kullanımının standart eğriye etkisi.	40
Şekil 3.8. Standart eğriye karşı tükürük örneğinin dilüsyonlarının seyri.	41
Şekil 3.9. Tükürük örneği dilüsyonunun beklenen konsantrasyonu ile ölçülen konsantrasyonu arasındaki ilişki.	41
Şekil 3.10. Düşük konsantrasyonlu numuneye standart eklenmesi.	42
Şekil 3.11. Kortizol ve diğer maddelerin testteki çapraz reaksiyonlarının tespiti için standart eğrileri.	43
Şekil 3.12. Mevcut ELISA kitinin standart eğrisi ile ticari kitlerin standart eğrilerinin karşılaştırılması.	45
Şekil 3.13. Menstrual döngünün farklı dönemlerinde kortizol uyanma yanıtı, östrojen, progesteron ve kalp hızı değişkenliği ölçüm protokolü (KUY: Kortizol uyanma yanıtı; KHD: Kalp hızı değişkenliği, E ₂ : östrojen; P ₄ : progesteron).	47
Şekil 3.14. Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diüurnal kortizol salınımı takip protokolü (KUY: Kortizol uyanma yanıtı; KHD: Kalp hızı değişkenliği, E ₂ : östrojen; P ₄ : progesteron).	48
Şekil 3.15. Menstrual döngü süresince günlük kortizol uyanma yanıtı takip protokolü (KUY: Kortizol uyanma yanıtı; KHD: Kalp hızı değişkenliği, E ₂ : östrojen; P ₄ : progesteron).	49
Şekil 3.16. Premenopozal dönemdeki bayanlarda, menstrual döngünün menstruasyon ve premenstrual dönemlerinde KUY takip protokolü (KHD: Kalp hızı değişkenliği, E ₂ : östrojen; P ₄ : progesteron).	50
Şekil 4.1. Menstrual, periovuluar, luteal ve premenstrual dönemlerde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (KUY). Farklı harf bulunan dakikalar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır (p<0.004).	56
Şekil 4.2. Menstrual, periovuluar, luteal ve premenstrual dönemlerde kortizol uyanma yanıtı. Farklı harf bulunan fazlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır (menstrual ve periovuluar arasında p= 0,000; menstrual ve luteal arasında p= 0,046; menstrual ve premenstrual arasında p= 0,021). ...	57

Şekil 4.3. Menstrual döngünün belirtilen günlerinde tükürük östrojen ve progesteron konsantrasyonları (ortanca). Farklı harf bulunan günler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.	58
Şekil 4.4. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.	60
Şekil 4.5. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.	61
Şekil 4.6. Menstrual, periovulatar, luteal ve premenstrual dönemlerde DRSP (sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi) ölçek puanları. Farklı harf bulunan fazlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.	62
Şekil 4.7. VAS ağrı skalasına göre 1-10 arası puan skorlarının dönemlere göre ortalaması.	63
Şekil 4.8. Bölgesel ağrı skorların 0 (düşük ağrı) – 5 (yüksek ağrı) arası puanlama ile dönemlere göre ortalaması.	64
Şekil 4.9. Menstrual döngünün tüm fazlarında uyandıktan sonra 60.dakikada ölçülen östrojen, progesteron ve kortizol düzeyleri arasındaki korelasyonlar.	65
Şekil 4.10. A) Menstrual ve luteal dönem kortizol logAUC değerleri ile sürekli kaygı skoru (STAI II) arasındaki korelasyonlar. B) Menstrual ve premenstrual dönem genel ağrı skorları ile uterus ağrı skorları arasındaki korelasyonlar (n= 50; noktalar üst üste geldiğinden dolayı gözükmemektedir.)	66
Şekil 4.11. Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerde KUY ve diüurnal ritim.	70
Şekil 4.12. Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerin diüurnal kortizol salınımı ortancası. Farklı harf bulunan zamanlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.	71
Şekil 4.13. Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerde diüurnal kortizol AUC grafikleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.	72

Şekil 4.14. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen KUY- ve diüurnal kortizol-AUC değerleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır	72
Şekil 4.15. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen KUY ve diüurnal kortizol-AUC değerleri arasındaki korelasyon.	73
Şekil 4.16. Menstrual döngünün tüm günlerinde (448 gün) ölçülen KUY (ortanca).	77
Şekil 4.17. Menstrual döngü boyunca tüm bireylerin günlük kortizol uyanma yanıtı değişimi ortanca grafiği. Aynı renkler birbiriyle benzer, farklı renkler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Nötr renkler ise her iki renk ile de benzer ya da farklıdır.....	78
Şekil 4.18. Menstrual döngü boyunca günlük kortizol uyanma yanıtı değişimi grafiği. Menstrual döngü boyunca örnek veren bireylerin kortizol uyanma yanıtının günlere göre değişimi.	79
Şekil 4.19. Menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülen östrojen ve progesteron konsantrasyonları (Ortanca).	81
Şekil 4.20. Menstrual döngünün tüm günlerinde tüm bayanlarda (n= 16) ölçülen DRSP toplam skorlarının günlere göre dağılımı. Veriler kuadratik regresyon ile en iyi şekilde tanımlandı.	85
Şekil 4.21. Menstrual döngünün beş faz olarak gruplanması durumunda DRSP toplam skorları. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.....	86
Şekil 4.22. Menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülen kortizol AUClog, östrojen ve progesteron konsantrasyonları arasındaki lineer korelasyonlar.	87
Şekil 4.23. Menstrual döngü boyunca östrojen, progesteron ve DRSP skorları arasındaki dağılım grafikleri.	88
Şekil 4.24. Kortizol AUClog ile bazı DRSP (menstrual semptom) soruları arasındaki korelasyonlar.	89
Şekil 4.25. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 70).....	90
Şekil 4.26. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 71).....	91
Şekil 4.27. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 74).....	92

Şekil 4.28. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 78).....	93
Şekil 4.29. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 79).....	94
Şekil 4.30. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 80).....	95
Şekil 4.31. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 84).....	96
Şekil 4.32. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 86).....	97
Şekil 4.33. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 93).....	98
Şekil 4.34. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 65).....	99
Şekil 4.35. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 89).....	100
Şekil 4.36. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 87).....	101
Şekil 4.37. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 81).....	102
Şekil 4.38. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 82).....	103
Şekil 4.39. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 83).....	104
Şekil 4.40. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 85).....	105
Şekil 4.41. Premenopozal kadınlarda menstrual ve premenstrual dönemlerdeki kortizol uyanma yanıtı (logaritmik skalada).	108
Şekil 4.42. Premenopozal ve normal bireylerin premenstrual ve menstrual dönem KUY karşılaştırılması.....	110
Şekil 4.43. Premenopozal ve normal bireylerin premenstrual dönem östrojen düzeylerinin karşılaştırılması.	111
Şekil 4.44. Premenopozal ve normal bireylerin menstrual dönem progesteron düzeylerinin karşılaştırılması.	112

Şekil 4.45. Premenopozal kadınlarda menstrual dönem kortizol ortalaması ile STAI II ve ağrı skorları ile ilişkisi	113
Şekil 5.1. Deneme 1'in özet bulguları.....	121

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Menstrual döngü, kortizol uyanma yanıtı ve kalp hızı değışkenliği ile ilgili yapılan literatür çalışmalarının özeti.	28
Tablo 3.1. Östrojen ELISA testinin protokolü.	34
Tablo 3.2. Progesteron ELISA testinin protokolü.	35
Tablo 3.3. Kortizol ELISA testinin intra-inter assay %CV değeri.	42
Tablo 3.4. Geliştirdiğimiz kortizol ELISA test kitinin diğer başlıca ticari kitler ile çapraz reaksiyon açısından karşılaştırılması.	44
Tablo 3.5. Mevcut test kiti ile diğer ticari kitlerin inkübasyon süreleri bakımından karşılaştırılması.	46
Tablo 4.1. Deneme 1'e katılan bireylerin tanımlayıcı özellikleri.	53
Tablo 4.2. Deneme 1'e katılan gönüllü bireylerin genel özellikleri.	54
Tablo 4.3. Menstrual döngünün menstrual, periovulatar, luteal, premenstrual dönemlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (KUY).	55
Tablo 4.4. Deneme 1 östrojen, progesteron tükürük konsantrasyonları.	57
Tablo 4.5. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman- ve frekans-bağımlı kalp hızı değışkenliği (KHD) parametreleri ve kan basıncı bulguları (Deneme 1).	59
Tablo 4.6. Katılımcıların menstrual, periovulatar, luteal ve premenstrual dönemlerdeki DRSP puanları (Deneme 1).	62
Tablo 4.7. Katılımcıların menstrual, erken luteal ve premenstrual dönemlerdeki ağrı skorları (Deneme 1).	63
Tablo 4.8. Deneme 2'ye katılan bireylerin tanımlayıcı özellikleri.	68
Tablo 4.9. Deneme 2'ye katılan gönüllü bireylerin genel özellikleri.	69
Tablo 4.10. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtı (KUY) ve diürnal kortizol düzeyleri.	70
Tablo 4.11. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen KUY- ve diürnal kortizol-AUC değeri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.	71
Tablo 4.12. Menstrual döngülerinin tüm günlerinde kortizol uyanma yanıtı bakımından takip edilen bayanların tanımlayıcı özellikleri (Deneme 3).	74

Tablo 4.13. Menstrual döngülerinin tüm günlerinde kortizol uyanma yanıtı bakımından takip edilen bayanların genel özellikleri (Deneme 3).	75
Tablo 4.14. Menstrual döngünün tüm günlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (ng/ml) ve AUC (ng/ml*saat) değerleri.	76
Tablo 4.15. Menstrual döngünün tüm günlerinde denemeye katılan tüm bireylerin sabah KUY dakikaları arasındaki farklılıklar.....	77
Tablo 4.16. Menstrual döngünün tüm günlerinde denemeye katılan tüm bayanların bireyler arası ve aynı bireyin günleri arasındaki KUY farklılıkları [†]	78
Tablo 4.17. Menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülen östrojen (pg/ml) ve progesteron (pg/ml) konsantrasyonları.....	80
Tablo 4.18. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman- ve frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri bulguları (Deneme 3).	82
Tablo 4.19. Menstrual döngünün tüm günlerinde ölçülen DRSP toplam skorları.....	83
Tablo 4.20. Menstrual döngü boyunca örnek veren tüm bireylerin ağrı skorları.	84
Tablo 4.21. Deneme 4'e katılan bireylerin tanımlayıcı özellikleri.	106
Tablo 4.22. Deneme 4'e katılan gönüllü bireylerin genel özellikleri.	107
Tablo 4.23. Premenopozal dönemdeki bireylerden menstrual döngünün menstrual ve premenstrual dönemlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (KUY).	107
Tablo 4.24. Premenopozal dönemdeki bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerdeki östrojen ve progesteron düzeyleri.	109
Tablo 4.25. Premenopozal dönemdeki ve normal döngüdeki bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerdeki KUY'ları.	110
Tablo 4.26. Premenopozal dönemdeki ve normal döngüdeki bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerdeki östrojen (E ₂) konsantrasyonları.	111
Tablo 4.27. Premenopozal dönemdeki ve normal döngüdeki bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerdeki progesteron (P ₄) konsantrasyonları.....	112
Tablo 4.28. Premenopozal dönemdeki bireylerin bulguları arasındaki anlamlı korelasyonlar.	113

1. GİRİŞ

Menstrual döngü, hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksen tarafından kontrol edilen ve kadınların üreme hayatı boyunca tekrarlayarak devam eden bir döngüdür. Bu dönemdeki kadınların yaklaşık % 90'ında menstrual semptom adı verilen ve tipik olarak depresyon, kaygı, ağrı ve asabiyet ile karakterize belirtiler gözlenir (1). Menstrual semptomlar hem psikososyal sorunlara hem de ekonomik kayba yol açabilmektedir (İş verimliliğinin düşmesi ve ilaç kullanımı vs., Örn. ABD'de 12 milyar dolar/YIL) (2).

Üreme endokrinolojisi günümüzde oldukça ilerlemesine rağmen, insanlık tarihi kadar eski bir sorun olan menstrual semptomların (M.Ö. Hipokrat tarafından bildirilmiştir) nedeni henüz açıklanabilmiş değildir (1). Mevcut bilgiler, menstrual semptomların progesteron ve östrojen hormon düzeylerindeki dinamik dalgalanmalardan kaynaklanıyor olabileceğini göstermektedir (3). Bu hormonların reseptörlerinin beyin davranış ile ilgili bölgelerinde (amigdala, prefrontal korteks, hipotalamus vs.) yaygın olarak bulunması bunu desteklemektedir (4-8). Öte yandan, benzer cinsiyet steroid dinamiklerine sahip bireylerde menstrual belirtilerin benzer düzeyde ortaya çıkmaması (9), başka faktörlerin de bu etkileri modüle ediyor olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin ve bunun son ürünü olan kortizolün, bu belirtilerin ortaya çıkmasında rolünün olabileceği düşünülebilir. Kortizolün de davranış ile ilgili beyin bölgelerinde reseptörlerinin yüksek düzeyde bulunması ve HPG-HPA eksenlerinin birbirlerine antagonist olmaları bu hipotezi desteklemektedir (10).

Progesteron ve östrojen hormonlarının aktif formları tükürüğe geçmekte ve menstrual döngünün takibinde kullanılmaktadır (11). Kortizol hormonu da steroid yapıda olduğundan tükürüğe geçmekte ve tükürükteki ölçümü serbest yani aktif kortizolü yansıtmaktadır (12). Oysaki kortizol kanda ölçüldüğünde total kortizol ölçülmekte olup serbest kortizolün kanda ölçümü zaman alıcı ve oldukça pahalıdır ve bu nedenlerden dolayı rutin olarak ölçümü yapılamamaktadır.

İlgili literatürler incelendiğinde konuyla ilgili çok az sayıda çalışma olduğu ve bunların progesteron, östrojen ve kortizol salınım dinamiklerini menstrual semptomlarla ilişkilendirmediği görülmektedir (13-17). Ayrıca, bazı çalışmalarda menstrual döngünün fazları kortizol salınımı yönünden az sayıda denekle karşılaştırılmasına

rağmen, bu fazlar karşılaştırılırken aynı kişilerin fazları karşılaştırılmamış bunun yerine her faz için farklı denekler kullanılmıştır (13-15).

Bu bilgiler ışığında sunulan çalışmada, kadınlarda menstrual döngü süresince aynı kişiler takip edilerek progesteron ve östrojen profilleriyle kortizol salınım dinamiklerini ortaya koymak ve bunları menstrual belirtilerle ilişkilendirmek amaçlanmaktadır. Ayrıca, ruh hali (mod), anksiyete, premenstrual sendrom, uyku ve hissedilen ağrı düzeyini belirlemek için geçerlilik testleri yapılmış ölçekler kullanılacak ve böylece menstrual semptomlar ortaya konarak ölçümü yapılan diğer parametrelerle ilişkileri incelenecektir.

Çalışmanın gerçekleşmesi durumunda, insanların yaklaşık yarısının hayatını doğrudan ilgilendiren ve yaşamın birçok alanını olumsuz olarak etkileyen menstrual semptomlar, ilk kez bu denli geniş çerçevede araştırılmış olacak ve bu semptomların nedenleri hakkında yeni, detaylı ve kullanılabilir bilgiler edinilecektir.

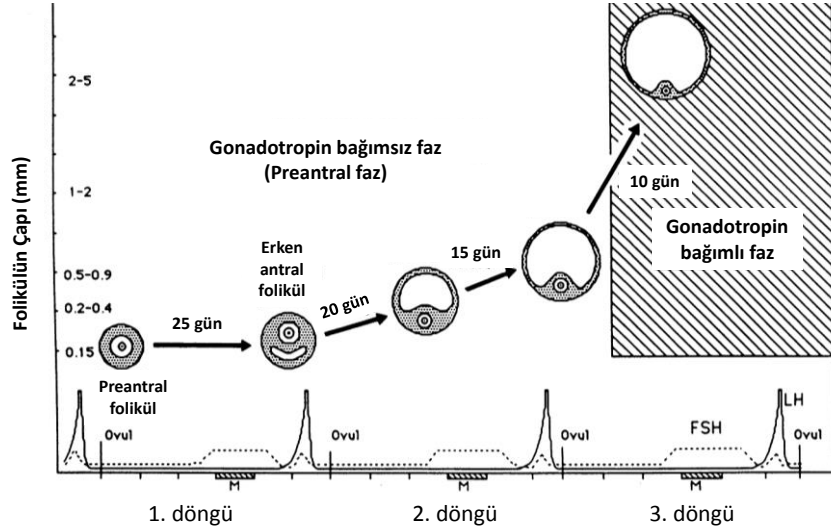
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kadınlarda Foliküler Gelişim

Foliküler gelişim, büyüyen foliküler içerisinde bir primordiyal folikülün seçilmesiyle başlar ve bu folikülün atreziye veya ovulasyona uğramasıyla sonlanır. Kadınlarda foliküler gelişim çok uzun bir süreçtir, bir primordiyal folikülün büyüüp ovulasyon düzeyine kadar gelişebilmesi yaklaşık olarak bir yıl sürer (18).

Foliküler gelişim iki faza ayrılarak incelenmektedir. Birinci faz preantral ya da gonadotropinden bağımsız faz olarak adlandırılır ve oositlerin büyüyerek farklılaşması ile karakterizedir. İkinci faz ise, antral ya da gonadotropin bağımlı faz olarak tanımlanır ve bu fazda folikülün çapında hızlı bir artış görülür (yaklaşık olarak 25-30 mm). Preantral fazda lokal olarak üretilen otokrin/ parakrin mekanizmaların kontrolündeki büyüme faktörleri etkin rol oynar. İkinci faz ise LH ve FSH hormonları tarafından düzenlenir (18).

Doğumdan itibaren kadınların overlerinde yaklaşık 2 milyon primordiyal folikül bulunur ve her folikül ilk mayoz bölünmenin profaz fazında olan bir oosit hücresi barındırır (19). Primordiyal foliküllerin birçoğu çocukluk çağından puberte dönemine kadar tükenir ve menarş döneminde yaklaşık 500.000 folikül kalır (19). Menopoz dönemine kadar bu foliküllerden yaklaşık her ay 1000 tane folikül atreziye uğrar (20). Üreme yaşamı boyunca yaklaşık olarak sadece 400 folikül tam olarak gelişimini tamamlar ve ovulasyona uğrar. Normal menstrual döngüde her ay bir baskın folikül seçilir. Menstrual döngü puberte döneminde başlar ve menopoz döneminde sona erer. Şekil 2.1'de bir folikülün gelişim hiyerarşisi görülmektedir.



Şekil 2.1. İnsanlarda foliküler gelişim (21).

2.2. Menstrual Döngü

Menstrual döngü, bayanların ortalama 36 yıllık üreme hayatı boyunca, menarşın başlamasından (yaklaşık 8,5- 13 yaş) menopoz dönemine kadar (yaklaşık 51 yaş) devam eden bir döngüdür (22). Puberta döneminde 2-3 yıllık sürede görülen belirtiler ve bedensel gelişimler, menarş olarak tanımlanan ilk menstrual döngü ile devam eder (23). Menstrual döngünün birinci gününden bir sonraki döngünün birinci gününe kadar geçen süre bir menstrual döngü olarak tanımlanır ve sağlıklı genç bayanlarda bu döngü 28 gün sürer. Her döngü, her biri yaklaşık olarak 14 gün süren foliküler ve luteal faz olarak ikiye ayrılır. Döngü süresince yapılan ultrason görüntüleme ve hormonal çalışmalar, yaşları 19-42 arasında olan bayanlarda foliküler fazın 14,6 gün, luteal fazın ise 13,6 gün sürdüğünü göstermektedir (24). Bu süreler bireyler arasında farklılık gösterdiğinden dolayı, döngünün ortalarında gerçekleşen ovulasyon dönemini de kesin olarak belirtmek oldukça zordur. Menstrual döngünün uzunluğu, aynı yaş dönemindeki bayanlarda bile değişkenlik gösterir ve bu döngü sağlıklı bireylerde 25-34 gün arasında değişir (25). Menarş sonrası takip eden beş yıl süresince ve premenopozal dönemde döngünün uzadığı ve düzensiz menstrual kanamanın olduğu görülür (26). Menstrual kanama, luteal fazın sonunda ve foliküler fazın başında gerçekleşen bir belirtidir ve normalde 3-6 gün sürer. En yoğun akım ikinci günde gerçekleşir ve bir döngüde ortalama 33,2 ml (10-84 ml) kan kaybı gerçekleşir (27).

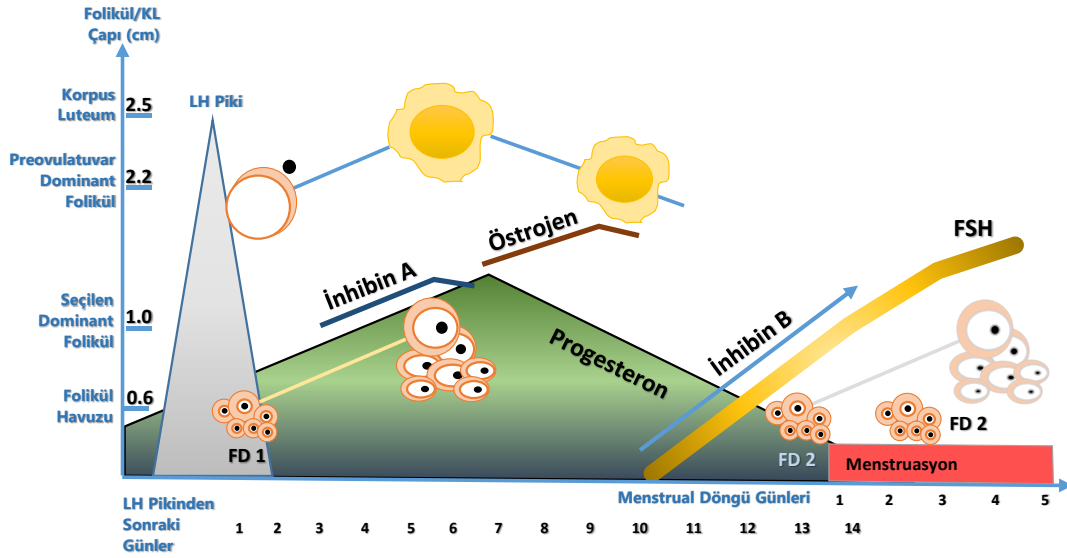
2.2.1. Menstrual Döngünün Evreleri ve Hormonal Değişimler

Menstrual döngüde gelişen fizyolojik olaylar dikkate alındığında jinekolojik terminolojide döngünün foliküler, ovulatuvar ve luteal olarak üç faza ayrıldığı görülmektedir. Foliküler faz; menstruasyonun başladığı birinci günden ovulasyon gerçekleşene kadar geçen evredir ve ortalama 10-14 günlük bir süreci kapsar. Bu evrede foliküler gelişim gerçekleşir ve esas olarak baskın olan hormon östrojendir. Ovaryan negatif geri bildirim hipotalamo-hipofizyal aks ile gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) uyarır ve ön hipofizden luteinleştirici hormon (LH) ile folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanır. FSH overlere etki ederek dominant folikülün gelişmesini tetikler. Folikül çevresinde bulunan iki hücre tipi olan granüloza ve teka hücreleri, LH ve FSH tarafından uyarılır ve granüloza hücrelerinden östrojen hormonu salgılanır. Östrojen hormonunun artmasıyla birlikte dominant folikül gelişir. Baskın olan folikülden salgılanan östrojen, HPG aksına negatif geri bildirim yapar ve hipofizden FSH salgısı foliküler fazın ortasında azalır (28). Folikülün granüloza hücreleri üzerinde bulunan LH reseptörleri ve bununla birlikte folikülün LH'ya karşı duyarlılığı artar (28). Bu dönem ayrıca östrojenin etkisiyle, proliferatif faz olarak tanımlanan ve endometriyumun embriyoya hazırlanmak için geliştiği dönemdir (29). Dominant folikülden östrojen üretimi, LH artışından bir gün önce en yüksek düzeyine ulaşır ve ovulasyon için hipotalamo-hipofizyal sisteme pozitif geri bildirim yaparak gerekli LH artışını uyarır (30). Ovulasyondan yaklaşık olarak 24-36 saat önce predominant folikülden östrojen piki ortaya çıkar ve bunu takiben ovulasyona 10-12 saat kala LH piki gerçekleşir.

Ovulasyon dönemi; Preovulatuvar dönemde serum östrojen konsantrasyonu pik yaparken, ovulasyondan sonra serum progesteron konsantrasyonu artmaya başlar ve luteal döneme geçiş olur (31). Dominant folikülün çapı hızla büyür ve 16-29 mm'ye ulaşır. Dominant folikülden östrojen salgılanmasından sonra granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörleri artar (32). Bu dönemde östrojenin % 90 kaynağı dominant folikülden üretilir. İnhibin A artışı, teka hücrelerinden androjen üretimini uyarır. LH pulsundan bir gün önce folikülden östrojen salınımı en yüksek düzeyine ulaşır (30). Hipotalamus ve hipofizden gelen pozitif geri bildirim mekanizması LH'nın ovulasyonu uyarmasını sağlar. Folikül bu dönemde LH'ya oldukça duyarlıdır ve LH pikinden sonra yaklaşık 24 saat içerisinde ovulasyon gerçekleşir (33). Serum progesteron konsantrasyonu artmaya başlar ve foliküler luteinizasyonun başlaması uyarılır (31).

Luteal faz; döngünün son 14 gününü kapsar ve LH piki esnasında folikülün ardından yeni bir yapı olan korpus luteumun farklılaşması ile karakterizedir. Folikülün

membranına yerleşen kan damarları vasıtasıyla granüloza-luteal hücrelerden üretilen düşük yoğunluklu protein (LDL) dolaşıma verilir ve böylelikle luteal hücreler kolesterolden östrojen ve progesteron üretimine zemin hazırlar (34). Progesteron düzeyi normalde ovulasyondan sonra yaklaşık olarak LH pikinden 8 gün sonra hızla artar ve eş zamanlı olarak ikinci östrojen piki ortaya çıkar. Bu hızlı anjiyogenesis, foliküler sıvı içerisindeki anjiyogenetik faktörleri sağlar ve bu faktörler ortadan kalktığında korpus luteum oluşumu haraplanır (35). Progesteronun etkisi altında GnRH/LH pulsu frekansı her 3-4 saatte bir pulsa düşer, böylelikle ikinci bir LH piki önlenmiş olur. Eğer fertilizasyon ve implantasyon gelişmezse korpus luteum ovulasyondan yaklaşık 9-11 gün sonra geriler ve hızla östrojen, progesteron düzeyleri azalır (34). Luteal fazda serum inhibin A konsantrasyonu yükselir, bu fazda FSH ile inhibin A arasında negatif korelasyon vardır. İnhibin A negatif geri bildirim ile FSH salınımı azalttığı görüşü bildirilmiştir (36). Menstruasyon başlamadan 2-3 gün önce FSH artış gösterir ve bir sonraki döngünün ortalarına kadar artarak devam eder (37). Luteal fazın sonlarına doğru premenstrual dönemde östrojen, progesteron ve inhibin A konsantrasyonu anlamlı bir şekilde azalır ve FSH üzerindeki negatif geri bildirim mekanizmasının aktivitesi düşer (38). Östrojen ve progesteronun bu hızlı düşüşü ağrı ve mod değişimleri gibi bir takım semptomların oluşması ile ilişkilidir. Döngüler arasındaki bu süreçte FSH salınımının artmasının ardından serum östrojen ve inhibin B konsantrasyonu artar. İnhibinlerin en önemli rolleri döngüde FSH salınımının kontrolüdür. İnhibin B, FSH salınımının başlamasını, inhibin A ise FSH salınımının azalmasını kontrol etmektedir (39). Menstrual döngü süresinde meydana gelen hormonal değişiklikler Şekil 2.2’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.2. Menstrual döngü süresince hormonal değişimler (FD; folikül dalgası) (40).

2.2.2. Menstrual Döngüde Rol Alan Hormonlar

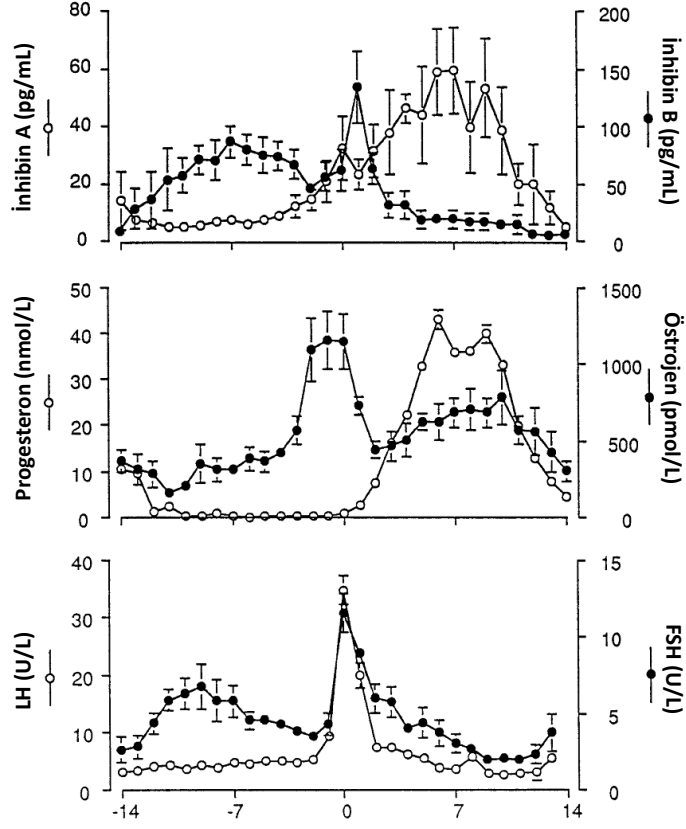
Gonadotropinler: FSH ve LH glikoprotein yapısındaki hormon grubunun üyesidir ve reseptörleri G protein bağlı reseptörlerdir. FSH; dominant folikülün seçiminde ve gelişiminde başlıca rol oynar. Granüloza hücrelerindeki FSH reseptörlerinin uyarılması yoluyla folikül seçilimi için sinyal başlatılır. Bu aşamada LH'nın rolü hayati değildir (18). FSH'nın kandaki düzeyi artarken belirli bir eşik değere ulaştıktan sonra dominant folikülün gelişimini uyarır. Bu süre tek dominant folikülün gelişmesi için gereken süre kadardır. Ovaryumun uyarıldığı tedavi durumlarında birden fazla folikül geliştiği görülür (41). Seçilen folikülün FSH'ya olan duyarlılığı, diğer atreziye uğrayan foliküllerden kat kat daha fazladır.

Östrojen hormonu: Döngünün 5-8 günlerine kadar çapı 6-8 mm'den daha büyük olan foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanmaya başlar ve seçilen dominant folikülün artarak salgılanmaya devam eder (42). Dominant folikülün içerisindeki foliküler sıvı östrojen ve daha az miktarda androjen içerir. LH hormonu folikülün teka hücrelerinden androjenlerin üretimini uyarır ve granüloza hücrelerindeki östrojen üretimi için alt yapı oluşturur (43). Dominant folikülün içerisindeki sıvı östrojen ve az miktarda androjen içerirken, atreziye uğrayan ikincil foliküllerde androjen/ östrojen oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Androjenlerin üretimi LH'nın teka hücrelerini uyarması sonucu gerçekleşirken, östrojenin üretimi granüloza hücrelerinde gerçekleşir. Dominant folikülün 17- β östrodiol salgısının artması, hipofizden FSH salınımı üzerinde negatif

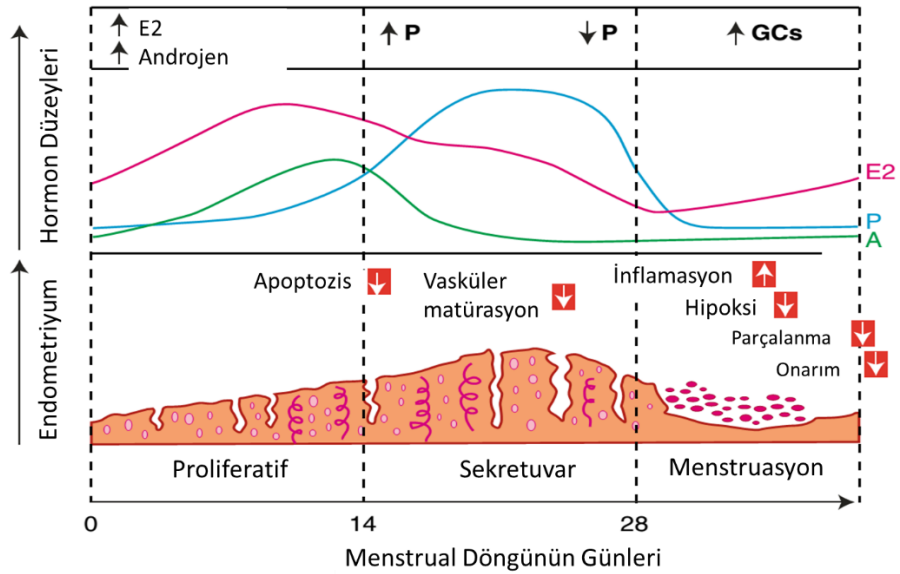
geri bildirim yapar. Foliküler fazın ortalarında dolaşımdaki FSH azalmaya başlar ve ikincil foliküllerin gelişimi geriler (44).

Progesteron hormonu: Ovulasyonun ardından gelişen korpus luteum yapısı sekreatuar faz olan luteal dönemde baskın olarak progesteron hormonu üreterek dolaşıma verir. Bu dönemde endometriyumun progesterona olan duyarlılığı artar ve yanıt olarak bir takım farklılaşmalar geçirir. Endometriyumda bulunan progesteron reseptörlerinin sayısı artar ve luteal fazın ortalarında maksimum düzeyine ulaşır (45). Endometriyumun glandular epitel hücrelerinde sub-nüklear vakuoller, stromal ödem ve spiral arteriyoller gelişir. Ovaryan steroid düzeyleri sekreatuar fazın sonlarına doğru korpus luteumun gerilemesiyle birlikte düşer ve menstruasyon başlar. Progesteron geri çekilmesinden yaklaşık 36 saat sonra menstruasyon artık kaçınılmaz olarak başlar (46). Progesteron reseptörlerinin iki farklı formu vardır; PRA ve PRB. Her iki reseptörde hücre çekirdeğinde, sitoplazma ve çekirdek arasında gidip gelir. İnhibinler ise granüloza hücreleri üzerinde parakrin etkiye sahip olan hormonlardır.

Glikokortikoidler: Kortizolün birçok dokuda inflamasyon yanıtını dengelemek ve vazokonstriksiyon gücünü artırmak gibi görevleri vardır (47). Bu açıdan bakıldığında menstruasyon döneminde endometriyal inflamasyonda ve menstrual kanamayı sınırlandırmada önemli rolleri vardır. İnsan endometriyumunda kortizolün bağlandığı glikokortikoid nüklear reseptör (GR) ve mineralokortikoid reseptör (MR) bulunmuştur. GR daha çok stromal hücrelerde ve endometriyal endotel hücrelerde bulunurken (48), MR glandular epitel hücrelerde tanımlanmıştır (49). Dokudaki kortizol konsantrasyonu hem dolaşımdaki kortizolden, hem de lokal olarak 11-betahidroksisteroid-dehidrogenaz (11 β HSDs) enzimleriyle dönüştürülen kortizolden de etkilenir. 11 β HSD1 tipindeki enzim lokal olarak kortizonu aktif form olan kortizole dönüştürürken, tam tersine 11 β HSD2 tipindeki enzim ise aktif kortizolü, inaktif olan kortizona dönüştürür. Aktif kortizol GR'e bağlanarak anti-inflamatuvar sinyalleri düşürür. Böylelikle bu iki enzim tipi lokal inflamasyonun ayarlanmasını sağlar (50) (Şekil 2.4).



Şekil 2.3. Menstrual döngüde hormonal değişiklikler. Ovulasyon günü 0. gün olarak belirtilmiştir (34).



Şekil 2.4. Menstrual döngüye geçişte endometriyal dokudaki steroid ve inflamasyon faktörleri değişimleri (46).

2.2.3. Premenopozal Dönemde Menstrual Değişiklikler

Kadınlarda üreme hayatının son dönemleri olan ovaryan foliküler aktivitenin kaybolduğu menopoza geçiş döneminde çeşitli endokrinolojik değişiklikler görülür. Geçiş dönemi olan premenopozal dönemde plazma hormon düzeyleri yaşa ve zamana bağlı olarak bazı değişimler gösterir. Menopoza geçiş dönemi dört grup altında sınıflandırılabilir: (1) normal menstrual döngü; (2) düzensiz kanamaların olduğu dönem (son 3 ayda bir defa görülen kanama); (3) oldukça düzensiz kanamaların olduğu dönem (son 1 yılda en az bir defa görülen kanama) ve (4) son bir yılda hiç kanama görülmediği dönem (menopoz sonrası) (51). Ovaryan folikül sayısında azalma nedeniyle FSH düzeyi azalır. Östrojen seviyesi geç perimenopozal döneme kadar belli bir düzeye kadar değişmeden kalırken, son menstrual döngünün görülmesinden 3-4 yıl sonraki periyotta östrojen seviyesi azalır ve menopoz belirtileri görülmeye başlar (52). Ovaryan işlevin bozulduğu durumda görülen en yaygın klinik belirti, menstrual döngülerin anormal olarak uzamasıdır (53). Menarş sonrası 25-35 yaşlarındaki kadınlarda döngü 25-28 gün sürerken, 40'lı yaşlardaki kadınlarda menopoz öncesindeki ortalama 4,5 yıl içerisinde döngünün uzadığı görülür (53). Bu periyotta östrojen konsantrasyonu kadınların bazısında ovaryan yaşlanma nedeniyle azalırken, birçoğunda ise östrojen salınımının arttığı bildirilmiştir (54).

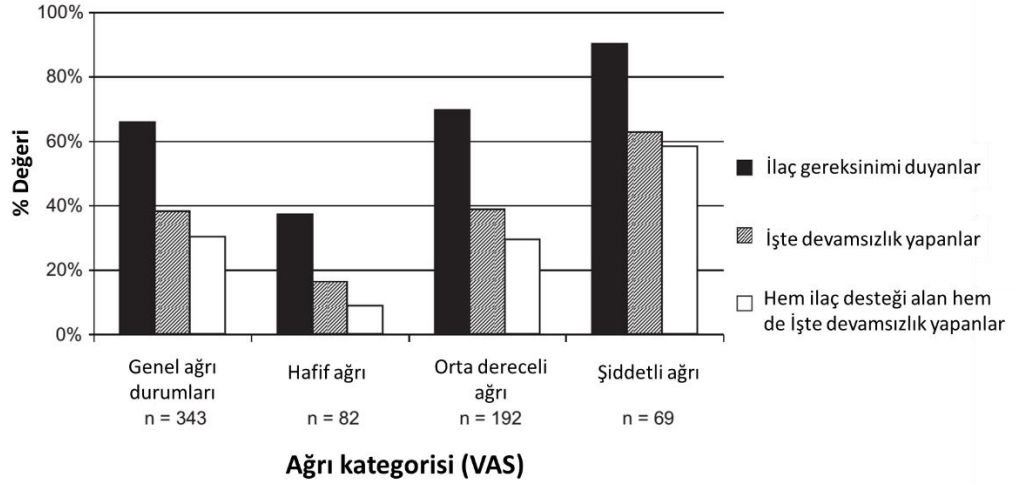
2.2.4. Menstrual Semptomlar ve Epidemiyolojisi

Menstrual döngünün fazlarına bağlı olarak üreme çağındaki kadınların çoğunda bazı duygu durum değişiklikleri görülür. Özellikle asabiyet, sinirlilik, hafif depresyon, ağlama, anksiyete, yorgunluk ve uyku sorunları başlıca görülen psikolojik belirtileridir ve bu belirtiler daha çok menstrual döngünün sonlarında gözlenir. Davranışlardaki bu olumsuz değişiklikler literatürde premenstrual sendrom (PMS) olarak tanımlanmıştır (55-58). Premenstrual semptomları tanımlamada, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterleri baz alınmaktadır (55). Bu kriterlere göre bedensel ve ruhsal semptomlardan en az birini, menstruasyon öncesindeki 5 gün içerisinde yaşama durumuna göre tanımlanmaktadır (1). Premenstrual semptomları belirlemede kullanılan temel kriterler:

- Duygu durumu semptomları;
 1. Depresyon
 2. Öfke patlamaları
 3. Kaygı
 4. Sinirlilik
 5. Kafa karışıklığı
 6. Sosyal geri çekilme
- Bedensel semptomlar;
 1. Göğüste hassasiyet
 2. Karın şişkinliği
 3. Baş ağrısı
 4. Ekstremitelerde şişlik

Yıllardan beri birçok araştırma yapılmasına rağmen üreme hormonları ile premenstrual sendrom arasındaki ilişki henüz açıklanamamıştır (59). Luteal fazda progesteron hormonunun artışı ve duygu durum değişikliklerinin ortaya çıkması arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (60). PMS görülen ve görülmeyen bireylerin östrojen ve progesteron düzeylerinin farklı olmadığı görülmüştür (60-62). Bununla birlikte semptomların, korpus luteum oluşumuna bağlı olarak ortaya çıktığı, anovulatuvar döngülerde semptomların gelişmediği bildirilmiştir (59). Bazı çalışmalar semptomların düşük progesteron düzeyine bağlı olarak oluştuğunu bildirirken (63), bazıları ise luteal fazdaki progesteron seviyesinin artışıyla birlikte olduğunu bildirmektedir (64). Bir başka çalışmada ise yüksek progesteron düzeyinin düşük premenstrual sendrom davranışlarıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir (59). Görüldüğü gibi bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar birbiriyle çelişkili bilgiler vermekle birlikte, premenstrual dönemde gözlenen davranışsal ve duygu durumu ile ilgili ortaya çıkan semptomların nedeni henüz anlaşılamamıştır.

Menstrual döngünün premenstrual fazında görülen olumsuz semptomların tarihi Hipokrat dönemine kadar dayanmaktadır. Bu semptomların, kadınların % 90'ının hayatını etkilediği görülmüştür (1). Bu etki gerek ekonomik, gerekse de sosyal durumlarda ortaya çıkmaktadır. Menstrual ağrı (dismenore) en çok görülen jinekolojik tablodur (65).



Şekil 2.5. Menstrual dönemde ağrı nedeniyle rahatsızlık duyan kadınların vizuel analog skala ölçeğine göre genel ağrı skorları ve ağrı nedeniyle ilaç / işe devam edememe durumları (%) (66).

Ağır menstrual kanama (80 ml daha fazla) yaklaşık olarak kadınların % 10'unda beliren bir durumdur. Bundan dolayı kadınların günlük yaşamını oldukça etkilemekte, yaşam kalitesini azaltan ve önemli iş kayıplarına neden olan bir tablo ortaya çıkmaktadır. İş kaybı tablosunda kadınların jinekolojik muayeneleri ve analjezik kullanımı, çalışma hayatındaki verimliliğin azalması, günlük aktivitelere olan ilginin azalması gibi nedenler oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde bu kayıp 12 milyar dolar/yıl olarak hesaplanmıştır (67).

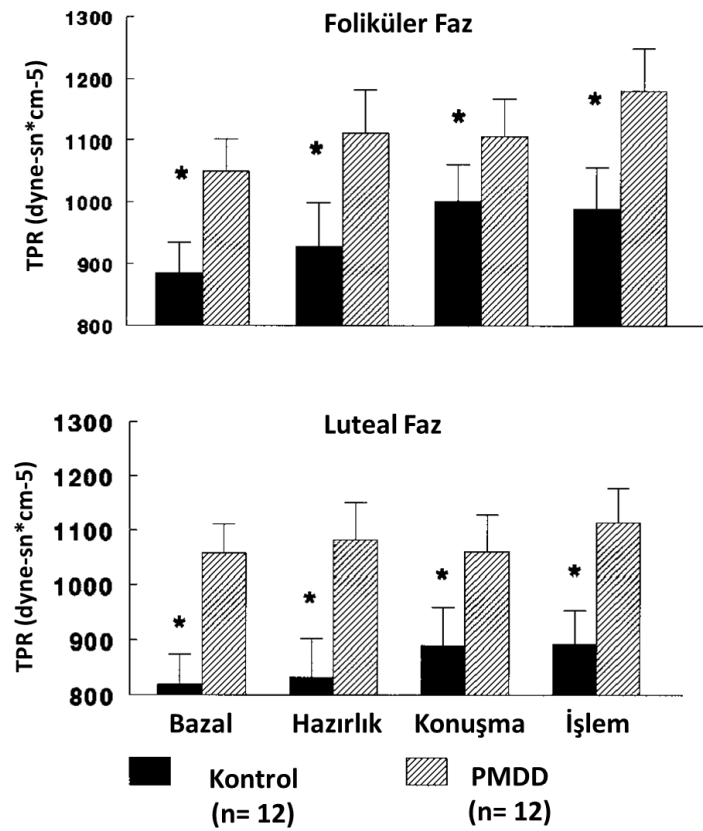
Menstrual semptomların belirlenmesinde kullanılan başlıca ölçekler vardır. Bunlar klinik olarak gözlemlenen semptomların döngü boyunca takip edilmesini sağlar ve teşhiste kullanılır. Bunlardan en çok kullanılan ölçek DRSP (Daily Record of Severity of Problems) çizelgesidir (68). Bu tez çalışmasında semptomların belirlenmesi amacıyla bu ölçek kullanılmıştır.

2.2.5. Stres ve Menstrual Semptomlar

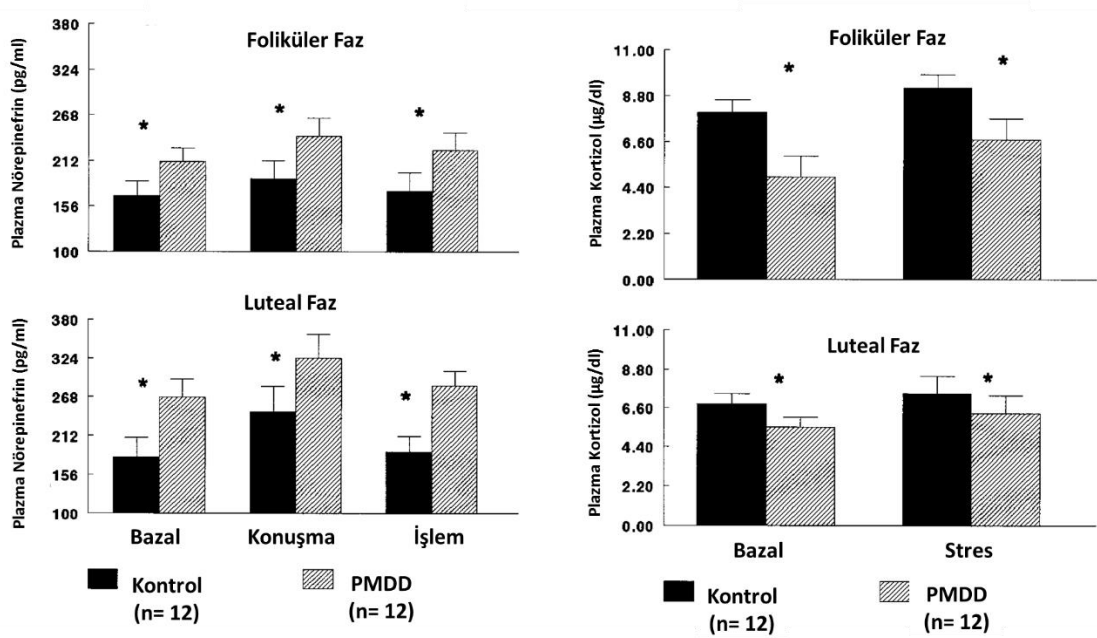
Stres; çeşitli biyolojik, psikolojik ve sosyal etkenlerle birlikte ruhsal durumlardan da etkilenen çok yönlü bir durumdur. Stres, tehdit olarak algılanan durumlara karşı bir yanıt olarak ortaya çıkar. Bu durumlar kontrol edilemeyen çevresel etkenler olabileceği gibi, kişisel nedenlerden de kaynaklanabilir. Stres durumunda stresörlere yanıt olarak adrenal medulladan epinefrin salgısı artar ve sempatik sistemin aktivasyonu gerçekleşir. Akut ya da devam eden stres durumlarının her ikisinde de hipotalamus-hipofizer-adrenal

(HPA) aks uyarılarak glikokortikoid olan kortizolün salınımı gerçekleşir. HPA aksının bu yanıtı, menstrual döngünün üzerine de etki eder.

Kadınlarda görülen stresle ilişkili hastalıklar olan anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk benzeri durumların, menstrual problemler yaşayan kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (69). Yapılan bir çalışmada stresin menstrual semptomları artırabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada kadınlar yüksek ve düşük semptom yaşama durumuna göre iki gruba ayrılmış ve yüksek menstrual semptom yaşayan bireylerin kendilerini daha stresli hissettikleri gözlenmiştir (70). Ayrıca menstrual semptomlar yaşayan kadınlar, bir seri zihinsel stres testine maruz bırakıldıklarında, normal kadınlara göre daha fazla periferik direnç ve nörepinefrin yanıtı verdikleri bildirilmiştir (71).



Şekil 2.6. Premenstrual semptom yaşayan kadınlarda stres faktörlerine karşı total periferik dirençlerindeki farklılıklar (TPR: Toplam periferik direnç; PMDD: Premenstrual disforik bozukluk) (71).



Şekil 2.7. Premenstrual sendrom yaşayan kadınlarda stres etkenlerine karşı vermiş oldukları nörepinefrin ve kortizol yanıtları (PMDD: Premenstrual disforik bozukluk) (71).

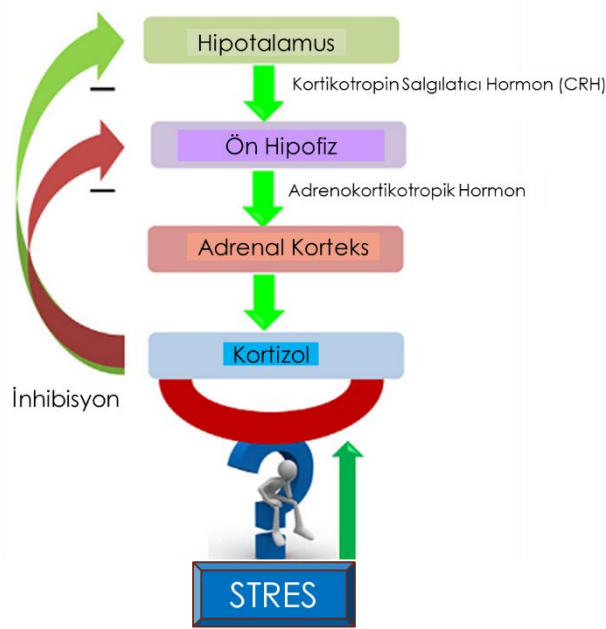
Strese karşı vücudun vermiş olduğu yanıt iki ana yol olarak sınıflandırılabilir. Bunlardan biri HPA aksı (kortizol salınımı), diğeri ise sempatik sinir sistemi (noradrenalin, adrenalin ve nöropeptitler)'dir. Her iki stres sisteminin düzeninin bozulması sonucu çeşitli psikolojik, metabolik, davranışsal değişiklikler görülür (72) (Şekil 2.9).

Literatürdeki bulgular incelendiğinde PMS yaşayan kadınların yaşadıkları durumun nedeni açıklanamamıştır. Menstrual semptomların stresle olan ilişkisini açıklayabilmek için bu bireylerde menstrual döngü süresince hem endokrin yanıtlarının hem de otonom sinir sistemi aktivitesinin belirlenmesi, konunun aydınlanması için faydalı olacaktır. Bu amaçla menstrual semptomların derecesine bağlı olarak östrojen, progesteron, stres belirteci olan kortizol hormonlarındaki değişiklikler ve kardiyovasküler değişiklikler belirlenerek, menstrual belirtilerin HPA aksı ile olan ilişkisinin belirlenmesi konunun anlaşılabilmesi açısından önemli gözükmektedir.

2.3. Hipofiz Adrenal Aks

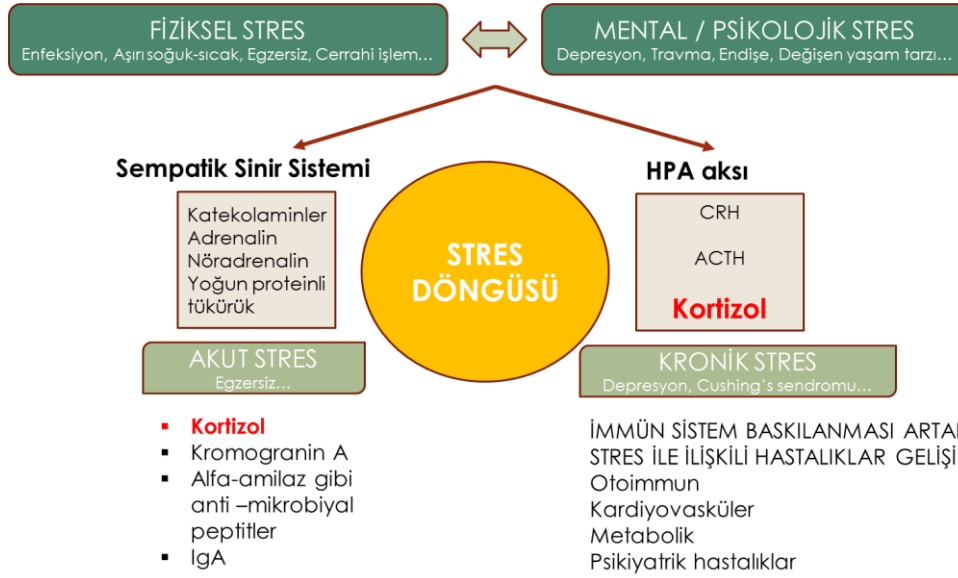
Hipotalamus-hipofizer-adrenal (HPA) aks, çoğu zaman stres olarak tanımlanan çeşitli çevresel ve içsel olarak gelen zorluklara karşı hızlı ve belirgin bir şekilde yanıt verir. HPA aksının strese karşı olan bu yanıtı homeostasis dengesinin korunmasında

önemli bir rol oynar (73). Strese yanıt olarak hipotalamusun paraventricüler çekirdekte (PVN) bulunan salgılatıcı faktör (CRH) uyarılır, ön hipofizden adrenkortikotropin (ACTH) salgısını uyarır ve bu da adrenal korteksten, strese karşı savaşımında başlıca rolü olan kortizol hormonu salgılatır (Şekil 2.8). Kortizol hormonu adrenal kortekste stok halinde bulunmayıp, kolesterolden sentezlenir. Kolesterol bir takım oksidatif reaksiyonlar sonucu kortizol formuna katalize edilir. Bu sentez birkaç dakika içerisinde hızlıca gerçekleşir. Kortizol salgısının artmasıyla birlikte dolaşımda kortikosteroid bağlayıcı proteinler (CBG, transkortin) olan albümin ve globülin artar. Dolaşımdaki kortizolün sadece %2-15'i CBG ile bağlı olmayıp serbest haldedir. Serbest formdaki hormonlar, periferde biyolojik olarak etkinliği olan aktif hormonları ifade eder. Bağlı ve serbest kortizolün her ikisi de kanda ölçülürken, tükürükten ölçülen kortizol sadece serbest olan aktif formdaki kortizolü yansıtır (73).



Şekil 2.8. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aksın strese karşı yanıtı ve geri bildirim mekanizması (74).

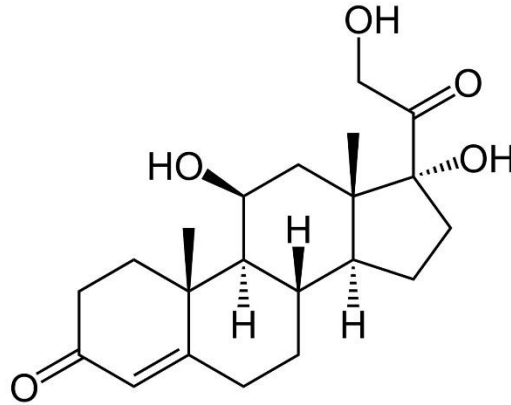
HPA aksı negatif geri bildirim mekanizmasıyla uyarılır ve bu uyarı organizmanın homeostatik dengesini korumasında önemli bir rol oynar. HPA aksındaki bu mekanizma sayesinde, vücutta gelişen fizyolojik, psikolojik ve çevresel streslere karşı dolaşımdaki kortizol seviyesinin anormal derecede artması önlenmiş olur (75).



Şekil 2.9. Strese karşı vücudun verdiği yanıtlar.

2.4. Kortizol Hormonu

Hidroksikortizol olarak da bilinen kortizol hormonu, adrenal korteksin zona fasikülata tabakasından salgılanan steroid yapıda bir hormon olup, molekül ağırlığı yaklaşık 362 Da olan küçük yapıda bir hormondur. Aktif (unkonjuge) formda iken lipid bariyerlerini kolaylıkla geçebilir. Bu nedenle serbest kortizol beyin omurilik sıvısı, idrar, ter, semen ve tükürük gibi tüm vücut sıvılarında görülür (73).



Şekil 2.10. Kortizolün kimyasal yapısı

Kortizol diğer steroid hormonlar gibi kolesterolden sentezlenir. Steroit sentezinde kullanılan kolesterolün %80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Adrenal steroid sentezini uyaran ACTH salınımı, adrenokortikal hücrelerdeki

LDL reseptörlerinin sayısını artırır ve hücre içinde kolesterol serbestlenmesini sağlayan enzimler aktive olur. Hücre içindeki kolesterol mitokondriye girer ve kolesterol desmolaz enzimi ile pregnenolon'a parçalanır. Kortizol hormonunun sentezlenmesi pregnenolon'nun bir takım enzimatik reaksiyonlara uğramasıyla gerçekleşir. Kortizol hormonunun kimyasal formülünde ($C_{21}H_{30}O_5$; 3 nolu karbonda ketooksijen yer alır, 11 ve 21 nolu karbonlarda ise hidroksil grupları yer alır. Kortizol hormonunun kimyasal yapısı Şekil 2.10'da gösterilmiştir.

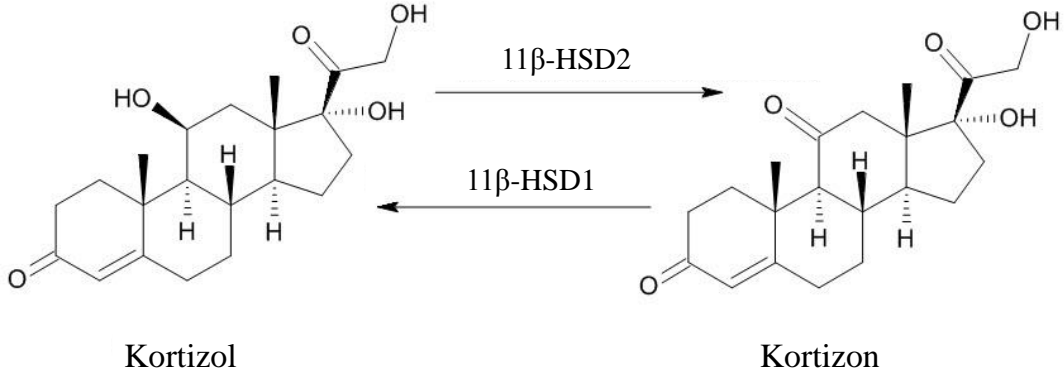
2.4.1. Kortizolün Metabolizması

Kortizol 11β -HSDs enzim sistemiyle metabolize edilir. Bunlardan 11β -HSD1, kortizonu biyolojik olarak aktif olan kortizole dönüştürürken; 11β -HSD2 enzim sistemi ise, aktif form olan kortizolden inaktif olan kortizona dönüştürür (76) (Şekil 2.11).

Kortizol dolaşımında bağlı ve serbest formda bulunur. Kortizolün biyolojik yarı ömrü yaklaşık 80 dakika kadardır. Plazmada yaklaşık % 90 oranında kortikosteroid bağlayıcı globülin (CBG) ve az kısmı albümine bağlı iken çok az bir kısmı ise serbest halde bulunur (74). Serbest kortizol biyolojik olarak aktif formdur ve kapillerden dokulara pasif difüzyon ile geçebilir (76).

CBG, molekül ağırlığı 50-60 kDa arasında glikoprotein yapıda küçük bir moleküldür (76). Dolaşımında bulunan bağlı kortizol, CBG'ye bağlı olarak taşınır. Total kortizol, serbest ve bağlı kortizolün toplanmasıyla elde edilir. Tükürük kortizolü serbest kortizoldür ve tükürük bezlerinden pasif difüzyon ile geçer. İdrar kortizolü, glomerüler filtrasyondan geçebildiği için serbest kortizolü yansıtır ve 24 saatlik idrar örneği alınarak plazma serbest kortizol düzeyi hakkında bilgi verir (76). Total kortizol genelde immunoassay yöntemleriyle hesaplanır, ancak plazmadan serbest kortizolün hesaplanması daha karmaşıktır. Serbest kortizol genellikle total kortizolden plazma CBG bağlama kapasitesinin çıkarılması ile hesaplanır (76).

Tükürükteki kortizol ile kandaki serbest kortizol düzeyini ölçen çalışmaların tamamına yakınında iki parametre arasında kuvvetli ve anlamlı pozitif korelasyonlar ($r \geq 0.90$) tespit edilmiştir (12, 73).



Şekil 2.11. Kortizol ve kortizon'un enzim aktivitesi ile dönüşümü.

2.4.2. Kortizolün Etkileri

İnsanlardaki başlıca glikokortikoid olan kortizol, stresle savaşmada adaptasyon amacıyla enerji üretimi için glikolizi, glukoneogenez yolu ile aminoasitlerden glikoz üretimini, yağ dokusundan trigliserit üretimini uyarır. Ayrıca immün sistemi ve birçok hormonun etkisini düzenler. Kortizol hormonunun fonksiyonları;

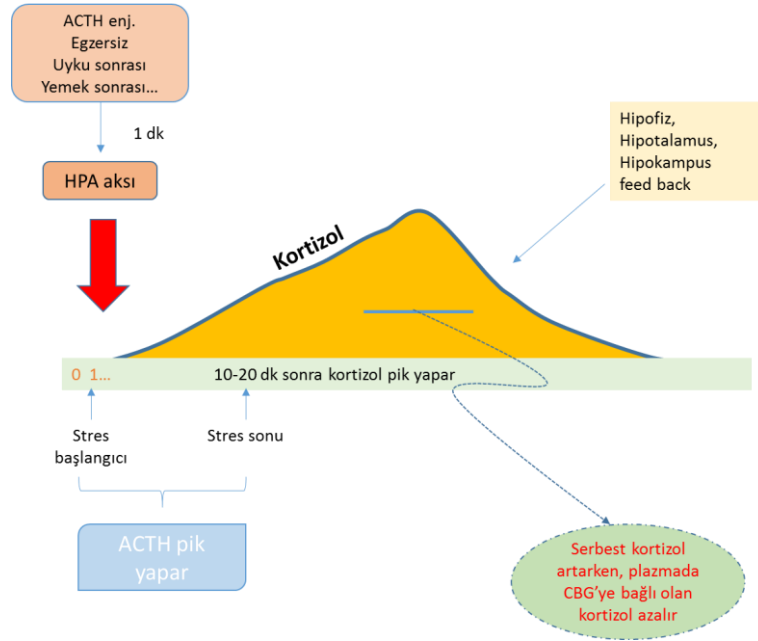
- Glikojenin, yağların ve proteinin yıkımına neden olur. Böylece kandaki glikoz konsantrasyonu artarken, karaciğerde glikojen depoları azalır. Uzun süren kortizol salınımı hiperglisemiye neden olur (77).
- Kortizol salınımı immün sistemin aktivitesini zayıflatır. Kortizol, T hücrelerinin proliferasyonunu önler ve lökositlerden interlökin-1'in salınımını azaltır (77).
- Kemik oluşumu azalır ve kortizol artışı uzun vadede kemik erimesine neden olur. Kortizol hücrelerdeki potasyumun ile hücre dışındaki sodyum iyonlarının değişimine neden olur (78). Bu durum hiperkaleminin başlıca nedenlerinden birisidir ve cerrahi işlemlerde metabolik şok gelişimine neden olur.
- Kısa süreli olarak artması durumu hafızanın oluşumuna yardımcı olurken, uzun süreli maruziyeti hipokampus hücrelerinin hasarlanmasına neden olur. Bu hasar öğrenmenin bozulması ile sonuçlanır.
- Kanda epinefrin ve nörepinefrin artışı damarlarda daralma yaparak kan basıncının artmasına neden olur. Kortizol yetmezliği durumunda ise vazodilatasyon genel bir tablo olarak ortaya çıkar.
- Katekolaminlerin etkinliğini artırır.
- Böbreklerden hipotonik idrar üretimine neden olur.

2.4.3. Kortizolün Non-invaziv Ölçümü

Stresin akut ve kronik etkileri yıllardır kortizol seviyesi ölçülerek yapılmakta ve bireylerin strese yanıtları belirlenmektedir. Kortizol ölçümünün kan örneklerinden yapılması, oldukça pahalı ve uzun zaman isteyen bir metot olması ve tekrarlı ölçümlerde pratik olmamasından dolayı araştırmaları zorlamaktadır. Ayrıca damardan kan alınması nedeniyle invaziv bir işlem yapılması HPA aktivasyonuna neden olmaktadır (73).

1980 yıllarının ortalarından bu yana serbest kortizolün tükürükten ölçümü, kan ve idrardaki ölçüme göre daha çok kolaylık sağladığı için stres araştırmalarında önemli bir yöntem olmuştur (73). Kortizol hormonunun tükürük örneklerinden ölçümünün avantajları aşağıdaki gibi özetlenebilir;

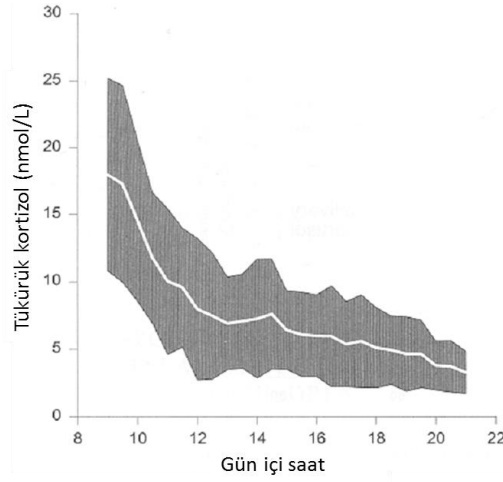
- Biyolojik olarak aktif özellikteki formunun konsantrasyonunu hızlıca ölçebilmeyi sağlaması,
- Ağrısız, non-invaziv ölçüm olması,
- Kortizol konsantrasyonun tükürük akış hızından etkilenmemesi,
- Unkonjuge steroidlerin olması,
- Zaman içerisinde tekrarlanan ölçümlerde stressiz örnek alınmasını sağlaması,
- Hormon takibinde kolaylık ve birden fazla örnek alınmasında kolaylık sağlaması,
- Stres şartları ve depresif durumlarda iyi bir materyal olması,
- Beyaz önlük ve iğne korkusunun bertaraf edilmesi,
- Hızlı, ekonomik ve kullanımının kolay olması,
- Ekipman gerektirmemesi,
- Saha çalışmalarında kullanışlı olması,
- Uzun periyotlarda saklanabilmesi (+4 derecede 3 ay, -20 / -80 derecede 1 yıl saklanabilir) gibi nedenlerden dolayı son yıllarda tükürük kortizol analizi tercih edilmektedir.



Şekil 2.12. Strese yanıtta tükürük serbest kortizolündeki artışın şematik olarak gösterilmesi (73) (literatür verileri baz alınarak çizilmiştir).

Stres araştırmaları için tükürükteki kortizol düzeyi, kandaki serbest kortizolün miktarını yansıttığı için oldukça önemli bir yere sahiptir. Tükürük ve kandaki bağı olmayan kortizol düzeyi arasında korelasyonun genelde toplam gözlenen varyansın % 80'den daha fazla olduğu açıklanmıştır ($r \geq 0.90$) (73). Şekil 2.12'de herhangi bir stres durumu ile karşılaşıldığında organizmanın vermiş olduğu hızlı yanıt görülmektedir. Strese karşı ACTH seviyesinin yaklaşık 5 dakikadan daha kısa bir sürede artmaya başladığı ve kortizol yanıtının da 5-20 dakika içerisinde en yüksek düzeyine ulaştığı görülmektedir. Kortizol düzeyindeki bu artışa karşılık hipofiz, hipotalamus ve hipokampus tarafından negatif geri bildirim mekanizması devreye girmektedir. Kortizolün plazmadan tükürüğe geçmesi 2-3 dakikadan daha kısa bir sürede gerçekleşir. Bunu takiben, plazmadaki bağı kortizol düzeyinde azalma, tükürükte serbest kortizol düzeyinde ise artış görülmektedir (73).

Kandaki kortizol düzeyine benzer bir şekilde tükürükteki kortizol düzeyinde de sirkadyen ritim gözlenir. Sabahın erken saatlerinde en yüksek düzeyde olan kortizol, ilerleyen saatlerde azalarak gece yarısı en düşük düzeyde gözlenmektedir (79). Sabah uandıktan sonra yaklaşık yarım saat sonra kortizol düzeyinde % 50-100 artış görülür (73) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Sağlıklı bireylerde tükürükte sirkadyen kortizol ritmi (73)

Kortizolün sirkadyen ritminin tanımlanmasının yanında ayrıca sabah uandıktan sonraki 30 dakika süresince kortizolün artışı oldukça belirgindir. Bu fenomen literatürde kortizol uyanma yanıtı (KUY, CAR, cortisol awakening response) olarak tanımlanmıştır (80). KUY, HPA aksının akut yanıtı olup, sadece sağlıklı bireylerde değil, birçok kardiyovasküler, otoimmün, atopik, alerjik ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olarak araştırılan bir parametre olduğu bildirilmiştir (81).

2.4.4. Kortizol Uyanma Yanıtı

Kortizol uyanma yanıtı, uandıktan sonra yaklaşık 30 dakika sonra kandaki kortizol salınımının %38-75 civarında ani bir yükseliş göstererek maksimum seviyeye ulaşması olarak tanımlanır (82). Kortizoldeki bu artışın maksimum adrenokortikal aktivitenin belirteci olduğu bildirilmiştir (83). Bu nedenle KUY bireyin günleri arası ve bireyler arası varyasyonlar göstermektedir. Bu farklılıklar cinsiyet, sigara ve oral kontraseptif kullanan kişiler arasında yaklaşık olarak toplam % 1-4 kadar varyasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (82, 84).

Genel olarak HPA aksının aktivitesi, limbik sistemin (amigdala ve hipokampus) de içinde bulunduğu bazı özel beyin bölgeleri tarafından düzenlenir. Yapılan çalışmalarda HPA aksının negatif ve pozitif geri bildirim mekanizmasında hipokampusun başlıca rolü olduğu bildirilmiştir (85, 86). KUY ile HPA aksı arasındaki mekanizmanın nasıl işlediği tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, bunun biyolojik saat olarak görev yapan suprakiazmatik nükleus (SCN) yoluyla iki farklı yol izleyerek olabileceği tahmin edilmektedir (81, 87, 88). Birincisi; SCN, retinadan gelen ışık sinyallerine duyarlıdır ve

bu yolla nöroendokrin aktiviteyi düzenler. SCN, HPA aksı üzerindeki ritmi paraventriküler nükleus (PVN) nöronal projeksiyon yoluyla doğrudan etkiler. İkincisi ise SCN, günlük değişimlere göre sempatik ve parasempatik sistemi projekte eder ve böylece adrenal korteksin ACTH'ya olan duyarlılığında değişikliklere neden olur (89). Ayrıca adrenal korteks splanknik sinirler ile uyarılır ve böylece ACTH'ya karşı adrenokortikal hücrelerin duyarlılığı artar. Sonuçta ACTH salgısına yanıt olarak kortizol salınımı artar (90). Bu özel mekanizma, ACTH ve sabah kortizol seviyesindeki yükselme arasındaki ilişkiye bağlı olarak KUY'u etkileyebilir.

Araştırmalardan elde edilen demografik incelemelere göre, KUY'u etkilediği düşünülen sağlıkla ilişkili bazı faktörler de vardır. Bu faktörler özetle;

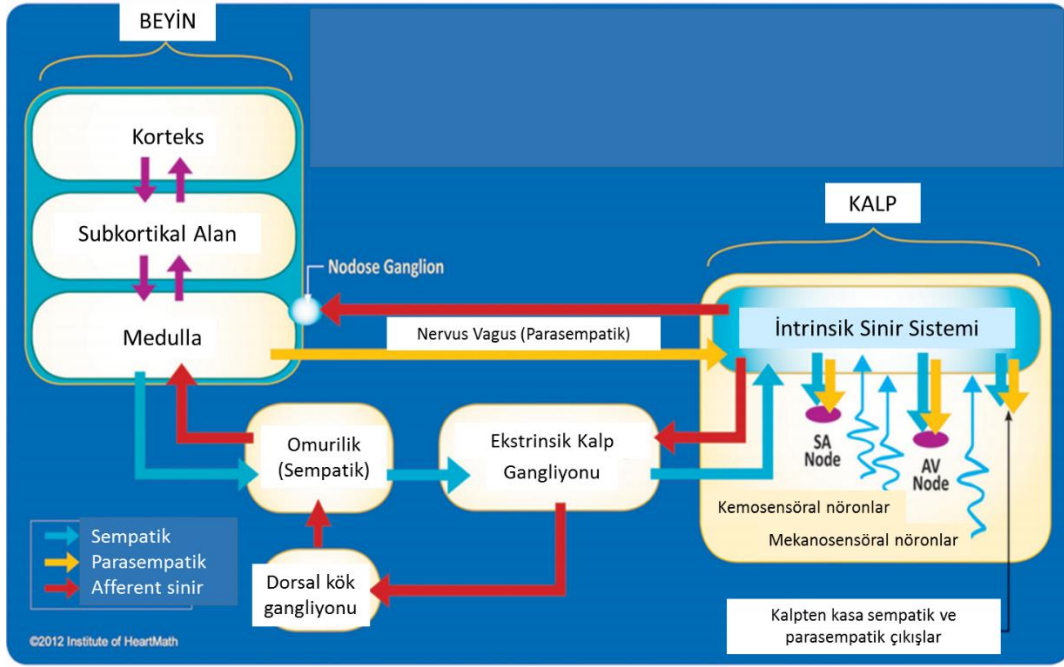
- 1) Yaş ve cinsiyet,
- 2) Menstrual döngü fazları ve oral kontraseptif kullanımı gibi üreme faktörleri,
- 3) Fiziksel ve psikolojik hastalıkların bir kaçı olan kardiyovasküler, otoimmün, alerjik ve psikiyatrik hastalıklar,
- 4) Sigara kullanımı,
- 5) Uyku ile ilişkili olan uyanma saati, uyku süresi ve uyku kalitesi gibi faktörlerdir (80).

Strese karşı vücudun vermiş olduğu yanıt olan ikinci diğer yol ise sempatik sinir sistemi aktivitesidir.

2.5. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS), ana fizyolojik sistemler ve onların refleks döngüleri ile hipotalamus ve beyin sapında bulunan merkezler tarafından, afferent ve efferent bağlantılar aracılığıyla kontrol edilmektedir.

Kardiyovasküler sistem (kalp ve dolaşım), beyin sapında bulunan kardiyovasküler kontrol alanlarındaki sempatik ve parasempatik sinirlerin aktiviteleri aracılığıyla kontrol edilir. Kontrol ayrıca baroreseptör, kemoreseptör refleksleri, lokal doku faktörleri ve dolaşımdaki hormonlardan da etkilenir. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sinirlerden oluşur. Her iki sinir bölmeleri de afferent, efferent sinirlerden ve miyelinli ya da miyelinsiz sinir liflerinden oluşur (91).



Şekil 2.14. Kalp ve beyin arasındaki sinirsel iletişim yolları ile kalp hızına etkisi (92).

Sempatik sistemin genel etkilerine bakıldığında; kalp hızını artırır, kan damarlarını daraltır, gastrointestinal sistemin hareketliliğini azaltır ve sfinkterleri daraltır. Otonom sinir sistemi kalbi afferent ve efferent sinir lifleriyle kontrol eder. Sempatik sinir lifleri miyokardiyumun tamamında, parasempatik lifler ise sinoatriyal düğüm, atriyal miyokardiyum ve atriyoventriküler düğümde sonlanır. Bu sinirler sadece kalp atım hızını ve gücünü kontrol etmez, aynı zamanda önemli refleks alanlarında, kimyasal ya da mekanik uyarılara cevap vererek kalbin kendisini ve kan damarlarının daralmasını etkiler. Bu nöral bağlantılar ayrıca baroreseptör refleks aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve kan basıncındaki değişikliklerde önemli rol oynar (91).

Otonom sinir sistemi aktivitesinin değerlendirilmesinde kalp hızı değişkenliği (KHD, HRV= heart-rate variability) ölçülerek non-invaziv bir şekilde belirlenebilir.

2.5.1. Kalp Hızı Değişkenliği

KHD, anlık kalp hızının ve ard arda atımlar arasındaki sürenin varyasyonu olarak tanımlanabilir. Sağlıklı bireylerde KHD sirkadyen bir ritme sahip olup, geceleri artarken, gün içerisinde azalma gösterir. KHD'nin düşmesi, parasempatik tonusun azaldığının belirteçidir (72).

KHD, zaman ve frekans bağımlı olarak iki dönem halinde elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile laboratuvar şartlarında incelenebilir (93).

Zaman bağımlı metotlar için en kolay hesaplama yöntemi, normal atımlar arasındaki sürenin (NN) standart sapmasının (SD) değerlendirilmesidir. Bu hesaplama, normal olmayan atımlar değerlendirilmeye dahil edilmeden yapılır.

Frekans bağımlı metotlar, KHD sinyalindeki başlıca fizyolojik ritimleri frekans ve güç (power) yönünden tanımlar ve ölçer. Kısa süreli (5-10 dakika) EKG kayıtları farklı frekans aralıklarından oluşur ve bu aralıklar üç sınıfta incelenebilir;

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

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

3) Çok düşük frekans (VLF); 0.01-0.04 arasındaki frekanslar olup, kronik kalp yetmezliği olan ya da solunum yetmezliği yaşayan hastalarda gözlenir (94, 95). LF/HF oranı, kalbin sempatik ve parasempatik aktivitesinin dengesi hakkında bilgi verir (96).

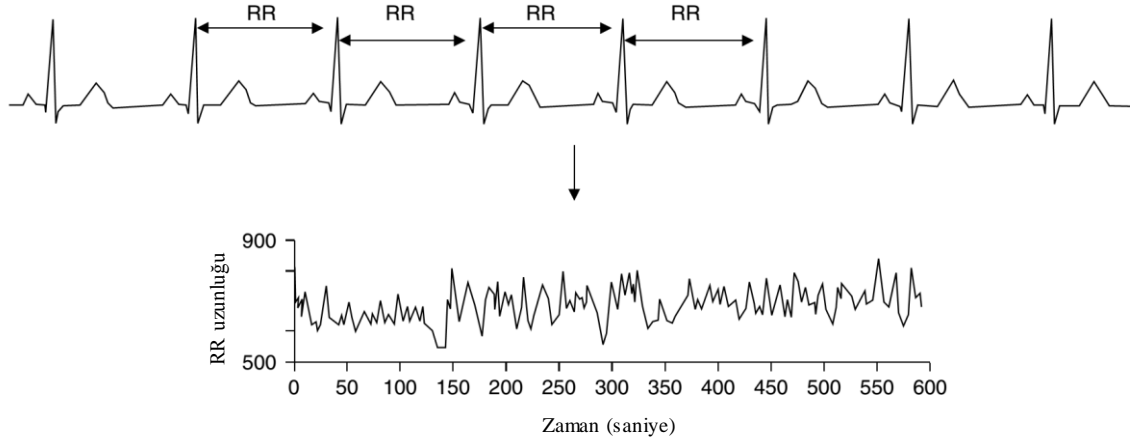
KHD analizlerinde değerlendirilen başlıca parametreler aşağıdaki gibidir;

1. Zaman temelli analizler için:

- RR, ms: İki kalp atımı arasındaki süreyi ifade eder.
- SDNN, ms: R-R aralıklarındaki sürelerin standart sapmasıdır.
- RMSSD, ms: Tüm interval farklarının ortalama karekökünü ifade eder.

2. Frekans temelli analizler için:

- HF: Yüksek frekans, 0.16- 0.4 Hz arasındaki frekanslardır. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
- LF: Düşük frekans, 0.04- 0.15 Hz arasındaki frekanslardır. Sempatik aktiviteyi yansıtır.
- LF/ HF: Bu oranın artması sempatik aktivitenin artığını gösterir.



Şekil 2.15. KHD analizinin yapılması. Ardışık R-R aralıklarının hesaplanması. (91).

2.5.2. Kalp Hızı Değişkenliği ve Stres

Stres durumunda organizma iki temel sistem ile adaptasyon sağlar;

- 1) HPA aksı
- 2) Otonom sinir sistemi

Stresörlere karşı nöroendokrin sistemde fizyolojik ve davranışsal değişiklikler görülür. Hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanmaya başlanması sonucunda adrenal korteksten kortizol salgısı uyarılır. Otonom sinir sistemi ise adrenalin/ nöradrenalin salgılanması sonucunda sistemde “savaş ya da kaç” sinyali oluşturur. Vücutta kardiyovasküler tonus artışı, yüksek kan basıncı, solunum ve enerji harcanması gibi durumlar oluşurken, beslenme, üreme, gelişme ve immünolojik yanıtlarda baskılanma gerçekleşir. Kortizol ve KHD strese yanıtta başlıca iki biyolojik göstergedir (97).

Kalbin otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmesi; stres, anksiyete, depresyon gibi durumlarda bozulmaktadır (98-100). KHD'nin düşmesi parasempatik aktivitenin düştüğünü, sempatik aktivitenin ise yükseldiğini göstermektedir (98, 101). Stres belirteci olarak 5 dakikalık KHD parametresi kullanılmaktadır.

2.6. Menstrual Döngü ve Kortizol Uyanma Yanıtı

Literatürde menstrual döngünün kortizol ile ilişkisini ele alan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kudielka ve ark. (2003)'te yapmış oldukları çalışmada KUY ve menstrual döngü ilişkisini incelemiş, çalışmada deneklerin foliküler ve luteal fazları arasında farklılık gözlenmediğini bildirmişleridir (15). Bir başka çalışmada, yaşları 25-

40 arasında değişen bayanlarda menstrual döngünün belirli günlerinde kortizol ve östrojenin diüurnal ritmi incelenmiş ve döngünün 25-28. günlerinde tükürük östrojeni ve kortizolü arasında doğru orantılı artış olduğu, ancak diüurnal ritimde herhangi bir farklılık gözlenmediği bildirilmiştir (13). Diğer bir çalışmada, menstrual döngü uzunluğu 26-34 gün arasında olan deneklerden döngünün farklı dönemlerinde KUY numuneleri alınmıştır. Bu çalışmada foliküler ve luteal fazlarda alınan KUY örneklerinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, ovulasyon döneminde KUY'da artış gözlenmiştir (17). Duchesne ve ark. (2013)'te yapmış oldukları çalışmada menstrual döngünün foliküler ve luteal fazlarında stres testi (TSST, Trier Sosyal Stres Testi) uygulayarak tükürük kortizol seviyelerini incelemiş, strese karşı verilen yanıtlarda fazlar açısından bir farklılık gözlenmemiştir (14). LeRoux ve ark. (2014) ise döngü uzunlukları 22-36 arasında değişen deneklerde uykusuzluk açısından menstrual döngünün foliküler ve luteal fazlarında KUY yanıtını incelemiştir. Bu çalışmada uykusuzluğun foliküler fazda KUY yanıtını azalttığı bildirilmiştir (102). Dolayısıyla, bütün bu çalışmalardan menstrual döngünün farklı dönemlerinde KUY yanıtının farklı olabileceği sonucuna varılabilecektir.

Bu literatürlerden elde edilen bulgular ve çalışma dizaynları incelendiğinde önemli eksiklikler olduğu görölmektedir. Çalışmaların eksikliklerine, Tablo 2.1'de önemli yerleri vurgulanarak detaylı bir şekilde yer verilmiştir. Tablo incelendiğinde bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görölmektedir. Çalışmaların en önemli eksikliklerinden başlıcaları:

- Menstrual döngünün farklı fazları birbiriyle karşılaştırılırken farklı bireylerin çalışmaya katılmasıdır. Hormonal dinamiklerin bireyler arasında farklı seyrettiği göz önüne alındığında, elde edilen sonucun bireyler arasındaki farktan oluşabilmesi yüksek bir ihtimaldir.
- Yapılan araştırmaların diğer önemli bir eksikliği ise; menstrual döngüde rol alan ve döngü süresince belirgin bir şekilde değişim gösteren östrojen ve progesteron hormonlarının rollerinin araştırılmamasıdır.
- Çalışmalarda kullanılan deneklerin sayılarının az olması ve bu denekler arasında doğum kontrol ilaçlarının kullanımının yaygın olması gibi önemli faktörler bertaraf edilmemiştir.

Mevcut tez çalışması, bu gibi önemli noktalar göz önüne alınarak tasarlanmıştır. Mevcut literatürler incelendiğinde aynı bireyde tüm menstrual döngünün fazlarını ve dönemlerini, östrojen ve progesteron salınımını ve kortizol uyanma yanıtını beraberce

değerlendiren ve bunları mod, anksiyete, premenstrual sendrom ölçekleriyle ilişkilendiren bir çalışma bulunmadığı görülmektedir. Ayrıca, gece yarısında kortizolün bazal seviyeye düşmesi nedeniyle de bu tür belirtilerin oluşumunda gece kortizol düzeyinin belirlenerek yukarıdaki parametrelerle de ilişkilendirilmesi gerekmektedir. Kortizol düzeyini etkileyen faktörler arasında, kişinin içinde bulunduğu ortam (state variation) ve kişilik özellikleri (trait variation) önemli rol oynamaktadır (103). Bu bağlamda, belirli fizyolojik durumlarda kortizol salınımında meydana gelen değişikliklerin kişinin içinde bulunduğu ortam veya kişilik özellikleriyle ilişkisinin ortaya konması gereklidir. Nitekim literatürde tek kişinin uzun süreli (3 gün ara ile 50 gün) takibini yapan çalışmanın amacı da, kişilik özelliği sabit tutulduğunda KUY'da meydana gelen dönemsel değişiklikleri ortaya koymaktır (104, 105). Mevcut tez çalışmasında tüm menstrual döngü boyunca, her gün KUY örnekleri alınmış ve çok sayıda katılımcıda araştırmalar yapılmıştır.

2.7. Menstrual Döngü ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi

Literatürde menstrual döngüde yaşanan problemlerin KHD ile ilişkili olabileceğine dair bilgiler mevcuttur. Yapılan bir araştırmada premenstrual semptom yaşayan kadınların otonom sinir sisteminde bazı düzensizlikler olduğu bildirilmiştir (106). Menstrual döngünün foliküler ve luteal fazları açısından karşılaştırmalar yapılmış ve menstrual döngünün luteal fazında parasempatik sinir sistemi aktivitesinin foliküler faza göre azaldığı bildirilmiştir (106). Dolayısıyla, menstrual döngünün farklı aşamalarında otonom sinir sistemi aktivitesi değişebilmektedir. Otonom sinir sistemi aktivitesi uzun süreli stresi yansıttığından (97, 107) mevcut tez çalışması kapsamında değerlendirilmiştir.

Tablo 2.1. Menstrual döngü, kortizol uyanma yanıtı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili yapılan literatür çalışmalarının özeti.

Mevcut Çalışmalar	Yöntem	Sonuç	Çalışmalardaki Eksiklikler
Kudielka ve ark. (15)	12 foliküler fazda 11 luteal fazda Numuneler uyandıktan sonra 15., 30., 45., 60. dakikalarda verilmiş.	KUY ve menstrual döngü ilişkisini incelemiş, çalışmada KUY, luteal fazda daha yüksek bulunmuştur.	Foliküler ve luteal faz olarak kabaca sınıflandırılmış Farklı bireylerden oluşan gruplar Oral kontraseptif kullanımı fazla
Bao ve ark. (13)	15 normal, 12 depresyonlu bayan. Yaşları 25-40, Döngü uzunluğu 27-30 gün. Faz 1: 1-2-3.günler menstrual dönem, Faz 2: 12-13-14 günler geç luteal/periouovulasyon, Faz 3: 18-24 günler erken luteal faz, Faz 4: 25-28 günler geç luteal faz, tek tükürük örneği alınmış, vücut ısılarına göre ovulasyon belirlenmiş.	Tükürük kortizolü ve östrojeni ile diüurnal ritimler incelemiş. Döngünün 25-28 günlerinde östrojen ve kortizol arasında doğru orantılı artış olduğu, diüurnal ritimde herhangi bir farklılık gözlenmediğini bildirmiştir.	Bu çalışmada KUY araştırılmamıştır. Progesteron ölçümleri, uyku, ruhsal durum ve ağrı ölçekleri yapılmamıştır.
Wolfram ve ark. (17)	29 gönüllü öğrencide, Yaş aralığı 20-34, Döngü uzunluğu 26-34 gün, 1.test: menstrual dönem 2.test: foliküler faz, menstruasyon 2-6 gün sonrası 3.test: ovulasyon. 4.test: luteal faz, ovulasyondan 6-9 gün sonra. Numuneler uyandıktan sonra 0., 30., 45., 60. dk alınmış.	Döngünün farklı dönemlerinde KUY numuneleri alınmış ve yalnızca ovulasyon döneminde KUY'da artış gözlenmiştir.	Östrojen ve progesteron ölçümleri, uyku, kaygı, ruhsal durum ve ağrı ölçekleri yapılmamıştır.
Duchesne ve ark. (14)	2-12 günler arası foliküler, 17-30 günler arası luteal fazda olan 21 ve 24'er kişi. TSST. 50 dk laboratuvarda kalmışlar. 10 dk arayla salivatte ile örnek alındı. Kan basıncı, kalp atım hızı görüntülenmiş.	Menstrual döngünün foliküler ve luteal fazlarında sosyal stres testi (TSST, Trier Sosyal Stres Testi) uygulayarak tükürük kortizol seviyelerini incelemiş ancak farklılık gözlenmemiştir.	KUY araştırılmamış. Östrojen ve progesteron rolleri bilinmiyor. Farklı bireylerden oluşan gruplarda çalışılmış.
LeRoux ve ark. (102)	19-25 yaşlarında BMI 18-30. Döngü uzunluğu 22-36 arasında. Foliküler (n= 9), döngünün 8-10 günlerinde Luteal (n= 9), döngünün 20-22 günlerinde KUY için örnekleri alınmıştır.	Uykusuzluğun, foliküler fazda KUY yanıtını azalttığı bildirilmiştir.	Grup sayısı az. Farklı bireylerden oluşan gruplarda çalışılmış. Östrojen ve progesteron rolleri bilinmiyor.
Matsumoto ve ark. (106)	27 normal ve PMS kriterlerini taşıyan bayanlar. 6-10 günler foliküler faz 23-27 günler geç luteal dönemlerde KHD ile otonom sinir sistemi aktivitesi ölçülmüştür.	Menstrual döngünün luteal fazında parasempatik sinir sistemi aktivitesi foliküler faza göre azaldığı bildirilmiştir.	KUY çalışılmamıştır. Östrojen ve progesteron rolleri bilinmiyor.

Mevcut tez çalışmasının genel amacı, menstrual döngü boyunca östrojen ve progesteron profillerini, kortizol uyanma yanıtını, kortizol diüurnal salınımını ve otonom sinir sisteminin aktivitesini ölçerek bunların birbirleriyle ve mod, anksiyete, premenstrual sendrom ve hissedilen ağrı ölçekleriyle ilişkilerini ortaya koymaktır. Bu sayede toplumu yakından ilgilendiren bir sorun ile ilgili olarak ilk defa bu denli detaylı ve kapsamlı bilgiler edinmek hedeflenmektedir. Mevcut tez çalışmasında aşağıdaki hipotezler test edilmiştir:

Hipotezler:

1. Menstrual döngünün farklı dönemlerinde KUY da farklıdır.
2. Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diüurnal kortizol salınımı da farklıdır.
3. Menstrual döngü boyunca günlük KUY'daki değişiklikler bireysel özelliklere bağlıdır.
4. Premenopozal düzensiz döngülerde KUY değişir.
5. KUY, östrojen ve progesteron salınımıyla ilişkilidir.
6. KUY yanıtı, otonom sinir sistemi aktivitesiyle ilişkilidir.

Bu hipotezleri test etmek amacıyla tez çalışması kapsamında 4 farklı deneme dizayn edilmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Gönüllü Bireylerin Bilgilendirilmesi ve Yapılan Uygulamalar

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Protokol #2015/45 ile onay alınmıştır (EK 1).

Çalışmaya katılan, bilimsel farkındalığa sahip olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanları ile yüz yüze görüşme yapılarak menstrual döngülerinin uzunluğu, düzeni hakkındaki bilgiler kaydedilmiştir. KUY numunesini menstrual döngü süresince her gün verecek katılımcılardan, menstrual döngü uzunlukları ve düzenleri hakkında bilgiler alınmıştır. Menstrual döngünün fazlarına göre KUY numunesi verecek katılımcıların ise, son üç aydaki döngü uzunlukları baz alınarak luteal, premenstrual, menstrual ve düzenli döngüsü olan kişilerde ovulatuvar dönemleri hesaplanarak her bireye kendi takvimi oluşturulmuştur. Her birey için menstrual döngü dönemlerinin tarihleri not alınmış ve KUY numunesi verilecek günden bir gün öncesinde akşam cep telefonlarına bilgilendirme mesajı gönderilerek takip sağlanmıştır. KUY protokolü Hanrahan ve ark. (2006)'na (108) göre uygulanmıştır. Buna göre bireyler, uyandıktan sonra ilk yarım saat içerisinde su dışında (tükürük örneği vermeden en az 5 dakika önce sonlanmış olmak kaydıyla) her türlü yeme-içme, diş fırçalama gibi aktivitelerden uzak durması için uyarılmıştır. 30. dakikadan sonra bireylerin yeme-içme sınırlandırılması kaldırılmıştır. Tükürük örnekleri verilmeden en az 5 dakika önce yeme-içmenin sonlandırılması ve ağız içinin su ile çalkalanmış olacak şekilde 60.dakika örneklerinin verilmesi sağlanmıştır. Uygulanan protokolün şematik anlatımı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Bireylerin menstruasyon (menstrual kanamanın başladığı 1-3 günlerde) ve premenstrual (menstrual kanama başlamadan önceki 5 gün içerisinde) dönemlerinde bir gün KHD ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. KHD ölçümü için, bireyler EKG cihazı kullanılarak beş dakika kayıt alınmıştır. Poly-spectrum yazılım programı kullanılarak KHD analizleri yapılmıştır (107).

3.2. Kortizol Uyanma Yanıtı için Tükürük Örneklerinin Toplanması

Katılımcı bireylerden kortizol uyanma yanıtı örneklerinin alınması için aşağıdaki şekilde bir uygulama protokolü hazırlanmıştır. Her katılımcıya, örnek verme ile ilgili bilgilendirilmeler yapılmış ve hazırlanan protokol şeması, ölçeklerle birlikte bireylere verilmiştir. Uygulama aşamaları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir;

1. Deneklere önceden her gün için ayrı ayrı hazırlanan ve üzerinde ‘Uyandıktan sonra 0. dk, Uyandıktan sonra 15. dk, Uyandıktan sonra 30. dk, Uyandıktan sonra 60. dk’ yazılı etiketleri olan tüplerin olduğu kutular verilmiştir.

2. Deneklere alarmlı kurmalı mekanik saatler verilmiştir. Sabah, gözlerini açtıktan sonra kendilerine verilen alarmlı çalar saatlerini 15 dakikaya kurmaları ve hemen 0. dakika tüpüne tükürük örneğini vermeleri sağlanmıştır. Saat çaldıktan hemen sonra da 15. dakika tüpüne örneklerini vermeleri ve aynı şekilde 30. ve 60. dakika örneklerini de çalar saat kurularak vermeleri sağlanmıştır (Şekil 3.1).

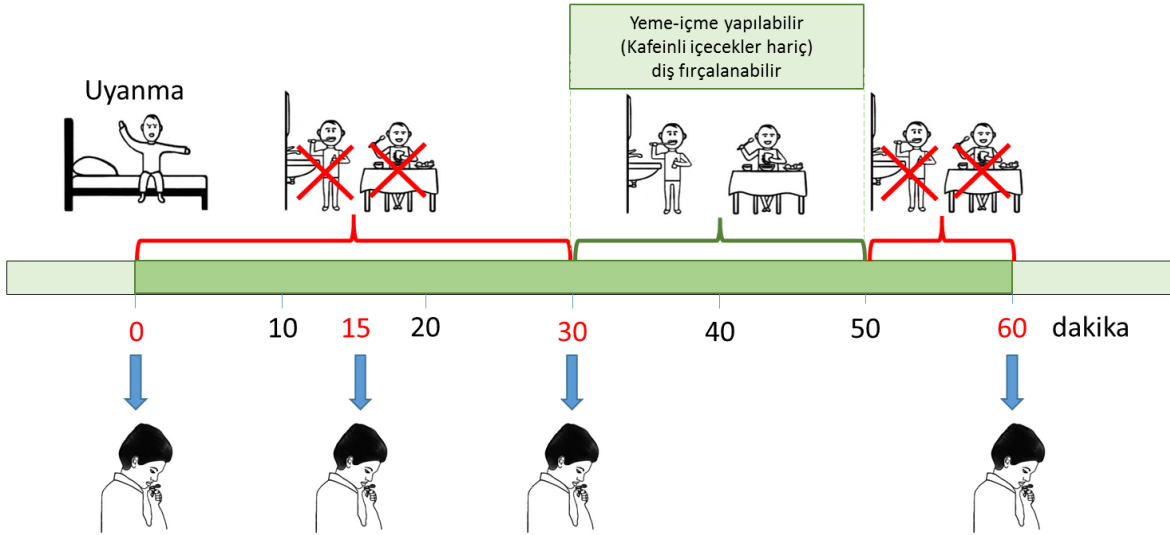
3. Uyandıktan sonraki 30 dakika içerisinde denekler diş fırçalama, yeme, içme, sigara, kafein alma gibi durumlardan uzak tutulmuş ve evin içinde normal günlük aktivitelerini yapacak şekilde (yataktan kalkarak) hareket etmeleri için bilgilendirilmiştir.

4. 30. dakika örneğini verdikten sonra 50. dakikaya kadar, kafein içeren içecekler dışında, yeme, içme, diş fırçalama gibi aktiviteler için bireyler serbest bırakılmıştır. Bireyler, 60. dakika örneğini vermeden 10 dakika önce ağızlarını suyla çalkalamış veya dişlerini fırçalamış olmaları konusunda uyarılmıştır.

5. Tükürük numuneleri pasif akış yöntemiyle (passive drool) alınmıştır. Bu amaçla çene göğüs kafesine doğru eğilerek, kendiliğinden ağız içine dolan tükürük tüpe aktarılacak şekilde numuneler toplanmıştır.

6. Alınan tükürük numuneleri, denekler ile iletişime geçilerek gün içerisinde toplanmış ve laboratuvarında -20°C’de muhafaza edilmiştir. Numuneleri gün içerisinde laboratuvara getiremeyen deneklerin ise, numuneleri aynı gün kendi buzdolaplarının -20°C bölmesinde dondurmaları sağlanmış ve bir ayın sonunda tüm numuneler analiz edilmek üzere çözünmeden laboratuvara getirilmiştir.

KUY İÇİN TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN VERİLME PROTOKOLÜ



Notlar:

- **0.dakika** örneğini, sabah gözlerinizi açtıktan hemen sonra veriniz. Gözlerinizi açtıktan hemen sonra çalar saati 15 dakikaya kurunuz ve **15.dakika** örneğini saat çaldıktan sonra veriniz.
- **30.dakika** örneğini verdikten sonra 50.dakikaya kadar yeme-içme yapılabilir ve diş fırçalanabilir.
- **60.dakika** örneğini vermeden en az 10 dakika önce yeme-içme bırakılmış ve ağız su ile çalkalanmış olmalıdır.

Şekil 3.1. Kortizol uyanma yanıtı için tükürük örneklerinin verilme protokolü.

3.3. Bireylere Uygulanan Ölçekler

Bireylerin premenstrual semptom, anksiyete, ağrı ve uyku ile ilgili durumlarını ortaya koymak amacıyla aşağıdaki ölçekler uygulanmış ve ilgili ölçekler ek olarak sunulmuştur (EK 3).

1. Premenstrual Sendrom tanı ölçeği (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists, kriterlerine göre) (109).
2. Premenstrual Sendrom aylık ölçeği (DRSP, Daily Record of Severity of Problems, Sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi) (68).
3. Sürekli kaygı ölçeği (STAI II, State Trait Anxiety Inventory) (110).
4. Vizuel Analog Skala ağrı ölçeği (VAS) (111).
5. Karolinska Uyku Ölçeği (1 aylık) (112).

Uyku bozukluğu ve uyku kalitesi Karolinska uyku ölçeğine göre hesaplanmıştır. Uyku bozukluğu puanlamasında 1- 5 arası puanlamada “1” puanı uyku bozukluğunun daima yaşandığını, “5” puanı ise asla yaşamadığını belirtmektedir. Uyku kalitesi puanlamasında ise “1- 5” arası puanlamada “1” harika uyku kalitesini ifade ederken, “5” kötü uyku kalitesini

belirtmektedir. STAI II sürekli kaygı ölçeğinde ise puanın yüksek olması yüksek kaygı düzeyini göstermektedir.

DRSP (sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi), bireylerin premenstrual sendrom düzeyleriyle ilişkili negatif duyguları ifade eden 14 soruluk bir ölçekten oluşmaktadır. Her bir sorunun 1-6 arasında skorları olup, 1 skoru belirtilen soru için hiçbir zaman anlamı taşıırken, “6” skoru aşırı anlamı ifade etmektedir. Bu durumda 14 soru için en düşük skor 14 iken, en yüksek skor 84 puanı ifade etmektedir. Bu ölçeğe 15. soru olarak “el ve ayaklarda üşüme hissi” maddesini fizyolojik özellikleri göz önüne alan bir parametre olarak kendimiz ekleyerek bu parametre ayrıca değerlendirilmiştir.

3.4. Yapılan Analizler ve Ölçümler

Alınan tükürük örneklerinden serbest kortizol, östrojen ve progesteron hormonu analizleri enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle yapılmıştır. Tükürük östrojen ve progesteron hormonları ticari ELISA kitleri ile (DRG, ABD) yapılmıştır. Tükürük kortizol analizleri ise laboratuvarında kendi geliştirdiğimiz tükürük numunelerini analiz eden ELISA test kitiyle yapılmıştır. Geliştirilen kortizol testinin özellikleri 3.5 numaralı konu başlığı altında detaylı olarak sunulmuştur.

Menstrual ve premenstrual dönemlerde kalp hızı değişkenliği, EKG cihazı ile 5 dakikalık kayıt alınarak poly-spectrum yazılım programı ile KHD analizi yapılmıştır. Aynı gün bireylerin kan basıncı, nabız, ölçümleri otomatik tansiyon ölçüm cihazı (Omron, Çin) ile yapılmıştır.

3.4.1. KHD Analizlerinin Yapılması

KHD analizlerinin yapılması için Neurosoft EKG cihazı kullanıldı. Bireylerin sedye üzerinde rahat bir şekilde uzanır pozisyonda olmaları sağlandı. Bireylere normal nefes alıp vermeleri, herhangi bir şekilde hareket etmeden ve konuşmadan uzanır pozisyonda kalmaları için bilgi verildi. İki kol ve bacak derivasyonları takıldı ve Poly-Spectrum yazılım programı ile 5 dakikalık EKG çekimleri yapılarak KHD analizleri yapıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Poly-Spectrum KHD analiz yazılım programı ile EKG çekiminin yapılması.

3.4.2. Tükürük Östrojen Düzeylerinin Belirlenmesi

Tükürük örneklerinden serbest östrojen konsantrasyonunu belirleyebilmek amacıyla ticari ELISA test kitleri satın alındı (DRG, ABD). Kitin uygulama protokolü göz önüne alınarak analizler yapıldı. Test kitinin çalışma protokolü aşağıdaki tabloda özetlenmiştir;

Tablo 3.1. Östrojen ELISA testinin protokolü.

100 µl Standart / Kontrol / Tükürük pipetlendi
30 dakika oda ısısında inkübe edildi
Tüm kuyucukların üzerine 200 µl Enzim Konjugat eklendi (10 saniye hafifçe çalkalandı)
2 saat oda ısısında inkübe edildi
Plak 3 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı
Tüm kuyucuklara 200 µl substrat solüsyonu eklendi
30 dakika oda ısısında inkübe edildi
Tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendi
Plak okuyuculu spektrofotometrede 450 nm'de okundu

3.4.3. Tükürük Progesteron Düzeylerinin Belirlenmesi

Tükürük örneklerinden serbest progesteron konsantrasyonunu belirleyebilmek amacıyla ticari ELISA test kitleri satın alındı (DRG, ABD). Kitin uygulama protokolü göz önüne alınarak analizler yapıldı. Test kitinin çalışma protokolü aşağıdaki tabloda özetlenmiştir;

Tablo 3.2. Progesteron ELISA testinin protokolü.

100 µl Standart / Kontrol / Tükürük pipetlendi
Tüm kuyucukların üzerine 200 µl Enzim Konjugat eklendi (10 saniye hafifçe çalkalandı)
60 dakika oda ısısında inkübe edildi
Plak 3 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı
Tüm kuyucuklara 200 µl substrat solüsyonu eklendi
15 dakika oda ısısında inkübe edildi
Tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendi
Plak okuyuculu spektrofotometrede 450 nm'de okundu

3.5. Kortizol ELISA Testinin Özellikleri

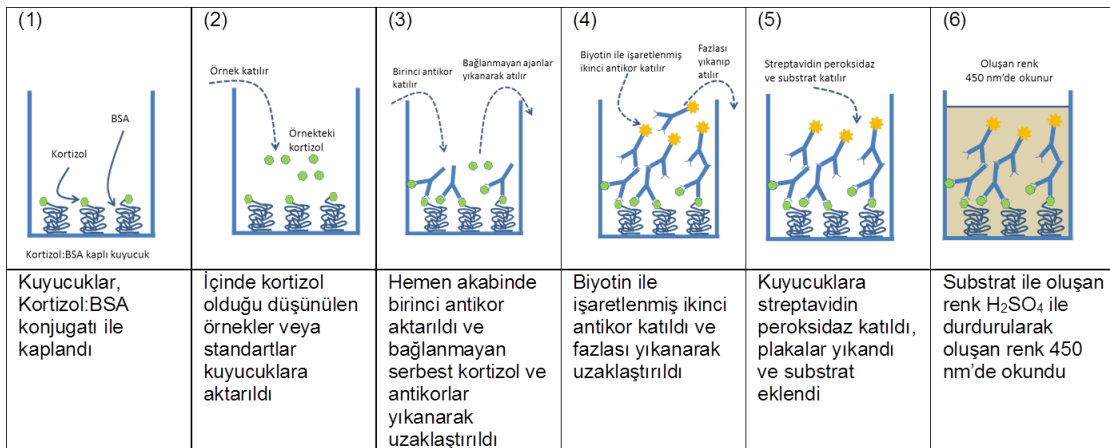
Kortizol testi, indirek yarışmalı ELISA tekniği ile çalışmaktadır. Testin standart eğrisinin optimize edilmesi için çeşitli kaplama konsantrasyonları, inkübasyon süreleri ve sıcaklıkları, kortizol antikorunun dilüsyonları ve biyotinli antikorun dilüsyonları denenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre testin en hızlı sürede sonuç verdiği ve daha az analitin kullanıldığı yöntem belirlenmiştir.

3.5.1. Kortizol Testinin Çalışma Prensibi

Kortizol testi genel olarak 6 aşamadan oluşmaktadır. Testin genel prensibi aşağıdaki şekilde özet olarak şematize edilmiştir (Şekil 3.3). Testin tüm aşamaları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir;

1. 96 kuyucuklu ELISA plakları belirlenen konsantrasyonda kortizol ve sığır serum albümin (BSA) bağlanarak elde edilen Kortizol:BSA ile kaplandı.
2. Kuyucukların kaplanmayan alanlarını bloklamak için %1'lik BSA solüsyonu kullanıldı.
3. Kuyucuklara standart / numune belirlenen miktarlarda pipetlendi.

4. Ardından tüm kuyucuklara kortizol antikorunu belirlenen konsantrasyonda pipetlendi.
5. Plak 37 °C’de 45 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyonun ardından bağlanmayan kortizol / antikorları uzaklaştırmak için plak 4 kez yıkandı ve kağıt havluya hafifçe vurularak kurutulması sağlandı.
7. Tüm kuyucuklara kortizol antikoruna bağlanabilen biyotinle işaretlediğimiz Anti-Rabbit IgG antikorları belirlenen konsantrasyonda pipetlendi.
8. Plak 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.
9. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi aynı şekilde tekrarlandı.
10. Tüm kuyucuklara biyotinli antikora bağlanması için streptavidin peroksidaz belirlenen konsantrasyonda pipetlendi.
11. Plak +4 °C’de 15 dakika inkübe edildi.
12. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi aynı şekilde tekrarlandı.
13. Tüm kuyucuklara tetrametilbenzidin içeren substrat solüsyonları pipetlendi. Renk oluşumunun tamamlanması için 15 dakika oda ısısında inkübe edildi.
14. Tüm plaklara H₂SO₄ içeren stop solüsyonu pipetlendi. Oluşan sarı renk bekletilmeden 450 nm’de plak okuyucu spektrofotometrede (Biotek, Synergy HT, ABD) okundu.
15. Standart eğriler Gen 5 bilgisayar programı ile oluşturuldu ve konsantrasyonlar bu standart eğriye göre belirlendi.



Şekil 3.3. Kortizol ELISA testinin çalışma prensibi.

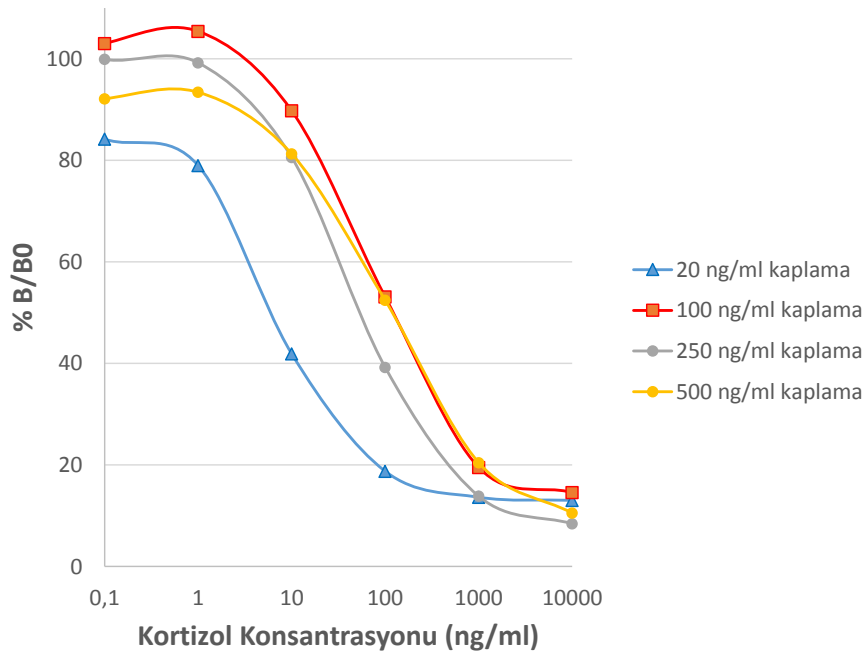
3.6. Kortizol Testinin Validasyonu

3.6.1. Kortizol-3-CMO-BSA konjugatının elde edilmesi

Kortizol hormonunu solid faza bağlayabilmek için öncelikle karboksimetilmetoksilamin (CMO) ile daha sonra ise BSA ile reaksiyona bırakarak Kortizol-3-CMO-BSA konjugatı elde edildi.

3.6.2. Farklı konsantrasyonlarda Kortizol-3-CMO-BSA kaplanarak elde edilen standart eğriler

ELISA plakları (96 kuyucuklu), kortizol-3-CMO-BSA konjugatı ile 20, 100, 250 ve 500 ng/ml konsantrasyonunda olacak şekilde karbonat tamponu içerisinde sulandırılarak kaplandı. Kortizol antikoru (1st Ab, primer antikor) ve işaretli antikorun (2nd Ab, sekonder antikor) çeşitli konsantrasyonları ile çalışılarak uygun antikor dilüsyonu belirlendi. Seçilen antikor dilüsyonları kullanılarak standart eğriler çalışıldı (Şekil 3.4).



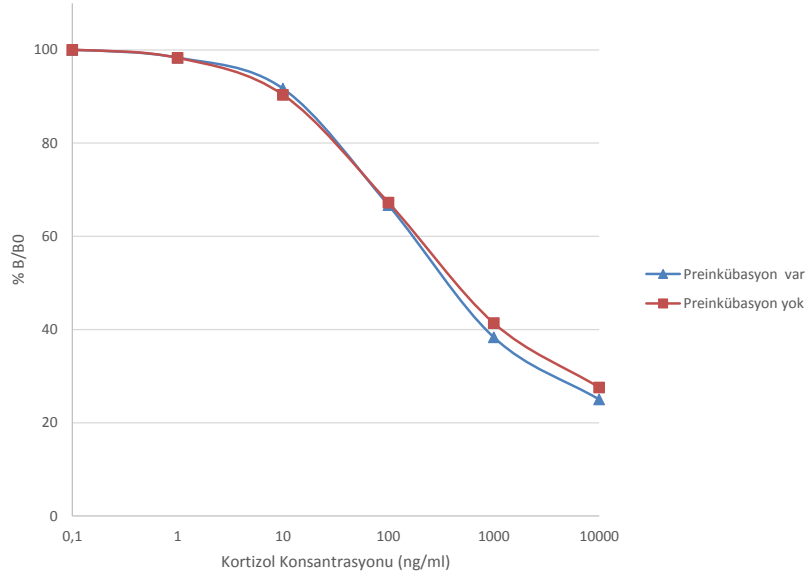
Şekil 3.4. Kortizol-BSA konjugatının farklı konsantrasyonları ile kaplanmasından elde edilen standart eğriler

Testin duyarlılığının kaplama konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Buna göre kaplama konsantrasyonunun 20 ng/ml olduğu durumda testin duyarlılığının arttığı, yüksek konsantrasyonlarda ise azaldığı görülmektedir. Testin ölçüm aralığı açısından

bakıldığında ise yüksek numunelerin ölçülebilmesi için yüksek konsantrasyonlarda kaplamaların kullanılması daha uygun gözükmektedir.

3.6.3. Test süresini kısaltma çalışmaları

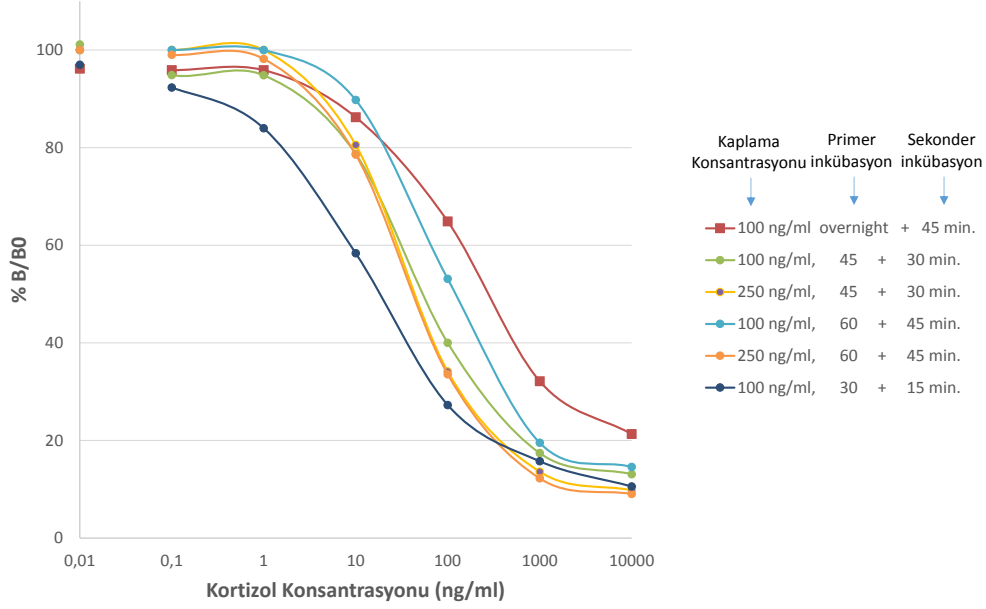
Testin daha kısa sürede sonuç vermesi için çeşitli inkübasyon süreleri denenmiştir. Bu amaçla öncelikle standart ve primer antikor birlikte preinkübe edildi ve ardından kaplı plakta inkübe edildi. Diğer yandan ise preinkübasyon yapılmaksızın standart ve 1st Ab (1. antikor) doğrudan kaplı plağa aktarıldı. Testin sonucunda her iki standart eğri arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür (Şekil 3.5). Bu nedenle testin devam eden çalışmalarına preinkübasyon yapılmaksızın devam edilmiştir.



Şekil 3.5. Standart ile primer antikorun preinkübasyon yapılarak ve yapılmayarak elde edilen standart eğrileri.

3.6.4. Testin duyarlılığı

Kortizol-BSA konjugatının 100 ve 250 ng/ ml konsantrasyonlarda kaplanan plaklar kullanıldı. Bu plaklarda çeşitli inkübasyon süreleri denenerek en kısa sürede en iyi sonucu veren test yöntemi tespit edildi (Şekil 3.6).

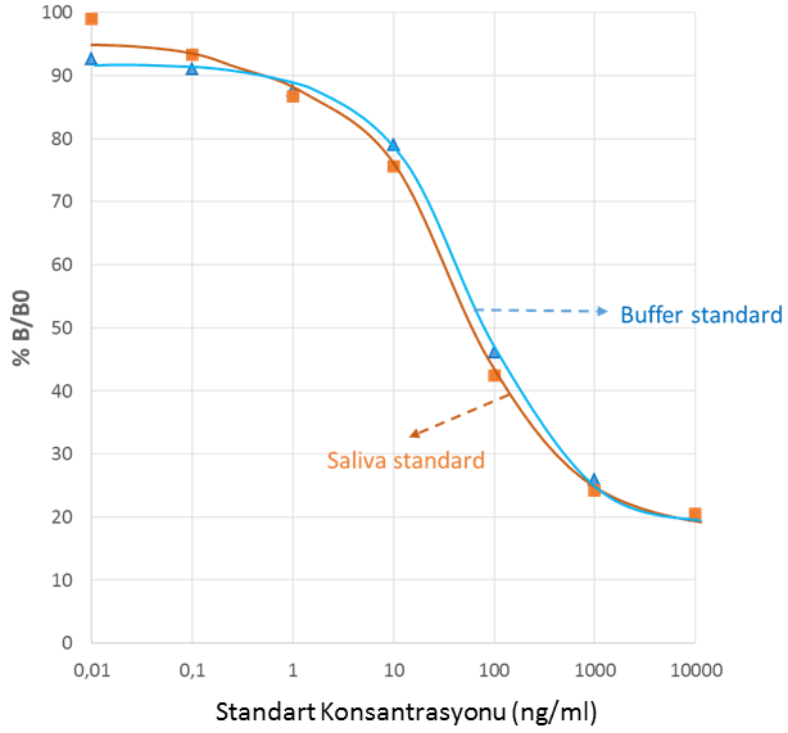


Şekil 3.6. Farklı konsantrasyonlarda kortizol-BSA kaplanması (100, 250, 500 ng/ ml) ve farklı primer ve sekonder inkübasyon süreleri ile elde edilen standart eğriler.

İnkübasyon süresi kısaltıldıkça (30+15 dk) testin duyarlılığı artmakta (yaklaşık 1 ng mL⁻¹), inkübasyon süresi uzadıkça (gece boyu + 45 dk) duyarlılık düşmektedir. Bu bağlamda testin duyarlı olduğu aralıkta farklı olup kortizol konsantrasyonun düşük veya yüksek olduğu durumlarda, dilüsyondan ziyade daha pratik olarak inkübasyon süreleri değiştirilerek optimal sonuçlar alınabilir. Ayrıca kortizol-BSA ile kaplama konsantrasyonu standart eğrinin özelliğini fazlaca değiştirmedeğinden en düşük konsantrasyonun kullanımı tercih nedenidir.

3.6.5. Standart eğri ve matrix etkisi

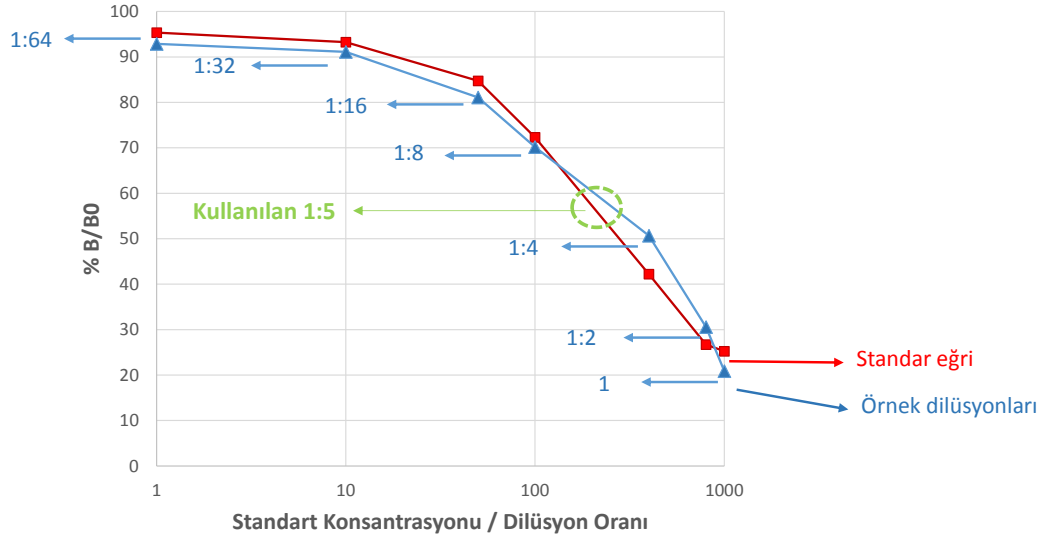
Standart eğri assay buffer ve non-steroid tükürük matrisi içerisinde hazırlanmıştır. Elde edilen bulgularda bu iki standart eğrinin birbiri ile benzer seyrettiği gözlenmiştir (Şekil 3.7). Dolayısıyla buffer içerisinde hazırlanan standart eğrinin tükürük örneklerine karşı çalışılmasında matris etkisinin bir sorun oluşturmayacağı tespit edilmiştir.



Şekil 3.7. Farklı matriks kullanımının standart eğriye etkisi.

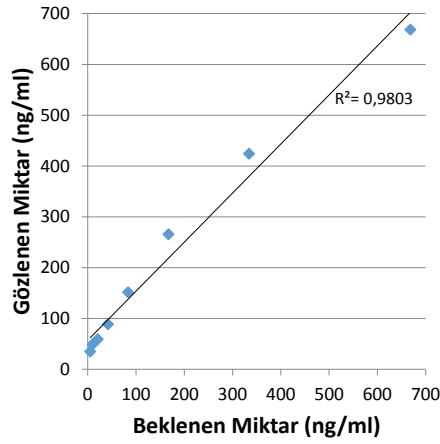
3.6.6. Parallellizm

Testin paralellizmini tespit etmek amacıyla standart eğriye karşı yüksek konsantrasyonlu numunenin 1:2, 1:4, 1:8, ..., 1:128 oranlarında dilüsyonu çalışılarak standart eğri üzerindeki seyri incelenmiştir (Şekil 3.8). Buna göre beklenen ve ölçülen konsantrasyonlar arasındaki regrasyon hesaplanmış ve ($R^2= 0.9803$) anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.9).



Şekil 3.8. Standart eğriye karşı tükürük örneğinin dilüsyonlarının seyri.

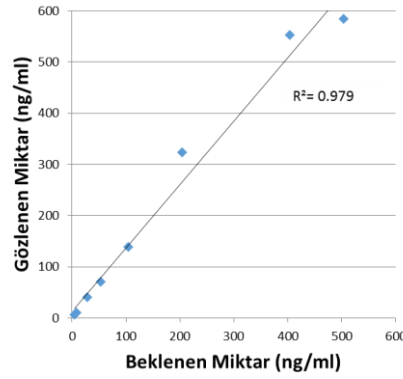
Bu eğriden elde edilen sonuca göre örneklerin 1:5 oranında assay buffer ile dilue edilmesinin en uygun dilüsyon olacağı tespit edilmiştir.



Şekil 3.9. Tükürük örneği dilüsyonunun beklenen konsantrasyonu ile ölçülen konsantrasyonu arasındaki ilişki.

3.6.7. Recovery

Testin güvenilirliğini ve geri bildirim hassasiyetini belirlemek amacıyla kortizol konsantrasyonunun bilinen miktarına, düşük konsantrasyonda tükürük örneğinin eklenmesinden elde edilen konsantrasyonun standart eğriye göre elde edilen sonucu ile beklenen konsantrasyonu karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.10. Düşük konsantrasyonlu numuneye standart eklenmesi.

Standart ve düşük konsantrasyonlu numenin beklenen konsantrasyonu ile testte ölçülen konsantrasyonu arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir ($R^2 = 0,9798$) (Şekil 3.10).

3.6.8. İnter-İnter assay CV

İnter-İnter assay CV hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmıştır;

$$\% \text{ CV} = (\text{Konsantrasyonun standart sapması} / \text{Konsantrasyon}) * 100$$

İnter-Assay: 5 test kitinde düşük ve yüksek konsantrasyonlu numunelerin çalışılması sonucu elde edilen konsantrasyon, standart sapma ve % CV değerleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur. İnter-Assay: 5 test kitinde düşük ve yüksek konsantrasyonlu numunelerin çalışılarak elde edilen değerleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

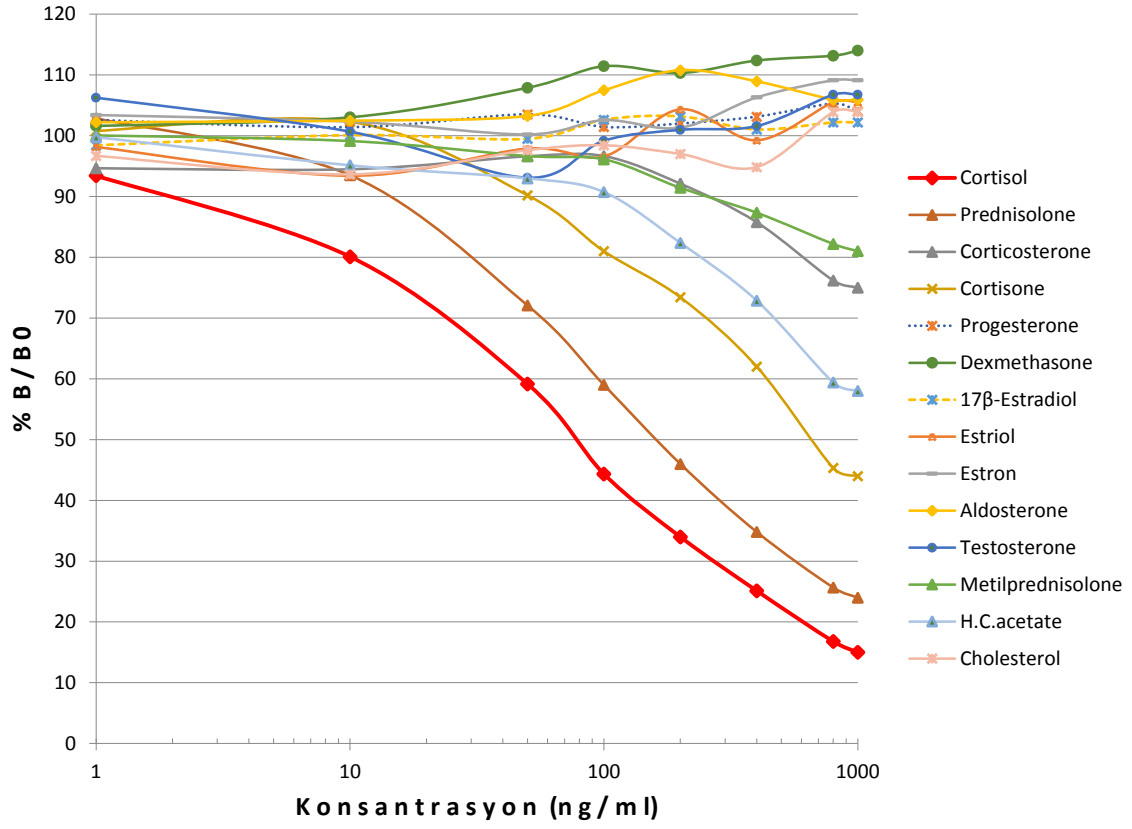
Tablo 3.3. Kortizol ELISA testinin intra-İnter assay %CV değerleri

	Ortalama \pm Std. sapma	İnter-assay CV %	N
Yüksek konsantrasyon	450.9 \pm 37.4	8.3	40
Düşük konsantrasyon	77.6 \pm 10.4	13.5	40

	Ortalama \pm Std. sapma	İnter-assay CV %	N
Yüksek konsantrasyon	469.5 \pm 48.1	10.2	120
Düşük konsantrasyon	38.2 \pm 1.75	12.1	14

3.6.9. Testin Özgünlüğü

Testin kortizol dışındaki diğer steroid ve kimyasallara olan çapraz reaksiyonu test edildi. Buna göre kortizol dışındaki diğer maddelere olan duyarlılığının kabul edilebilir aralıkta olduğu belirlendi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Kortizol ve diğer maddelerin testteki çapraz reaksiyonlarının tespiti için standart eğrileri.

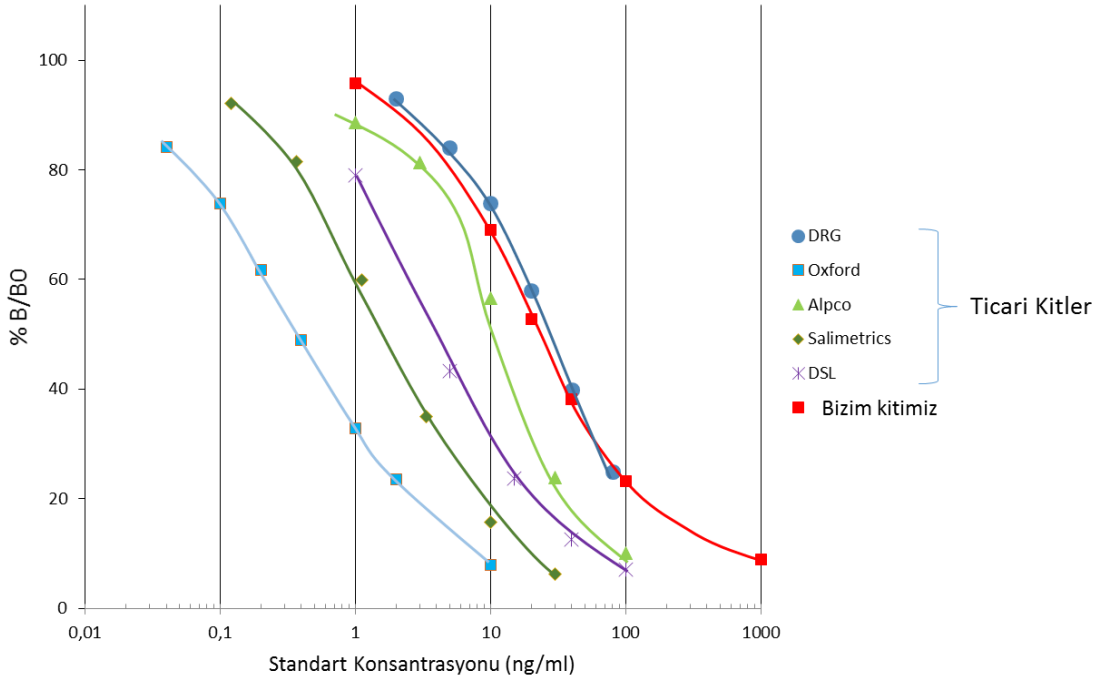
Ayrıca Tablo 3.4'te testimizin çapraz reaksiyon değerleri diğer ticari kitlerle karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 3.4. Geliştirdiğimiz kortizol ELISA test kitinin diğer başlıca ticari kitler ile çapraz reaksiyon açısından karşılaştırılması.

Madde	Mevcut test	% Çapraz Reaksiyon			
		DRG	Oxford	Alpco	Salimetrics
Kortizol	100	100	100	100	100
Prednizolon	41	-	47.4	13.6	100 ng mL ⁻¹ 0.568
Kortizon	11	3	15.7	6.2	1000 ng mL ⁻¹ 0.13
Kortikosteron	<0,1	29	4.8	7.6	10000 ng mL ⁻¹ 0.214
Progesteron	<0,1	<0,1	0.06	7.2	1000 ng mL ⁻¹ 0.015
Deksmetazon	<0,1	<0,1	0.03	1.6	1000 ng mL ⁻¹ 19.2
17β-Estradiol	<0,1	<0,1	<0,01	-	10 ng mL ⁻¹ <0.004
Estriol	<0,1	<0,1	<0,01	-	-
Estron	<0,1	<0,1	<0,01	-	-
Aldosteron	<0,1	-	0,01	-	10000 ng mL ⁻¹ <0.004
Testosteron	<0,1	<0,1	0,01	-	10000 ng mL ⁻¹ 0.006
Metilprednizolon	<0,1	-	-	-	-
H.C. asetat	<0,1	-	-	-	-
Kolesterol	<0,1	-	-	-	-
Deoksikortikosteron	-	-	-	7.2	-
Deoxykortizol	-	-	-	5.6	500 ng mL ⁻¹ 0.156
Prednizone	-	-	-	5.6	1000 ng mL ⁻¹ <0.004

3.6.10. Ticari ELISA kitlerinin standart eğrisi ile karşılaştırma

Geliştirdiğimiz kit, benzer prensipte çalışan tükürük kortizol yapan başlıca ticari ELISA kitlerle karşılaştırılmıştır. Ticari kitlerin katalog verilerinden elde edilen absorbans değerleri B/B0 olarak hesaplanmış ve aşağıdaki gibi standart eğriler elde edilerek aynı grafik içerisinde sunulmuştur (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Mevcut ELISA kitinin standart eğrisi ile ticari kitlerin standart eğrilerinin karşılaştırılması.

Şekil 3.12’de görüldüğü gibi mevcut test kiti DRG firmasının tükürük kortizol kiti ile benzer standart eğriye sahiptir ve testin ölçüm aralığı $1-400 \text{ ng mL}^{-1}$ arasındaki konsantrasyonları ölçmede duyarlıdır.

Testimizin inkübasyon aşamalarının toplam süresi açısından ticari kitler ile karşılaştırması Tablo 3.5’te sunulmuştur. Diğer test kitlerinden farklı olarak antijen ile kaplanarak indirek yarışmalı ELISA prensibi ile çalıştığı için inkübasyon süresi biraz farklı olmakla birlikte neredeyse direk testler kadar kısa sürede sonuç vermektedir.

Tablo 3.5. Mevcut test kiti ile diğer ticari kitlerin inkübasyon süreleri bakımından karşılaştırılması.

Test kitinin adı	1st Ab inkübasyon süresi (dk)	2nd Ab inkübasyon süresi (dk)	Konjugat inkübasyon süresi (dk)	Substrat inkübasyon süresi (dk)	Toplam inkübasyon süresi (dk)	Testin prensibi
Mevcut test kiti	45	30	15	15	105	İndirek yarışmalı
DRG	Coating 1 st Ab		60	30	90	Direk yarışmalı
Oxford	Coating 1 st Ab		60	30	90	Direk yarışmalı
Alpco	Coating 1 st Ab		45	20	65	Direk yarışmalı
Salimetrics	Coating 1 st Ab		60	30	90	Direk yarışmalı

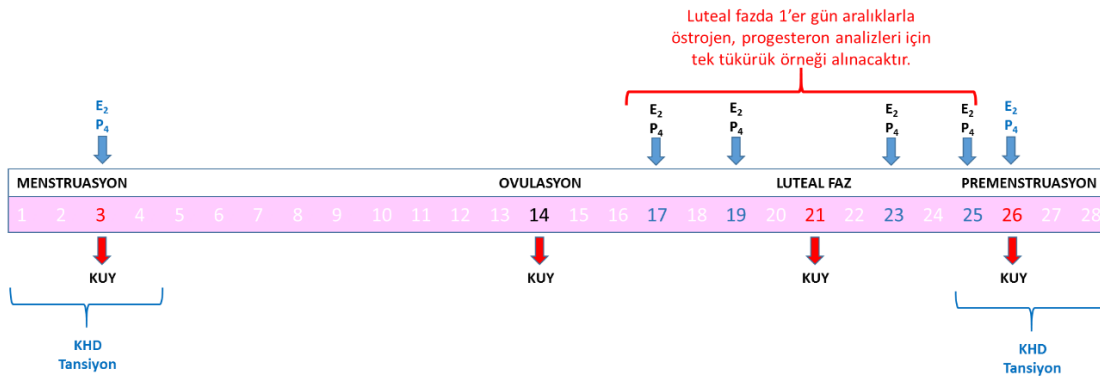
3.7. Deneme Grupları

Mevcut tez çalışmasında ortaya konulan hipotezleri test etmek için 4 farklı deneme grubu ile çalışma yapılmıştır. Denemeler ile ilgili bilgiler ayrı ayrı başlıklar halinde incelenmiştir.

Deneme 1;

Hipotez: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde KUY'da farklıdır.

Bu hipotezi test etmek için yaşları 18-30 arasındaki İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanlarından oluşan gönüllü bayanlarda (n=68) menstrual (1-3 gün), luteal (20-21 gün), premenstrual (24-27 gün) dönemlerde ve düzenli döngüsü olan bireylerde ovulatuar (döngünün ortasında) dönemde bir gün KUY için, kişi kendiliğinden uyandıktan sonra 0., 15., 30., 60. dakikalarda tükürük örnekleri alınmıştır. Luteal fazda östrojen ve progesteron platolarını görebilmek amacıyla, luteal faz süresince birer gün ara ile saat 08:00-12:00 arasında, tükürükte serbest östrojen ve progesteron analizi için birer tane tükürük örnekleri alınmıştır. Bu bireylerde menstrual döngünün premenstrual ve menstrual döneminde bir gün KHD, kan basıncı, nabız ölçümü yapılmıştır (Şekil 3.13). Bireylere günlük premenstrual sendrom ölçeği (DRSP), ağrı değerlendirilmesi için luteal, premenstrual, menstrual dönemde vizuel analog skala (VAS) ölçeği, sürekli kaygı ölçeği olan STAI II ölçeği ve Karolinska uyku ölçeği uygulanmıştır.

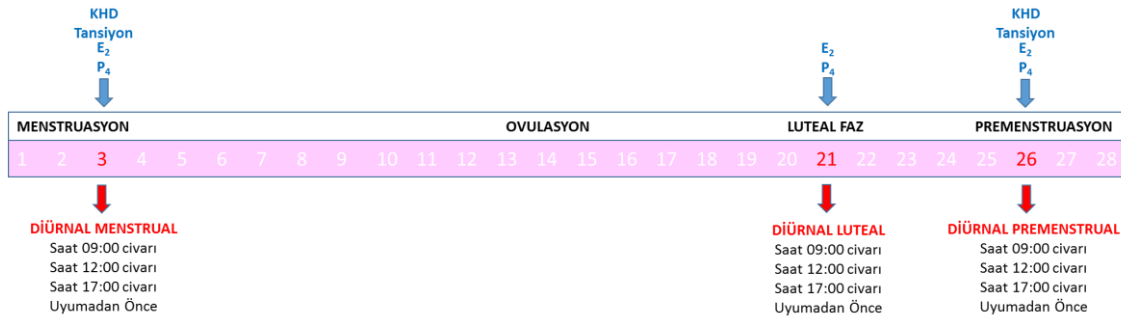


Şekil 3.13. Menstrual döngünün farklı dönemlerinde kortizol uyanma yanıtı, östrojen, progesteron ve kalp hızı değişkenliği ölçüm protokolü (KUY: Kortizol uyanma yanıtı; KHD: Kalp hızı değişkenliği, E₂: Östrojen; P₄: Progesteron).

Deneme 2;

Hipotez: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diüurnal kortizol salınımı da farklıdır.

Bu hipotezi test etmek için yaşları 18-30 arasındaki İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanlarından oluşan gönüllü bayanlardan (n=15) menstrual döngünün menstruasyon döneminde (1-3 günler), luteal fazda (20-21 günler) ve premenstrual dönemde (24-27 günler) birer gün saat 09:00, 12:00, 17:00 ve 22:00 zaman dilimlerinde, kortizolün diüurnal ritminin takip edilmesi amacıyla tükürük örnekleri alınmıştır. Menstruasyon döngüsünün premenstrual ve menstrual döneminde bir gün KHD, kan basıncı, nabız ölçümü yapılmıştır (Şekil 3.14). Günlük premenstrual sendrom ölçeği (DRSP), luteal, premenstrual, menstrual dönemde vizuel analog skala (VAS) ile ağrı değerlendirilmesi, sürekli kaygı ölçeği olan STAI II ölçeği ve Karolinska uyku ölçeği uygulanmıştır.

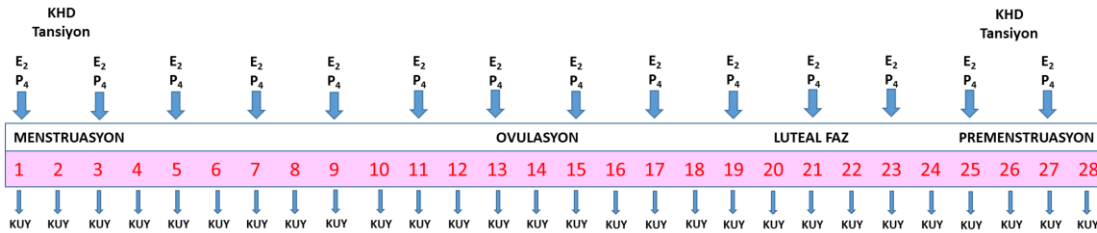


Şekil 3.14. Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diüurnal kortizol salınımı takip protokolü (KUY: Kortizol uyanma yanıtı; KHD: Kalp hızı değişkenliği, E₂: Östrojen; P₄: Progesteron).

Deneme 3;

Hipotez: Menstrual döngü boyunca günlük KUY'daki değişiklikler bireysel özelliklere bağlıdır

Bu hipotezi test etmek amacıyla yaşları 18-30 arasındaki İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi asistanlarından oluşan gönüllü bayanlardan (n=16) menstrual döngü boyunca her gün KUY için tükürük örnekleri alınmıştır. Uygulamalarda bir menstrual döngü boyunca menstrual kanamanın başladığı gün 1. gün kabul edilerek tüm katılımcılardan döngü tamamlanana kadar her gün KUY analizi için tükürük örneği alınmıştır. Bu amaçla bir sonraki menstrual döngü başlayıncaya kadar her gün uyandıktan sonra 0., 15., 30., 60. dakikalarda tükürük örnekleri alınarak bu örneklerden kortizol analizleri yapılmıştır. Ayrıca döngünün 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13., 15., 17., 19., 21., 23., 25., 27. günlerinde alınan 60. dakika tükürük örneklerinden progesteron ve östrojen hormon analizleri yapılmıştır. Bireylerin menstrual döngüsünün premenstrual ve menstrual dönemlerinde bir gün KHD, kan basıncı, nabız ölçümü yapılmıştır (Şekil 3.15). Bireylere günlük premenstrual sendrom ölçeği (DRSP), luteal, premenstrual, menstrual dönemde vizuel analog skala (VAS) ile ağrı değerlendirmesi, genel anksiyete ölçeği olan STAI II ölçeği ve Karolinska uyku ölçeği uygulanmıştır.

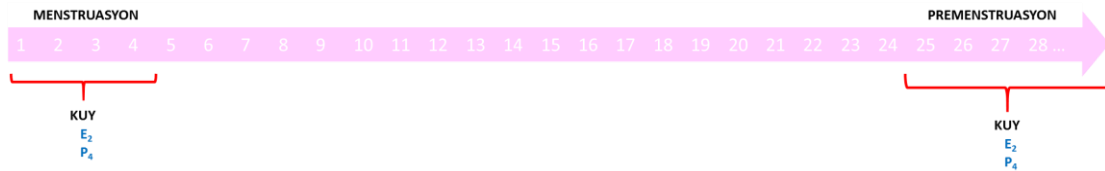


Şekil 3.15. Menstrual döngü süresince günlük kortizol uyanma yanıtı takip protokolü (KUY: Kortizol uyanma yanıtı; KHD: Kalp hızı değişkenliği, E₂: Östrojen; P₄: Progesteron).

Deneme 4;

Hipotez: Premenopozal düzensiz döngülerde KUY değişir

Bu hipotezi test etmek amacıyla menopoz dönemine yaklaşan, düzensiz döngü sürecine girmiş olan premenopozal dönemdeki gönüllü bayanlardan (n=15), menstrual döngünün menstrual ve premenstrual dönemlerinde birer gün, sabah uyandıktan sonra 0., 15., 30., 60. dakikalarda KUY için tükürük örnekleri alınmıştır. Alınan 60. dakika tükürük örneklerinden progesteron ve östrojen hormon analizleri yapılmıştır. Bu dönemdeki bayanlarda döngü düzensiz olduğundan, tahmin edilerek belirlenen premenstrual dönemdeki KUY örnekleri alındıktan sonra bireyler takip edilmiştir. 5 gün içerisinde menstrual döneme geçmeyen bireylerden tekrar premenstrual KUY örnekleri alınmıştır. Böylece dönemler kontrollü bir şekilde belirlenmiştir (Şekil 3.16). Bireylere günlük premenstrual sendrom ölçeği (DRSP), premenstrual, menstrual dönemde vizuel analog skala (VAS) ile ağrı değerlendirilmesi, genel anksiyete ölçeği olan STAI II ölçeği ve Karolinska uyku ölçeği uygulanmıştır.



Şekil 3.16. Premenopozal dönemdeki bayanlarda, menstrual döngünün menstruasyon ve premenstrual dönemlerinde KUY takip protokolü (KHD: Kalp hızı değişkenliği, E₂: Östrojen; P₄: Progesteron).

3.8. İstatistiksel Analiz

Tükürük kortizol ölçümleri için ortalama ve standart sapma değerleri Wolfram ve ark. (2011)'den edinilerek kortizolün tahmini değeri 11.51, % 17 sapma, tip I hata (α), 0,05 ve tip II hata (β) 0,20 olduğunda en az 60 birey gerektiği güç analizi ile hesaplandı. Mevcut tez projesi kapsamında ortaya atılan 1-4 numaralı hipotezleri test etmek üzere 4 ayrı deneme yapılmış ve toplamda 114 katılımcıdan örnekler alınmıştır. Hipotez 5 ve 6'yı test etmek üzere ise tüm veriler beraberce değerlendirilmiştir.

Tüm verilere normal dağılıma analizi yapıldı. Normal dağılım varsayımı sağlayan verilerin tekrarlı ölçümlerinde Paired t testi, normal dağılım varsayımı sağlamayan verilerin analizinde ise Friedman testi kullanılmıştır. Bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri normal dağılan veriler için Pearson, normal dağılmayan veriler için ise Spearman-rho testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Deneme 1: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde KUY'da farklıdır

Bu hipotezin test edilmesi için toplamda 68 birey çalışmaya katılmıştır. Bireylerin menstrual, periovulatuvar, luteal ve premenstrual dönemlerinde bir gün KUY örnekleri alınmıştır. Bu bireylerden menstrual döngüsü düzenli olmayanlardan (19 birey) periovulatuvar dönemde tükürük örnekleri alınmamıştır. Çalışmaya katılan bireylerin döngü düzeni, meslek, ilaç kullanımı, menstrual kanama şiddetine ilişkin bilgileri Tablo 4.1'de detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 4.1. Deneme 1'e katılan bireylerin tanımlayıcı özellikleri.

Katılan Birey Sayısı	%	n
Özellikler	100	68
Döngü Düzeni		
Düzenli	% 72,1	49
Düzensiz	% 27,9	19
Meslek		
Öğrenci	% 76,5	52
Eğitimci	% 13,2	9
Ev Hanımı	% 10,3	7
Oral Kontraseptif Kullanımı		
Kullananlar	% 4,4	3
Kullanmayanlar	% 95,6	65
Sigara Kullanımı		
Kullananlar	% 4,4	3
Kullanmayanlar	% 95,6	65
Anti-depresan Kullanımı		
Kullananlar	% 1,5	1
Kullanmayanlar	% 98,5	67
Ağrı Kesici Kullanımı		
Kullananlar	% 7,4	5
Kullanmayanlar	% 92,6	63
Menstrual Kanama Şiddeti		
Hafif	% 5,9	4
Orta	% 83,8	57
Şiddetli	% 10,3	7

Tablo 4.1'de görüldüğü gibi katılımcıların çoğunluğunu üniversite öğrencilerinin oluşturduğu (% 76.5), OK kullanımı (% 4.4), sigara kullanımı (%4.4), anti-depresan kullanımı (% 1.5) ve ağrı kesici ilaç kullanımının (% 7.4) ise oldukça düşük olduğu görülmektedir. Menstrual kanama şiddeti bakımından ise çoğunluğunun (% 83.8) orta düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin yaş, döngü uzunlukları, menarş yaşı, VKİ, uyku süreleri, uyku bozukluğu, uyku kalitesi ölçeğine göre skorları ve genel anksiyete ölçeği olan STAI II ölçeği skorları Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Deneme 1’e katılan gönüllü bireylerin genel özellikleri.

	Ortalama ± Standart Hata	Standart Sapma	Min.	Maks.
Yaş	22,6 ± 0,50	4,17	18	30
Döngü uzunluğu (gün)	28,7 ± 0,34	2,86	23	35
Menarş yaşı	13,2 ± 0,13	1,07	11	17
Vücut kitle indeksi	21,9 ± 0,39	3,26	16,4	30,4
Uyku süreleri (saat)	7,4 ± 0,1	0,9	4,5	9,0
Uyku bozukluğu skoru (1-5 arası)*	3,2 ± 0,1	0,8	1,3	4,7
Uyku kalitesi skoru (1-5 arası)[†]	3,0 ± 0,1	0,9	1,0	5,0
Sürekli kaygı skoru (STAI II)[#]	48,8 ± 0,7	5,9	38,0	68,0

*1= olumsuz ifadeler; 5= olumlu ifadeler

[†] 1= harika; 5= kötü

[#] Skorlar 20 (en düşük kaygı) ile 80 (en yüksek kaygı) arasındadır.

Katılımcıların yaş aralıklarının 18-30 arasında olduğu, döngü uzunluklarının ise 23-35 gün arasında olduğu belirlenmiştir.

4.1.1. Deneme 1: Kortizol Bulguları

Denemeye katılan bireylerin menstrual, periovuluar, luteal ve premenstrual dönemlerine ait kortizol uyanma yanıtları Tablo 4.3’te sunulmuştur. KUY eğrisinin altında kalan toplam alan (area under curve ground, AUCg) ve eğrinin altındaki net artış alanı (AUC increase, AUCi) Pressuer ve ark. göre hesaplanmıştır.

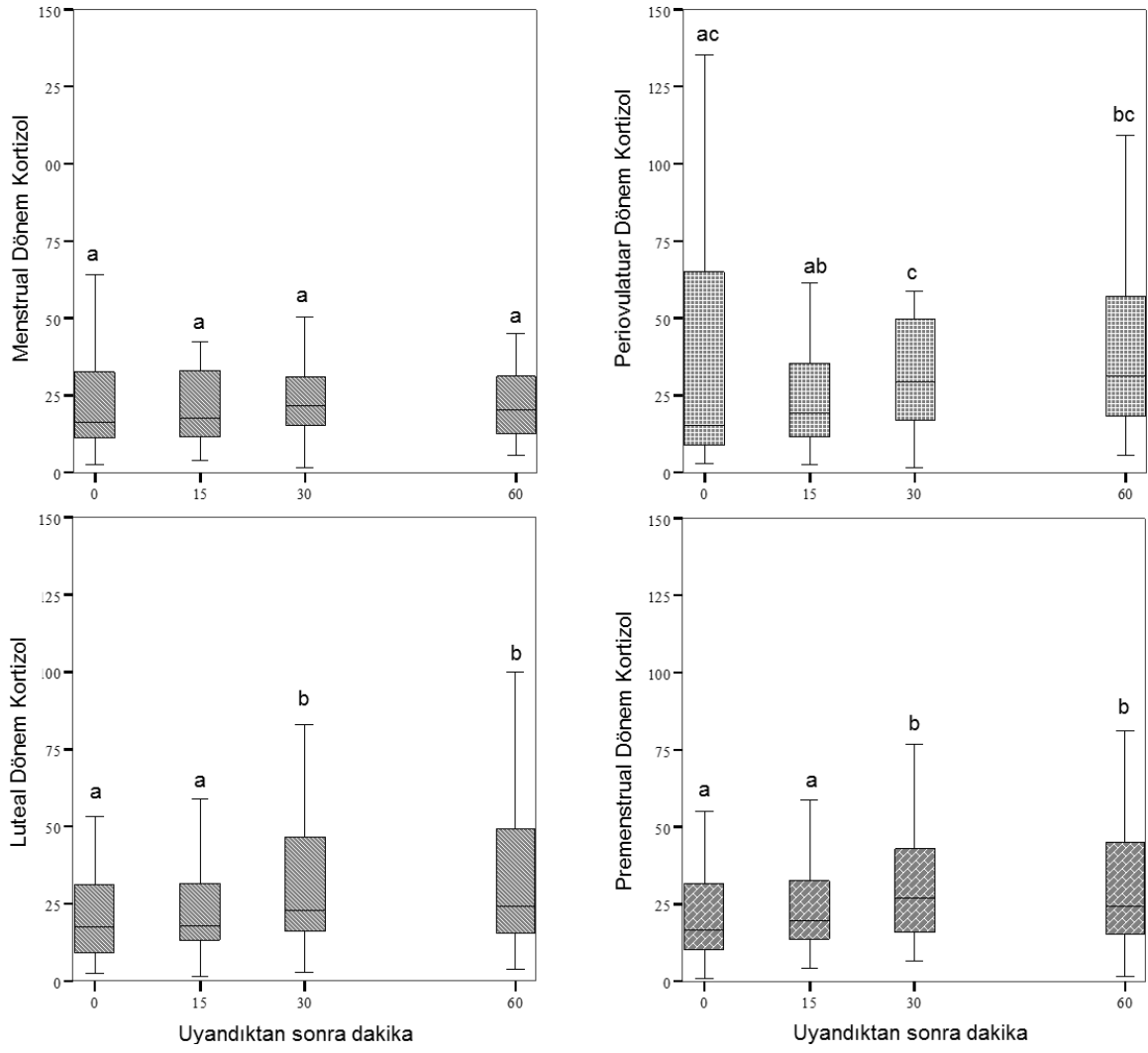
Tablo 4.3. Menstrual döngünün menstrual, perioovulatar, luteal, premenstrual dönemlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (KUY).

		Kortizol (ng/ml)				AUC
		0. dakika	15. dakika	30. dakika	60. dakika	
Menstrual Dönem	Ortanca	15,5^a	17,9^a	22,5^a	21,5^a	1215,0
	Min	2,5	4,0	2,0	5,5	393,8
	Max	2109,9	2044,6	1687,4	3588,5	100960,9
Perioovulatar Dönem	Ortanca	18,0^{ac}	20,0^{ab}	29,5^c	33,5^{bc}	1792,5
	Min	3,0	2,5	2,0	5,5	307,5
	Max	2685,0	5000,0	4225,2	3874,1	248317,6
Luteal Dönem	Ortanca	22,5^a	18,5^a	27,5^b	32,0^b	1702,5
	Min	2,5	2,0	3,0	5,0	191,3
	Max	5232,5	5000,0	4765,9	4192,1	284359,1
Premenstrual Dönem	Ortanca	16,8^a	22,0^a	30,5^{bc}	27,0^c	1563,8
	Min	1,0	4,5	7,0	2,0	345,0
	Max	5000,0	1589,8	2800,5	2935,5	124684,4

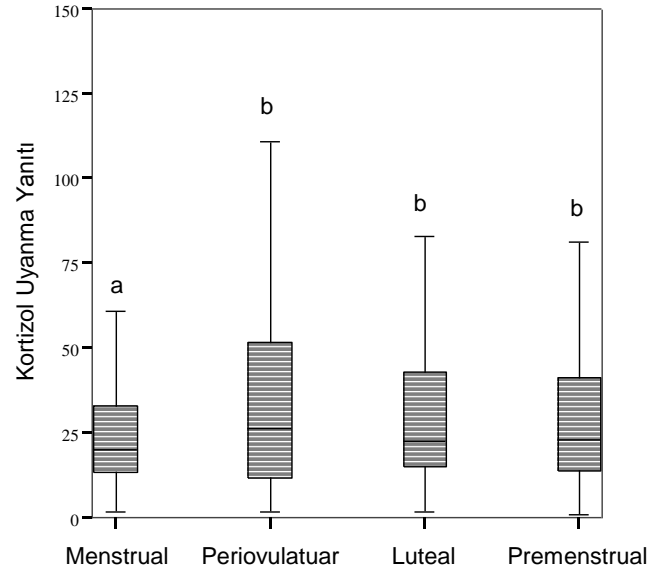
Farklı harf bulunan dakika kortizol düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0.004$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Tablo 4.3'te menstrual döngünün farklı fazlarında alınan KUY numuneleri (0., 15., 30., 60. dakika) arasındaki konsantrasyon farklılıkları harflerle gösterilmiştir. Menstrual, perioovulatar, luteal ve premenstrual dönemlerde oluşan KUY grafikleri Şekil 4.2'de sunulmuştur. Menstrual dönemde KUY belirgin olarak tespit edilememiştir ($p > 0.05$). Perioovulatar dönemde KUY incelendiğinde dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (0 ve 60 arasında $p = 0,008$; 15 ve 30 arasında; $p = 0,00$). Luteal dönemde KUY incelendiğinde dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (0 ve 30 arasında $p = 0,003$; 0 ve 60 arasında $p = 0,004$; 15 ve 30 arasında $p = 0,001$). Premenstrual dönemde KUY incelendiğinde dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (0 ve 30 arasında $p = 0,000$; 0 ve 60 dk arasında $p = 0,10$; 15 ve 30 arasında $p = 0,000$; 15 ve 60 arasında $p = 0,002$).

KUY'un fazlar arasında karşılaştırılması sonucunda menstrual dönemdeki yanıtın diğer dönemlerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Fazların KUY grafikleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Menstrual, periovulatar, luteal ve premenstrual dönemlerde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (KUY). Farklı harf bulunan dakikalar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır ($p < 0.004$).



Şekil 4.2. Menstrual, periovulatar, luteal ve premenstrual dönemlerde kortizol uyanma yanıtı. Farklı harf bulunan fazlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır (menstrual ve periovulatar arasında $p=0,000$; menstrual ve luteal arasında $p=0,046$; menstrual ve premenstrual arasında $p=0,021$).

4.1.2. Deneme 1: Östrojen ve Progesteron Bulguları

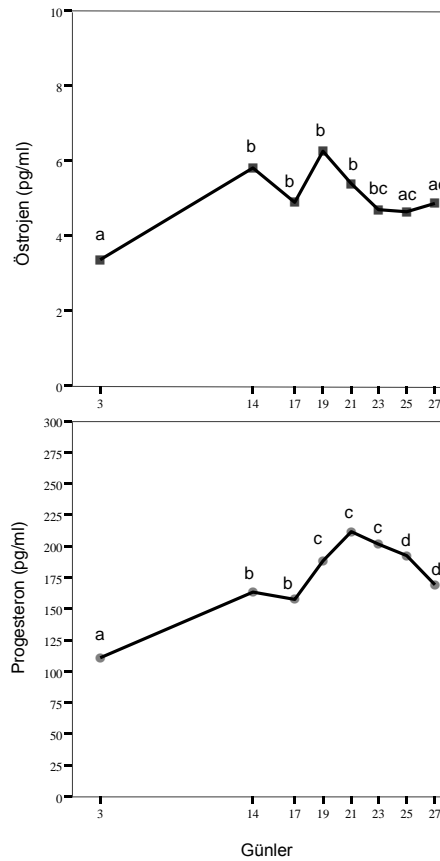
Denemeye katılan bireylerin menstrual döngülerinin 3, 14, 17, 19, 21, 23, 25 ve 27. günlerinde uyandıktan sonra 60. dakikada alınan tükürük örneklerinden ölçülen östrojen ve progesteron düzeylerine ilişkin bulgular Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Deneme 1 östrojen, progesteron tükürük konsantrasyonları.

Günler	Östrojen (pg/ml)			Progesteron (pg/ml)		
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.
3	3,9 ^a	1,9	10,0	130,5 ^a	66,8	322,8
14	5,1 ^b	1,7	16,1	118,6 ^b	66,8	407,7
17	4,8 ^b	2,1	18,7	139,1 ^b	73,3	335,5
19	6,3 ^b	2,4	20,8	192,1 ^c	73,8	831,9
21	5,2 ^b	2,3	16,8	217,7 ^c	73,7	636,6
23	5,3 ^{bc}	2,7	10,5	204,9 ^c	73,3	461,3
25	4,7 ^{ac}	2,8	14,0	191,0 ^d	88,2	758,0
27	5,2 ^{ac}	1,8	10,2	171,1 ^d	75,0	606,8

Farklı harf bulunan günlerde östrojen ve progesteron konsantrasyonları birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan günler arasında en az $p < 0,044$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Bireylerin menstrual döngüleri süresince östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının ortanca değerlerine göre değişimleri Şekil 4.3'te görülmektedir. Buna göre östrojen düzeyinin döngünün 3, 25, 27. günlerinde en düşük düzeylerde olduğu, 14.günde yükselişe geçtiği (3 ve 14 arasında $p= 0,001$) ve 17-21. günlerde yükselişine devam ettiği (3 ve 17, 19, 21 arasında $p= 0,000$), 23.günde düşmeye başladığı (3 ve 23 arasında $p= 0,009$) ve 25, 27.günlerde ise düştüğü görülmektedir. Progesteron düzeylerinin ise döngünün 3. gününde en düşük düzeyde olduğu, 14. günde yükselişe geçtiği ($p=0,044$), 17-27 günlerde en yüksek düzeylerine ulaştığı belirlenmiştir (3 ve 17-27 günler arasında $p= 0,000$).



Şekil 4.3. Menstrual döngünün belirtilen günlerinde tükürük östrojen ve progesteron konsantrasyonları (ortanca). Farklı harf bulunan günler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p< 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

4.1.3. Deneme 1: Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları

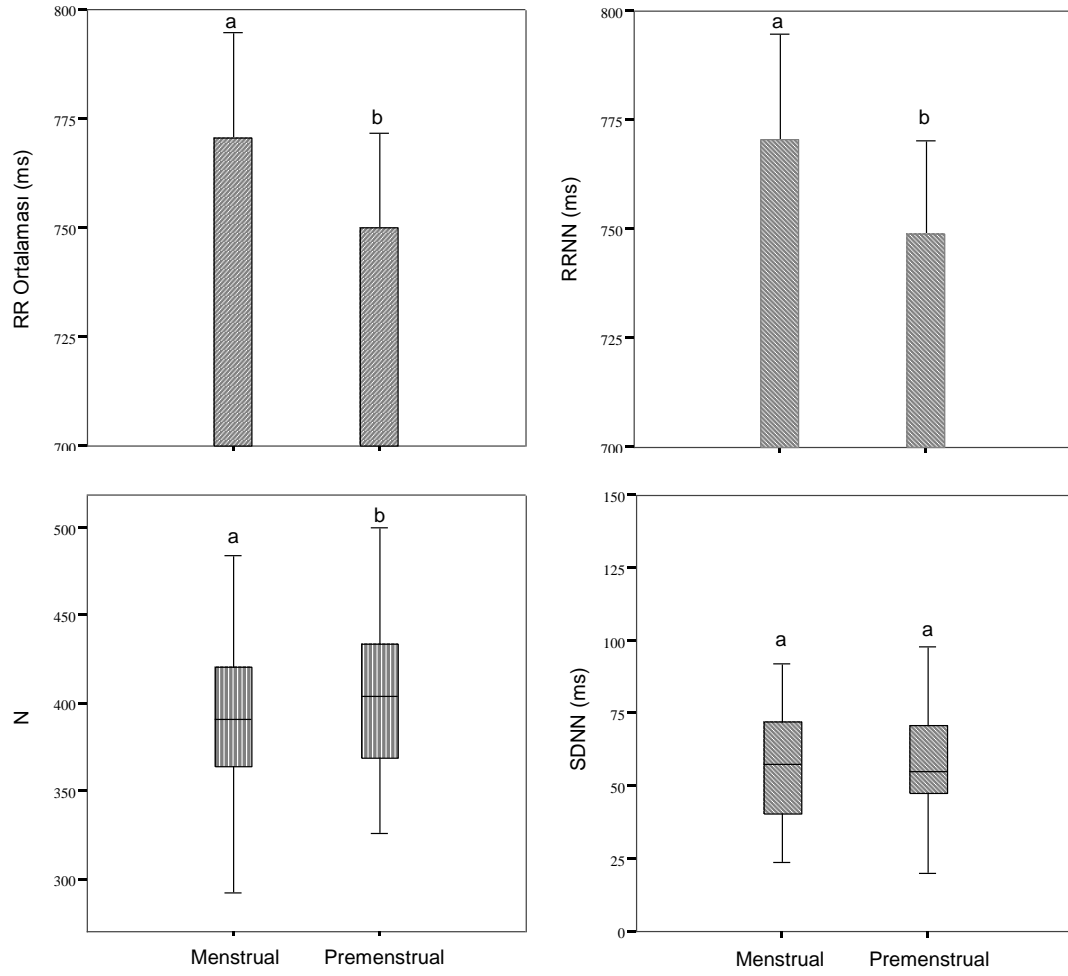
Denemeye katılan bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerinde KUY örneklerinin verdikleri gün yapılan EKG çekimi ile elde edilen HRV parametrelerine ait bulgulara Tablo'4.5'te yer verilmiştir. Aynı gün bireylerin kan basıncı ölçülerek elde edilen sistolik ve diyastolik basınçlarına ait bulgulara Tablo 4.5'te yer verilmiştir.

Tablo 4.5. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman- ve frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri ve kan basıncı bulguları (Deneme 1).

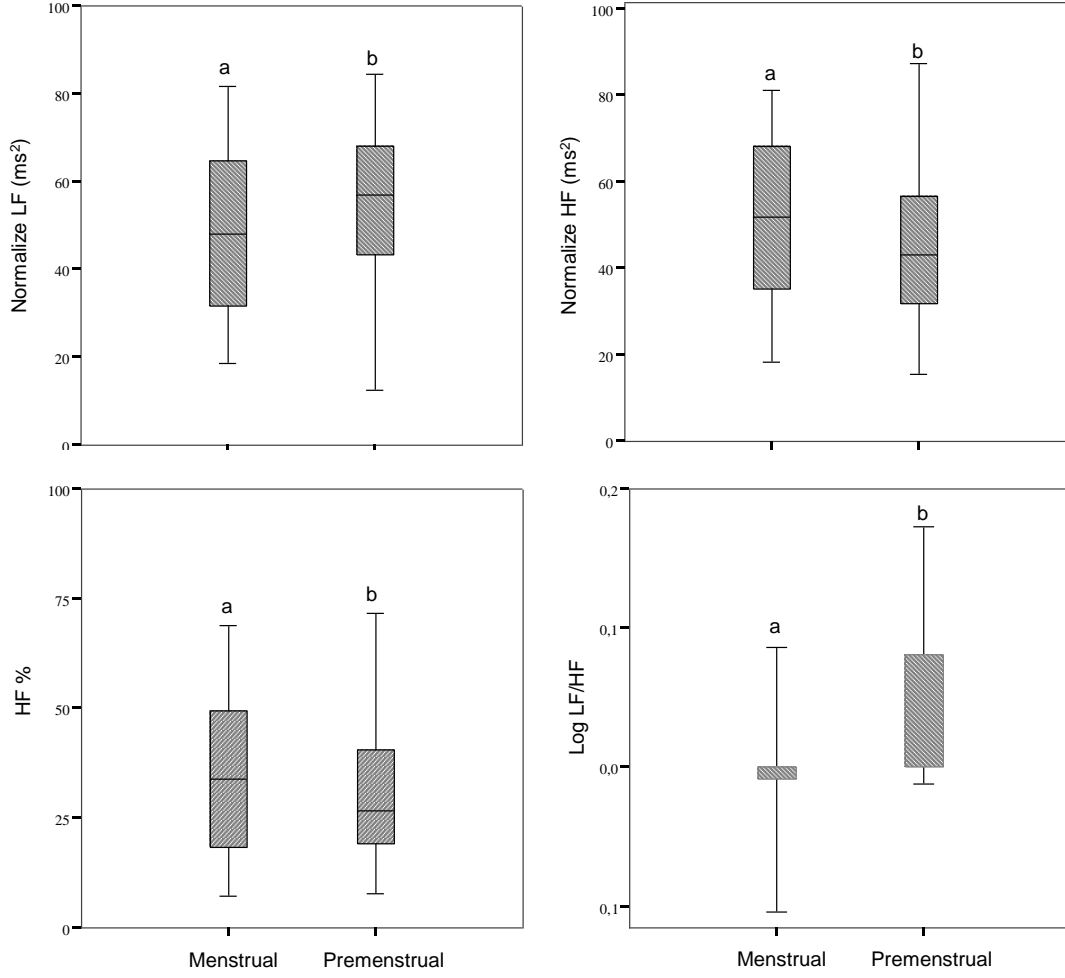
	Menstrual Dönem			Premenstrual Dönem			P değerleri
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Zaman-bağımlı							
RR (min.), ms	676,0	315,0	878,0	672,0	315,0	796,0	> 0,05
RR (maks.), ms	1381,0	730,0	2062,0	1472,0	682,0	1928,0	> 0,05
RR (ort.), ms	823,0	618,0	1022,0	820,0	598,0	915,0	0,035
PNN50, %	39,4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

Kısaltmalar için sayfa 43'e bakınız.

KHD analizi sonucunda menstrual ve premenstrual dönemler arasında N, RR, RRNN zaman bağımlı parametreleri arasında istatistiksel olarak farklılıklar olduğu saptanmıştır. Bu parametrelere ait veriler Şekil 4.4'te sunulmuştur. Fazlar arasında frekans bağımlı parametrelerinden ise LF (normalize), HF (normalize), % HF, log LF/ HF arasında görülen istatistiksel farklılıklar Şekil 4.5'te sunulmuştur.



Şekil 4.4. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.



Şekil 4.5. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

4.1.4. Deneme 1: Menstrual Semptom ve Ağrı Bulguları

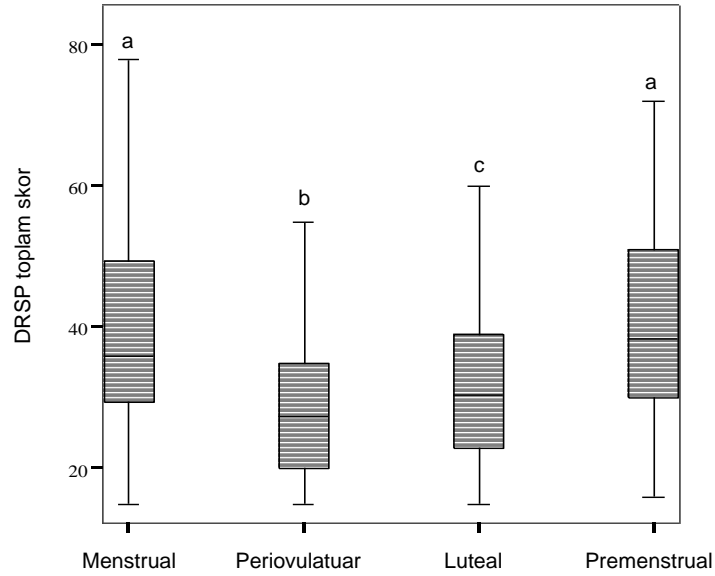
Denemeye katılan bireylerin menstrual, periovuluar, luteal ve premenstrual dönemlerinde KUY örneklerini verdikleri gün DRSP (Daily Record of Severity of Problems, sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi) ölçeğine ait toplam skorları Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Katılımcıların menstrual, periovulatuvar, luteal ve premenstrual dönemlerdeki DRSP puanları (Deneme 1).

DRSP Toplam Skorları*			
	Ortanca	Min.	Maks.
Menstrual Dönem	36,0 ^a	18,0	83,0
Periovulatuvar Dönem	27,5 ^b	15,0	80,0
Luteal Dönem	28,0 ^c	15,0	71,0
Premenstrual Dönem	33,0 ^a	16,0	71,0

*Puanlar en az 14 (düşük problem), en fazla 84 (yüksek problem) arasındadır. Farklı harf bulunan fazlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,047$ düzeyinde anlamlılık vardır.

DRSP puanlarının menstrual ve premenstrual dönemlerde, periovulatuvar ve luteal döneme göre istatistiksel olarak yüksek seviyede olduğu görülmektedir. Fazlara ait DRSP toplam skorları Şekil 4.6'da sunulmuştur. Periovulatuvar dönemin DRSP toplam skorunun diğer dönemlere göre istatistiksel olarak en düşük düzeyde olduğu görülmektedir.



Şekil 4.6. Menstrual, periovulatuvar, luteal ve premenstrual dönemlerde DRSP (sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi) ölçek puanları. Farklı harf bulunan fazlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

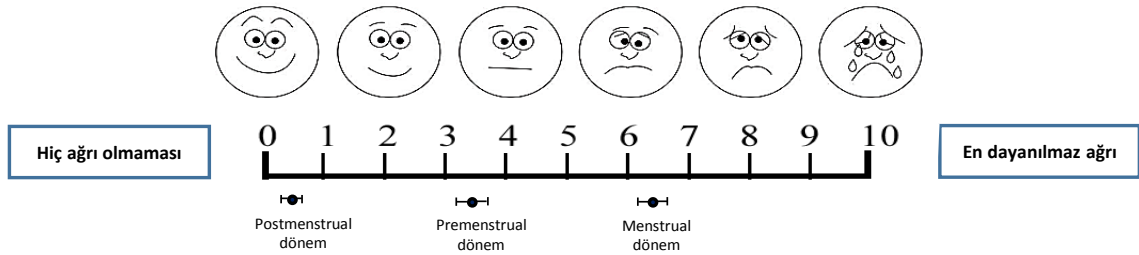
Denemeye katılan bireylerin menstrual, erken luteal ve premenstrual dönemlerinde VAS ağrı skalasına göre elde edilen ağrı bulguları Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Katılımcıların menstrual, erken luteal ve premenstrual dönemlerdeki ağrı skorları (Deneme 1).

Ağrı	Menstrual Dönem	Erken luteal Dönem	Premenstrual Dönem	P değeri
Genel Ağrı; (0-10 arası skala)*	6,4 ^c ± 0,3	0,5 ^a ± 0,1	3,4 ^b ± 0,3	0,000
Lokal Ağrılar (0-5 arası skala)**				
Baş Ağrısı	0,6 ^b ± 0,1	0	0,3 ^a ± 0,1	0,038
Göğüs Ağrısı	0,5 ^b ± 0,1	0	0,8 ^a ± 0,1	0,015
Uterus Ağrısı	2,6 ^b ± 0,2	0	1,1 ^a ± 0,2	0,000
Kasık Ağrısı	1,2 ^b ± 0,2	0	0,4 ^a ± 0,1	0,005
Üst bacak ağrısı	0,9 ^b ± 0,1	0	0,4 ^a ± 0,1	0,011
Omuz ağrısı	0,3 ± 0,1	0	0,5 ± 0,1	0,136
Bel ağrısı	1,7 ^b ± 0,2	0	0,9 ^a ± 0,1	0,013

*Genel ağrı skorları: 0= ağrı yok; 2= çok hafif; 4= hafif; 6= belirgin ağrı; 8= ciddi ağrı; 10= dayanılmaz ağrı
**Bölgesel ağrı skorları: 0= ağrı yok; 1= hafif ağrı; 2= orta ağrı; 3= şiddetli ağrı; 4= çok şiddetli ağrı; 5= dayanılmaz ağrı.

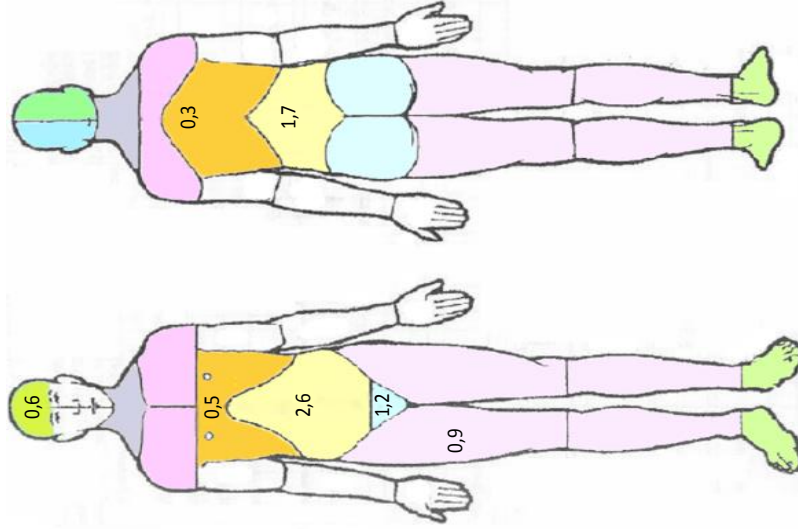
VAS genel ağrı skalasına göre elde edilen sonuçlar Şekil 4.7’de ağrı skalası üzerinde ortalama ve standart hata değerleri gösterilmiştir. Buna göre erken luteal dönemde ortalama ağrı puanı 0,5 iken, premenstrual dönemde 3,4, menstrual dönemde ise 6,4 olarak tespit edilmiştir.



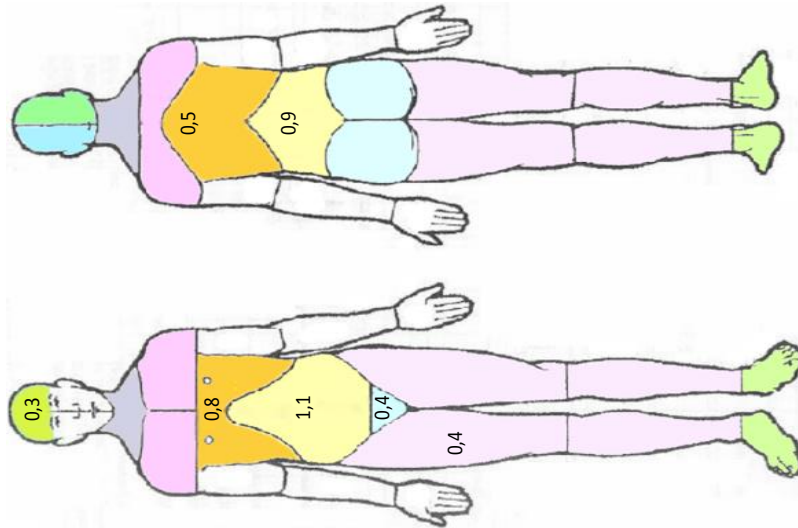
Şekil 4.7. VAS ağrı skalasına göre 1-10 arası puan skorlarının dönemlere göre ortalaması.

Lokal ağrı skorlarından elde edilen bulgular Şekil 4.8’de ağrı bölgeleri üzerine puanları yazılarak gösterilmiştir. Buna göre erken luteal dönemde lokal ağrı düzeylerinin 0 olduğu görülmektedir. Göğüs ağrısının en yüksek premenstrual dönemde (0,8 puan) gözlemlendiği saptanmıştır. Baş, uterus, kasık, üst bacak ve bel bölgesi ağrısının ise en yüksek menstrual dönemde ortaya çıktığı belirlenmiştir.

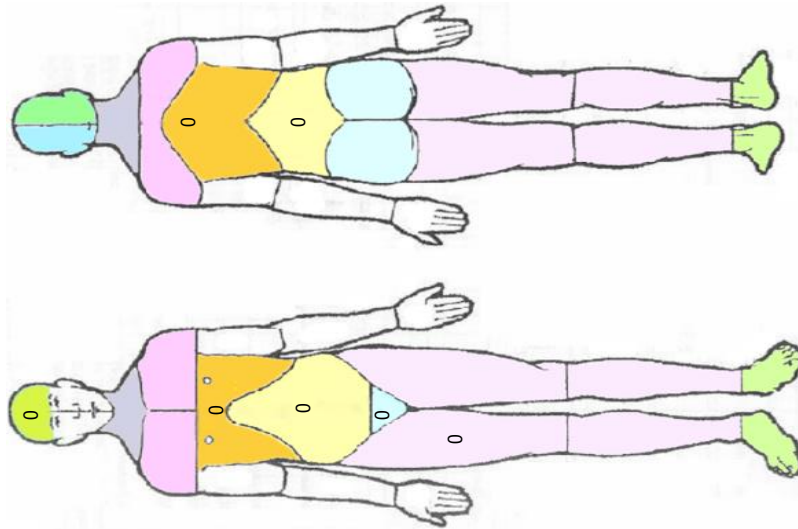
MENSTRUAL DÖNEM



PREMENSTRUAL DÖNEM



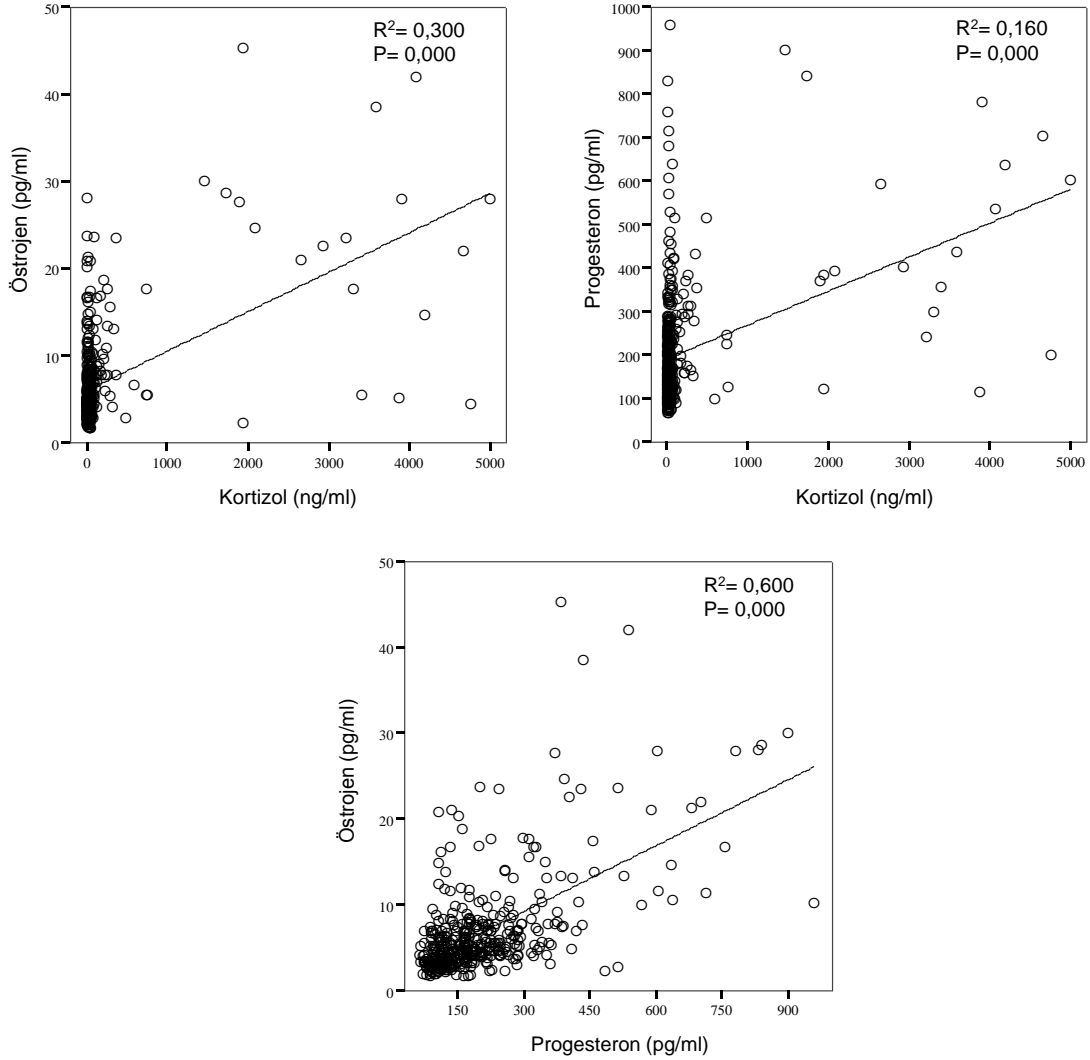
NON-MENSTRUAL DÖNEM



Şekil 4.8. Bölgesel ağrı skorlarının 0 (düşük ağrı) – 5 (yüksek ağrı) arası puanlama ile dönemlere göre ortalaması.

4.1.5. Deneme 1: Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

Denemeye katılan tüm bireylerde yapılan kortizol, östrojen, progesteron konsantrasyonları arasında Spearman korelasyon testi ile korelasyon ilişkileri belirlenmiştir. Buna göre üç hormon arasında da pozitif ilişkiler olduğu saptanmıştır. Bu ilişkilere ait lineer korelasyon grafikleri Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

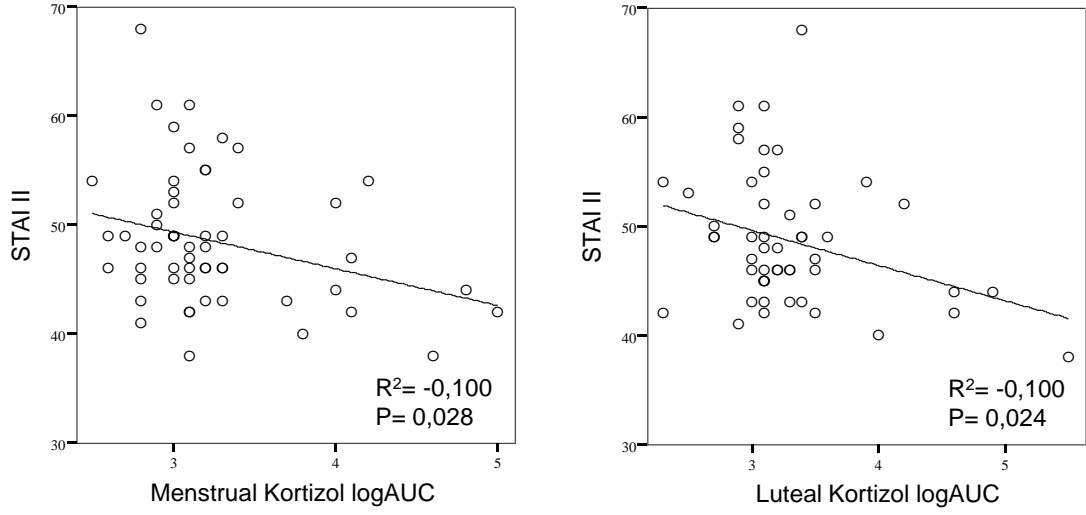


Şekil 4.9. Menstrual döngünün tüm fazlarında uyandıktan sonra 60.dakikada ölçülen östrojen, progesteron ve kortizol düzeyleri arasındaki korelasyonlar.

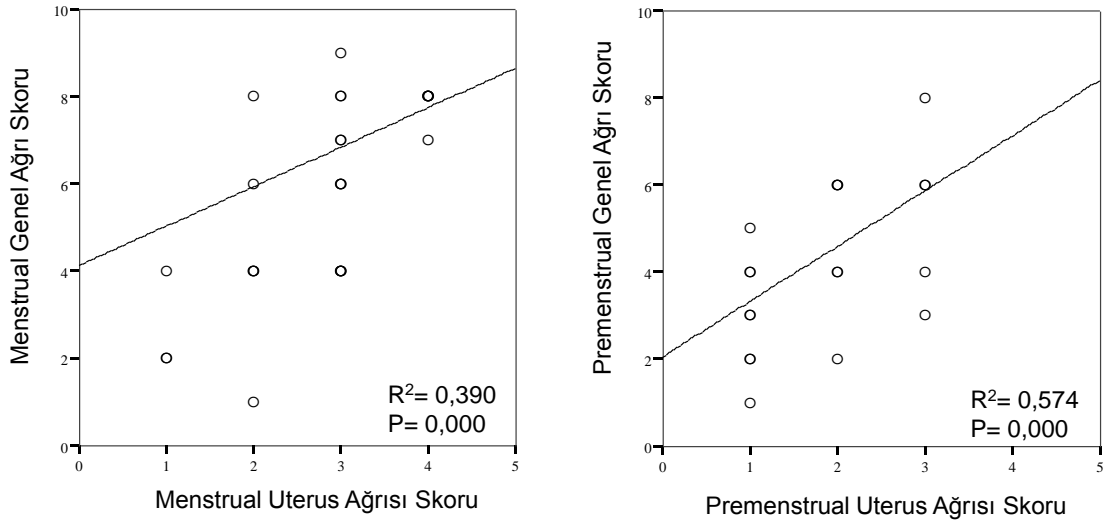
Denemeye katılan bireylerin STAI II ölçeği puanları ile kortizol AUC konsantrasyonları arasındaki ilişkiler analiz edilmiş, buna göre menstrual ve luteal dönemlerdeki kortizol AUC konsantrasyonlarının logaritmik değeri ile STAI II puanları arasında negatif lineer korelasyon belirlenmiştir (Şekil 4.10 A). Denemeye katılan

bireylerin menstrual ve premenstrual genel ağrı skorları ile uterus bölgesi ağrı skorları arasında pozitif ilişkiler saptanmıştır. İlişkiye ait grafik Şekil 4.12 B’de sunulmuştur.

A



B



Şekil 4.10. A) Menstrual ve luteal dönem kortizol logAUC değerleri ile sürekli kaygı skoru (STAI II) arasındaki korelasyonlar. B) Menstrual ve premenstrual dönem genel ağrı skorları ile uterus ağrı skorları arasındaki korelasyonlar (n= 50; noktalar üst üste geldiğinden dolayı gözükmemektedir.)

4.2. Deneme 2: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde dirnel kortizol salınımı

Bu çalışmaya katılan bireylerin (n=15) menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde bir gün dirnel kortizol salınımı için sabah KUY ve oğlen (12:00), akşam (17:00) ve uyumadan önceki (22:00) saatlerde tükürük örneklere alınmıştır. Çalışmaya katılan döngü düzeni, meslek, ilaç kullanımı, menstrual kanama şiddetine ilişkin kişisel zellikleri Tablo 4.8 'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Deneme 2'ye katılan bireylerin tanımlayıcı özellikleri.

Katılan Birey Sayısı	%	n
Özellikler	100	15
Döngü Düzeni		
Düzenli	86,7	13
Düzensiz	13,3	2
Meslek		
Öğrenci	53,3	8
Eğitimci	33,3	5
Ev Hanımı	13,3	2
Oral Kontraseptif Kullanımı		
Kullananlar	0	0
Kullanmayanlar	100	15
Sigara Kullanımı		
Kullananlar	6,7	1
Kullanmayanlar	93,3	14
Anti-depresan Kullanımı		
Kullananlar	0	0
Kullanmayanlar	100	15
Ağrı Kesici Kullanımı		
Kullananlar	20	3
Kullanmayanlar	80	12
Menstrual Kanama Şiddeti		
Hafif	6,7	1
Orta	86,7	13
Şiddetli	6,7	1

Tablo 4.8'de görüldüğü gibi katılımcılardan hiçbirinin oral kontraseptif ve anti-depresan kullanmadığı, 1 kişinin sigara kullandığı, 3 kişinin ise menstrual dönemlerinde ağrı kesici ilaç kullandığı belirlenmiştir. Menstrual kanama şiddeti bakımından ise çoğunluğunun (% 86.7) orta düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin yaş, döngü uzunluğu, menarş yaşı, VKİ, uyku süresi, uyku bozukluğu, uyku kalitesi ölçeğine göre skorları ve durumluluk kaygı ölçeği (STAI II) skorları Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Deneme 2'ye katılan gönüllü bireylerin genel özellikleri.

	Ortalama ± Standart Hata	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Yaş	24,4 ± 1,2	4,6	18,0	31,0
Döngü uzunluğu (gün)	28,6 ± 0,4	1,7	25	31
Menarş yaşı	13,5 ± 0,3	1,4	12	17
Vücut kitle indeksi	22,4 ± 0,8	3,4	17,1	29,3
Uyku süresi (saat)	7,8 ± 0,2	0,8	6,5	9,0
Uyku bozukluğu skoru (1-5 arası)*	3,7 ± 0,2	0,7	2,8	4,6
Uyku kalitesi skoru (1-5 arası) [†]	2,5 ± 0,3	1,0	1,0	5,0
Sürekli kaygı skoru [#]	44,6 ± 1,3	5,3	37,0	57,0

* Karolinska ölçeğine göre; 1= olumsuz ifadeler; 5= olumlu ifadeler

[†] Karolinska ölçeğine göre; 1= harika; 5= kötü

[#] Skorlar 20 (en düşük kaygı) ile 80 (en yüksek kaygı) arasındadır.

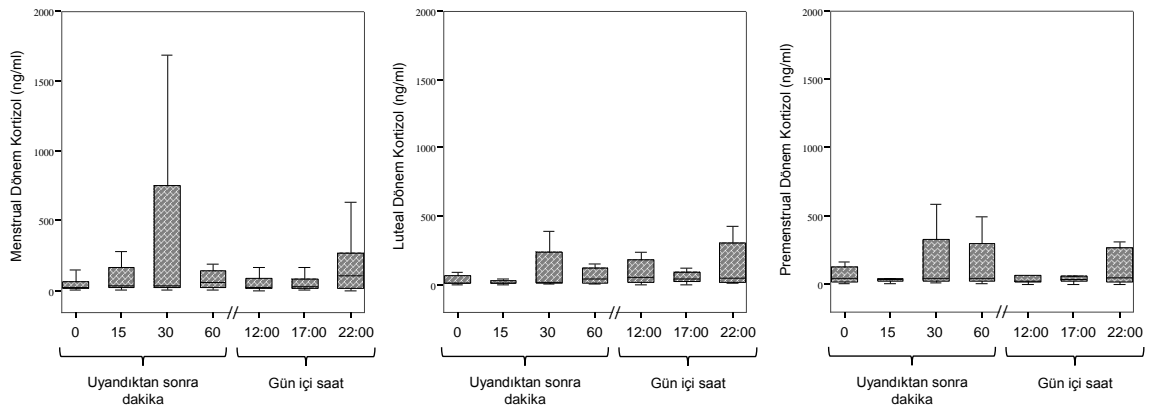
4.2.1. Deneme 2: Kortizol Bulguları

Denemeye katılan bireylerden döngülerinin menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde birer gün (döngünün 2., 21. ve 26. günleri) ve günün farklı saatlerinde alınan tükürük örneklerinde (uyandıktan sonraki 0., 15., 30. ve 60. dakikalar ile gün içinde saat 12:00, 17:00, 22:00'da) kortizol düzeyleri ölçülmüş ve Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtı (KUY) ve diüurnal kortizol düzeyleri.

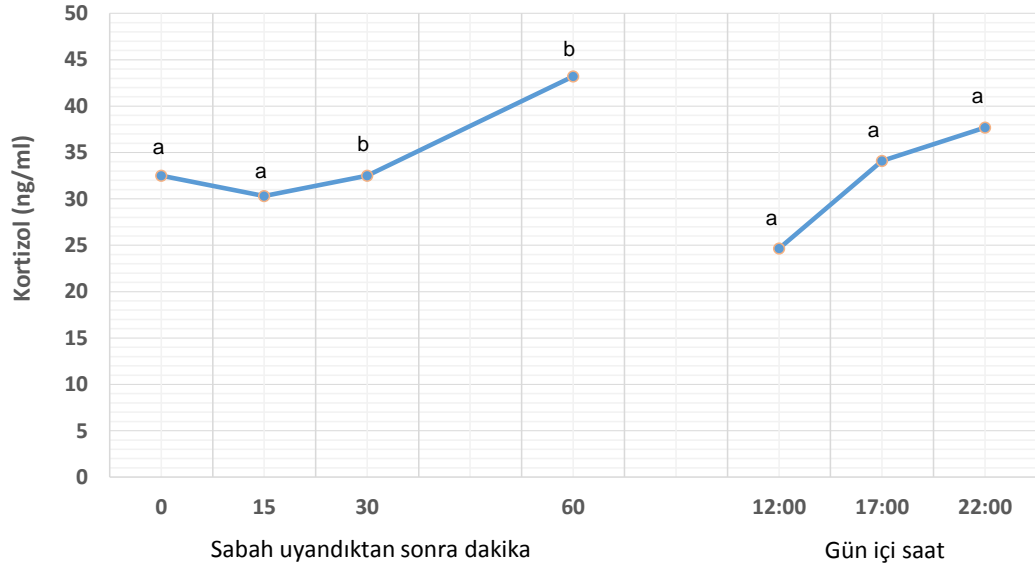
		Kortizol Uyanma Yanıtı (ng/ml)				Diüurnal Kortizol (ng/ml)		
		0. dakika	15. dakika	30. dakika	60. dakika	12:00	17:00	22:00
Menstrual Dönem	Ortanca	44,3	81,1	55,1	132,0	42,6	70,5	131,8
	Min	3,8	8,4	17,7	22,3	12,8	4,9	5,9
	Max	2371,2	2353,1	2129,3	2082,4	1250,0	2545,0	3888,5
Luteal Dönem	Ortanca	53,6	17,7	34,7	88,8	139,2	71,0	62,1
	Min	4,3	10,8	13,0	12,0	12,9	5,6	16,2
	Max	1460,9	4366,5	4691,4	1212,5	838,9	1066,2	3946,9
Premenstrual Dönem	Ortanca	41,6	34,5	47,6	39,0	22,8	53,7	47,0
	Min	9,8	6,3	10,8	6,1	19,5	13,9	6,7
	Max	3648,6	698,7	1199,7	5000,0	4396,1	3600,0	5000,0

Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerde gün içinde kortizol salınımındaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Dönemlere ait kortizol salınım grafikleri Şekil 4.11’te sunulmuştur.



Şekil 4.11. Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerde KUY ve diüurnal ritim.

Her üç fazdaki diüurnal salınım birlikte değerlendirildiğinde KUY 30. ve 60. dakikalarda en yüksek düzeyine ulaştığı, gün içerisinde ise en düşük düzeylerde devam ettiği görülmektedir (Şekil 4.12).

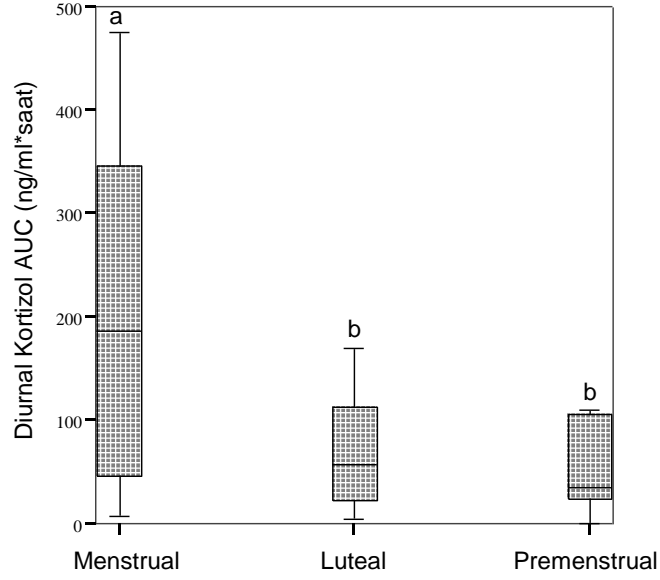


Şekil 4.12. Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerin diürnal kortizol salınımı ortancası. Farklı harf bulunan zamanlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

Diürnal kortizol AUC değeri bakımından menstrual dönemde diğer dönemlerden istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir. Elde edilen verilere Tablo 4.11’de yer verilmiştir. Fazların diürnal kortizol AUC grafikleri Şekil 4.13’te sunulmuştur. Grafikte farklı harf bulunan dönemler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

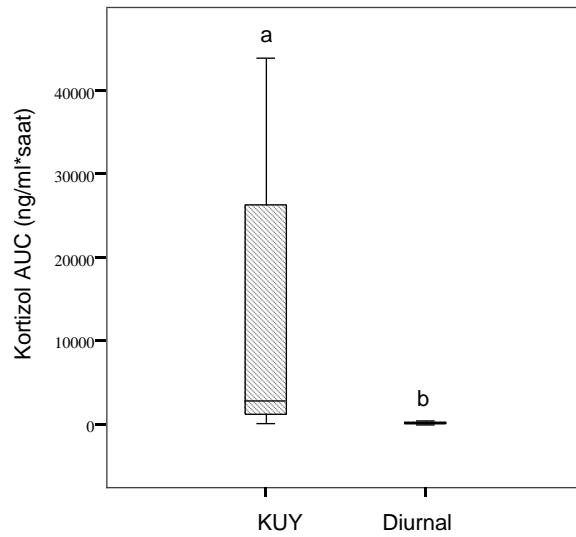
Tablo 4.11. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen KUY- ve diürnal kortizol-AUC değerleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

Kortizol Diürnal AUC				
	Menstrual Dönem	Luteal Dönem	Premenstrual Dönem	P değeri
Ortanca	277,5 ^a	109,1 ^b	78,5 ^b	< 0,02
Min.	15,4	13,7	23,6	
Maks.	4123,8	1194,7	3333,8	



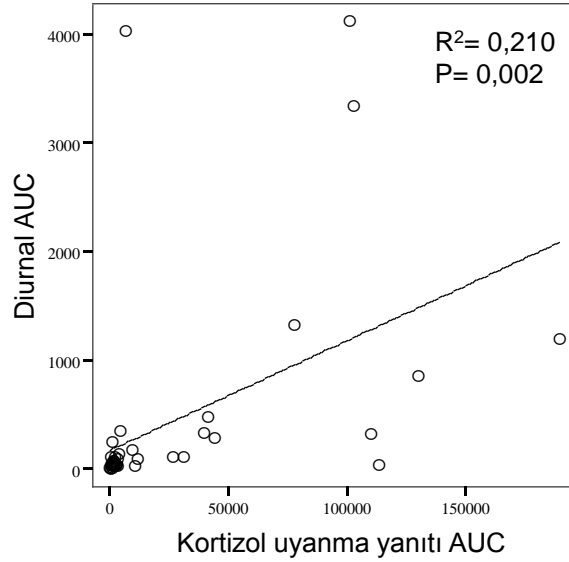
Şekil 4.13. Menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerde diüurnal kortizol AUC grafikleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

Menstrual döngünün üç fazındaki KUY ve diüurnal AUC düzeyleri karşılaştırıldığında, KUY-AUC düzeyinin diüurnal AUC düzeyinden anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.14). Dolayısıyla döngülerin tek tek ele alındığı durumda KUY ve diüurnal kortizol yanıtları arasında fark görülmemesinin nedeni, bireyler arası varyasyonun yüksekliği olabilir.



Şekil 4.14. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen KUY- ve diüurnal kortizol-AUC değerleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır

Menstrual döngünün üç fazında elde edilen KUY ve diürnal AUC değerleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.15). Buna göre sabah kortizol yanıtı yüksek olan bireylerin gün içerisinde de kortizol düzeyi yüksek seyretmiştir. Bu durum da kortizol salımının birey içi stabilitesinin olduğunu ve kortizol salımının bireysel özelliklere bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.



Şekil 4.15. Menstrual döngünün menstrual, luteal ve premenstrual dönemlerinde ölçülen KUY ve diürnal kortizol-AUC değerleri arasındaki korelasyon.

4.3. Deneme 3: Menstrual döngü boyunca günlük KUY'daki değişiklikler bireysel özelliklere bağlıdır.

Bu hipotezi test etmek amacıyla çalışmaya 16 birey katılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden menstrual döngüleri boyunca her gün KUY için tükürük örnekleri alınmıştır. Bireylerin menstrual döngü düzenleri, meslek, ilaç kullanım durumu ve menstrual kanama şiddeti durumlarına ilişkin bulgulara Tablo 4.12'de detaylı bir şekilde yer verilmiştir.

Tablo 4.12. Menstrual döngülerinin tüm günlerinde kortizol uyanma yanıtı bakımından takip edilen bayanların tanımlayıcı özellikleri (Deneme 3).

Katılan Birey Sayısı	%	n
Özellikler	100	16
Döngü Düzeni		
Düzenli	81,3	13
Düzensiz	18,8	3
Meslek		
Öğrenci	56,3	9
Eğitimci	31,3	5
Ev Hanımı	12,5	2
Oral Kontraseptif Kullanımı		
Kullananlar	0	0
Kullanmayanlar	100	16
Sigara Kullanımı		
Kullananlar	6,3	1
Kullanmayanlar	93,8	15
Anti-depresan Kullanımı		
Kullananlar	0	0
Kullanmayanlar	100	16
Ağrı Kesici Kullanımı		
Kullananlar	18,3	3
Kullanmayanlar	81,3	13
Menstrual Kanama Şiddeti		
Hafif	6,3	1
Orta	87,5	14
Şiddetli	6,3	4

Tablo 4.12’de görüldüğü gibi katılımcılardan oral kontraseptif ve anti-depresan kullanımının hiç olmadığı, sigara kullanan kişi sayısının 1, ağrı kesici ilaç kullanan kişi sayısının ise 3 olduğu belirlenmiştir. Menstrual kanama şiddeti bakımından çoğunluğunun (% 87.5) orta düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin yaş, döngü uzunlukları, menarş yaşı, VKİ, uyku süreleri, uyku bozukluğu, uyku kalitesi ölçeğine göre skorları ve sürekli kaygı ölçeği olan STAI II skorları Tablo 4.13’te sunulmuştur.

Tablo 4.13. Menstrual döngülerinin tüm günlerinde kortizol uyanma yanıtı bakımından takip edilen bayanların genel özellikleri (Deneme 3).

Özellikler	Ortalama ± Standart Hata	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Yaş	24,0 ± 1,2	4,8	17,0	31,0
Döngü uzunluğu (gün)	29,0 ± 0,5	2,3	25,0	35,0
Menarş yaşı	13,5 ± 0,3	1,3	12,0	17,0
Vücut kitle indeksi	22,2 ± 0,8	3,3	17,5	29,3
Uyku süreleri (saat)	7,8 ± 0,2	0,7	6,5	9,0
Uyku bozukluğu skoru (1-5 arası)*	3,8 ± 0,2	0,6	2,8	4,6
Uyku kalitesi skoru (1-5 arası)†	2,5 ± 0,3	1,0	1,0	5,0
Sürekli kaygı skoru (STAI II)#	44,8 ± 1,3	5,2	37,0	57,0

*Karolinska ölçeğine göre; 1= olumsuz ifadeler; 5= olumlu ifadeler

† Karolinska ölçeğine göre; 1= harika; 5= kötü

Skorlar 20 (en düşük kaygı) ile 80 (en yüksek kaygı) arasındadır.

4.3.1. Deneme 3: Kortizol Bulguları

Menstrual döngünün tüm günlerinde KUY ölçümü amacıyla 0., 15., 30., 60. dakikalarda alınan tükürük örneklerinde kortizol konsantrasyonları ve her gün için hesaplanan “KUY eğrisinin altında kalan alan (AUC)” değerleri Tablo 4.14’te sunulmuştur.

Tablo 4.14. Menstrual döngünün tüm günlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (ng/ml) ve AUC (ng/ml*saat) değerleri.

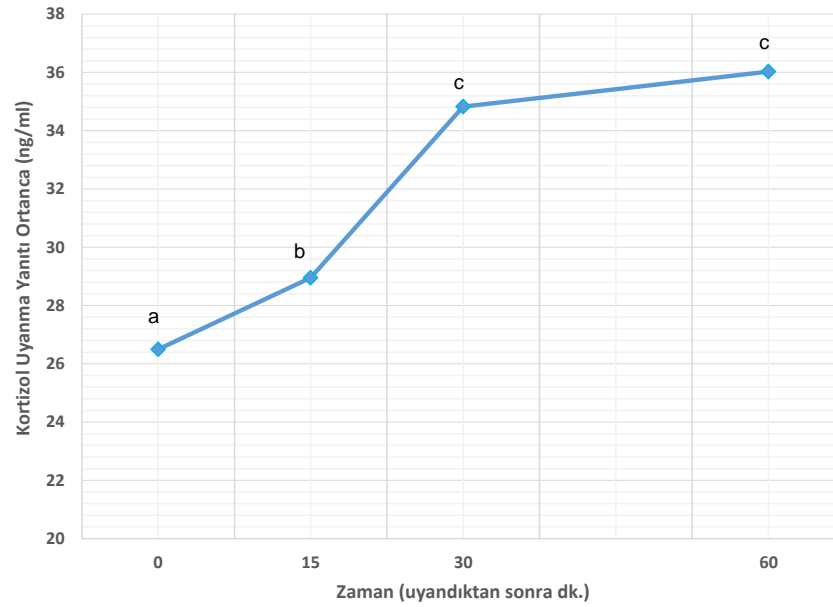
Günler	0.dakika Ortanca (Min - Max)	15.dakika Ortanca (Min - Max)	30.dakika Ortanca (Min - Max)	60.dakika Ortanca (Min - Max)	AUC Ortanca (Min - Max)
1	7,3 (1,0 - 1495,3)	15,3 (1,2 - 113,1)	27,5 (1,8 - 174,7)	30,3 (2,5 - 113,3)	1685,2 (50,8 - 18201,9)
2	13,5 (6,7 - 863,0)	14,7 (9,5 - 693,1)	22,8 (2,0 - 826,1)	15,0 (6,5 - 26,6)	1133,6 (393,8 - 35596)
3	20,6 (1,0 - 850,0)	29,3 (4,5 - 249,6)	18,6 (4,2 - 1407,4)	68,7 (3,5 - 145,8)	2116,2 (181,4 - 43974)
4	19,3 (2,1 - 2109,9)	23,6 (7,5 - 545,9)	32,1 (9,0 - 705,2)	26,7 (13,7 - 124,0)	2565,4 (520,9 - 40430)
5	16,4 (2,5 - 2914,0)	23,8 (2,8 - 481,5)	27,3 (4,0 - 1006,9)	30,2 (10,0 - 443,2)	1722,2 (300,0 - 58381,4)
6	21,0 (0,2 - 3085,2)	30,8 (1,3 - 326,9)	28,6 (1,7 - 865,3)	45,3 (2,0 - 382,8)	2086,4 (90,0 - 53253,3)
7	14,9 (3,8 - 813,1)	17,0 (7,6 - 940,8)	23,0 (10,4 - 1317,9)	41,7 (14,7 - 114,2)	2277,8 (388,2 - 50783)
8	16,9 (4,5 - 1910,9)	22,0 (6,7 - 423,4)	24,9 (8,1 - 550,5)	27,7 (9,0 - 103,1)	1453,6 (291,4 - 34616)
9	18,7 (12,2 - 912,2)	32,9 (10,6 - 275,4)	32,9 (16,6 - 465,8)	26,0 (12,0 - 39,9)	1702,8 (941,6 - 21925)
10	22,3 (4,6 - 406,2)	31,9 (10,0 - 377,3)	25,9 (8,9 - 404,7)	31,8 (13,6 - 640,0)	1841,6 (521,4 - 27412)
11	19,5 (9,6 - 2159,4)	18,4 (9,3 - 651,1)	26,4 (10,7 - 1156,9)	25,0 (12,0 - 323,9)	1576,2 (459,5 - 56851)
12	20,1 (6,9 - 1510,8)	23,1 (12,4 - 705,7)	26,3 (14,1 - 1583,2)	43,2 (12,4 - 131,5)	1807,2 (554,7 - 59510)
13	17,2 (4,5 - 718,2)	27,6 (4,5 - 177,4)	33,6 (4,1 - 382,2)	30,2 (23,4 - 55,0)	1486,9 (933,6 - 17419)
14	21,5 (4,4 - 2683,0)	24,7 (10,0 - 132,5)	19,7 (12,7 - 422,5)	46,9 (14,4 - 129,3)	1767,4 (441,5 - 33555)
15	15,8 (6,9 - 2587,4)	28,7 (10,2 - 463,5)	29,2 (7,0 - 504,6)	58,3 (25,8 - 262,4)	1992,7 (829,1 - 41646)
16	13,4 (5,2 - 5000,0)	12,5 (5,8 - 430,6)	16,9 (12,6 - 382,5)	22,9 (13,7 - 108,8)	1539,3 (538,5 - 52868)
17	24,3 (6,2 - 5000,0)	23,2 (9,1 - 169,7)	32,4 (19,0 - 1029,9)	28,7 (14,5 - 137,3)	1611,9 (872,7 - 65156)
18	13,3 (9,8 - 336,9)	16,8 (12,3 - 202,6)	29,3 (17,0 - 249,2)	19,0 (12,4 - 62,6)	1476,1 (667,5 - 11613)
19	12,3 (4,3 - 2071,2)	18,0 (13,8 - 1023,2)	20,8 (13,5 - 338,6)	40,7 (11,0 - 49,5)	1426,6 (616,5 - 39199)
20	13,5 (4,8 - 1186,4)	20,8 (9,3 - 434,3)	24,0 (9,2 - 1319,1)	20,0 (9,0 - 28,1)	1375,0 (397,0 - 45339)
21	24,8 (7,6 - 1460,9)	19,7 (16,7 - 38,6)	28,5 (12,4 - 393,8)	34,4 (8,0 - 417,1)	1852,1 (667,5 - 26377)
22	13,1 (9,8 - 2071,2)	37,0 (13,5 - 58,7)	28,1 (26,6 - 230,8)	17,9 (10,0 - 39,8)	1583,9 (1130,3 - 21748)
23	16,3 (10,6 - 855,5)	18,1 (11,5 - 148,0)	36,1 (10,3 - 794,8)	32,4 (9,0 - 157,8)	2009,4 (513,8 - 27058)
24	17,3 (2,5 - 1892,1)	19,3 (7,5 - 161,7)	39,6 (14,5 - 708,4)	32,4 (16,4 - 183,7)	2046,8 (906,5 - 32799)
25	18,9 (4,0 - 3772,1)	11,0 (5,3 - 1171,1)	13,3 (4,2 - 1290,2)	13,3 (3,0 - 201,0)	1715,3 (202,8 - 75005)
26	14,6 (4,5 - 1438,3)	10,4 (7,9 - 34,7)	18,9 (9,8 - 53,9)	46,1 (8,8 - 372,6)	3063,9 (376,5 - 12043)
27	12,2 (3,2 - 2594,6)	17,4 (2,7 - 2576,2)	19,6 (3,7 - 3402,3)	16,1 (4,8 - 63,1)	1533,6 (143,8 - 134729)
28	27,0 (10,5 - 4681,6)	17,8 (8,1 - 1961,0)	22,1 (10,5 - 2009,4)	22,0 (10,0 - 26,8)	1174,4 (473,8 - 109761)

Menstrual döngünün tüm günlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları ortanca değerleri ve kortizol değerlerinin dakikalar arasındaki farklılıkları Şekil 4.16'da sunulmuştur.

Tablo 4.15. Menstrual döngünün tüm günlerinde denemeye katılan tüm bireylerin sabah KUY dakikaları arasındaki farklılıklar.

	Ortanca (Min- Maks.)	Dakikalar arası p değerleri #		
		0. dakika	15. dakika	30. dakika
0. dakika	26,5 (0,2- 5232,1)			
15. dakika	28,9 (1,1- 5049,6)	0,032		
30. dakika	34,8 (1,7- 5154,4)	0,000	0,000	
60. dakika	36,0 (1,4- 5000,3)	0,000	0,002	0,193

Verilerin ikili karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır.



Şekil 4.16. Menstrual döngünün tüm günlerinde (448 gün) ölçülen KUY (ortanca).

Şekil 4.16'da görüldüğü gibi sabah kortizol salınımının uyandıktan sonra 15. dakikada yükseldiği, 30 ve 60. dakikada ise en yüksek düzeyine ulaştığı görülmektedir.

Menstrual döngünün günleri arasında ve bireyler arasında KUY bakımından farklı olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda KUY salınımının hem bireyler arasında hem de bireyin günleri arasında farklılıklar olduğu belirlenmiştir (Tablo

4.16). Günleri arasındaki benzerlik ve farklılıklar Şekil 4.17’de renksel olarak özetlenmiştir. Ayrıca döngü günlerinin box-plot grafiği Şekil 4.18’de gösterilmiştir.

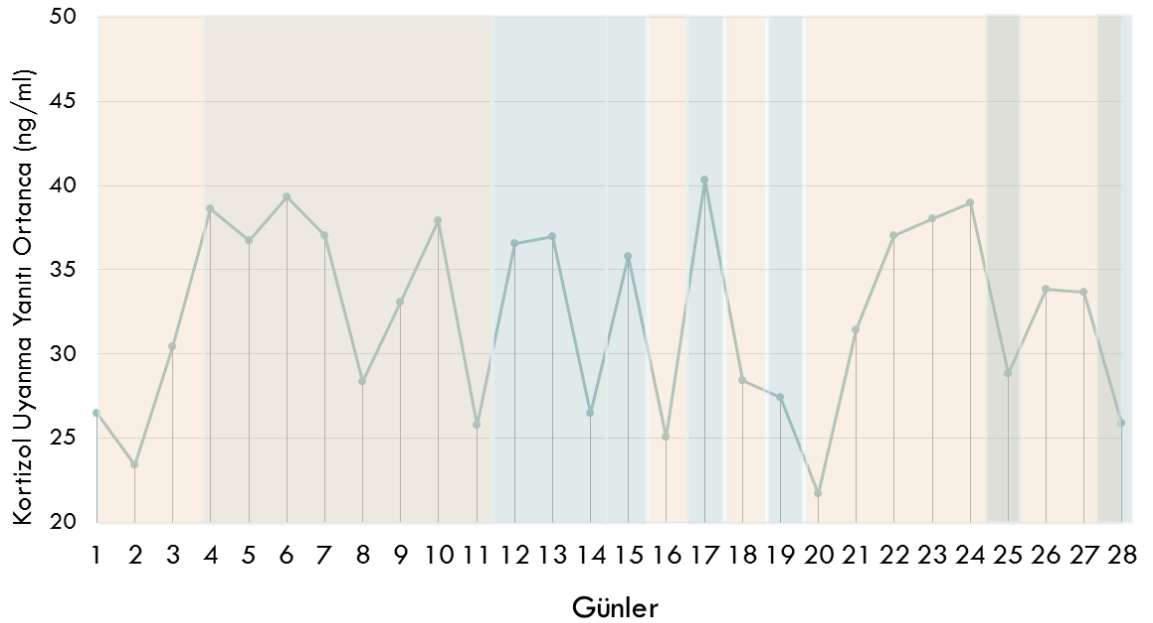
Tablo 4.16. Menstrual döngünün tüm günlerinde denemeye katılan tüm bayanların bireyler arası ve aynı bireyin günleri arasındaki KUY farklılıkları [†].

	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
Bireyler arası KUY varyasyonu	32,6	0,20	5235,5	0,000
Bireylerin günleri arasındaki KUY varyasyonu #	32,6	0,20	5235,5	0,000

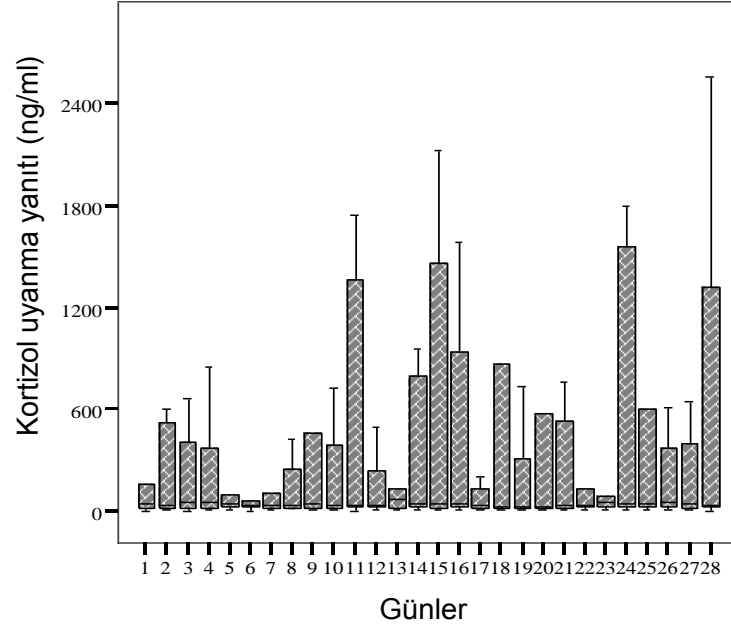
Verilerin ikili karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır.

[†] Her bireyin günlük KUY değişimleri Şekil 4.25 – 4.40 arasında detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Tüm bireylerin menstrual döngünün günleri arasındaki farklılıkları Şekil 4.17’de sunulmuştur.



Şekil 4.17. Menstrual döngü boyunca tüm bireylerin günlük kortizol uyanma yanıtı değişimi ortanca grafiği. Aynı renkler birbiriyle benzer, farklı renkler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Nötr renkler ise her iki renk ile de benzer ya da farklıdır.



Şekil 4.18. Menstrual döngü boyunca günlük kortizol uyanma yanıtı değişimi grafiği. Menstrual döngü boyunca örnek veren bireylerin kortizol uyanma yanıtının günlere göre değişimi.

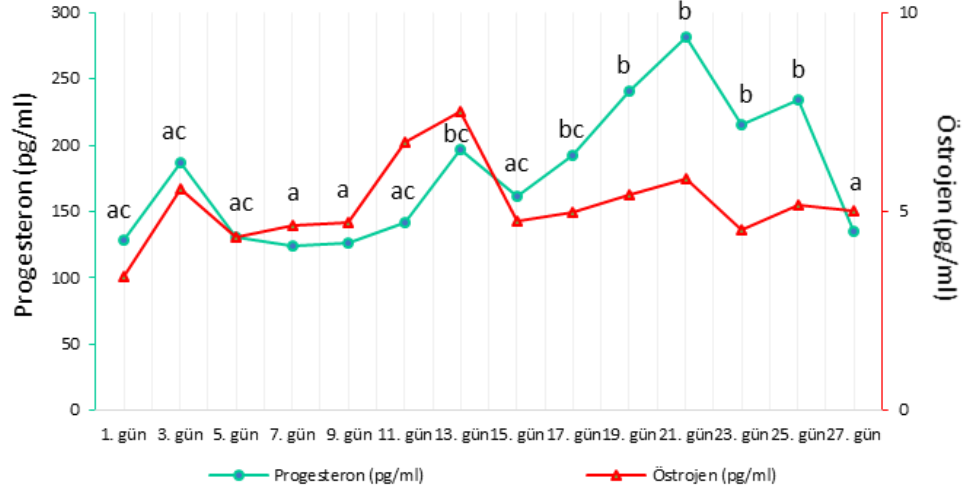
4.3.2. Deneme 3: Östrojen ve Progesteron Bulguları

Menstrual döngü boyunca, birer gün ara ile sabah uandıktan sonra alınan 60. dakika tükürük örneklerinin östrojen ve progesteron düzeyleri Tablo 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.17. Menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülen östrojen (pg/ml) ve progesteron (pg/ml) konsantrasyonları.

Günler	Östrojen (pg/ml)			Progesteron (pg/ml)		
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.
1	3,37	2,4	23,1	128,5	63,3	421,7
3	5,55	2,9	24,5	186,7	66,7	568,9
5	4,34	1,8	17,4	130,3	100,1	480,1
7	4,65	3,2	23,0	124,2	90,4	448,2
9	4,71	0,9	19,7	126,1	73,6	823,4
11	6,75	0,9	22,2	142,1	78,5	433,1
13	7,52	2,2	23,5	197,0	102,4	444,6
15	4,75	2,0	20,9	161,2	84,2	538,9
17	4,99	2,5	27,8	192,0	111,2	782,2
19	5,43	2,3	28,0	240,9	73,6	831,9
21	5,83	1,7	28,6	281,5	88,0	841,8
23	4,53	1,6	30,0	215,3	71,9	900,0
25	5,15	2,8	27,8	233,9	91,6	606,8
27	5,02	1,8	22,5	135,4	75,0	404,6

Denemeye katılan tüm bireylerin menstrual döngü günlerine göre progesteron ve östrojen düzeylerinin dağılımı medyan olarak Şekil 4.19'da sunulmuştur. Progesteron düzeyinin en yüksek olduğu günlerin döngünün 17-25 arası günler olduğu belirlenmiştir. Östrojen düzeyinin ise ovulasyon öncesi (11-13 günler arasında) ve luteal dönemde (17-21 günler arasında) yükselişe geçtiği belirlenmiştir. Döngünün hormonal profilinin net bir şekilde ortaya çıktığı görülmektedir.



Şekil 4.19. Menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülen östrojen ve progesteron konsantrasyonları (Ortanca). Farklı harf bulunan progesteron günleri arasında istatistiksel olarak farklılıklar vardır.

4.3.3. Deneme 3: Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları

Denemeye katılan bireylerin premenstrual ve menstrual dönemlerinde yapılan EKG çekimlerinden yapılan KHD analizleri sonucunda elde edilen parametreler Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman- ve frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri bulguları (Deneme 3).

Parametreler	Menstrual Dönem			Premenstrual Dönem			P değeri
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Zaman-bağımlı							
RR (min.), ms	590,0	467,0	878,0	644,0	569,0	735,0	1,000
RR (maks.), ms	1080,0	730,0	2062,0	1265,0	780,0	1506,0	0,657
RR (ort.), ms	783,0	640,0	1022,0	762,0	661,0	1007,0	0,477
PNN50, %	12,6	0,2	57,2	18,8	0,0	62,3	0,722
SDNN, ms	60,0	26,0	134,0	57,0	23,0	86,0	0,929
RRNN, ms	784,0	640,0	1022,0	762,0	661,0	1007,0	0,477
RMSSD, ms	57,0	17,0	156,0	57,0	15,0	104,0	0,894
Frekans-bağımlı							
LF, ms ²	923,0	75,0	5270,0	641,0	198,0	3652,0	0,286
HF, ms ²	1153,0	94,0	7697,0	823,0	50,0	3557,0	0,534
LF, normalize	42,8	22,6	78,7	62,1	21,2	80,0	0,477
HF, normalize	57,2	21,3	77,4	37,9	20,0	78,8	0,477
% LF	33,8	13,5	51,4	29,9	18,3	43,6	0,929
% HF	36,8	12,4	53,2	22,9	10,7	68,7	0,594
LF / HF	,7	,2	3,7	1,6	,2	4,0	0,534
TP, ms ²	3402,0	551,0	26069,0	2637,0	465,0	8373,0	0,594

Denemeye katılan bireylerin KHD analizleri sonucunda menstrual ve premenstrual fazlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

4.3.4. Deneme 3: Menstrual Semptom ve Ağrı Düzeyleri

Denemeye katılan bireylerin menstrual döngülerinin tüm günlerinde DRSP (Daily Record of Severity of Problems, sorun şiddeti günlük kayıt çizelgesi) ölçeğine ait toplam skorları Tablo 4.19’da belirtilmiştir.

Tablo 4.19. Menstrual döngünün tüm günlerinde ölçülen DRSP toplam skorları.

DRSP Toplam Skorları *					
Günler	Ortalama	Std Hata	Std Sapma	Min.	Maks.
1	44,3	5,1	17,6	20	72
2	34,6	4,4	15,7	15	72
3	33,4	4,8	17,2	15	71
4	32,8	4,8	16,5	15	71
5	28,3	4,8	16,7	15	72
6	27,9	4,3	14,2	15	64
7	29,0	4,9	14,6	15	61
8	24,5	2,9	9,5	15	42
9	22,5	2,1	5,9	15	32
10	20,0	1,1	3,5	15	27
11	20,7	1,2	3,9	15	29
12	21,9	1,7	6,3	15	34
13	22,3	1,9	6,6	15	33
14	22,2	1,6	5,2	15	33
15	21,3	1,5	4,8	15	33
16	20,0	1,6	5,1	15	31
17	20,3	1,4	4,9	15	31
18	21,3	1,8	6,1	15	33
19	22,5	2,4	8,3	16	46
20	27,2	3,6	12,8	18	62
21	23,6	2,4	8,7	15	43
22	25,0	3,1	10,8	15	48
23	33,6	4,0	13,2	15	53
24	32,6	4,1	14,1	15	54
25	30,2	3,1	11,0	16	50
26	34,5	4,4	16,0	17	60
27	36,5	4,5	16,7	15	70
28	39,8	5,6	20,3	15	73

*Puanlar en az 14 (düşük problem), en fazla 84 (yüksek problem) arasındadır.

Menstrual döngülerinin menstrual, erken luteal ve premenstrual dönemlerinde VAS ağrı ölçeği ve bölgesel ağrı ölçeği sonuçlarına göre elde edilen ortalama skorlar Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Menstrual döngü boyunca örnek veren tüm bireylerin ağrı skorları (Ortalama \pm Std Hata).

Genel Ağrı; (1-10 arası skala)*	Erken luteal Dönem	Premenstrual Dönem	Menstrual Dönem	P değeri
	0,5 ^a \pm 0,2	3,8 ^b \pm 0,7	5,9 ^c \pm 0,7	0,002

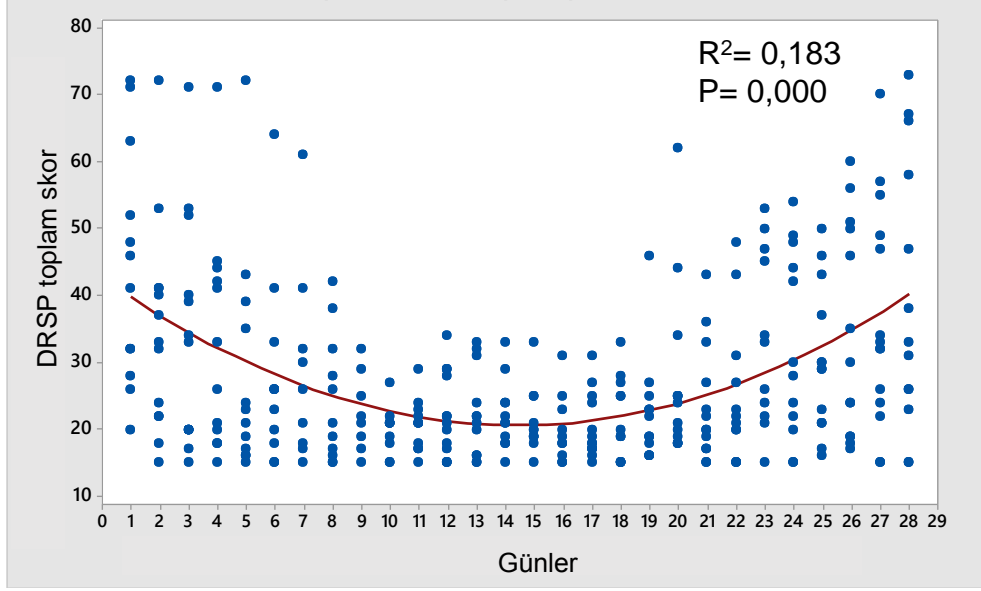
Lokal Ağrılar (1-5 arası skala)**	Erken luteal Dönem	Premenstrual Dönem	Menstrual Dönem	P değeri
Baş Ağrısı	0	0,7 \pm 0,3	0,5 \pm 0,3	0,579
Göğüs Ağrısı	0 ^b	1,5 ^a \pm 0,3	0,5 ^b \pm 0,2	0,011
Üterus Ağrısı	0 ^a	1,7 ^b \pm 0,4	2,7 ^c \pm 0,4	0,040
Kasık Ağrısı	0 ^a	0,6 ^a \pm 0,3	2,1 ^b \pm 0,5	0,020
Üst bacak ağrısı	0	0,7 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3	0,790
Omuz ağrısı	0	0,3 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,700
Bel ağrısı	0 ^a	1,3 ^{ab} \pm 0,4	1,5 ^b \pm 0,4	0,040

*Genel ağrı skorları: 0= ağrı yok; 2= çok hafif; 4= hafif; 6= belirgin ağrı; 8= ciddi ağrı; 10= dayanılmaz ağrı

**Bölgesel ağrı skorları: 1= hafif ağrı; 2= orta ağrı; 3= şiddetli ağrı; 4= çok şiddetli ağrı; 5= dayanılmaz ağrı

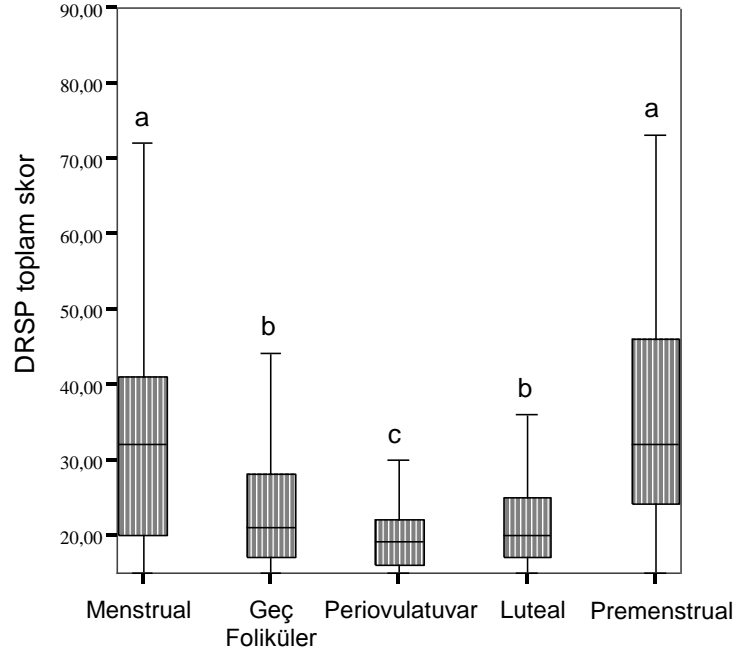
İstatistiksel olarak farklılık bulunan dönemler farklı harf ile gösterilmiştir.

Denemeye katılan bireylerin DRSP skorlarının döngünün günlerine göre değişimi Şekil 4.20’de dağılım grafiği olarak sunulmuştur. DRSP’nin menstrual döngünün günlerine göre kuadratik olarak değiştiği belirlenmiştir ($R^2= 0,183$; $p= 0,000$).



Şekil 4.20. Menstrual döngünün tüm günlerinde tüm bayanlarda (n= 16) ölçülen DRSP toplam skorlarının günlere göre dağılımı. Veriler kuadratik regrasyon ile en iyi şekilde tanımlandı.

Denemeye katılan bireylerin menstrual döngü günleri beş faz olarak sınıflandırılarak Şekil 4.21’te sunulmuştur. İstatistiksel olarak farklı olan fazlar farklı harflerle gösterilmiştir. Anlamlılık düzeyleri sırasıyla; menstrual ve geç foliküler/ periovulatuar/ luteal arasında $p=0,000$; geç foliküler ile periovulatuar arasında $p=0,019$; premenstrual arasında $p=0,000$; periovulatuar ile luteal arasında $p=0,038$; premenstrual arasında $p=0,000$; luteal ile premenstrual arasında $p=0,000$ düzeyindedir. Buna göre menstrual ve premenstrual dönemlerde en yüksek semptomlar gözlenirken, en düşük semptomların periovulatuar dönemde gözleendiği görülmektedir.

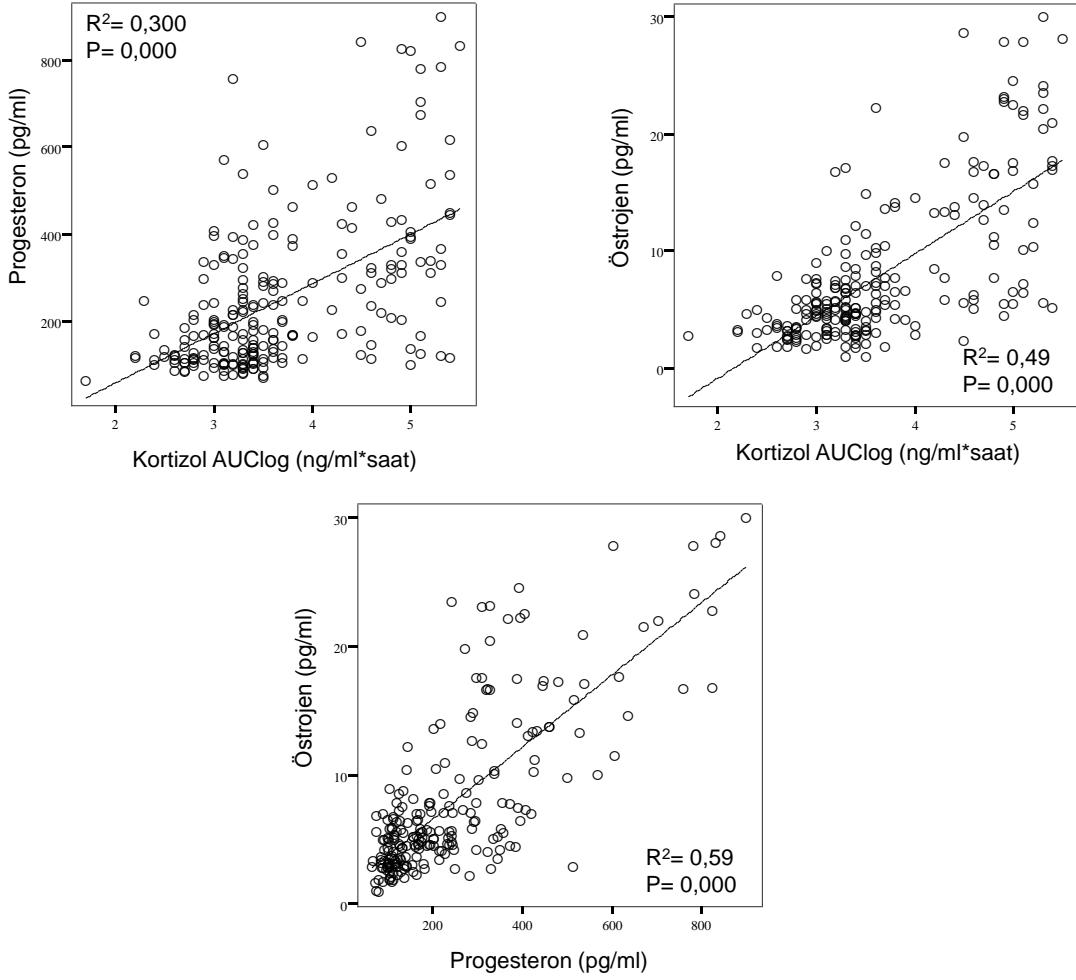


Şekil 4.21. Menstrual döngünün beş faz olarak gruplanması durumunda DRSP toplam skorları. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

4.3.5. Deneme 3: Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

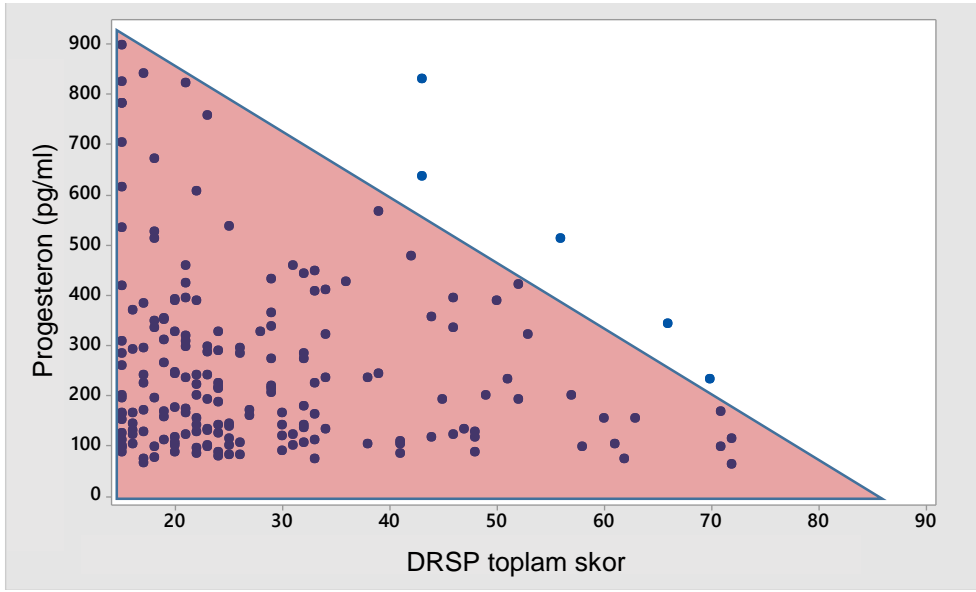
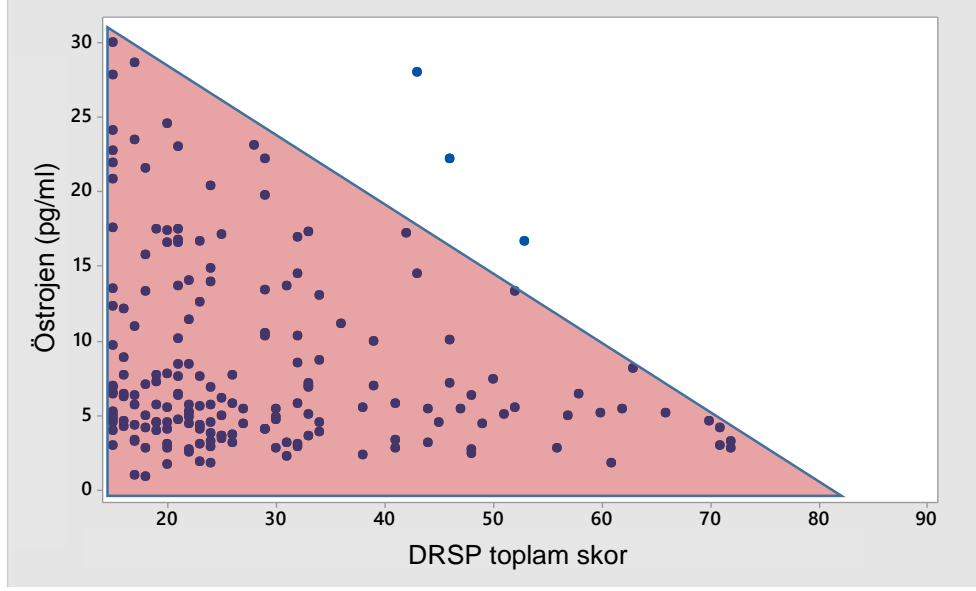
Denemeye katılan bireylerin bulguları arasındaki ilişkiler Spearman korelasyonu analiz edilmiş ve anlamlılık olan lineer ilişkiler grafik olarak gösterilmiştir.

Menstrual döngü boyunca birer gün arayla 16 bireyin (toplamda 224 numune) östrojen, progesteron, kortizol AUClog ölçümleri arasında yüksek düzeyde pozitif ilişkiler olduğu gözlenmiştir. Bu pozitif korelasyonlar Şekil 4.22’te görülmektedir.



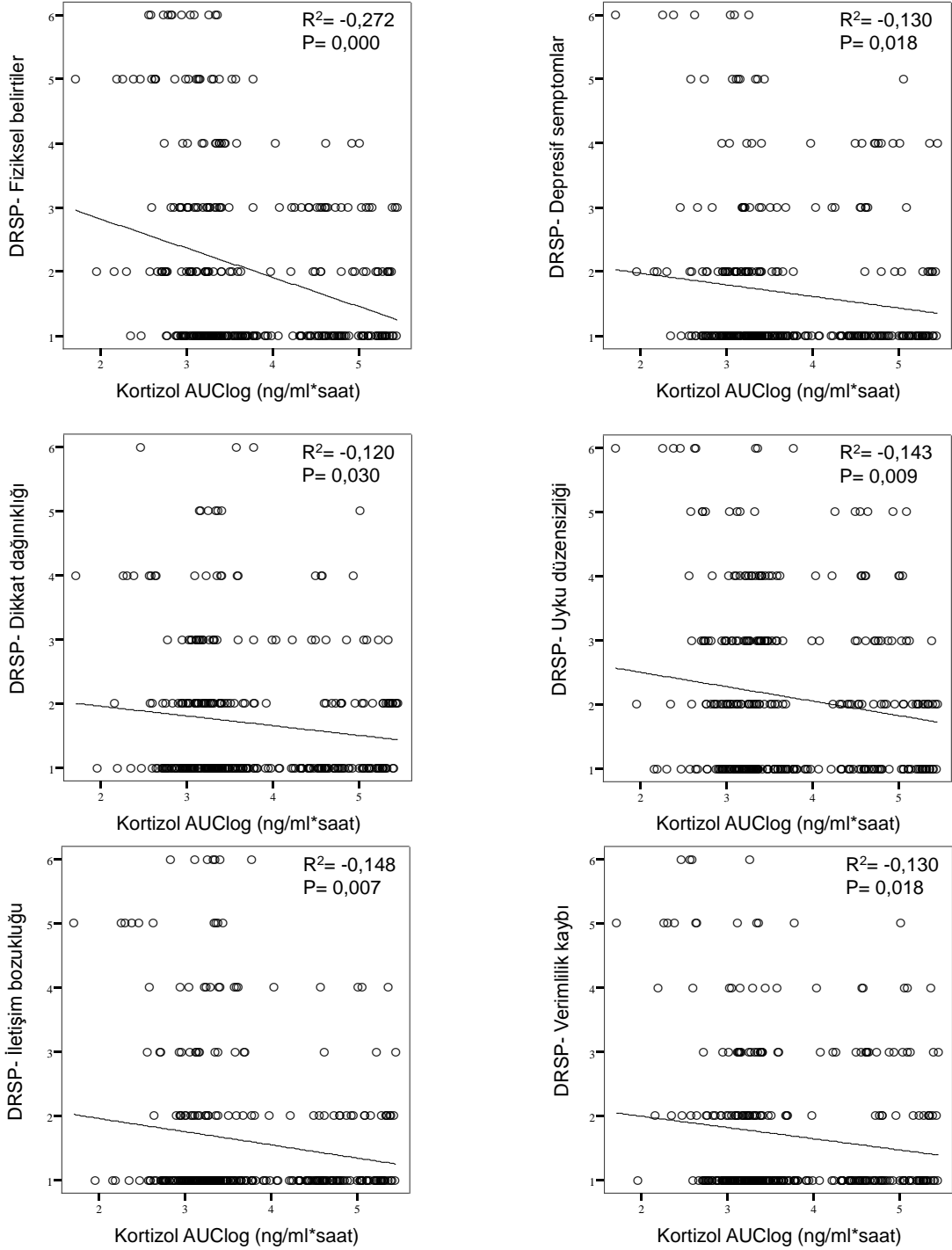
Şekil 4.22. Menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülen kortizol AUClog, östrojen ve progesteron konsantrasyonları arasındaki lineer korelasyonlar.

DRSP toplam puanları ile östrojen ve progesteron konsantrasyonları arasındaki dağılım Şekil 4.23'te görülmektedir. Grafiklerde semptomların 55 ve üzeri olduğu günlerde bireylerin östrojen ve progesteron düzeylerinin diğer günlerden daha düşük düzeylerde seyrettiği saptanmıştır.



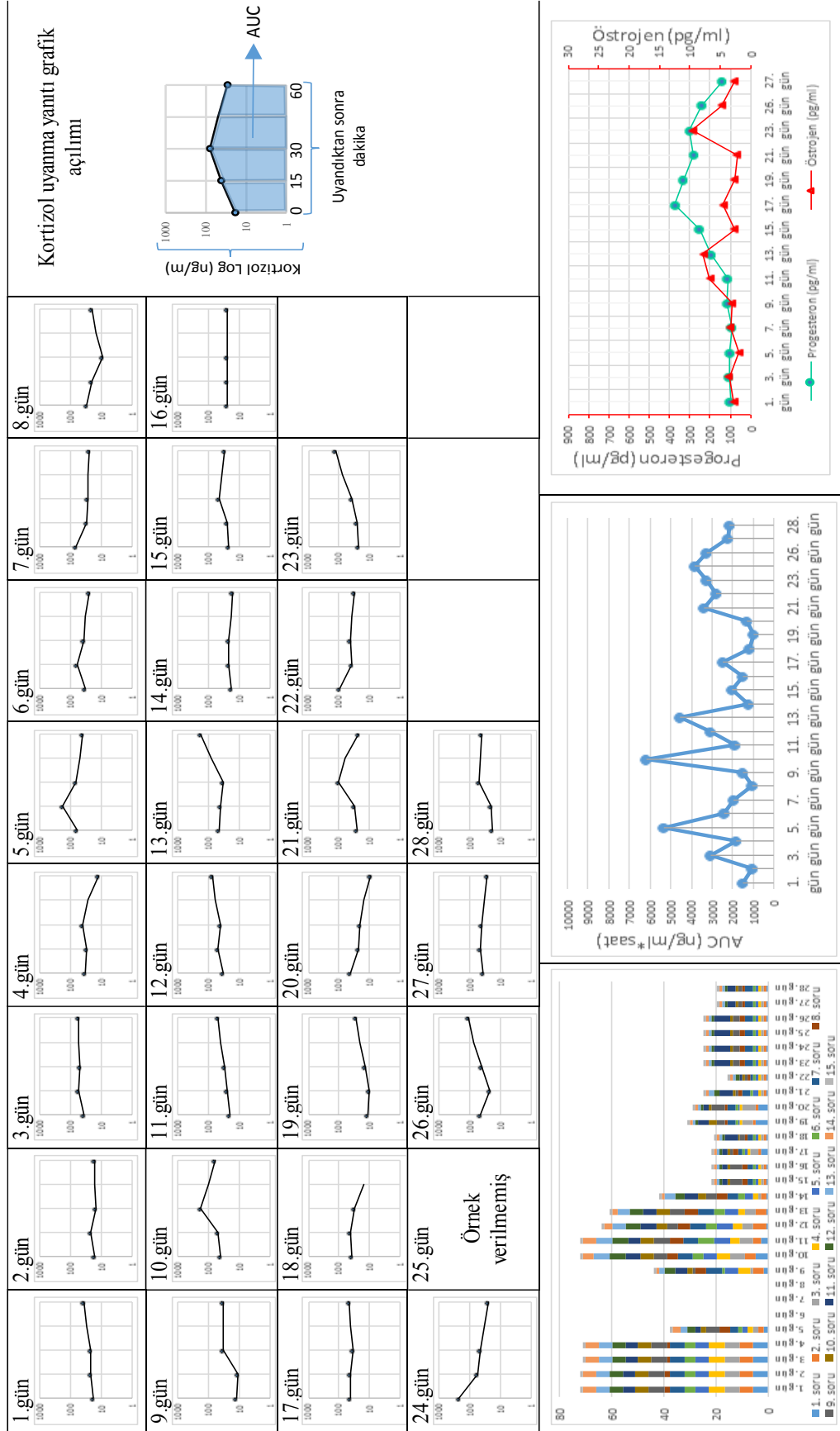
Şekil 4.23. Menstrual döngü boyunca östrojen, progesteron ve DRSP skorları arasındaki dağılım grafikleri.

DRSP ölçeğinde bulunan bazı sorularla kortizol AUClog yanıtı arasındaki ilişkiler spearman korelasyonu ile analiz edilmiştir. Buna göre bireylerin DRSP'nin içerdiği semptomlardan fiziksel belirtiler, depresif semptomlar, dikkat dağınıklığı, uyku düzensizliği, iletişim bozukluğu ve verimlilik kaybı semptomları ile kortizol AUClog yanıtları arasında belirlenen negatif korelasyonlar Şekil 4.24'te sunulmuştur.

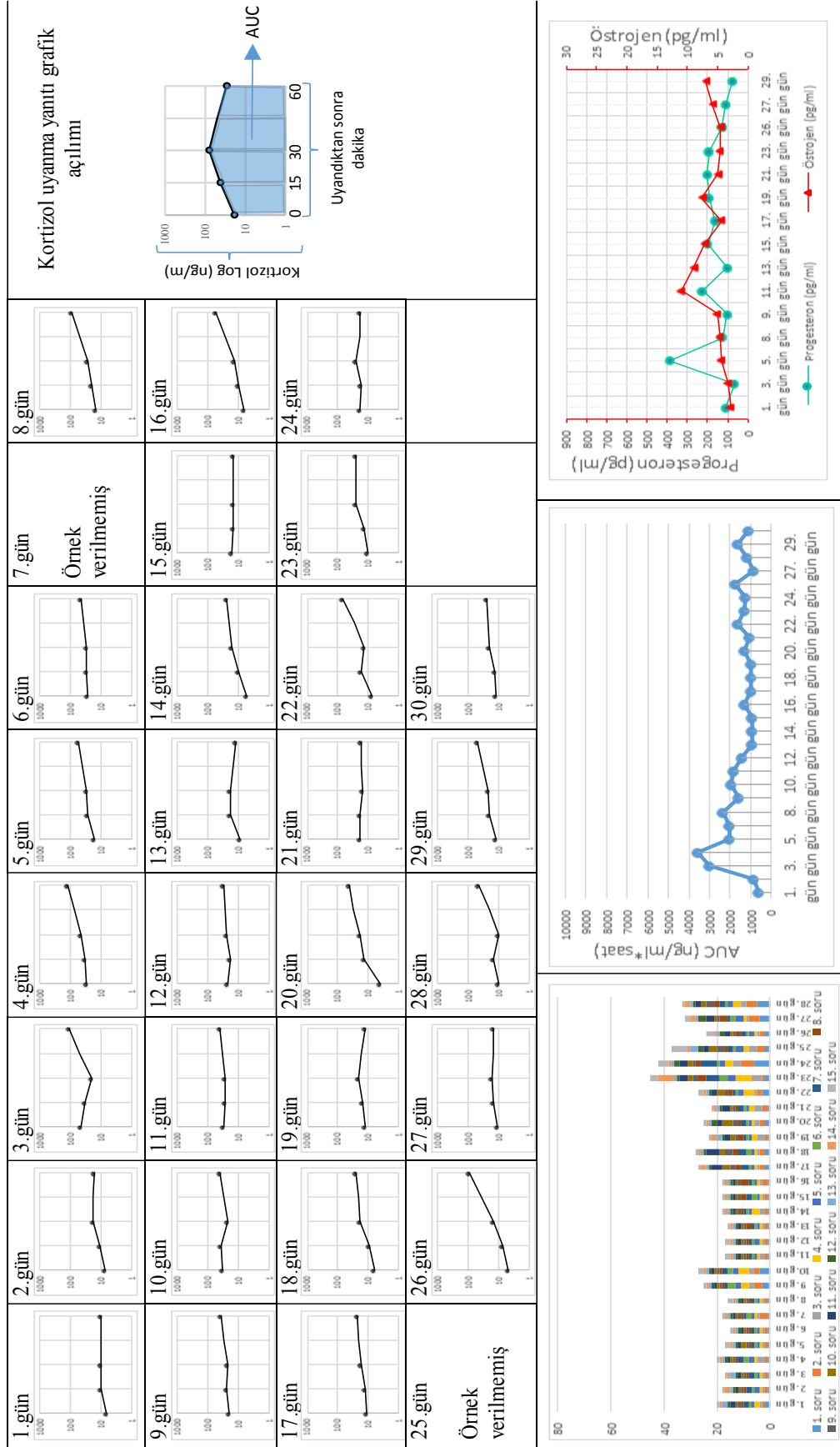


Şekil 4.24. Kortizol AUClog ile bazı DRSP (menstrual semptom) soruları arasındaki korelasyonlar.

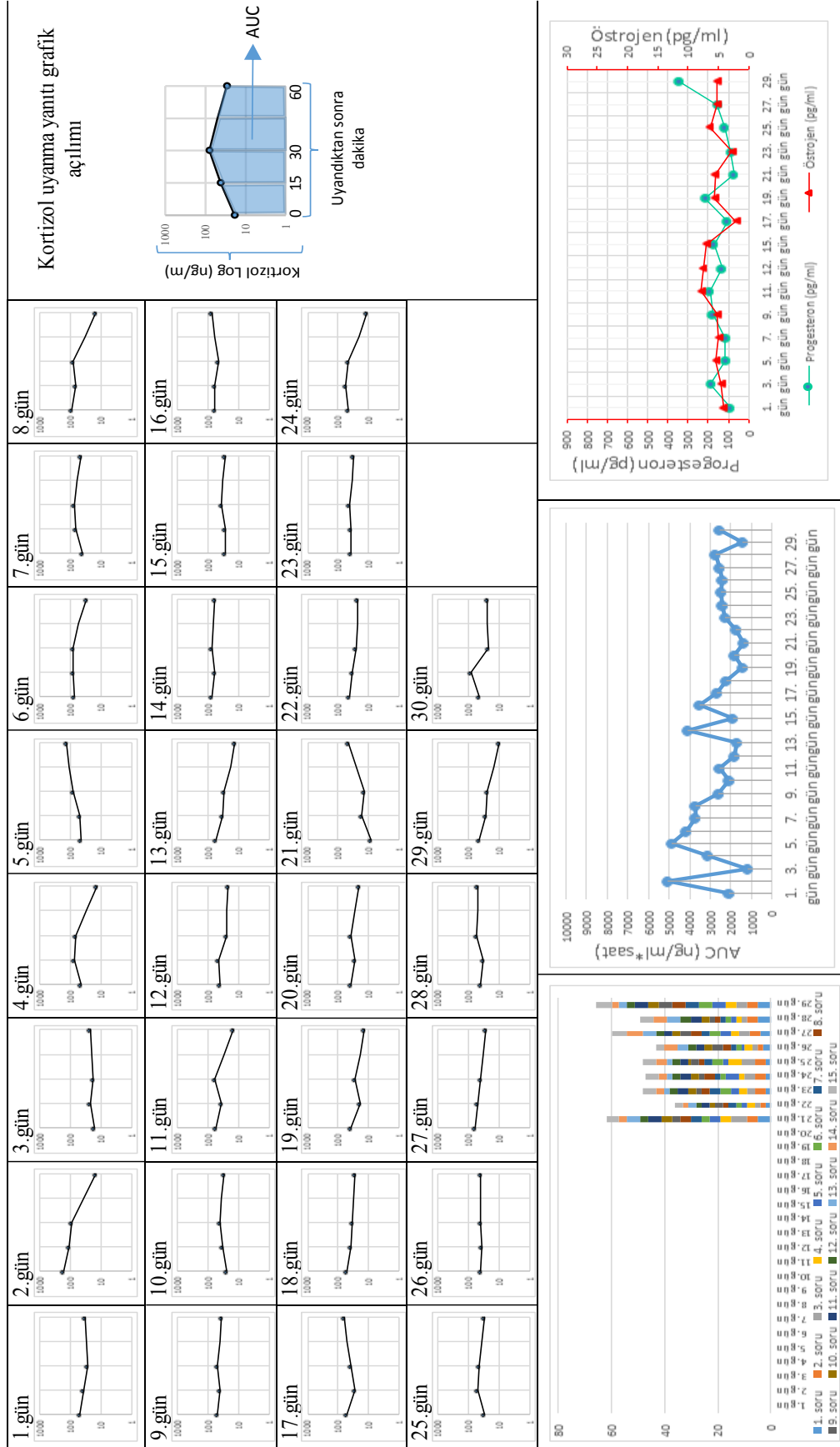
Deneme 3'e katılan bireylerin menstrual döngü süresince kortizol uyanma yanıtı, menstrual semptomlar ölçeği, area under curve (AUC), östrojen ve progesteron grafikleri Şekil 4.25 – 4.40 arasında verilmiştir.



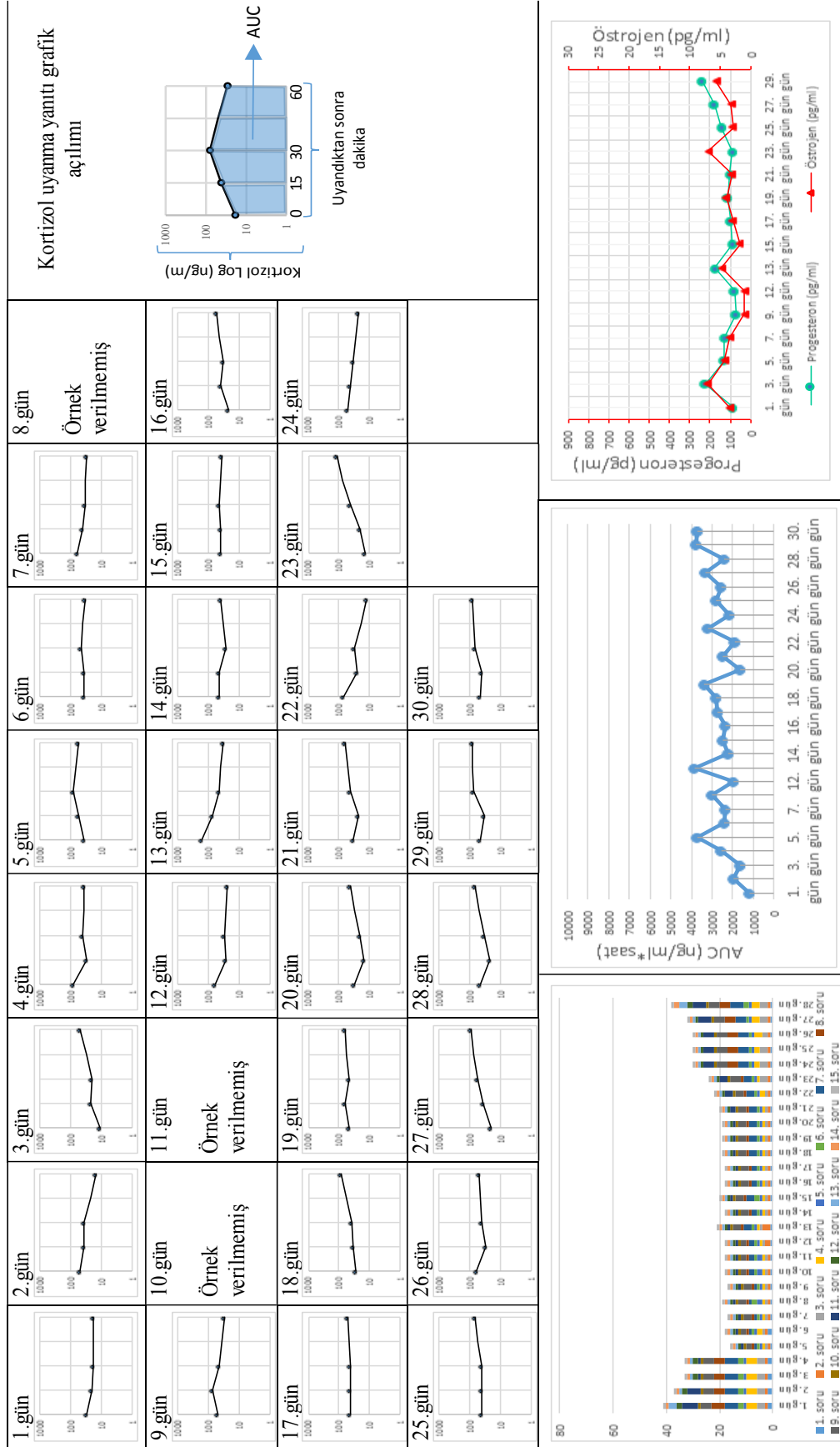
Şekil 4.26. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 71)



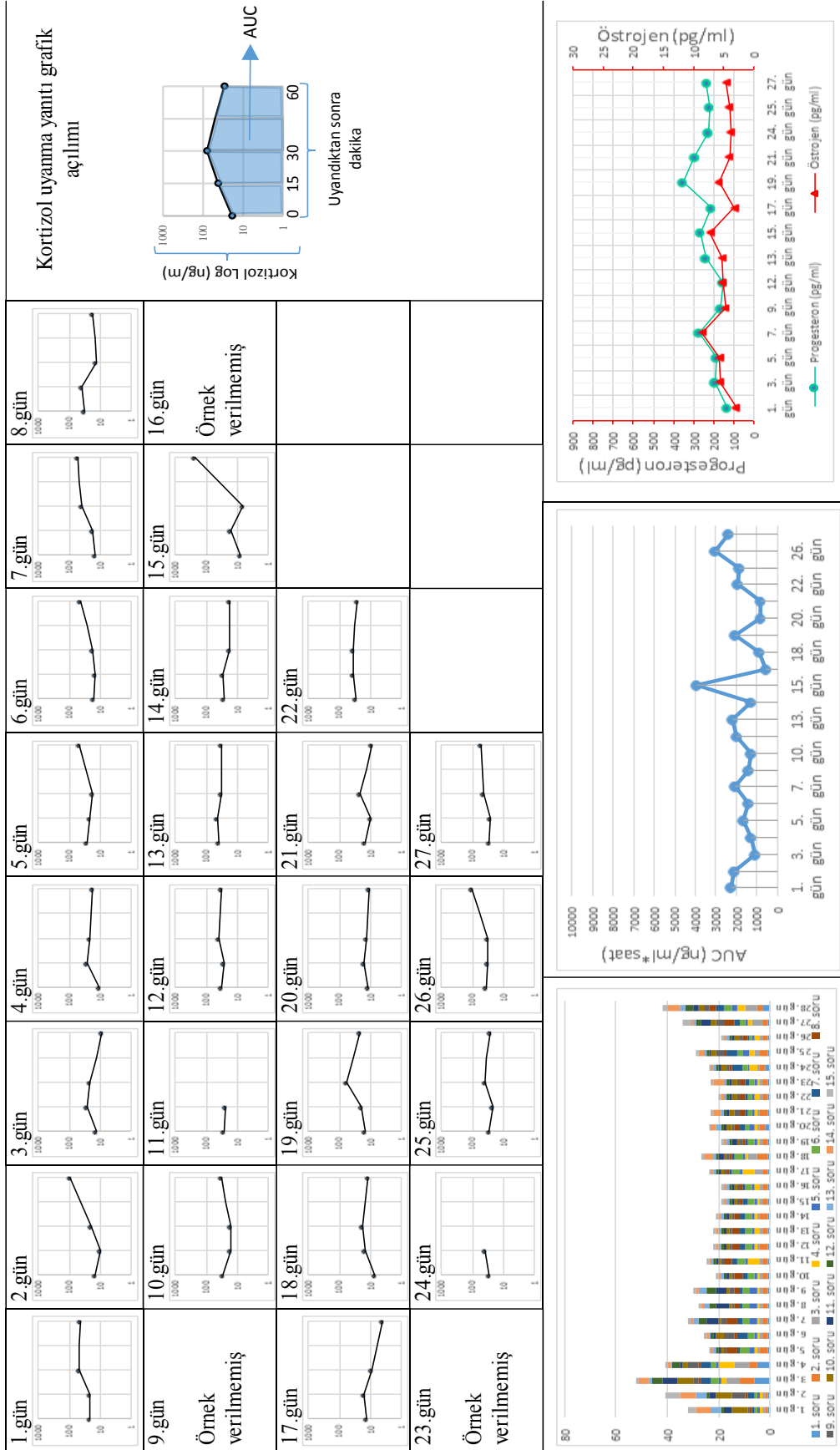
Şekil 4.28. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 78)



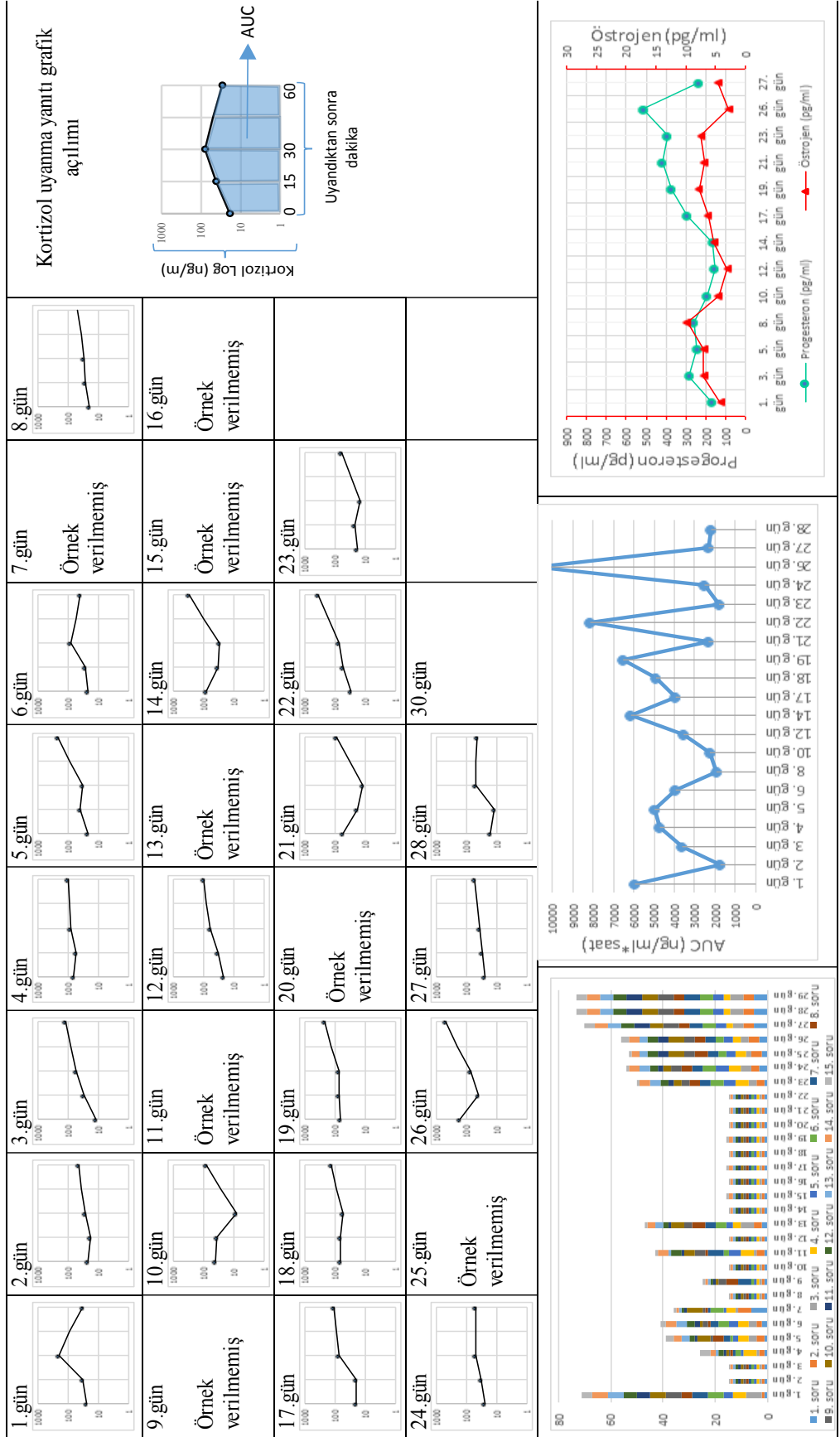
Şekil 4.29. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 79)



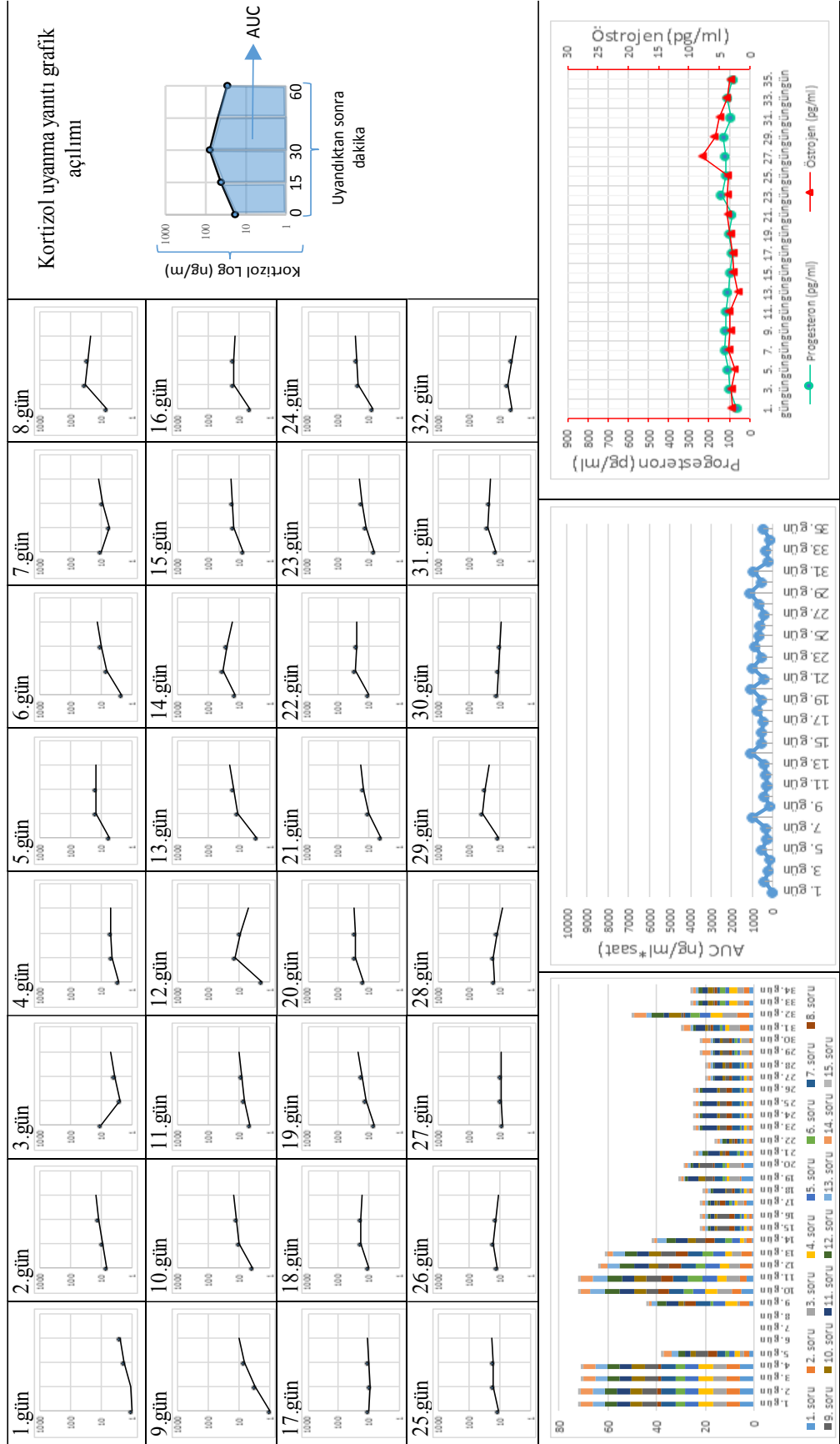
Şekil 4.30. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 80).



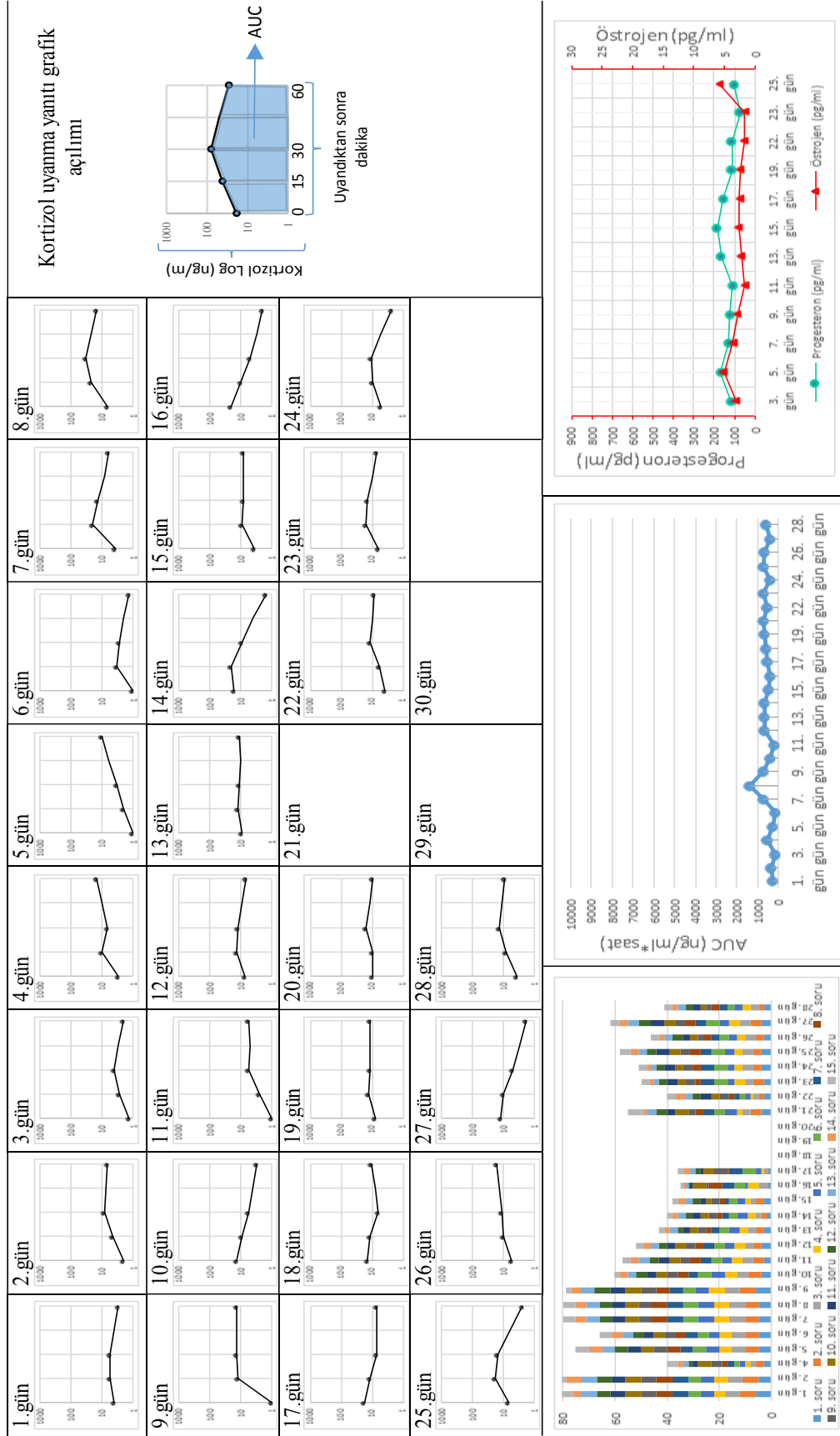
Şekil 4.32. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 86).



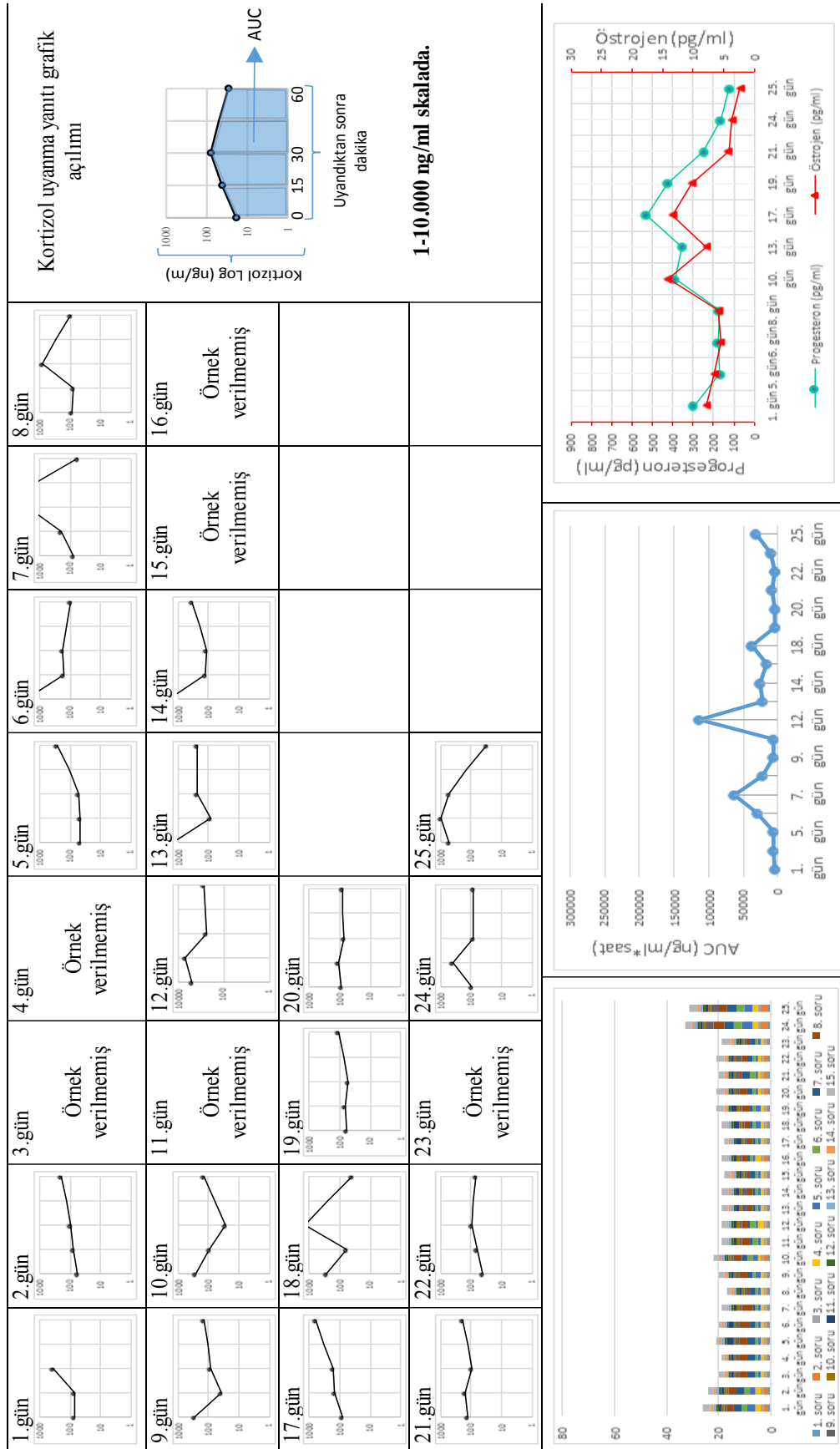
Şekil 4.33. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 93).



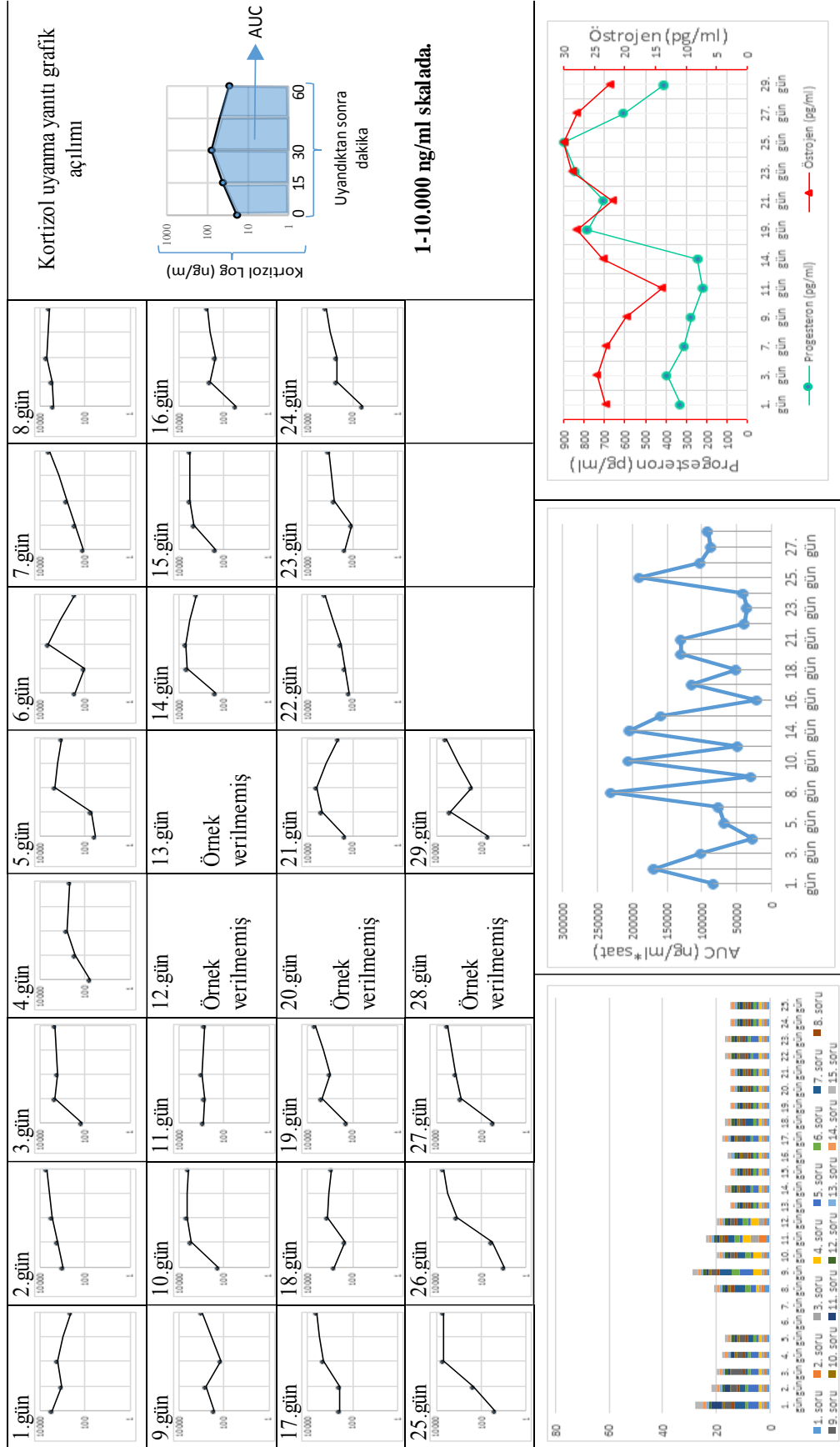
Şekil 4.34. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 65).



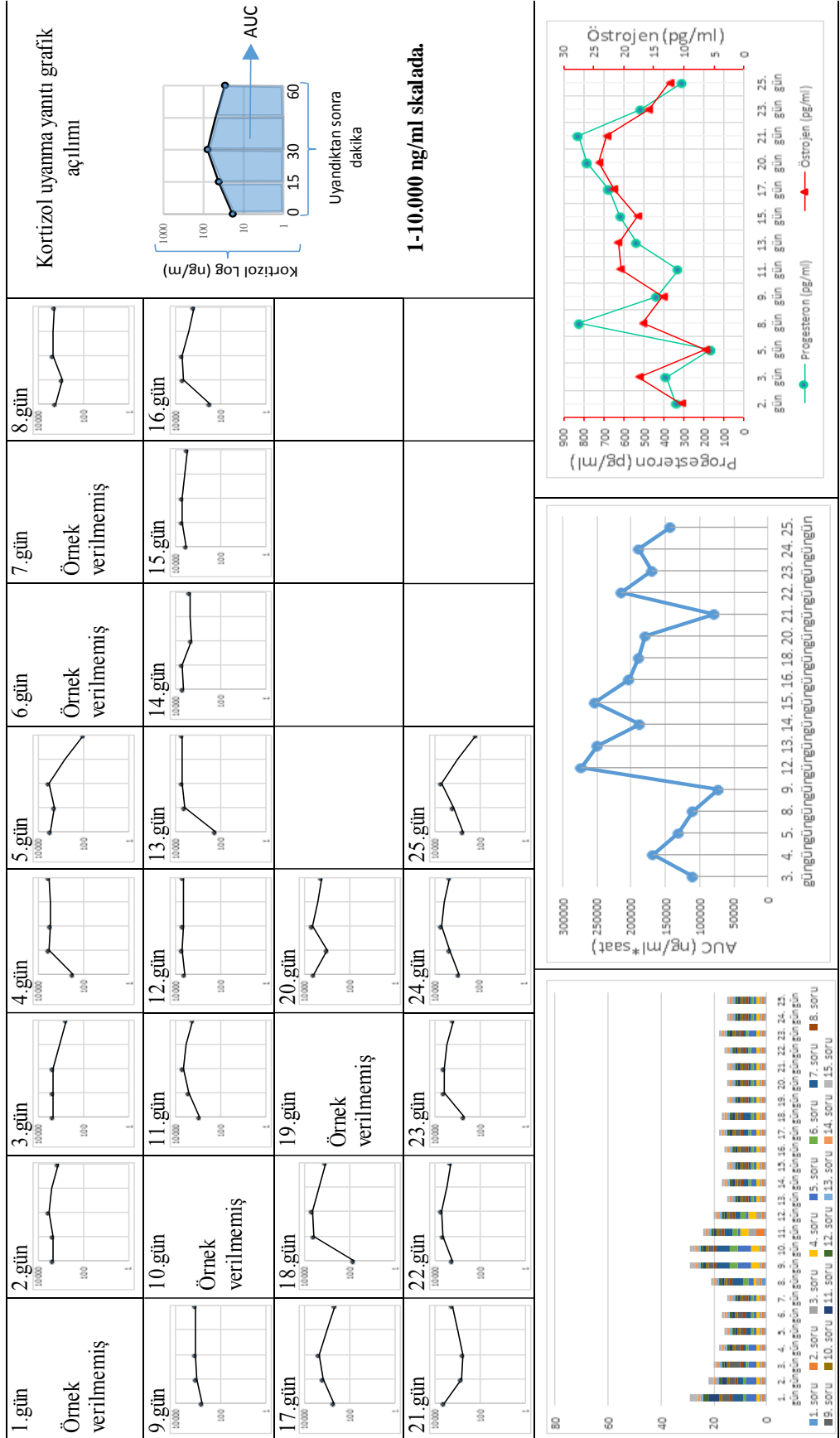
Şekil 4.35. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 89).



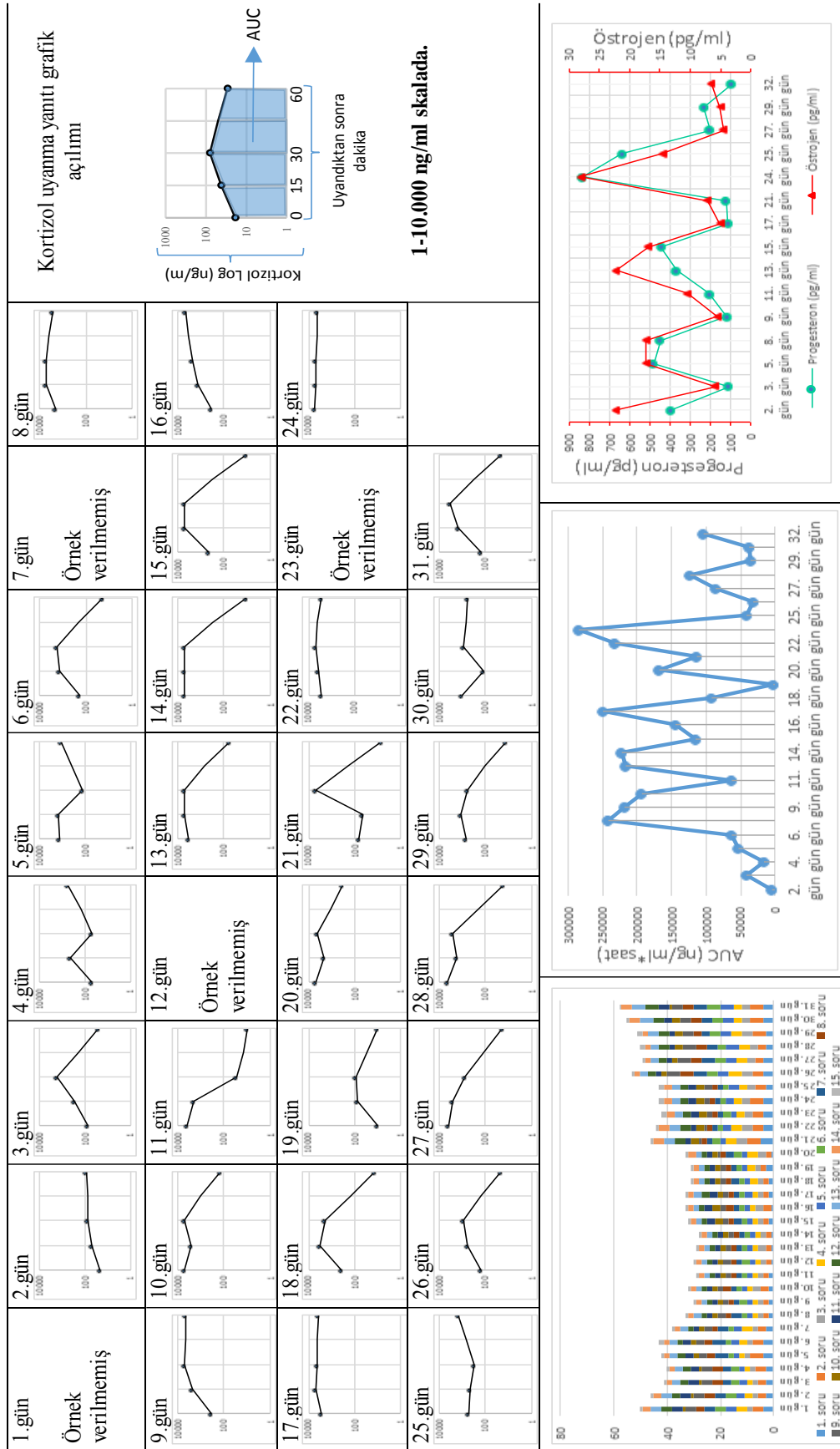
Şekil 4.36. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 87).



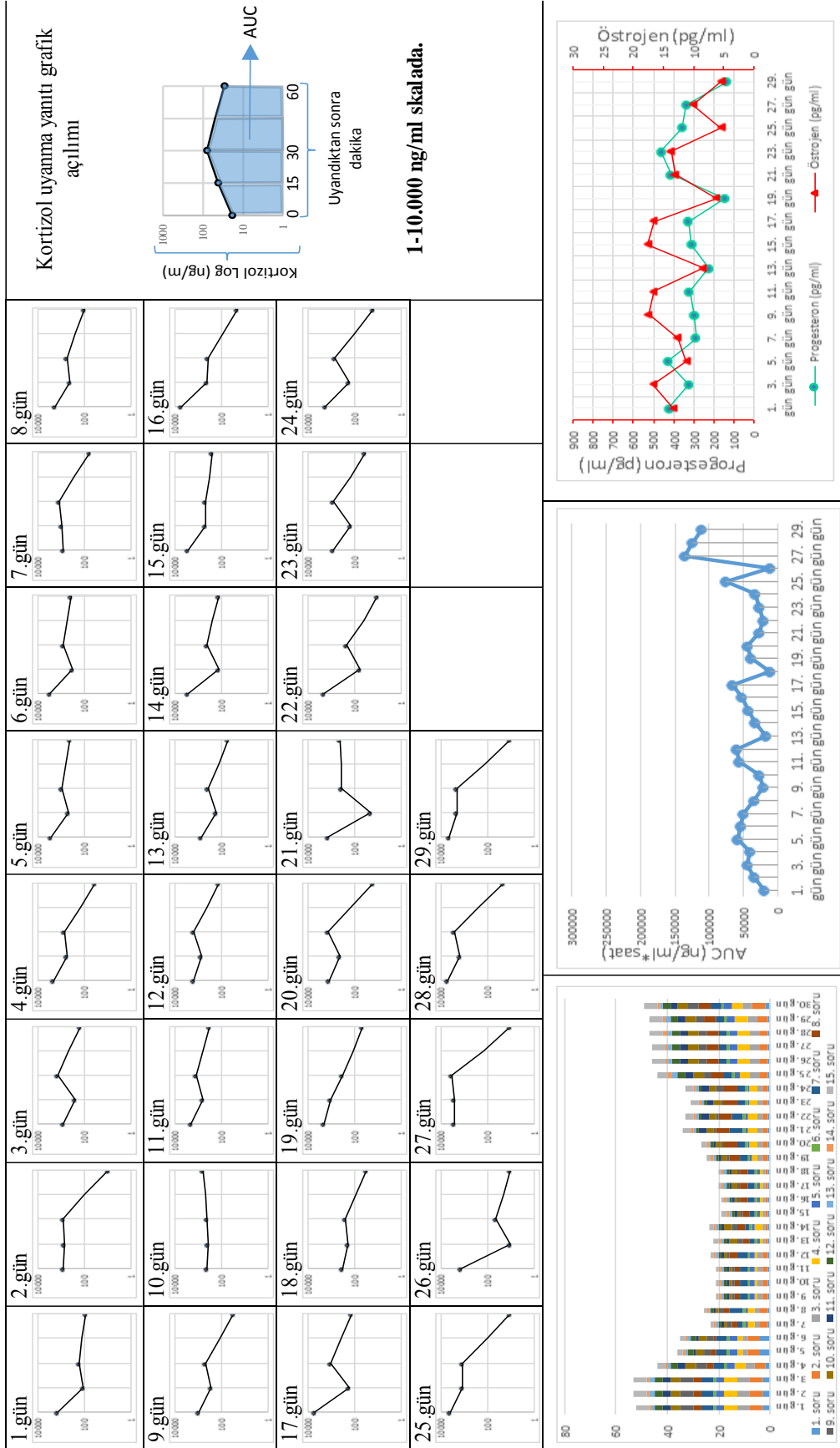
Şekil 4.37. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 81).



Şekil 4.38. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 82).



Şekil 4.39. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 83).



Şekil 4.40. Menstrual döngü süresince KUY, menstrual semptomlar, AUC ve östrojen ve progesteron grafikleri (# 85).

4.4. Deneme 4: Premenopozal düzensiz döngülerde KUY değişir

Bu hipotezi test etmek amacıyla çalışmaya katılan premenopozal dönemdeki bireylerden (n=15) menstrual döngülerinin menstrual ve premenstrual dönemlerinde KUY için tükürük örnekleri alınmıştır. Tüm katılımcılar ev hanımı, oral kontraseptif, anti-depresan, ağrı kesici ilaçlar kullanmayan ve döngü düzensizliği olan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.21’de sunulmuştur.

Tablo 4.21. Deneme 4’e katılan bireylerin tanımlayıcı özellikleri.

Katılan Birey Sayısı	%	n
Özellikler	100	15
Sigara Kullanımı		
Kullananlar	% 13,3	2
Kullanmayanlar	% 86,7	13
Menstrual Kanama Şiddeti		
Hafif	% 20	3
Orta	% 66,7	10
Şiddetli	% 13,3	2

Tablo 4.21’de görüldüğü gibi katılımcıların sigara kullanımı (% 13,3) olduğu, menstrual kanama şiddeti bakımından ise çoğunluğunun (% 66,7) orta düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin yaş, döngü uzunlukları, menarş yaşı, VKİ, uyku süreleri, uyku bozukluğu, uyku kalitesi ölçeğine göre skorları ve genel anksiyete ölçeği olan STAI II ölçeği skorları Tablo 4.22’de sunulmuştur.

Tablo 4.22. Deneme 4'e katılan gönüllü bireylerin genel özellikleri.

	Ortalama ± Standart Hata	Standart Sapma	Min.	Maks.
Yaş	43,9 ± 0,97	3,76	40	53
Döngü uzunluğu (gün)	39,3 ± 1,75	6,81	30	50
Menarş yaşı	13,6 ± 0,39	1,54	12	17
Vücut kitle indeksi	29,2 ± 1,14	4,45	21,2	34,1
Uyku süreleri (saat)	7,6 ± 0,28	1,08	6	9,5
Uyku bozukluğu skoru (1-5 arası)*	3,7 ± 0,14	0,5	3	4,5
Uyku kalitesi skoru (1-5 arası) [†]	2,1 ± 0,2	0,8	1,0	3,0
Sürekli kaygı skoru (STAI II) [#]	37,6 ± 1,5	6,0	27,0	45,0

* 1= olumsuz ifadeler; 5= olumlu ifadeler

[†] 1= harika; 5= kötü

[#] Skorlar 20 (en düşük kaygı) ile 80 (en yüksek kaygı) arasındadır.

Katılımcıların yaş aralıklarının 40-53 arasında olduğu belirlenmiştir. Döngü uzunlukları bakımından bireylerin 30-50 günler arasında uzamış düzensiz döngülerinin olduğu saptanmıştır.

4.4.1. Deneme 4: Kortizol Bulguları

Denemeye katılan bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerine ait kortizol uyanma yanıtları Tablo 4.23'te sunulmuştur.

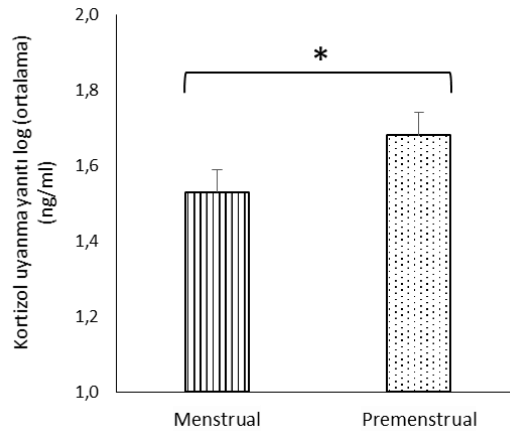
Tablo 4.23. Premenopozal dönemdeki bireylerden menstrual döngünün menstrual ve premenstrual dönemlerinde ölçülen kortizol uyanma yanıtları (KUY).

		Kortizol (ng/ml)				AUC	KUY
		0. dakika	15. dakika	30. dakika	60. dakika		
Menstrual Dönem	Ortanca	35.5	60.0	23.6	31.7	2139.5	35.0
	Min	12.0	16.1	13.0	7.7	517.5	7.7
	Max	87.5	165.0	143.1	180.7	7203.9	180.7
Premenstrual Dönem	Ortanca	35.5	47.1	41.7	34.8	2805.9	41.5
	Min	11.0	21.0	12.5	14.0	585.0	11.0
	Max	192.2	107.7	200.0	275.0	9307.5	275.0

Tablo 4.23'te menstrual döngünün farklı fazlarında alınan KUY (0., 15., 30., 60. dakika) konsantrasyonları görülmektedir. Premenstrual ve menstrual dönemlerde KUY

dakika kortizol konsantrasyonları arasında istatistiksel bir farklılık olmadığı, dolayısıyla her iki dönemde de KUY belirgin olarak tespit edilememiştir ($p>0.05$). Fazlar birbiriyle dakika bazında karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Yine fazlar birbiriyle AUC_g ve AUC_i (area under curve increase, eğri altında kalan net artış alanı) olarak karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

KUY'un fazlar arasında karşılaştırılması sonucunda menstrual dönemdeki yanıtın premenstrual dönemden daha düşük olduğu ($p= 0.068$), ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. KUY'lar logaritmik olarak normalize edildiğinde ise menstrual dönemin (1.53 ± 0.05) premenstrual dönemden (1.68 ± 0.06) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0.01$). Fazların KUYlog değerleri Şekil 4.25'te gösterilmiştir.



Şekil 4.41. Premenopozal kadınlarda menstrual ve premenstrual dönemlerdeki kortizol uyanma yanıtı (logaritmik skalada).

4.4.2. Deneme 4: Östrojen ve Progesteron Bulguları

Denemeye katılan bireylerin menstrual döngülerinin menstrual ve premenstrual günlerinde uyandıktan sonra 60. dakika tükürük örneklerinden östrojen ve progesteron düzeylerine ilişkin bulgular Tablo 4.24'te sunulmuştur.

Tablo 4.24. Premenopozal dönemdeki bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerdeki östrojen ve progesteron düzeyleri.

		Östrojen (pg/ml)	Progesteron (pg/ml)
Menstrual Dönem	Ortalama	4.9	94.6 ^a
	Std. Hata	0.5	31.8
	Std. Sapma	1.8	10.0
Premenstrual Dönem	Ortalama	5.3	172.8 ^b
	Std. Hata	0.7	26.2
	Std. Sapma	2.3	83.0

Farklı harf bulunan progesteron konsantrasyonları birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan günler arasında en az $p < 0.014$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Bireylerin menstrual döngüleri süresince östrojen düzeyleri arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Progesteron düzeylerinin ise döngünün 3. gününde düşük düzeyde olduğu, premenstrual dönemde yükseldiği ($p = 0.044$) görülmektedir.

Premenstrual dönemde kortizol ve östrojen arasında ($R^2 = 0.804$; $p = 0.04$); menstrual dönemde ise kortizol ve progesteron arasında ($R^2 = 0.828$; $p = 0.02$) pozitif korelasyonlar olduğu görülmüştür. Her iki faz birlikte değerlendirildiğinde kortizol ve östrojen arasında ($R^2 = 0.670$; $p = 0.04$) pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

4.4.3. Premenopozal bireyler ile normal bireylerin KUY bakımından karşılaştırılması

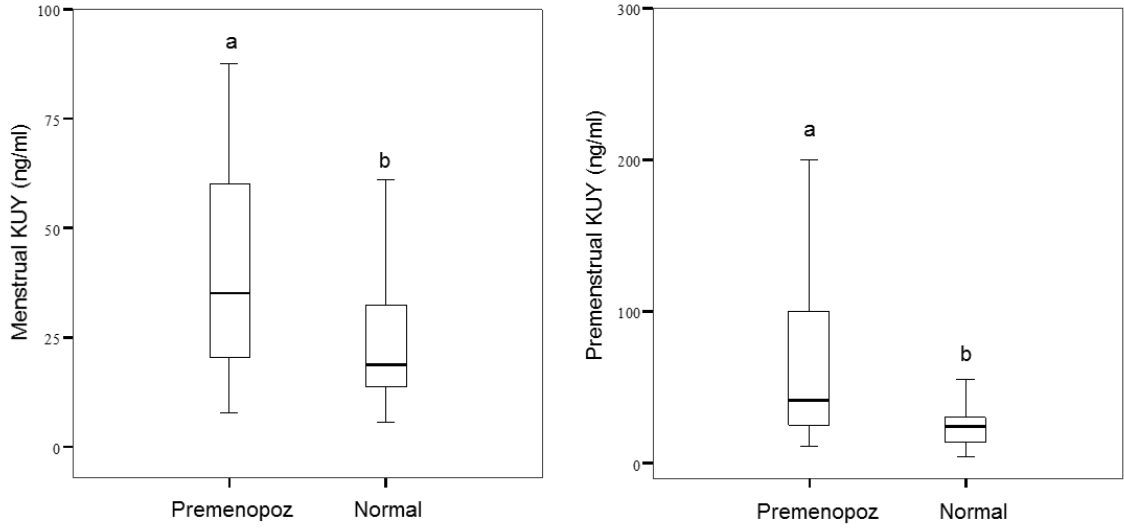
Premenopozal dönemde KUY'un değişip değişmediğini test etmek için Deneme 1'e katılan normal döngüye sahip bireylerden ($n=15$) rasgele bireyler seçilerek premenopozal bireylerin ($n=15$) KUY'ları birbiriyle karşılaştırıldı. Bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerdeki KUY değerleri Tablo 4.25'te sunulmuştur.

Tablo 4.25. Premenopozal dönemdeki ve normal döngüdeki bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerdeki KUY'ları.

		Premenopoz KUY (ng/ml)	Normal KUY (ng/ml)	P değeri
Menstrual Dönem	Ortanca	35.0 ^a	21.5 ^b	0.009
	Min.	7.7	5.5	
	Maks.	180.7	327.5	
Premenstrual Dönem	Ortanca	41.5 ^a	25.5 ^b	0.000
	Min.	11.0	4.5	
	Maks.	275.0	197.0	

Premenopozal bayanlar ile normal döngüsü olan bayanların KUY'larının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

Buna göre premenopozal dönemdeki bayanların KUY'ları hem menstrual hem de premenstrual dönemde normal döngüdeki bayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. KUY grafikleri Şekil 4.26'da karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.42. Premenopozal ve normal bireylerin premenstrual ve menstrual dönem KUY karşılaştırılması

4.4.4. Premenopozal bireyler ile normal bireylerin östrojen ve progesteron bakımından karşılaştırılması

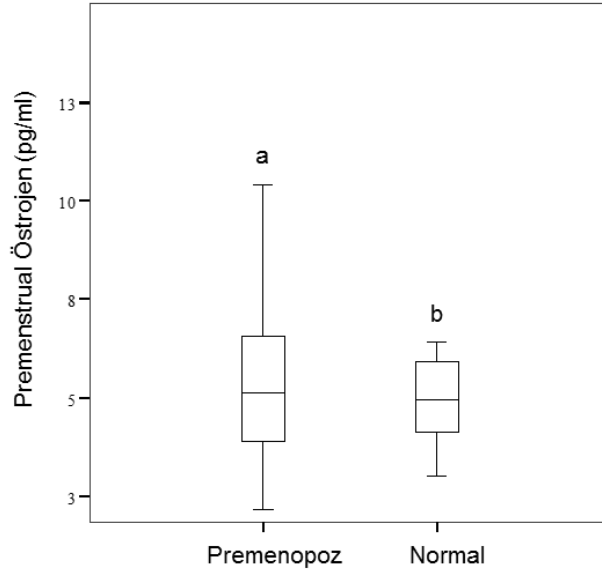
Premenopozal ve normal döngüye sahip olan bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerde alınan tükürük örneklerinden elde edilen östrojen (Tablo 4.26) ve progesteron (Tablo 4.27) konsantrasyonları birbiriyle karşılaştırıldı.

Tablo 4.26. Premenopozal dönemdeki ve normal döngüdeki bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerdeki östrojen (E₂) konsantrasyonları.

		Premenopoz E ₂ (pg/ml)	Normal E ₂ (pg/ml)	P değeri
Menstrual Dönem	Ortanca	4.5	4.1	0.327
	Min.	2.7	2.2	
	Maks.	7.9	6.1	
Premenstrual Dönem	Ortanca	5.6 ^a	5.0 ^b	0.000
	Min.	2.1	3.0	
	Maks.	10.3	10.2	

Premenopozal bayanlar ile normal döngüsü olan bayanların östrojen düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

Östrojen düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında premenopozal dönemdeki bayanların premenstrual fazında östrojen konsantrasyonunun normal bireylerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.27).



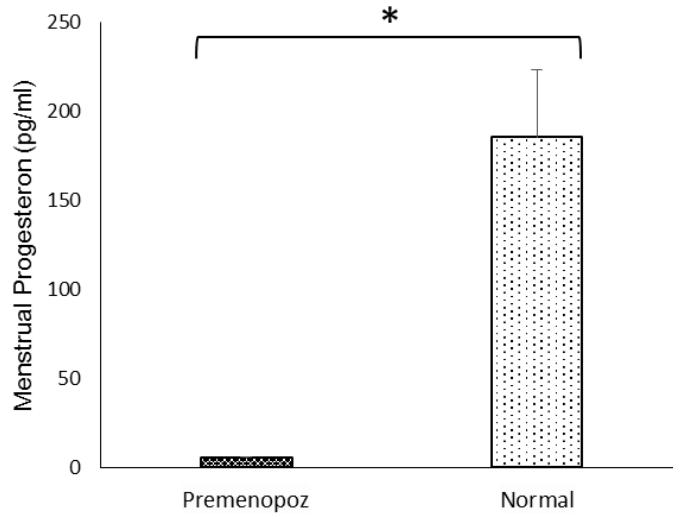
Şekil 4.43. Premenopozal ve normal bireylerin premenstrual dönem östrojen düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.27. Premenopozal dönemdeki ve normal döngüdeki bayanların menstrual ve premenstrual dönemlerdeki progesteron (P₄) konsantrasyonları.

		Premenopoz P ₄ (pg/ml)	Normal P ₄ (pg/ml)	P değeri
Menstrual Dönem	Ortalama	5.3^a	185.5^b	0.001
	Std. Hata	0.7	38.1	
Premenstrual Dönem	Ortalama	172.8	227.4	0.162
	Std. Hata	26.2	26.5	

Premenopozal bayanlar ile normal döngüsü olan bayanların progesteron düzeylerinin karşılaştırılmasında independent sample t testi kullanıldı. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.

Progesteron düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında normal bireylerin menstrual dönemlerindeki progesteron konsantrasyonlarının premenopozal dönemdeki bireylerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.28).



Şekil 4.44. Premenopozal ve normal bireylerin menstrual dönem progesteron düzeylerinin karşılaştırılması.

4.4.5. Deneme 4: DRSP ve VAS bulguları

Premenopozal dönemdeki bayanlardan KUY numunesi alınan menstrual ve premenstrual dönemdeki günlerinde DRSP ölçeği puanları birbiriyle karşılaştırılmıştır. Menstrual dönem skorları (32.4±5.9) ile premenstrual dönem skorları (34.2±5.5) bakımından istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir (p=0.672).

Premenopozal dönemdeki bayanlardan menstrual, erken luteal ve premenstrual dönemlerinde VAS ağrı skalasına göre genel ağrı düzeyleri karşılaştırıldı. Menstrual ve premenstrual dönemler arasında ağrı bakımından istatistiksel olarak bir farklılık

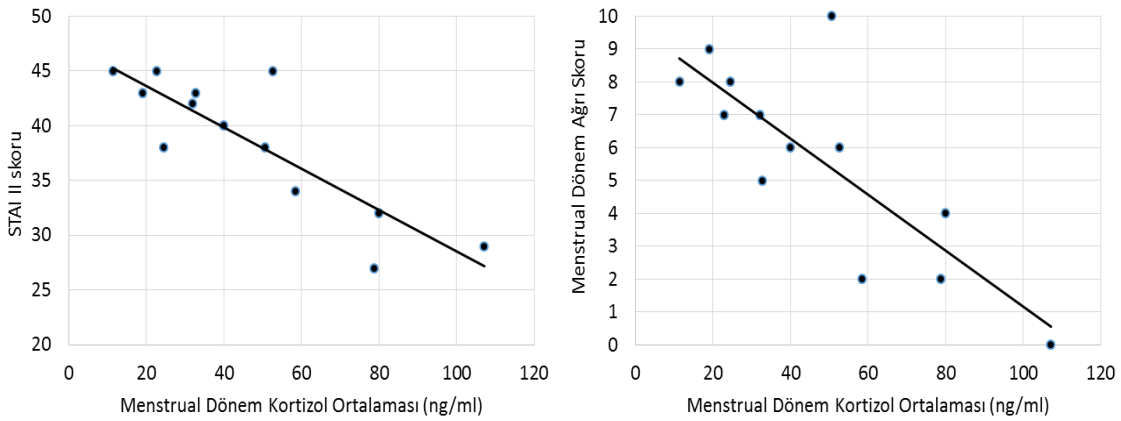
gözlenmemiştir. Erken luteal dönem ile menstrual ya da premenstrual dönemler karşılaştırıldığında ise her iki dönemde de ağrı düzeylerinin istatistiksel olarak yükseldiği ($p=0.02$) tespit edilmiştir.

4.4.6. Deneme 4: Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

Premenopozal dönemdeki bireylerin kortizol, östrojen, progesteron, DRSP, ağrı ve STAI II düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon ile analiz edildi. Anlamlı ilişkiler olan parametreler Tablo 4.28’de sunulmuştur.

Tablo 4.28. Premenopozal dönemdeki bireylerin bulguları arasındaki anlamlı korelasyonlar.

	STAI II	Menstrual Genel Ağrı	Premenstrual DRSP	Uyku Süresi
Menstrual KUY	-0,792	-0,760		
Premenstrual Progesteron	0,019	0,029		-0,818
Menstrual DRSP			0,756	0,013
Uyku Bozukluğu		-0,783	0,019	



Şekil 4.45. Premenopozal kadınlarda menstrual dönem kortizol ortalaması ile STAI II ve ağrı skorları ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

5.1. Deneme 1: Menstrual Döngünün Farklı Dönemlerinde KUY'da farklıdır

5.1.1. Menstrual KUY ovulatuvar, luteal ve premenstrual KUY'dan daha düşüktür

Menstrual döngünün menstrual, ovulatuvar, luteal ve premenstrual dönemlerinde KUY'un incelendiği mevcut çalışmada, menstrual dönemde yanıtın düşük olduğu belirlenmiştir. KUY'un düşük olduğu menstruasyon döneminde, ayrıca menstrual semptomların ve ağrı düzeyinin arttığı; östrojen, progesteron düzeylerinin ise en düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir.

Menstrual döngü ve KUY ile ilgili çok az araştırma yapıldığı görülmektedir. Kudielka ve ark (2003)'te yapmış oldukları çalışmada farklı bireylerin foliküler ve luteal fazlarını karşılaştırmış ve KUY'un luteal dönemde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15). Bu çalışmada sunulan çalışmadan farklı olarak, az sayıda (n= 11-12) bireyde, foliküler ve luteal fazları kabaca sınıflandırılan ayrı ayrı bireylerden oluşan iki grup birbiriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca katılımcılar arasında OC kullanım oranı yüksek olduğu görülmektedir. Ancak mevcut çalışmadan elde ettiğimiz bulgular ışığında kişiler arası varyasyonun fazla olduğunu ve ovaryan hormonların kortizol düzeyini doğrudan etkilediğini görmekteyiz. Bu faktörler, ilgili literatürde dikkate alınmadığı için çalışmamızdan farklı sonuçlar elde ettiği düşünülebilir. KUY'u inceleyen diğer bir çalışmada menstrual, foliküler, ovulasyon, luteal dönemleri karşılaştırılan bireylerin ovulatuvar dönemde KUY'un daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmada östrojen ve progesteron ölçümleri yapılmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda östrojen ve progesteron düzeyleri ile kortizol arasında pozitif korelasyon gözlenmesi bu literatürdeki ovulasyon döneminde KUY artışını destekler niteliktedir. Amanda ve ark. (2014)'nin yaptıkları başka bir çalışmada foliküler ve luteal fazları kabaca sınıflandırılan ayrı ayrı bireylerden oluşan iki grup (n= 9) birbiriyle karşılaştırılmış ve uykusuzluğun foliküler fazda KUY'u azalttığını bildirmiştir (102). Sunulan çalışmadan farklı olarak uykusuzluğun etkisinin incelendiği bu çalışmada birey sayısının az olması ve yine farklı bireylerden oluşan grupların karşılaştırılmış olması çalışmanın eksik noktalarıdır. Görüldüğü gibi KUY ve menstrual döngüyü araştıran çalışmalar çok az olmakla birlikte, kullanılan yöntemlerin eksikliği nedeniyle bizim çalışmamızdan ve birbirlerinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun dışında sadece kortizol ve menstrual döngünün incelendiği literatürlere bakıldığı zaman Boa ve ark. (2004)'te normal ve depresyonlu

bireyleri (n= 12-15) menstrual, periovulatuvar, luteal ve premenstrual dönemlerinde kortizolün diüurnal ritmini incelemiş, buna göre premenstrual dönemde östrojen ve kortizol düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir (13). Sunulan çalışmada daha fazla bireyin katılımıyla bu pozitif ilişki tüm fazlarda gözlenmiştir. Kortizol yanıtının, TSST (trier sosyal stres testi) stresine maruz bırakılan bireylerin (toplam n= 45) luteal ve foliküler dönemleri bakımından gruplar arasında bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (14). İlgili literatürde farklı bireylerin karşılaştırılması ve östrojen, progesteron düzeylerinin bilinmemesi gibi faktörler nedeniyle böyle bir sonuç ortaya çıkmış olabilir. Kortizol yanıtını cinsiyet, luteal ve foliküler fazlar ve OC kullanımına göre inceleyen başka bir çalışmada (20 erkek, 61 kadın), yine farklı bireylerin oluşturduğu gruplar karşılaştırılmış, TSST stresine karşı kortizol yanıtının foliküler faz ve OC kullananlara göre erkeklerde ve luteal fazdaki bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (113). Ancak bir başka çalışmada OC kullanan (n=14) ve luteal faz döneminde olan bireylerin (n= 11) TSST stresine karşı kortizol yanıtları karşılaştırılmış, OC kullanan bireylerde daha fazla kortizol yanıtının olduğu bildirilmiştir (114). Bu etkinin OC kullananlarda inflamasyon ve otoimmün hastalıklara karşı korumaya dayalı bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür. Bu literatürlerde her grubun farklı bireylerden oluşması ve birey sayılarının az olması gibi faktörler, farklı sonuçların elde edilmesine neden olmuştur.

Olası Mekanizma

Kortizol ve menstrual kanama arasındaki ilişkiler incelendiği zaman kortizolün endometriyumda anjiyogenesis ve vazokonstriksiyon mekanizmalarında rolü olduğu görülmektedir (46). Sunulan çalışmada menstrual kanamanın olduğu dönemdeki KUY'un diğer dönemlere göre düşük olduğu görülmektedir. Bu dönemde gelişen mekanizmalara bakıldığında, menstruasyonun ağır kanamalı olduğu dönemde, glikokortikoidleri inhibe eden enzim olan 11 β HSD2 enziminin endometriyumda arttığı bildirilmiştir (115). Bu enzim artışı nedeniyle endometriyumda kortizol düzeyinin azaldığı ve bu nedenle de anjiogenesis faktörlerinin azalması nedeniyle menstrual kanamayı tetiklediği açıklanmıştır (115). Buna ilaveten progesteron düzeylerinin düşmesi nedeniyle de endometriyumdaki hipoksiye karşı yanıtın azalması da menstrual kanamayı tetiklemektedir (115). Bu mekanizmalar, sunulan çalışmadan elde edilen menstrual dönemdeki KUY ve progesteron düzeylerinin düşmesi ile örtüşmektedir.

5.1.2. Menstrual Semptomlar ve KUY

Çalışmaya katılan bireylere bir aylık döngüleri boyunca günlük olarak menstrual semptomların düzeyini belirten DRSP ölçeği uygulandı. Menstrual semptomlar, premenstrual dönemde başlayan ve menstruasyona geçtikten birkaç gün sonra kaybolan bazı psikolojik, duyu durumu ve somatik değişimleri ifade eder. Duygu durumu semptomları; depresyon, öfke patlamaları, kaygı, sinirlilik, kafa karışıklığı, sosyal geri çekilme gibi durumları, somatik semptomlar ise ekstremitelerde şişlik, baş ağrısı, göğüste hassasiyet, karın şişkinliği gibi durumları kapsamaktadır (1). Mevcut çalışmada menstrual döngünün dört farklı fazında bireylerin bu ölçekteki sorulara vermiş oldukları yanıtlar değerlendirildi. Buna göre DRSP skorlarının premenstrual ve menstrual dönemde en yüksek olduğu, periovulatuvar ve luteal dönemlerde düşük olduğu belirlendi. Dolayısıyla bireylerin menstruasyon dönemlerinde ve premenstrual dönemlerinde daha çok negatif duygulara kapıldığı görülmüştür. Semptomların bu dönemlerde ortaya çıkması literatürü destekler niteliktedir (116). Çalışmamızda menstrual ve premenstrual dönemler aynı zamanda kortizol, östrojen ve progesteron düzeylerinin düştüğünün tespit edildiği bir dönemdir.

Bu konu ile ilgili mevcut literatürler incelendiğinde, KUY ve menstrual semptomların ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunamamıştır. Kortizol ve menstrual semptomların ilişkilerine dair yapılan araştırmalara baktığımız zaman bu konuda birbirinden farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bu konuyu ele alan bir çalışmada premenstrual semptomları yoğun olarak yaşayan bireylerin (n= 7) foliküler ve luteal dönemlerinde tek örneklik kortizol yanıtları karşılaştırılmış, luteal fazda kortizol düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (117). İlgili literatür, çalışmaya katılan bireylerin foliküler ve luteal dönemlerini kabaca sınıflandırmış ve az sayıda bireyin tek örneklik kortizol yanıtlarını karşılaştırmıştır. Yapılan başka bir çalışmada premenstrual semptom yaşayan ve yaşamayan bireyler iki grup halinde kortizol bakımından incelenmiş ve gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiştir (118). Bu çalışmada KUY bakılmadığından dolayı farklılık gözlenmemiş olabilir. Bir başka çalışmada ise premenstrual fazda premenstrual sendrom yaşayan bireylerin kortizol düzeylerinin normal bireylerden daha düşük olduğu görülmüş ve premenstrual semptomların stres sisteminde bozukluklara neden olabileceği belirtilmiştir (119). İlgili literatür kortizol düzeyleri ile premenstrual sendrom arasındaki ilişkiler bakımından bizim çalışmamızla örtüşür niteliktedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre kortizol hormon seviyesininin düşmesinin menstrual semptomların oluşmasını tetikleyebileceği göstermektedir. Nitekim kortizol reseptörlerinin beyinde yerleşimine baktığımız hipokampus, frontal korteks gibi bireyin duygu durumunu etkileyen önemli bölgelerde yerleştiği bildirilmiştir (120). Dolayısıyla kortizol yanıtının azaldığı dönemlerde menstrual semptomların ortaya çıkması bu ilişkilerle bağlantılı olabilir.

Uzun süreli stres durumlarında ortaya çıkan depresif durumlar ile menstrual semptomların belirtileri benzer nitelikler taşımaktadır. Uzun süren stres durumlarında beyin nöral yapısında ve sinaptik bağlantılarında bozulmalar oluşmakta ve bu da HPA aksında bozukluklara neden olmaktadır (121). Depresyon durumu, vücudun uzun süreli strese karşı verdiği bir yanıt olmakla birlikte sinir, endokrin ve immün sistem fonksiyonlarını etkileyen bir süreçtir. Depresyonlu bireylerdeki KUY yanıtlarına bakıldığında literatürde genel olarak negatif bir ilişkinin hakim olduğu görülmektedir. Depresyon belirtisi olarak kabul edilen ümitsizlik duygusu ile KUY yanıtı arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmada sabah uyandıktan sonra 30. dakika kortizol yanıtı ile negatif bir ilişki olduğu görülmüştür (122). Yine negatif duygu davranışı olan yüksek kaygı düşüncesi taşıyan bireylerin sabah KUY yanıtlarının düşük olduğu bildirilmiştir (123). Depresyon ve KUY yanıtının ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise depresyon düzeyleri yüksek, orta, düşük olarak sınıflandırılan bireylerin hepsinde depresyon düzeyi ile KUY yanıtları arasında negatif korelasyonlar olduğu, dolayısıyla yüksek depresyon belirtisi gösteren bireylerde düşük KUY gözlemlendiği bildirilmiştir (124). Bu literatürler depresyon, kaygı, stres, endişe gibi duyguların KUY ile negatif bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da premenstrual semptomlarda bulunan benzer negatif duyguların arttığı menstrual dönemde KUY yanıtı düşmüştür. Travmatik bir olay sonrasında kronik anksiyete bozukluğunu tanımlayan travma sonrası stres hastalıklarının semptomları depresyonla benzerdir (125). Travma sonrası stres sonucunda HPA aksında bozukluklar olduğu ve bu kişilerde kortizol yanıtlarının düştüğü bildirilmiştir (125). Başka bir çalışmada adölesan dönemde bulunan ve travma sonrası stres yaşayan kız çocuklarında sabah uyandıktan sonra 30. dakika kortizol yanıtının kontrole göre düştüğü bildirilmiştir (126). Kortizolün travma sonrası depresyon tedavisinde kullanımını araştıran dört çalışmadan üçünde, hidrokortizon etkisinin plasebo uygulanan gruba göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (127). Bu literatürlerin tümü, bizim çalışmamızda perimenstrual dönemdeki KUY yanıtının azalmasını destekler niteliktedir.

5.1.3. KUY, Östrojen ve Progesteron

Sunulan çalışmada kortizol ve progesteron düzeyleri arasında tüm fazlarda pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hormonların hepsinin birden düşmesi durumunda menstrual semptomlarda artış olduğu gözlenmiştir.

Ovaryan hormonlar olan östrojen ve progesteronun çevresel uyarılara karşı yanıt veren beyin bölgelerinde önemli fizyolojik görevleri vardır (128). Östrojen ve progesteron hormonu reseptörlerinin beyinde duygusal ve bilişsel alanlarda (amigdala, hipotalamus, serebral korteks, serebellum) lokalize olduğu bildirilmiştir (128). Ovaryan hormonların ayrıca sinaptik ileti üzerinde modülatör etkileri olduğu, daha çok duygusal ve bilişsel kontrollerin yapıldığı nörokimyasal sistemleri etkilediği bildirilmiştir (128). Literatürde bu hormonların menstrual döngü süresince dalgalanmalar göstermesinin, bireyin ruh hali (mood), davranış durumlarına etki ettiği ve premenstrual sendromun oluşmasını tetiklediğine dair görüşler vardır (128). Premenstrual semptom yaşayan bireylerin duygusal uyarılara karşı luteal fazda normal dönemlerine göre amigdala aktivitelerinin progesteron düzeyi ile pozitif ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir (129). Östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu luteal dönem ile düşük olduğu foliküler dönemlerde TSST stresine maruz bırakılan bireylerin kortizol yanıtının luteal dönemde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (130). Benzer bulguları elde eden başka bir çalışmada stres uyarısına maruz bırakılan luteal dönemdeki bayanların foliküler dönemdeki bayanlara ve erkeklere göre kortizol yanıtının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (113). Bu literatürler, progesteron ve östrojen hormonunun yüksek olduğu luteal fazda, strese karşı verilen kortizol yanıtının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, sunulan çalışmada gözlenen östrojen ve progesteron hormonlarıyla kortizol yanıtı arasındaki pozitif ilişkiyi destekler niteliktedir. Dolayısıyla, strese karşı daha duyarlı olunan dönemlerde vücudun hormonal düzeylerinin artması, bireyin sorunlarla baş edebilmesini sağlıyor olabilir.

5.1.4. Ağrı ve KUY, Östrojen, Progesteron

Sunulan çalışmada bireylerin ağrı düzeyleri, menstrual döngülerinin menstrual, erken luteal ve premenstrual dönemlerinde VAS ağrı skalası ile değerlendirildi. Buna göre erken luteal dönemde ağrı düzeyinin en düşük seviyede seyrettiği, premenstrual dönemde arttığı, menstrual dönemde ise zirve yaptığı görülmüştür. Ağrının bölgesel

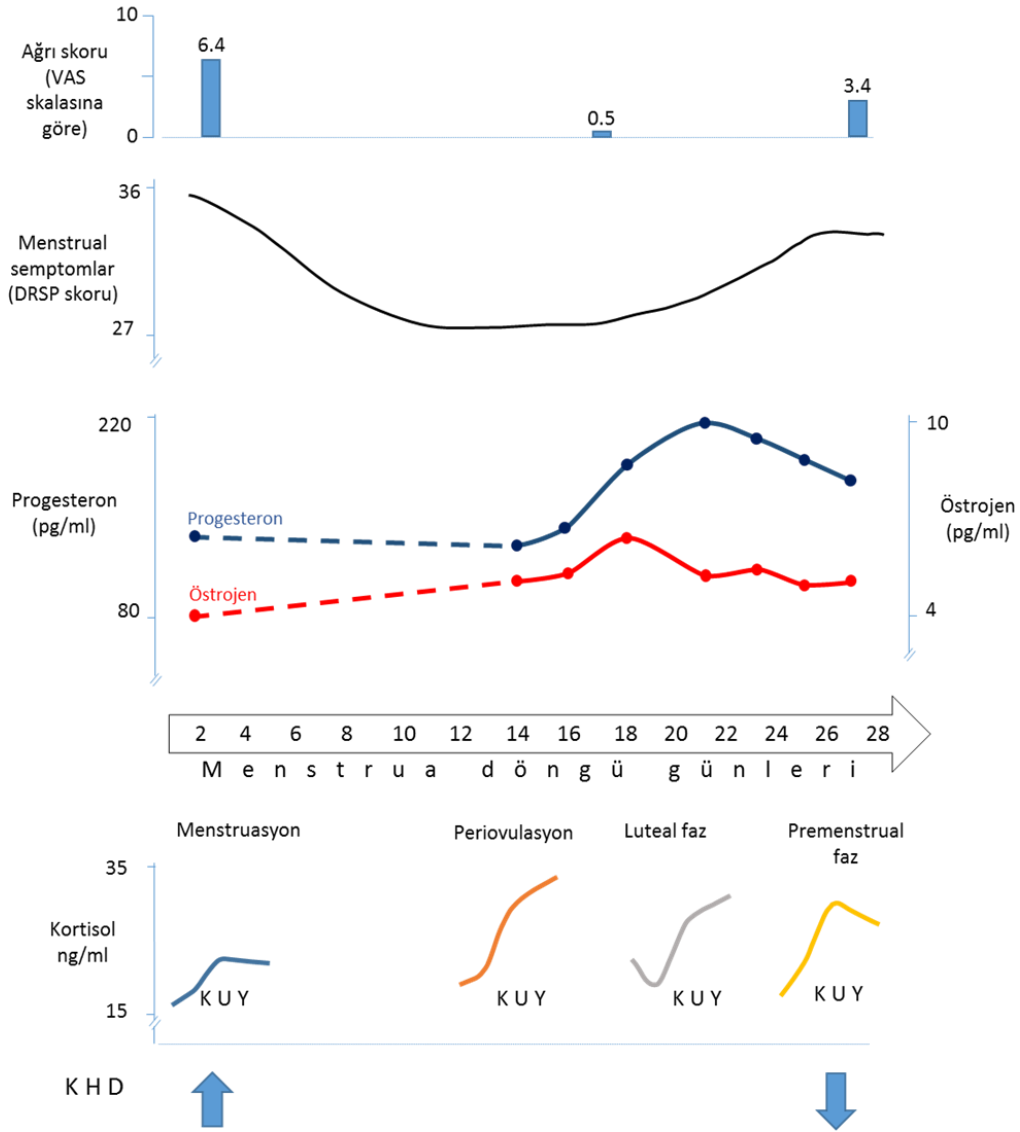
olarak özellikle uterus, kasık ve bel bölgesine lokalize olduğu tespit edilmiştir. KUY yanıtı ile ağrı düzeyi arasında premenstrual dönemde pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Literatürde menstrual ağrı olarak tanımlanan dismenore, menstruasyondan hemen önce ya da başlamasıyla birlikte çoğunlukla alt karın bölgesinde, bazen de sırt ve uyluklarda ortaya çıkar (131). Ağrının endometriyumda prostaglandinlerin artması ve miyometriyal kasılmanın uyarılması sonucunda uterusu iskemisi oluşması nedeniyle geliştiği bildirilmiştir (131). KUY ve ağrı düzeylerinin araştırıldığı herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Literatürde kortizol ve ağrı arasındaki ilişkiye dair çok az çalışma olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada VAS ile ağrı düzeyi belirlenen dismenore olan ve olmayan gruplar karşılaştırılmış ve kortizol düzeyleri arasında bir farklılık görülmemiştir. Öte yandan tükürük IgA düzeylerinin ve sempatik aktivitenin göstergesi olan HF parametresinin dismenore olan bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (131). Literatürde HPA aksı ile ağrı hissi arasındaki ilişkiye dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda HPA aksı aktivitesi ile ağrı mekanizması arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair görüşler bildirilmiştir (132). Kronik ağrı sendromu yaşayan bireylerdeki stres düzeyi ile kortizol ve alfa amilaz aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, kortizolün diüurnal salınımı ile ağrı hissi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (133). Diğer bir çalışmada ise kronik ağrı sendromu olan bireylerin ağrı, yorgunluk ve stres semptomları ile kortizol diüurnal ritmi kontrol grubuyla karşılaştırılmış ancak bir farklılık görülmemiştir (134). Endometriyozis nedeni pelvik ağrısı olan bireylerde ise luteal dönem kortizol yanıtlarının düştüğü bildirilmiştir (135). Sunulan çalışmada premenstrual ve menstrual dönemdeki ağrı ile kortizol değerleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Ağrı ve HPA aksı arasındaki ilişkiyi açıklamak için literatürde yeterli bilgi bulunamamıştır. Dolayısıyla ağrının kortizol yanıtı dışında, östrojen ve progesteron düzeylerinden daha çok etkilendiği düşünülebilir. Nitekim sunulan çalışmada ağrı düzeyinin zirve yaptığı menstrual dönemde östrojen ve progesteron düzeylerinin en düşük seviyelerde olduğu görülmektedir. Ağrı ve ovaryan hormonların arasındaki ilişkilere bakıldığında bu konuda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Menstrual döngüde klinik ağrı durumları ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ağrı algısını gonadal hormonların etkileyebileceği bildirilmiştir (136). Kadınlarda gonadal hormonların ağrıyı modüle ettiği ve analjezik etki gösterdiği olası mekanizma olarak düşünülmektedir. Ağrının modülasyonu primer afferentler, spinal kord, beyin sapı ve serebrumun çeşitli alanlarında gerçekleşir (137). Sinir sisteminin her yerinde gonadal hormonların reseptörleri tanımlanmıştır (138). Östrojenin beyinde ağrı algısını GABA ve opioid reseptörlerini

modüle ederek analjezik etki yaptığına dair bulgular mevcuttur (139). Benzer şekilde progesteronun da analjezik, nöroprotektif, anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu (140), testosteronun ağrı modellerinde analjezik etkisi olduğu bildirilmiştir (141). Bu literatürler östrojen ve progesteron hormonlarının analjezik etkisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sunulan çalışmada menstrual dönemdeki ağrının bu hormonların endometriyumdan geri çekilmesi ve miyometriyal kasılmanın artması nedeniyle yükselmiş olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızdan elde edilen diğer bir bulgu ise genel anksiyete düzeyi hakkında bilgi veren STAI II skorları yüksek olan kişilerin DRSP semptomlarının da yüksek olduğudur. DRSP semptomları ve anksiyete düzeyi yüksek olan bu kişilerin hem premenstrual ve hem de menstrual dönemde ki ağrı düzeyleri de yüksek olarak tespit edilmiştir. Sonuçta genel olarak anksiyete puanı yüksek olan bireylerin menstrual ağrı düzeyleri artmakta ve bu durum menstrual semptomları daha yoğun yaşamalarını tetiklemektedir.

Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular özet olarak Şekil 5.1’de şematize edilmiştir.



Şekil 5.1. Deneme 1'in özet bulguları.

5.1.5. Sempatik Aktivite Premenstrual Dönemde Menstrual Döneme Göre Artmıştır

Sunulan çalışmada, bireylerden premenstrual ve menstrual dönemlerde EKG çekimi yapılarak kalp hızı değişkenlikleri analiz edildi. Elde edilen bulgulara göre menstrual döneme kıyasla premenstrual dönemde sempatik aktiviteyi ifade eden LF daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca parasempatik aktiviteyi ifade eden RRNN, HF, %HF parametreleri menstrual dönemde daha yüksek bulunmuştur. Bu verilere göre premenstrual dönemde sempatik aktiviteyi yansıtan kalp hızı değişkenleri ve kortizol AUC değeri artmıştır. Menstrual dönemde ise premenstrual döneme göre sempatik aktivite azalmış gözükmemektedir. Bu konu ile ilgili literatürler incelendiğinde benzer bulguların elde edildiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada menstrual döngünün luteal

fazı ile foliküler fazı KHD açısından değerlendirilmiş ve luteal fazda sempatik aktivitenin arttığı, menstrual fazda ise parasempatik aktivitenin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (142). Başka bir çalışmada menstrual döngünün dört farklı fazında KHD parametreleri (zaman, frekans) değerlendirilmiş, döngünün başından sonuna kadar geçen süre boyunca SDNN, TP ve LF parametrelerinin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma foliküler fazdan luteal faza doğru geçtikçe sempatik aktivitenin arttığını, parasempatik aktivitenin azaldığını göstermektedir. Başka bir çalışmada ise sempatik sinir sistemi aktivitesinin DRSP semptomlarını yaşayan kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (143). Dolayısıyla çalışmamızda premenstrual semptomların artışının bir nedeni olarak da premenstrual dönemde sempatik aktivitenin daha yüksek görülmesi şeklinde açıklanabilir. Başka bir çalışmada stres oluşturan açlık ve tokluk durumlarında luteal ve foliküler fazlar karşılaştırılmış, HF parametresinin açlıkta arttığı ve tükürük kortizolünün düştüğü bildirilmiştir (144). Yani açlık stresi durumunda parasempatik aktivite artışı olmuştur. Kortizol hormonunun dışında, ovaryan hormonlarının da KHD üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada östrojen ve progesteron içerikli oral kontraseptif kullanan kadınlar ile kullanmayan kadınlar KHD açısından aynı fazlarında karşılaştırılmış, sempatik ve parasempatik KHD parametreleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir (145). Buna göre KHD parametreleri menstrual döngüde rol alan östrojen ve progesteron düzeylerindeki farklılıklardan öncelikli olarak etkilenmediği görülmektedir. Bu bulgular çalışmamızda gördüğümüz KHD farklılıklarının nedeninin ovaryan hormonlar dışında, premenstrual stres ve kortizol düzeyi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

5.2. Deneme 2: Menstrual döngünün farklı dönemlerinde diüurnal kortizol salınımı da farklıdır

Menstrual döngünün menstruasyon, luteal ve premenstrual dönemlerinde KUY ve diüurnal kortizol yanıtlarının incelendiği sunulan çalışmada, tüm dönemlerde KUY'un diüurnal kortizol yanıtından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tüm dönemleri birlikte değerlendirdiğimizde uyandıktan sonra 30 ve 60. dakika kortizol düzeylerinin diğer tüm zamanlardaki kortizollerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Dönemler birbiriyle karşılaştırıldığında ise gün içerisinde bakılan diüurnal kortizol AUC değerinin menstrual dönemde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca KUY ile diüurnal kortizol düzeyleri arasında tüm fazlarda pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bu durum kortizol

salınımının birey içinde belirli düzeylerde stabil olduğunu ve bireysel özelliklerin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

Bu konu ile ilgili literatürlere bakıldığında mid-foliküler ve premenstrual dönemlerde (n= 15) akşam saat 6 ile sabah saat 9 arasında her yarım saate bir kortizol ölçümü yapılarak diüurnal salınımın karşılaştırıldığı bir çalışmada fazlar arasında bir farklılık olmadığı, bireylerin bireysel özelliklerin ya da durumsal faktörlerin diüurnal ritimde daha etkin rolü olabileceğini göstermektedir. Bir başka çalışmada ise depresyon ve kontrol hastalarında (n= 15-12) menstrual döngü boyunca dört farklı fazda (menstrual, periovulatar, erken luteal, geç luteal) 24 saat boyunca 2 saat aralıklarla kortizol ve östrojen diüurnal ritminin incelendiği bir çalışmada kortizol ritminin tüm fazlarda benzer olduğu belirlenmiştir (13). Bu literatürler bireysel özelliklerin ya da durumsal faktörlerin diüurnal ritimde daha etkin rolü olabileceğini göstermektedir.

5.3. Deneme 3: Menstrual döngü boyunca günlük KUY'daki değişiklikler bireysel özelliklere bağlıdır

Bireysel özellikler kişinin kendi karakterini ve diğer insanlarla yaşadığı ilişki biçimini doğrudan belirlemektedir. Bu ilişkiden yola çıkarak bireylerin kişisel farklılıkları nedeniyle strese verdikleri yanıtların da birbirinden farklı olduğu düşünülebilir. Mevcut çalışmada bireylerin bir menstrual döngüleri boyunca her gün KUY yanıtları incelenmiş ve bireyler arası- birey içi KUY yanıtlarındaki farklılıklar araştırılmıştır. Buna göre hem bireyler arasında, hem de menstrual döngünün günleri arasında KUY yanıtlarının farklı olduğu belirlenmiştir.

5.3.1. KUY bireysel özelliklere bağlıdır

Bireysel özellikler olumlu ya da olumsuz duygular barındırabilir. Bunlardan bazıları; karamsarlık, depresif durum, kaygı, sinirlilik, ümitli olma, sabırlı olma, iyi niyet, mutlu olma, sakin kişiliğe sahip olma şeklinde özetlenebilir. Sunulan çalışmada premenstrual sendrom belirtileri içerisine dahil olan depresif durumlar, ruh halindeki değişiklikler, bireysel ilişkilerdeki bozukluklar gibi durumlar incelenmiştir. Bu bireysel özellikler literatürde trait varyasyon (kişilik özellikleri, mizaç) adı altında incelenmiştir. Literatürde kişilik özellikleri ile KUY ya da kortizol yanıtları arasındaki ilişkileri inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır (82, 84, 147).

Bireyin farklı günlerindeki KUY yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada uyku ve alkol alımı gibi faktörler değerlendirilmiş, bireyler ard arda üç gün boyunca KUY

bakımından izlenmiştir. Uyku süresi, uyanma zamanı ve alkol alımı faktörlerin bireyin günleri arasında KUY bakımından farklılık oluşturmadığı, bununla birlikte bireyin farklı günleri arasında KUY bakımından bir tutarlılık olduğuna dikkat çekilmiştir (82). KUY'un bireyler arasında büyük farklılıklar oluşturduğu, ancak birey içinde bir tutarlılık sergilediği sunulan çalışmamızda net bir şekilde gözlenmiştir. Örneğin #81, #82, #83, #85, #87 bireylerinde KUY bir menstrual döngü boyunca hep yüksek düzeyde gözlenirken, #65, #89, #84 bireylerde ise döngü boyunca her gün düşük düzeyde KUY gözlenmiştir. Bu durumu destekler nitelikte olan bir başka çalışmada iki gün ard arda KUY takibi yapılan bireylerin günleri arasında birey içinde anlamlı düzeyde korelasyon olduğu bildirilmiştir ($R= 0.63$) (84). Altı gün ard arda KUY analizi yapılan bir çalışmada ise birey-içi günler arasındaki farkın az olduğu ve daha çok durumsal (state) faktörlerin etkili olduğuna dikkat çekilmiştir (147). Negatif (öfke, depresyon, anksiyete) ve pozitif (enerjik, esenlik, sakinlik) gibi duyguların bireylerdeki kortizol yanıtına etkisinin incelendiği bir çalışmada kadınlarda pozitif duygularının artması (erkeklerden farklı olarak) kortizol yanıtını azaltmıştır (148). Sunulan çalışmada bireylere uygulanan menstrual semptom ve STAI II ölçeğinde bireylerin duygu durumlarına ilişkin elde edilen bulgular ile KUY arasındaki etkileşim ayrı bir başlık altında tartışılmıştır.

Yukarıdaki veriler incelendiğinde, mevcut çalışmadan elde edilen bulgulara göre, bireysel özelliklerin KUY yanıtında çok önemli etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bu açıdan yaklaşıldığında, KUY çalışmalarında mevcut çalışmada uyguladığımız gibi aynı bireyde tekrarlayan ölçümlerin yapılması daha uygun gözükmektedir.

5.3.2. KUY menstrual döngünün günlerine bağlıdır

Denemeye katılan tüm bireylerin menstrual döngünün tüm günleri birbiriyle karşılaştırıldığında, KUY'un günlere göre farklı olduğu belirlenmiştir. Bireylerin bazı günleri arasında KUY'un farklı olması, o gün içerisinde bulunduğu durum ya da çevresel faktörlerin etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu etkenlerden; bireyin uyku durumu, sınav dönemi, bir önceki gün yaşadığı problemler, planlanan görevler, sorumluluklar, hastalıklar, kullanılan ilaçlar, bireysel ilişkiler gibi durumlar sayılabilir. Mevcut çalışmada bireylerin uyku süreleri, uyku kalitesi, sınav dönemleri, ağrı düzeyleri, ilaç kullanma durumları, bireysel ilişkilerdeki yaşadığı problemlerin yer aldığı ölçekler uygulanmıştır. Bu faktörler literatürde state (durum, ruh hali) varyasyon olarak adlandırılmıştır.

State varyasyon ve KUY ile ilgili yapılan çalışmalardan ilkinde, çevresel ışığın lüks değerinin düşük olduğu günlerde KUY'un azaldığı bildirilmiştir (149). Işığın KUY üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise gün doğmadan önce ve doğduktan 45 dk sonra yapılan tekrarlı ölçümlerde, gün doğumu sonrasında artan ışık düzeyinin KUY'u artırdığı bildirilmiştir (150). Bu iki çalışma da çevresel ışığın KUY'u doğrudan etkilediğini ve hipotalamik suprakiazmatik nuklesun (SCN) KUY'un düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir. Uyku süresi ve uyanma zamanı da KUY'u etkileyen faktörlerdendir. İki gün ard arda sabah KUY ölçümü yapılan bireylerde erken uyanmanın KUY'u artırdığı bildirilmiştir (151). Ayrıca tek birey üzerinde 50 gün boyunca 3 gün arayla yapılan KUY analizinde erken uyanılan günlerde KUY'da artış olduğu bildirilmiştir (104). Diğer yandan bir önceki gün yaşanan bazı negatif duyguların (yalnızlık, tehdit, kontrol kaybı gibi) sabah KUY'un artmasına neden olabileceği bildirilmiştir (152). Kadın ve erkek bireylerin katıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada ise bireylerin iki günleri arasındaki birey içi KUY değişkenliğinin % 78 olduğu tespit edilmiştir (153). Bireylerin hafta içi ve hafta sonu KUY yanıtlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, hafta sonu günlerinde daha düşük KUY yanıtı olduğu bildirilmiştir (154).

Sonuçta görülmektedir ki, KUY yanıtının oluşmasında bireyler arası farklılıkların yanı sıra birey-içi durumsal (state) nedenlerin oluşturduğu ruh hali de KUY yanıtını etkilemektedir. Sunulan çalışmada da 16 bireyin ortalama olarak menstrual döngü günlerini karşılaştırdığımızda bazı günlerin (özellikle erken luteal döneme denk gelen günlerin) diğer günlerden istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. Dolayısıyla menstrual döngünün neden olduğu hormonal ritimlerin yanında, bireyin bulunduğu durum faktörlerinin de KUY yanıtını etkilemede rolü olduğu sonucuna varılabilir.

5.3.3. Menstrual döngü boyunca ovaryan hormon değişimleri

Ovaryan hormonlar olan östrojen ve progesteron düzeyleri mevcut çalışmada menstrual döngü boyunca birer gün arayla ölçülmüştür. Buna göre bireylerin ortalama grafikleri incelendiğinde bu hormonların menstrual döngünün başlangıcında ve sonunda en düşük düzeylerde seyrettiği gözlenmiştir. Progesteron düzeyinin 19. ve 21. günlerde en yüksek düzeyine ulaştığı, östrojen düzeyinin ise 13., 19. ve 21. günlerde artış gösterdiği görülmüştür. Östrojen ve progesteron hormonları steroid yapıda oldukları için tükürük salgısına basit difüzyon ile steroid bağlayıcı proteine bağlı olmadan serbest formda geçebilmektedir (11). Serum ve tükürük progesteron düzeyleri ($R= 0.80$) ve

östrojen düzeyleri ($R= 0.71$) arasında yüksek korelasyonlar olduğu görülmektedir (11). Bu hormonların tükürük salgısındaki düzeyleri, serbest östrojen ve progesteron düzeyini yansıttığından dolayı kandaki konsantrasyonuna göre daha düşük seyretmektedir (155). Bu düzeyin menstrual döngü fazlarını belirlemede güvenli bir şekilde kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcuttur (156). Mevcut çalışmadan elde edilen östrojen ve progesteron bulgularının ortalama grafiğine bakıldığında, döngü profilinin net olarak tespit edildiği ve tükürükteki konsantrasyonlarının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (157). Ayrıca sunulan çalışmaya katılan bazı bireylerin menstrual döngüleri süresince ovaryan hormon düzeylerinin ortalama profil dışında seyrettiği görülmektedir. Buna ilişkin olarak bireyler arasında değişken östrojen ve progesteron düzeylerinin olabileceğini belirten bir çalışmada 12 bireyden ikisinin farklı östrojen ve progesteron ritmi gösterdiği bildirilmiştir (11). Bir başka çalışmada ise 22 bireyin menstrual döngüleri boyunca her gün alınan tükürük örneklerinde östrojen ve progesteron düzeyleri belirlenmiş ve bireylerin % 22,7'sinin farklı hormonal ritim gösterdiği bildirilmiştir (157). Ovaryan steroid düzeylerini etkileyen sigara, egzersiz, ırk ve diğer steroid sentezleyen enzim faktörleri gibi nedenler olsa da, bireyler arasındaki değişken ritimler henüz tam olarak açıklanamamıştır (11). Bununla birlikte literatürde gonadotropin reseptör yoğunluğu, insülin, IGF-1 ve diğer bilinmeyen genetik, gelişimsel faktörler gibi nedenlerin bireyler arasındaki ovaryan steroid düzeyindeki değişkenliğine yol açabileceğine dair bilgiler mevcuttur (9).

Sonuçta sunulan çalışmadan elde edilen bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Sunulan çalışmada olduğu gibi bireylerin menstrual döngüdeki hormonal profillerinin tükürük salgısı ile net bir şekilde ölçülebildiği görülmektedir. Bireyler arasında hormonal varyasyonlar olmasına rağmen mevcut çalışmaya katılan 16 bireyin ortalama ovaryan steroid düzeyleri menstrual döngünün normal profilini yansıttığı görülmektedir.

5.3.4. KUY, östrojen, progesteron ilişkileri

Mevcut çalışmada kortizol düzeyleri ile ovaryan hormon düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde, döngünün her gününde pozitif ilişkiler olduğu görülmektedir. Bu ilişkilerin kortizol öncülüğüyle mi yoksa ovaryan steroidlerin öncülüğüyle mi olduğu tartışılması gereken bir konudur.

Bu ilişkilerle ilgili hücre kültürü çalışmalarına bakıldığında, insan granuloza hücre kültürüne üç farklı dozda kortizol eklenmesi sonucunda östrojen ve progesteron düzeyleri kontrole göre karşılaştırılmış, progesteron salgısının, FSH'dan bağımsız olarak, kontrole

göre artığı ve bu artışın kortizol dozuyla pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (158). Yine insan granüloza hücre kültürüne farklı konsantrasyonlarda kortizol eklenmesi sonucunda testosteron ve östrojen salınımının insan menopozal gonadotropinden bağımsız olarak artığı görülmüştür (159). Bu bulgular hipofiz ve ovaryan hormonlara ek olarak kortizol hormonunun doğrudan granüloza hücre fonksiyonlarına etki edebileceğini göstermektedir. Kortizolün özellikle ovulasyondan sonra antiinflamatuvar mekanizmaların düzenlenmesinde rolü olduğu, bu nedenle ovulasyon için indüklenmiş luteinize granüloza hücrelerinde kortizolün artışını sağlayan 11betaHSD1 enziminin artığı bildirilmiştir (160). Bu bilgiye dayanarak yapılan çalışmada immatür granüloza hücre kültürü ortamında 11betaHSD1 enziminin artırılması sonucunda ortamda aktif formdaki kortizol, östrojen ve progesteron düzeylerinin artığı gözlenmiştir (160).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ise, orşidektomi edilen erkek maymunlara östrojen veya östrojen ile birlikte progesteron enjeksiyonu yapılması sonucunda, her iki grupta da serum kortizol düzeylerinin üç kat artığı görülmüştür (161). Bu artışın dişi maymunlarda daha uzun süre devam ettiği gözlenmiştir (161). Ovariectomize dişi sıçanlarda sentetik progesteron veya östrojenin 21 gün boyunca infüzyonu sonrasında progesteron veya progesteron+östrojen verilen sıçanlarda kortikosteron düzeyinde, kontrol ve sadece östrojen verilen gruplara göre artış olduğu görülmüştür (162). Bu sonuca göre progesteron ve östrojen kombinasyonlarının HPA aksını düzenlemede ve nörogenezisi etkilemede rolleri olduğu görülmektedir. Bu bulgular daha önce de vurgulandığı gibi östrojen ve progesteronun, beyinde davranışsal bölgelerde reseptörlerinin bulunması nedeniyle HPA aksını etkileyerek kortizolün modüle edici etkisine katkı sağladığı düşünülebilir.

Kortizol enjeksiyonu yapılan deney hayvanı çalışmalarına bakıldığında, ineklerde gebeliğin erken dönemlerinde kortizol enjeksiyonu sonucunda korpus luteum yapısının oluşumunu pozitif yönde etkilediği ve embriyo implantasyonunu destekleyerek yüksek gebelik oranları sağladığı görülmüştür (163). ACTH enjeksiyonu ile kortizol salınımı uyarılan dişi ve erkek koyunların adrenal bezlerinde östrojen ve testosteron hormonlarının reseptör ekspresyonunda artış görülmüştür (164). Bu mekanizma henüz açıklanamamıştır.

İnsanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde KUY ve ovaryan steroidleri birlikte değerlendiren çalışmaların olmadığı, kortizol ile ovaryan steroidler arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar olduğu görülmüştür. Kadınlarda stres durumunda östrojen hormonunun kortizol yanıtını düzenlemede rolü olduğu, egzersizin ise östrojen

salınımına bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (165). Kan ve tükürükteki kortizol ve progesteron hormon düzeyleri arasındaki korelasyon çalışmalarında, tükürük kortizol ve progesteron düzeyi arasında ($R= 0.646$) yüksek korelasyon gözlenmiştir (166). Ayrıca progesteron konsantrasyonunun sabah saatlerinde alınan örneklerde, diğer zamanlara göre daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (166). Sunulan çalışmada da östrojen ve progesteron düzeyleri, sabah KUY örneklerinden 60. dakika numunesinden ölçülmüş ve bu durum standardize edilmiştir. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir başka çalışmada bayan ve erkek bireylerden günün farklı saatlerinde (8, 10, 12, 14, 16, 18 saatlerinde) tükürük örnekleri alınarak kortizol, progesteron ve testosteron düzeyleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre hormonların arasındaki korelasyonların kortizol ve testosteron arasında sadece erkeklerde pozitif yönde, kortizol ve progesteron arasında ise her iki cinsiyette de pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (167). Benzer sonuçları elde eden diğer bir çalışmada ise kortizol ve progesteron arasındaki bu ilişkinin her iki steroid kaynağının adrenal bez, kadınlar için ayrıca ovaryumlar olduğundan dolayı pozitif ilişki olduğu düşünülmüştür (168).

Yukarıda incelendiği gibi kortizol ve östrojen, progesteron salınımı arasındaki ilişkiler çift yönlüdür. Bu ilişkiler özetlenecek olursa;

1. Farklı kortizol dozlarının çalışıldığı granüloza hücre kültürü çalışmalarında, östrojen ve progesteron düzeyi kortizol dozuna bağlı olarak artmaktadır.
2. Ovulasyondan sonra oluşan inflamatuvar durum 11β HSD1 enzimi artışını tetiklemekte ve serbest kortizölü artırmaktadır.
3. Deney hayvanlarına (ovarektomize/ orşidektomi edilmiş) östrojen, progesteron ve bunların kombinasyonlarının verilmesi sonucunda kortikosteron düzeyi artmaktadır.
4. İnsan çalışmalarında ise kortizöl artışı durumunda östrojen ve progesteron salınımının arttığı görülmektedir.

Dolayısıyla mevcut çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ışığında, ovaryan hormonlar olan östrojen ve progesteronun davranış üzerindeki etkilerinin kortizöl yoluyla modüle edilebileceği düşünülebilir.

5.3.5. Menstrual semptomlar ve KUY, östrojen, progesteron ilişkileri

Mevcut tez çalışmasında menstrual semptomlar DRSP ölçeği ile belirlendi. Denemeye katılan bireylerin menstrual döngüleri boyunca günlük menstrual semptom puanları değerlendirildi. Bu çalışmada elde edilen verilere göre premenstrual sendrom

belirtilerinin en yüksek olduğu dönemlerin premenstrual ve menstruasyon dönemleri, en düşük semptomların olduğu dönemin ise periovulatar dönem olduğu görülmektedir. Premenstrual sendrom düzeyini belirleyen DRSP ölçeği; depresif duygular, kaygı, sinirlilik, dikkat dağınıklığı, iştah ve uyku bozuklukları, güçsüzlük gibi negatif duyguları barındırmaktadır. Dolayısıyla ovaryan hormonların düşük olduğu premenstrual ve menstrual dönemlerin bu negatif duyguları tetiklediği sonucuna varılabilir. Yine bundan hareketle östrojen ve progesteronun belirgin olarak artış gösterdiği periovulatar dönemde menstrual semptomların en düşük düzeyde olduğu görülmektedir.

Sunulan çalışmada DRSP ölçeğinde bulunan soruları tek tek ele aldığımızda, KUY ile bazı anlamlı ilişkiler dikkatimizi çekmektedir. Kortizol AUClog ile DRSP ölçeği içerisinde bulunan fiziksel belirtiler, depresif belirtiler, sosyal ilişkilerde sorunlar, verimlilik kaybı, dikkat dağınıklığı ve uyku bozukluğuna verilen puanlar arasında negatif korelasyonlar olduğu görülmektedir (Şekil 4.24). Yani kortizol düzeyi arttıkça ilgili semptomların azaldığı söylenebilir. Burada kortizolün menstrual semptomları azaltmada rolü olabileceği düşünülebilir. Sunulan çalışma bu ilişkileri inceleyen ilk çalışma olduğundan dolayı literatüre bu konu ile ilgili yeni bir bilgi kazandırılmıştır.

Sunulan çalışmada menstrual semptomlar ile östrojen ve progesteron düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkilerinde de kortizol ile benzer ilişkiler dikkat çekmektedir. Ortaya çıkan tabloya bakıldığında progesteron ve östrojenin DRSP puanları ile birleştiği noktaların bir dik üçgen içerisine yerleştiği, dolayısıyla yüksek DRSP skorları olan günlerde hiçbir zaman yüksek östrojen ya da progesteron olmadığı dikkat çekmektedir (Şekil 4.23). Bu durum da yine kortizol salınımında olduğu gibi, ovaryan hormonların da vücutta negatif duyguların oluşmasını engelleyerek belirli düzeylerde bu duygulara karşı koruyucu roller üstlendiklerini düşündürmektedir.

Sonuçta menstrual semptomlar ile kortizol, östrojen ve progesteron düzeyleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, bu hormonların düşük olduğu dönemler, bazı bireyler için premenstrual sendromları tetikleyebilmektedir. Dolayısıyla mevcut çalışmadan elde edilen bulgulara göre ovaryan hormonlar olan östrojen ve progesteronun davranış üzerindeki etkilerini kortizol ile birlikte düzenlediği düşünülebilir.

5.4. Deneme 4: Premenopozal düzensiz döngülerde KUY değişir

5.4.1. Premenopozal kadınlarda kortizol uyanma yanıtı

Premenopozal dönem ovarian hormonların fonksiyonlarını yitirmeye başladığı, FSH artışı nedeniyle uzamış ve düzensiz menstrual döngülerle karakterize bir dönemdir. Sunulan çalışmada premenopozal kadınların hem menstruasyon hem de premenstrual dönemlerinde KUY belirgin değildir düz bir çizgi halindedir ve menstruasyon döneminde premenstrual döneme göre normal bireylerde olduğu gibi (Deneme 1) daha düşük KUY gözlenmiştir.

Premenopozal kadınlarda her iki dönemdeki KUY'ları normal bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir adrenal aktivite görülmüştür. Bu konu ile ilgili literatür çalışmaları bulunmamaktadır. KUY'un belirgin olmaması HPA aksındaki bozulmalardan kaynaklanıyor olabilir. Menstruasyon ve premenstrual dönemlerde normal bireylerden daha yüksek KUY gözlenmesi bu bireylerde giderek artan değil, sürekli yüksek halde bir adrenal aktivitenin belirticidir. Yani sabah ilk saatte düz bir seviyede ancak nispeten yüksek konsantrasyonda bir KUY ile güne başladıkları düşünülebilir.

5.4.2. Premenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron

Sunulan çalışmada premenstrual ve menstruasyon dönemlerindeki östrojen ve progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında premenstrual progesteron düzeyinin daha yüksek olduğu, östrojen düzeyinin ise benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca her iki fazda da östrojen ile kortizol arasında pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Progesteron ile kortizol arasında ise menstruasyon döneminde pozitif ilişkiler gözlenirken premenstrual dönemde gözlenmemiştir.

Premenopozal kadınlar normal bireylerle karşılaştırıldığında premenstrual östrojenin daha yüksek olduğu, menstrual progesteronun ise daha düşük olduğu gözlenmiştir.

5.4.3. Premenopozal kadınlarda menstrual ağrı, STAI II ve kortizol

Düşük KUY gözlenen menstruasyon döneminde menstrual ağrı düzeyi ile kortizol arasında negatif ilişki görülmektedir. Yani bireylerdeki kortizol yanıtı ne kadar düşükse ağrı düzeyi o kadar fazladır. Menstruasyon döneminde progesteron düzeyinin de daha düşük olduğu görülmektedir ancak bu dönemde kortizolün doğrudan ağrı ile ilişkili olduğu, yani ağrının modüle edilmesinde progesterondan daha öncül bir rol üstlenebildiği görülmektedir. Yine diğer denemelerde olduğu gibi bu çalışmadaki yüksek trait

anksiyetesi olan bireylerin (STAI II) menstruasyon döneminde daha düşük kortizol yanıtı verdiği görülmektedir. Bu durum da HPA aksının negatif geri bildirim mekanizması nedeniyle sürekli yüksek kaygı taşıyan bireylerde depresyon hastalarında olduğu gibi adrenal yanıtta azalma ile ilgili olabilir. Dolayısıyla menstruasyon döneminde daha düşük kortizol yanıtı ve daha yüksek ağrı gözlenmesinde bireysel özelliklerinde (trait) önemli bir rolü olabileceği düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Menstruasyon döneminde (hem normal hem premenopozal bireylerde) daha düşük ve düz bir KUY gözlenmektedir.
2. Diüurnal kortizol yanıtı menstruasyon döneminde daha yüksektir.
3. KUY bireyin günleri arasında farklılıklar göstermektedir. Yani durumsal (state) faktörler KUY için önemli bir rol oynamaktadır.
4. KUY bireyler arasında farklılıklar göstermektedir. Bireyin genel özellikleri (trait) ve sürekli kaygısı (STAI II) KUY'ü etkileyen önemli bir faktördür.
5. Premenopozal kadınlarda ağrının modüle edilmesinde progesterondan ziyade kortizolün öncül bir rol üstlendiği görülmektedir.
6. Premenopozal kadınlarda normal bireylere göre daha yüksek KUY gözlenmektedir.
7. Tüm denemelerde östrojen, progesteron ve kortizol arasında pozitif ilişkiler gözlenmiştir.
8. Genel olarak düşük hormonal ritimler (östrojen, progesteron veya kortizol) menstrual semptomların oluşmasını tetiklemektedir.
9. Östrojen ve progesteronun davranış üzerindeki etkilerini kortizol ile birlikte düzenlediği düşünülebilir.
10. Premenstrual dönemde menstrual döneme göre daha yüksek sempatik aktivite ve kortizol yanıtı gözlenmiştir.
11. Kalp hızı değişkenliğinin ovaryan hormon düzeylerinden ziyade premenstrual stres ve kortizol ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Öneriler:

1. Menstrual döngü çalışmalarında her fizyolojik aşamanın ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir.
2. Aynı bireyin farklı dönemleri birbiriyle karşılaştırılmalıdır.
3. Bazı stres testlerine karşı bireylerin fazlara özgü KUY ve kortizol yanıtları incelenebilir.
4. Hormon tedavisi alan bireylerde stres testlerine karşı kortizol yanıtları ve diüurnal ritimleri incelenebilir.
5. Premenopozal ve menopozal kadınların steroid ve diüurnal kortizol ritimleri ile bunların semptomlarla ilişkileri araştırılabilir.

6. Folikül rezervleri ile ilgili hormonal ölçümler yapılarak bunların kortizol uyanma yanıtı ve menstrual semptomlar ile ilişkileri incelenebilir.
7. Diürnal kortizol yanıtları farklı meslek gruplarında ve gece aktif çalışan bireylerde menstrual döngü fazları bakımından karşılaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Gerrish MKB, Lustyk, W. G. Gerrish. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: issues of quality of life, stress and exercise. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures* 2010: 1951–75.
2. Wasiak R, Filonenko A, Vanness DJ, Witttrup-Jensen KU, Stull DE, Siak S, Fraser I. Impact of estradiol-valerate/dienogest on work productivity and activities of daily living in European and Australian women with heavy menstrual bleeding. *Int J Womens Health* 2012, 4: 271-8.
3. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2015, 40(2): 111-5.
4. Bixo M, Backstrom T, Cajander S, Winblad B. Post-mortem stability of progesterone in rat brain. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1986, 94(5): 297-303.
5. Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Andersson A. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, 55(3-4): 297-303.
6. Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Selstam G, Andersson A. Comparison between pre- and postovulatory distributions of oestradiol and progesterone in the brain of the PMSG-treated rat. *Acta Physiol Scand* 1986, 128(2): 241-6.
7. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, Morgan TE, Pike CJ, Mack WJ, Stanczyk FZ, Nilsen J. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 2008, 29(2): 313-39.
8. Segebladh B, Borgstrom A, Nyberg S, Bixo M, Sundstrom-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2009, 201(2): 139 e1-8.
9. Barrett ES, Thune I, Lipson SF, Furberg AS, Ellison PT. A factor analysis approach to examining relationships among ovarian steroid concentrations, gonadotrophin concentrations and menstrual cycle length characteristics in healthy, cycling women. *Hum Reprod* 2013, 28(3): 801-11.
10. de Almeida RM, Cabral JC, Narvaes R. Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates. *Physiol Behav* 2015, 143: 121-35.
11. Gann PH, Giovanazzi S, Van Horn L, Branning A, Chatterton RT, Jr. Saliva as a medium for investigating intra- and interindividual differences in sex hormone levels in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10(1): 59-64.
12. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wust S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34(1): 2-18.
13. Bao AM, Ji YF, Van Someren EJ, Hofman MA, Liu RY, Zhou JN. Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression. *Horm Behav* 2004, 45(2): 93-102.
14. Duchesne A, Pruessner JC. Association between subjective and cortisol stress response depends on the menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38(12): 3155-9.
15. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28(1): 35-47.

16. Matsumoto T, Asakura H, Hayashi T. Biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynecol Endocrinol* 2013, 29(1): 67-73.
17. Wolfram M, Bellingrath S, Kudielka BM. The cortisol awakening response (CAR) across the female menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 2011, 36(6): 905-12.
18. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2000.
19. Himelstein-Braw R, Byskov AG, Peters H, Faber M. Follicular atresia in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* 1976, 46(1): 55-9.
20. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992, 7(10): 1342-6.
21. Macklon NS, Fauser BC. Follicle development during the normal menstrual cycle. *Maturitas* 1998, 30(2): 181-8.
22. Aydos SE, Elhan AH, Tukur A. Is telomere length one of the determinants of reproductive life span? *Arch Gynecol Obstet* 2005, 272(2): 113-6.
23. Park SJ, Goldsmith LT, Weiss G. Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002, 227(7): 455-64.
24. Ecochard R, Gougeon A. Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women. *Hum Reprod* 2000, 15(4): 752-5.
25. Bakos O, Lundkvist O, Wide L, Bergh T. Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73(10): 790-6.
26. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1135: 163-78.
27. Harlow SD. Menstruation and menstrual disorders: the epidemiology of menstruation and menstrual dysfunction. In: Goldman M, Hatch M, editors. *Women and Health*. San Diego, CA, Academic Press, 2000: 99-113.
28. Ginther OJ, Bergfelt DR, Kulick LJ, Kot K. Selection of the dominant follicle in cattle: role of estradiol. *Biol Reprod* 2000, 63(2): 383-9.
29. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest* 1988, 58(3): 338-45.
30. Bomsel-Helmreich O, Gougeon A, Thebault A, Saltarelli D, Milgrom E, Frydman R, Papiernik E. Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase: differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 48(4): 686-94.
31. Westergaard L, Christensen IJ, McNatty KP. Steroid levels in ovarian follicular fluid related to follicle size and health status during the normal menstrual cycle in women. *Hum Reprod* 1986, 1(4): 227-32.
32. Bodensteiner KJ, Wiltbank MC, Bergfelt DR, Ginther OJ. Alterations in follicular estradiol and gonadotropin receptors during development of bovine antral follicles. *Theriogenology* 1996, 45(2): 499-512.
33. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, Young GB, Baird DT. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981, 88(2): 81-90.

34. Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, Bouchard P. Regulation of the human menstrual cycle. *Front Neuroendocrinol* 1998, 19(3): 151-86.
35. Klauber N, Rohan RM, Flynn E, D'Amato RJ. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med* 1997, 3(4): 443-6.
36. Muttukrishna S, Sharma S, Barlow DH, Ledger W, Groome N, Sathanandan M. Serum inhibins, estradiol, progesterone and FSH in surgical menopause: a demonstration of ovarian pituitary feedback loop in women. *Hum Reprod* 2002, 17(10): 2535-9.
37. Messinis IE, Koutsoyiannis D, Milingos S, Tsahalina E, Seferiadis K, Lolis D, Templeton AA. Changes in pituitary response to GnRH during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, 38(2): 159-63.
38. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81(4): 1401-5.
39. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2006, 12(5): 557-71.
40. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci* 2011, 124(3-4): 229-36.
41. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update* 2012, 18(1): 73-91.
42. Chikazawa K, Araki S, Tamada T. Morphological and endocrinological studies on follicular development during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62(2): 305-13.
43. Adashi EY. Endocrinology of the ovary. *Hum Reprod* 1994, 9(5): 815-27.
44. Ginther OJ. Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Anim Reprod Sci* 2000, 60-61: 61-79.
45. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS, Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67(2): 334-40.
46. Maybin JA, Critchley HO. Steroid regulation of menstrual bleeding and endometrial repair. *Rev Endocr Metab Disord* 2012, 13(4): 253-63.
47. Chapman KE, Coutinho A, Gray M, Gilmour JS, Savill JS, Seckl JR. Local amplification of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the inflammatory response. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1088: 265-73.
48. Henderson TA, Saunders PT, Moffett-King A, Groome NP, Critchley HO. Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(1): 440-9.
49. McDonald SE, Henderson TA, Gomez-Sanchez CE, Critchley HO, Mason JJ. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 2006, 248(1-2): 72-8.
50. Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005, 186(2): 251-71.
51. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L, Morse C. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80(12): 3537-45.
52. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002, 57: 257-75.

53. Batrinos ML. Premenopause: the endocrinology of reproductive decline. *Hormones (Athens)* 2013, 12(3): 334-49.
54. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998, 19(4): 397-428.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Premenstrual syndrome. ACOG practice bulletin no. 15. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000, 95: 183-91.
56. Campagne DM, Campagne G. The premenstrual syndrome revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 130(1): 4-17.
57. Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E, O'Brien S, Calil H, Ceskova E, Dennerstein L, Douki S, Freeman E, Genazzani A, Heuser I, Kadri N, Rapkin A, Steiner M, Wittchen HU, Yonkers K. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol* 2007, 23(3): 123-30.
58. Perez-Lopez FR, Chedraui, P., Perez-Roncero, Gonzalo, Lopez-Baena Maria, T., Cuadros-Lopez, J.L. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: symptoms and cluster influences. *Open Journal of Psychiatry* 2009, 3 ((1)): 39-49.
59. Ziomkiewicz A, Pawlowski B, Ellison PT, Lipson SF, Thune I, Jasienska G. Higher luteal progesterone is associated with low levels of premenstrual aggressive behavior and fatigue. *Biol Psychol* 2012, 91(3): 376-82.
60. Backstrom T, Andreen L, Birzniece V, Bjorn I, Johansson IM, Nordenstam-Haghjo M, Nyberg S, Sundstrom-Poromaa I, Wahlstrom G, Wang M, Zhu D. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003, 17(5): 325-42.
61. Andreen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernandez G, Backstrom T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34(8): 1121-32.
62. Rapkin AJ, Berman SM, Mandelkern MA, Silverman DH, Morgan M, London ED. Neuroimaging evidence of cerebellar involvement in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 2011, 69(4): 374-80.
63. Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Burrows GD. Mood and the menstrual cycle. *J Psychiatr Res* 1984, 18(1): 1-12.
64. Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1995, 20(3): 259-67.
65. Daley AJ. Exercise and primary dysmenorrhoea : a comprehensive and critical review of the literature. *Sports Med* 2008, 38(8): 659-70.
66. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palma F, Romani C, Volpe A, Cagnacci A. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J Pain Res* 2012, 5: 169-74.
67. Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, Kokubo K, Wang EC. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. *J Med Econ* 2013, 16(11): 1255-66.
68. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006, 9(1): 41-9.
69. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2005, 14(4): 316-23.
70. Lustyk MK, Widman L, Paschane A, Ecker E. Stress, quality of life and physical activity in women with varying degrees of premenstrual symptomatology. *Women Health* 2004, 39(3): 35-44.

71. Girdler SS, Pedersen CA, Straneva PA, Leserman J, Stanwyck CL, Benjamin S, Light KC. Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1998, 81(2): 163-78.
72. Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuroimmune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. *Neuroimmunomodulation* 2010, 17(3): 205-8.
73. Kirschbaum C, Hellhammer D. Salivary cortisol. *Encyclopedia of stress* 2000, 3: 379- 83.
74. Kaushik A, Vasudev A, Arya SK, Pasha SK, Bhansali S. Recent advances in cortisol sensing technologies for point-of-care application. *Biosens Bioelectron* 2014, 53: 499-512.
75. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6(6): 463-75.
76. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav* 2007, 90(1): 43-53.
77. Guyton AC, J. E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. 11. basim ed2007.
78. Knight RP, Jr., Kornfeld DS, Glaser GH, Bondy PK. Effects of intravenous hydrocortisone on electrolytes of serum and urine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1955, 15(2): 176-81.
79. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002, 53(4): 865-71.
80. Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2009, 72(1): 67-73.
81. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 2004, 7(1): 29-37.
82. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997, 61(26): 2539-49.
83. Spath-Schwalbe E, Scholler T, Kern W, Fehm HL, Born J. Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75(6): 1431-5.
84. Wust S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health* 2000, 2(7): 79-88.
85. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997, 20(2): 78-84.
86. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005, 29(8): 1201-13.
87. Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci* 2001, 68(18): 2093-103.
88. Hucklebridge F, Hussain T, Evans P, Clow A. The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30(1): 51-7.
89. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 2003, 177(1): 17-26.

90. Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Gonzalez-Hernandez J, Holst JJ, Waterman MR, Scherbaum WA. Sympathoadrenal regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Res* 1995, 21(1-2): 13-24.
91. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med* 2003, 33(12): 889-919.
92. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014, 5: 1040.
93. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996, 32(2): 208-16.
94. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, Cobelli F, Tavazzi L. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997, 96(1): 246-52.
95. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 278(3): 932-41.
96. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994, 90(4): 1826-31.
97. Michels N, Sioen I, Clays E, De Buyzere M, Ahrens W, Huybrechts I, Vanaelst B, De Henauw S. Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biol Psychol* 2013, 94(2): 433-40.
98. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000, 140 (4 Suppl): 77-83.
99. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, Rottman JN. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000, 48(4-5): 493-500.
100. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Effects of nortriptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2000, 11(3): 126-30.
101. Malik M BJ, Camm A J, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996, 17(3): 354-81.
102. LeRoux A, Wright L, Perrot T, Rusak B. Impact of menstrual cycle phase on endocrine effects of partial sleep restriction in healthy women. *Psychoneuroendocrinology* 2014, 49: 34-46.
103. Law R, Hucklebridge F, Thorn L, Evans P, Clow A. State variation in the cortisol awakening response. *Stress* 2013, 16(5): 483-92.
104. Stalder T, Hucklebridge F, Evans P, Clow A. Use of a single case study design to examine state variation in the cortisol awakening response: relationship with time of awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34(4): 607-14.
105. Stalder T, Kirschbaum C, Heinze K, Steudte S, Foley P, Tietze A, Dettenborn L. Use of hair cortisol analysis to detect hypercortisolism during active drinking phases in alcohol-dependent individuals. *Biol Psychol* 2010, 85(3): 357-60.
106. Matsumoto T, Ushiroyama T, Kimura T, Hayashi T, Moritani T. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Biopsychosoc Med* 2007, 1: 24.

107. Ha JH, Park S, Yoon D, Kim B. Short-term heart rate variability in older patients with newly diagnosed depression. *Psychiatry Res* 2015, 226(2-3): 484-8.
108. Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, Lutgendorf S, Tsalikian E. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Appl Nurs Res* 2006, 19(2): 95-101.
109. Cirillo PC, Passos RB, Bevilaqua MC, Lopez JR, Nardi AE. Bipolar disorder and Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder comorbidity: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2012, 34(4): 467-79.
110. Bados A, Gomez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess* 2010, 92(6): 560-7.
111. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974, 2(7889): 1127-31.
112. Hansen AM, Thomsen JF, Kaergaard A, Kolstad HA, Kaerlev L, Mors O, Rugulies R, Bonde JP, Andersen JH, Mikkelsen S. Salivary cortisol and sleep problems among civil servants. *Psychoneuroendocrinology* 2012, 37(7): 1086-95.
113. 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): 154-62.
114. Rohleder N, Wolf JM, Piel M, Kirschbaum C. Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28(3): 261-73.
115. Rae M, Mohamad A, Price D, Hadoke PW, Walker BR, Mason JI, Hillier SG, Critchley HO. Cortisol inactivation by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 may enhance endometrial angiogenesis via reduced thrombospondin-1 in heavy menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(4): 1443-50.
116. Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, Gillespie JA. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005, 85(3): 275-82.
117. Hoyer J, Burmann I, Kieseler ML, Vollrath F, Hellrung L, Arelin K, Roggenhofer E, Villringer A, Sacher J. Menstrual cycle phase modulates emotional conflict processing in women with and without premenstrual syndrome (PMS)--a pilot study. *PLoS One* 2013, 8(4): e59780.
118. Watanabe K, Shirakawa T. Characteristics of Perceived Stress and Salivary Levels of Secretory Immunoglobulin A and Cortisol in Japanese Women With Premenstrual Syndrome. *Nurs Midwifery Stud* 2015, 4(2): e24795.
119. Oda Y. [Influences of premenstrual syndrome on daily psychological states and salivary cortisol level]. *Shinrigaku Kenkyu* 2005, 76(5): 426-35.
120. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57(10): 925-35.
121. Oglodek E, Szota A, Just M, Mos D, Araszkievicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacol Rep* 2014, 66(5): 776-81.
122. Sjogren E, Leanderson P, Kristenson M. Diurnal saliva cortisol levels and relations to psychosocial factors in a population sample of middle-aged Swedish men and women. *Int J Behav Med* 2006, 13(3): 193-200.
123. Cropley M, Rydstedt LW, Devereux JJ, Middleton B. The relationship between work-related rumination and evening and morning salivary cortisol secretion. *Stress Health* 2015, 31(2): 150-7.
124. Dedovic K, Engert V, Duchesne A, Lue SD, Andrews J, Efanov SI, Beaudry T, Pruessner JC. Cortisol awakening response and hippocampal volume: vulnerability for major depressive disorder? *Biol Psychiatry* 2010, 68(9): 847-53.

125. Gill J, Vythilingam M, Page GG. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF-alpha, and IL-6 in women with PTSD. *J Trauma Stress* 2008, 21(6): 530-9.
126. Keeshin BR, Strawn JR, Out D, Granger DA, Putnam FW. Cortisol awakening response in adolescents with acute sexual abuse related posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2014, 31(2): 107-14.
127. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 7: CD006239.
128. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundstrom-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2014, 50: 28-52.
129. Gingnell M, Ahlstedt V, Bannbers E, Wikstrom J, Sundstrom-Poromaa I, Fredrikson M. Social stimulation and corticolimbic reactivity in premenstrual dysphoric disorder: a preliminary study. *Biol Mood Anxiety Disord* 2014, 4(1): 3.
130. Maki PM, Mordecai KL, Rubin LH, Sundermann E, Savarese A, Eatough E, Drogos L. Menstrual cycle effects on cortisol responsivity and emotional retrieval following a psychosocial stressor. *Horm Behav* 2015, 74: 201-8.
131. Park MK, Watanuki S. Specific physiological responses in women with severe primary dysmenorrhea during the menstrual cycle. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2005, 24(6): 601-9.
132. Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2000, 13(1): 51-61.
133. Fischer S, Doerr JM, Strahler J, Mewes R, Thieme K, Nater UM. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome-The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 63: 68-77.
134. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005, 52(11): 3660-9.
135. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress* 2008, 11(5): 390-7.
136. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur J Pain* 2015, 19(10): 1389-405.
137. Duval P, Lenoir V, Moussaoui S, Garret C, Kerdelhue B. Substance P and neurokinin A variations throughout the rat estrous cycle; comparison with ovariectomized and male rats: II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord. *J Neurosci Res* 1996, 45(5): 610-6.
138. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006, 116(3): 561-70.
139. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006, 26(21): 5777-85.
140. Dableh LJ, Henry JL. Progesterone prevents development of neuropathic pain in a rat model: Timing and duration of treatment are critical. *J Pain Res* 2011, 4: 91-101.
141. Teepeker M, Peters M, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology* 2010, 61(3): 131-40.

142. Brar TK, Singh KD, Kumar A. Effect of Different Phases of Menstrual Cycle on Heart Rate Variability (HRV). *J Clin Diagn Res* 2015, 9(10): CC01-4.
143. Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, Tatsumi N. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2006, 27(3): 131-9.
144. Ohara K, Okita Y, Kouda K, Mase T, Miyawaki C, Nakamura H. Cardiovascular response to short-term fasting in menstrual phases in young women: an observational study. *BMC Womens Health* 2015, 15: 67.
145. Teixeira AL, Ramos PS, Vianna LC, Ricardo DR. Heart rate variability across the menstrual cycle in young women taking oral contraceptives. *Psychophysiology* 2015, 52(11): 1451-5.
146. 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): 920-31.
147. Hellhammer J, Fries E, Schweisthal OW, Schlotz W, Stone AA, Hagemann D. Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. *Psychoneuroendocrinology* 2007, 32(1): 80-6.
148. Polk DE, Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP, Kirschbaum C. State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30(3): 261-72.
149. Scheer FA, Buijs RM. Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(9): 3395-8.
150. Thorn L, Hucklebridge F, Esgate A, Evans P, Clow A. The effect of dawn simulation on the cortisol response to awakening in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29(7): 925-30.
151. Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 2001, 26(6): 613-22.
152. Adam EK, Hawkey LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience--cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103(45): 17058-63.
153. Almeida DM, Piazza JR, Stawski RS. Interindividual differences and intraindividual variability in the cortisol awakening response: an examination of age and gender. *Psychol Aging* 2009, 24(4): 819-27.
154. Mikolajczak M, Quoidbach J, Vanootighe V, Lambert F, Lahaye M, Fillee C, de Timary P. Cortisol awakening response (CAR)'s flexibility leads to larger and more consistent associations with psychological factors than CAR magnitude. *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35(5): 752-7.
155. Lu Y, Bentley GR, Gann PH, Hodges KR, Chatterton RT. Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertil Steril* 1999, 71(5): 863-8.
156. Klump KL, Keel PK, Racine SE, Burt SA, Neale M, Sisk CL, Boker S, Hu JY. The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. *J Abnorm Psychol* 2013, 122(1): 131-7.
157. Gandara BK, Leresche L, Mancl L. Patterns of salivary estradiol and progesterone across the menstrual cycle. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1098: 446-50.
158. Ben-Rafael Z, Benadiva CA, Garcia CJ, Flickinger GL. Cortisol stimulation of estradiol and progesterone secretion by human granulosa cells is independent of follicle-stimulating hormone effects. *Fertil Steril* 1988, 49(5): 813-6.

159. Tsai L, Pousette A, Johansson C, Carlstrom K. Effect of cortisol on the secretion of testosterone and estradiol-17 beta by human granulosa-luteal cell cultures. A model system for analyzing hormonal alterations in female athletes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, 71(7): 502-5.
160. Yong PY, Thong KJ, Andrew R, Walker BR, Hillier SG. Development-related increase in cortisol biosynthesis by human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(12): 4728-33.
161. Norman RL, Smith CJ, Pappas JD, Hall J. Exposure to ovarian steroids elicits a female pattern of plasma cortisol levels in castrated male macaques. *Steroids* 1992, 57(1): 37-43.
162. Chan M, Chow C, Hamson DK, Lieblich SE, Galea LA. Effects of chronic oestradiol, progesterone and medroxyprogesterone acetate on hippocampal neurogenesis and adrenal mass in adult female rats. *J Neuroendocrinol* 2014, 26(6): 386-99.
163. Duong HT, Piotrowska-Tomala KK, Acosta TJ, Bah MM, Sinderewicz E, Majewska M, Jankowska K, Okuda K, Skarzynski DJ. Effects of cortisol on pregnancy rate and corpus luteum function in heifers: an in vivo study. *J Reprod Dev* 2012, 58(2): 223-30.
164. van Lier E, Carriquiry M, Meikle A. Sex steroid modulation of cortisol secretion in sheep. *Animal* 2014, 8(6): 960-7.
165. Boisseau N, Enea C, Diaz V, Dugue B, Corcuff JB, Duclos M. Oral contraception but not menstrual cycle phase is associated with increased free cortisol levels and low hypothalamo-pituitary-adrenal axis reactivity. *J Endocrinol Invest* 2013, 36(11): 955-64.
166. Konishi S, Brindle E, Guyton A, O'Connor KA. Salivary concentration of progesterone and cortisol significantly differs across individuals after correcting for blood hormone values. *Am J Phys Anthropol* 2012, 149(2): 231-41.
167. Liening SH, Stanton SJ, Saini EK, Schultheiss OC. Salivary testosterone, cortisol, and progesterone: two-week stability, interhormone correlations, and effects of time of day, menstrual cycle, and oral contraceptive use on steroid hormone levels. *Physiol Behav* 2010, 99(1): 8-16.
168. Wirth MM, Meier EA, Fredrickson BL, Schultheiss OC. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans. *Biol Psychol* 2007, 74(1): 104-7.

EKLER
EK 1: ÖZGEÇMİŞ

GENEL

ÜNVANI ADI SOYADI	Arş. Gör. Tuba ÖZGÖÇER
DOĞUM YILI / YERİ	1987 / Şanlıurfa
E-POSTA	tuba.ozgocer@inonu.edu.tr, tubaozgocer@gmail.com

EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	DERECE	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2012- 2016	Doktora	İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
2009- 2012	Y. Lisans	İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
2005 - 2009	Lisans	Harran Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Biyoloji

AKADEMİK VE MESLEKİ DENEYİM

KURUM/KURULUŞ	ÜLKE	ŞEHİR	BÖLÜM/BİRİM	GÖREV	GÖREV DÖNEMİ
İnönü Üniversitesi	Türkiye	Malatya	Tıp Fak. Fizyoloji AD	Arş. Gör.	2011- 2016

PROJE DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	BÜTÇE	TARİH	GÖREV	ARDEB NO
Neonatal LPS uygulaması ve üremenin uzun vadeli programlanması: NOS ve Kaspaz-1 inhibisyonlarının rolü	İnönü Üniversitesi BAP	8.270 TL	2010-2011	Araştırmacı	2010/138
Sıçanlarda yüksek yağlı diyete bağlı karaciğer yağlanması üzerine neonatal endotokseminin etkisi.	1002 TUBİTAK –	25.000 TL	2011-2012	Bursiyer	110 S 509
Bazı reproduktif steroid hormonların ölçümüne yönelik	İnönü Üniversitesi BAP	75.000 TL	2011-2012	Araştırmacı	2011/12

spesifik test kitlerinin geliştirilmesi					
Yüksek Kalorili Diyete Bağlı Obezite Oluşumu Üzerine Neonatal Bakteriyel Enfeksiyonların Etkisi	1001- TÜBİTAK	101.903 TL	2012-2015	Bursiyer	111 S 440
Sıçanlarda bazı sitokinlerin ölçümüne yönelik spesifik ELISA test kitlerinin geliştirilmesi	İnönü Üniversitesi BAP	35.000 TL	2013-2015	Araştırmacı	2013/ 29
Menstrual Döngü, Kortizol Uyanma Yanıtı Ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi	1002 – TÜBİTAK	19.800 TL	2015-2016	Yürütücü	115 S 949
Uyku, Kortizol Uyanma Yanıtı Ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi	İnönü Üniversitesi BAP	17.670	2015-2016	Araştırmacı	2015/ 96

MEVCUT TEZ ÇALIŞMASINDAN YAPILAN YAYINLAR

1. **Ozgocer T**, Ucar C, Yıldız S. Cortisol awakening response is lower during menstrual stage in cyclic women with premenstrual syndrome. FEPS 2016 Congress, (June 29th – July 1st 2016 – Paris, France), Acta Physiologica 2016, 217 (Suppl. 708), PO.118, s 79.
2. **Ozgocer T**, Ucar C, Yıldız S. Diurnal cortisol pattern rather than cortisol awakening response is higher during menstruation in cyclic women. . FEPS 2016 Congress, (June 29th – July 1st 2016 – Paris, France), Acta Physiologica 2016, 217 (Suppl. 708), PO.143, s 90.
3. **Ozgocer T**, Ucar C, Yıldız S, Barutçu Ö. Cortisol awakening response, ovarian steroids and premenstrual symptoms in healthy premenopausal women. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), PC.072, s 53.
4. **Ozgocer T**, Yıldız S, Ucar C. Stres Belirteci Kortizolün Tükürükte Ölçülmesi Amacıyla Kortizol Enzim İmmunoassay Testinin Kurulması. 10. Ulusal Afinité Teknikleri Kongresi, 26-28 Mayıs 2016, Balıkesir-Ayvalık. P.

5. **Ozgocer T**, Yıldız S, Ucar C. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of cortisol in human saliva. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2016. 6:1-18 [Epub ahead of print].
6. **Ozgocer T**, Ucar C, Yıldız S. Cortisol awakening response is lower and pain perception is higher during menses in cyclic women. 2016. *Psychoneuroendocrinology*. Revizyonda (Rev tarihi: 20.11.2016).

ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE (SCI, SCI EXP.) YAYIMLANAN MAKALELER

1. **Ozgocer T**, Yildiz S, Elbe H, Vardi N, Endotoxin exposure and puberty in female rats: the role of nitric oxide and caspase-1 inhibition in neonates, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2015 Aug;93(8):603-14. doi: 10.1139/cjpp-2014-0559. Epub 2015 Mar 12.
2. Ucar C, **Ozgocer T**, Yildiz S. Late-night exercise affects the autonomic nervous system activity but not the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the next morning. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016. Basımda.
3. Sahin Zafer, Canpolat Sinan, Ozcan Mete, **Ozgocer Tuba**, Kelestimur Haluk, Kisspeptin antagonist prevents RF9-induced reproductive changes in female rats, 2015 May;149(5):465-73, doi: 10.1530/REP-14-0683, *Reproduction*.
4. Sandal S, Tekin S, Seker FB, Beytur A, Vardi N, Colak C, **Tapan T**, Yildiz S, Yilmaz B. The effects of intracerebroventricular infusion of apelin-13 on reproductive function in male rats. *Neurosci Lett*. 2015 Aug 18;602:133-8. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.059. Epub 2015 Jul 3.
5. **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Hilal Yıldırım, Pınar Çakan, Sedat Yıldız. Effects of Fasting in the Month of Ramadan on Circadian Cortisol Levels. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, page 66, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC100.
6. **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Effects of Repeated Bacterial Challenges during Neonatal Period and Long-Term High Fat Diet on Timing of Puberty and Gonadotropin Secretion in Rats. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, page 103, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC213.
7. Hilal Yıldırım, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Effects of Maternal and Post-Pubertal Endotoxin Exposure on Immune Stress and Gonadotropins in Female Rats. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National

Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, pages 90-91, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC174.

8. Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Ergül Alçın, Sedat Yıldız. Effects of Neonatal Bacterial Challenge and High Fat Diet on Timing of Puberty and Plasma Gonadotropin Levels in Rats. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, page 103, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC214.
9. Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Reaction to Escherichia Coli Endotoxin in Adult Rats Neonatally Exposed to Different Endotoxins: Timing of Puberty and Levels of Gonadotropins. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, pages 103-104, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC215.
10. Pınar Çakan, Sedat Yıldız, **Tuba Özgöçer**, Azibe Yıldız, Nigar Vardı. Does Maternal Viral Infection At A Critical Window Of Fetal Hypthalamic Nuclei Development Program Puberty And Gonadal Development In Male Rat Offsprings?. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, page 104, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC217.
11. Pınar Çakan, Sedat Yıldız, Azibe Yıldız, **Tuba Özgöçer**, Nigar Vardı. Effects of Maternal Viral Mimetic Administration on Reproductive System of Female Rat Offsprings. *Acta Physiologica*, Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, page 29, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12590, OC40.
12. Yıldırım Kayacan, **Tuba Tapan**, Yücel Makaracı, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Salivary Cortisol Levels in Elite Male Handball Players during a Match. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, page 85, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC158.
13. Yıldırım Kayacan, Deniz Günay Derebaşı, **Tuba Tapan**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Non-Invasive Determination of Stress Hormone Cortisol in Saliva of Elit Archers. *Acta Physiologica*. Special Issue: Turkish Society of Physiological Sciences 41st National Physiology Congress, Volume 215, Issue Supplement S704, pages 79-80, September 2015. DOI: 10.1111/apha.12591, PC141.
14. **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız, Cihat Uçar. Repeated low-grade bacterial challenges early in life affect cytokine levels in rats fed long-term high-fat diet. FEPS 2016 Congress, (June 29th – July 1st 2016 – Paris, France), *Acta Physiologica* 2016, 217 (Suppl. 708), CO.004, s 26.

15. Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Exercise before sleep reduces heart rate variability but does not affect cortisol awakening response in the next morning. . FEPS 2016 Congress, (June 29th – July 1st 2016 – Paris, France), Acta Physiologica 2016, 217 (Suppl. 708), YPO.038, s 155.
16. Cihat Uçar, Sedat Yıldız, **Tuba Özgöçer**. Long-term high fat feeding, but not neonatal immune challenge, affects cytokine levels in rats. . FEPS 2016 Congress, (June 29th – July 1st 2016 – Paris, France), Acta Physiologica 2016, 217 (Suppl. 708), YPO.041, S 156.
17. Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Late-night cinema watching with friends does not affect cortisol awakening response and heart rate variability in the next morning. FEPS 2016. Acta Physiologica 2016, 217 (Suppl. 708), PO.216, s 121.
18. Pınar Çakan, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Development and validation of a corticosterone enzyme immunoassay for rat plasma. . FEPS 2016 Congress, (June 29th – July 1st 2016 – Paris, France), Acta Physiologica 2016, 217 (Suppl. 708), PO.111, s 76.
19. **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Liver enzymes and Ca/P status in rats receiving repeated low-grade bacterial challenges early in life and fed long term high-fat diet. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), PC167, S 88.
20. Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Decreased sleep duration reduces hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity without affecting autonomic nervous system. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), P076, S 54.
21. **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Hilal Yıldırım, Pınar Çakan, Özlem Barutçu, Sedat Yıldız. Salivary Cortisol Levels in Hungry Fasting Individuals at the First Week of Ramadan. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), PC072, S 53.
22. Pınar Çakan, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Maternal Viral Infection in the Late Gestation Shortens Time to Puberty without Affecting Body Weight in Rat Offspring. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), PC091, S 59.
23. Yıldırım Kayacan, Ahmet Mor, **Tuba Tapan**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Non-invasive Determination of Physiological and Psychological Stress Level of Cortisol Hormone which Comes out of Football Match. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), PC045, S 42.

24. Burcu Köksal, Ergül Alçın, **Tuba Özgöçer**, Azibe Yıldız, Nigar Vardı, Özlem Barutçu, Sedat Yıldız. Investigation of Possible Effects of Exendine During Exposure to Moderate Chronic Stress in Dehydroepiandrosterone-induced Polycystic Ovary Syndrome in Rats. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), OC08, S 10.
25. Murat Çakır, Halil Düzova, Suat Tekin, **Tuba Özgöçer**. TRPM2 Antagonist ACA Ameliorates Okadaic Acid-induced Oxidative Stress and Neuroinflammation in Rats. TSPS 42. National Physiology Congress (5- 8 Sep 2016- Düzce, Turkey), Acta Physiologica 2016, 218 (Suppl. 709), OC26, S 18.

ULUSAL VE ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN ve ÖZET KİTABINA BASILAN BİLDİRİLER

1. **Tapan T**, Yıldız S, Tekin S, Sandal S. Neonatal inhibition of LPS-induced IL-1 beta and NO shortens days to vaginal opening in prepubertal rats injected with LPS. British Society for Neuroendocrinology Annual meeting, 3-5 July 2011, University of Cambridge, UK, P70.
2. **Tapan T**, Yıldız S, Tekin S, Sandal S, Polat A. Effects neonatal LPS injection and IL-1 beta and NOS inhibition on timing of preputial separation in rats. Joint Congress of FEPS Physiology, 3-7 September 2011, Yeditepe University, P298.
3. Sandal S, Tekin S, Beytur A, Vardı N, **Tapan T**, Yıldız S and Yılmaz B. Effects of chronic intracerebroventricular infusion of Apelin-13 on hypothalamo-hipophyseal-Testicular Axis in rats. British Society for Neuroendocrinology Annual meeting, 3-5 July 2011, University of Cambridge, UK, P58.
4. Elbe H, **Tapan T**, Vardı N, Yıldız S. Neonatal Lps Administration And Long-Term Programming Of Ovarian Activity: Roles Of Nos And Caspase-1 Inhibitions. Special Issue includes abstracts of the 11th National Histology and Embryology Congress with International Contribution 16-19 May 2012, Pamukkale University Denizli, P134.
5. **Tuba Tapan**, Sedat Yıldız, Pınar Çakan, Cihat Uçar. Neonatal dönemde endotoksin ve kaspaz-1 inhibitörü uygulanan erkek sıçanlara yaşlılık döneminde endotoksin uygulanmasının gonadotropin salınımına etkisi. TFBD 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Karadeniz Teknik Üniversitesi, TRABZON, P-091.
6. Sedat Yıldız, **Tuba Tapan**, Burcu Köksal. Neonatal dönemde bakteriyel enfeksiyon geçiren erkek ve dişi sıçanlara yüksek yağlı diyet verilmesinin timüs ve karaciğer indeksi ile serum sitokin düzeyleri üzerine etkileri. TFBD 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Karadeniz Teknik Üniversitesi, TRABZON, P-122.

7. Osman Kaya, Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Bengisu Bektöre, Ebru Küçükkavruk, Alparslan Gündoğdu, Semih Özerol, Müslüm Aksu, Veysel Tunç, Ebrahim Limalia, Sedat Yıldız. Tıp Fakültesi Dönem-II Öğrencilerinde Sınav Döneminde Uyku, Anksiyete ve Stres Düzeyinin Tükürük Kortizolü ve Ölçeklerle Araştırılması. TÖBAT 6. Uluslararası Tıp Öğrenci Kongresi, 27-29 Mart 2015, SS-108.
8. Osman Kaya, Bengisu Bektöre, Ebru Küçükkavruk, Alparslan Gündoğdu, Semih Özerol, Müslüm Aksu, Veysel Tunç, Cihat Uçar, **Tuba Tapan**, Sedat Yıldız. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sınav Öncesi ve Sonrası Stres Düzeylerinin Karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi 7. Kdtu Günleri Ve Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 08 – 10 Mayıs 2015, S28.
9. **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Sıçanlarda Anti-*Escherichia coli* Antikorlarını Tespit Eden Direk ELİSA Testinin Kurulması. 10. Ulusal Afinite Teknikleri Kongresi, 26-28 Mayıs 2016, Balıkesir-Ayvalık, P.
10. Erkan Polatdemir, Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Bahar yorgunluğu kortizol ile ilişkili midir? 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Malatya.
11. Gamze Gedik, **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Enstruman çalmak stresi azaltır mı? 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Malatya.
12. İrem Nur Ceylan, Ahmet Burak Özbek, **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Egzersiz yapanlar güne farklı bir kortizol uyanma yanıtı ile mi başlarlar? 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Malatya.
13. Kadir Hacıeminoğlu, **Tuba Özgöçer**, Cihat Uçar, Sedat Yıldız. Kahvaltıyı evde veya okulda yapanlarda kahvaltının gecikmesi ders sonu stresi etkiler mi? 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Malatya.
14. Serap Sertcan, Kübra Meriç, Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Kolonya koklatma: Kortizol düzeyi ve kalp hızı değişkenliğini etkiliyor mu? 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Malatya.
15. Zeynep Şirin, Cihat Uçar, **Tuba Özgöçer**, Sedat Yıldız. Fakülteye ulaşım şekli ders öncesi stresi etkiler mi? 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Malatya.

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Menstrual Döngü, Kortizol Uyanma Yanıtı ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/45

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sedat YILDIZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Arş. Gör. Tuba Özgöçer			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rafat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Menstrual Döngü, Kortizol Uyanma Yanıtı ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/45

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/45	Tarih: 27.05.2015					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyostatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özden KAMIŞLI	Nöroloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Menstrual Döngü, Kortizol Uyanma Yanıtı ve Otonom Sinir Sistemi Aktivitesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/45

Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Dr. Mahmut Barkın AKGÜL	Tıp Doktoru	Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Zafer ERGÜZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK 3: UYGULANAN ÖLÇEKLER

ÖLÇEK #1:

PREMENSTRUAL SENDROM BELİRLEMEDE ACOG ÖLÇEĞİ (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists)

Açıklamalar:

Son üç menstrual döngüde aşağıda belirtilen Duygu Durumu ve Bedensel Semptomlardan en az birini menstruasyon başlamadan önceki beş gün içerisinde herhangi bir zaman diliminde yaşanmalıdır.

Semptomlar menstruasyonun başladığı 4 gün içinde kaybolmuş olmalı ve en az döngünün 13. gününe kadar tekrarlamamalıdır.

Semptomlar oluşumu herhangi bir farmakolojik tedaviye, hormon alımına, ilaç ya da alkol kullanımına bağlı olmamalıdır.

Bu semptomlar nedeniyle sosyal ve ekonomik performansta fark edilebilir bir düşüşten dolayı problem yaşanmalıdır.

Derecelendirme	Hiçbir zaman	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
	1	2	3	4
Duygu Durumu Semptomları				
Depresyon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Öfke patlamaları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaygı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinirlilik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kafa karışıklığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sosyal geri çekilme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bedensel Semptomlar				
Göğüste hassasiyet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karın şişkinliği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baş ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ekstremitelerde şişlik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ÖLÇEK #3

SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ (STAI-II FORMU)

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin **anında** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27.	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.	Her şeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.	Genellikle kendimi hüznü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.	Hayal kırıklıklarımı öylesine ciddiye alırım ki hiç unutmam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

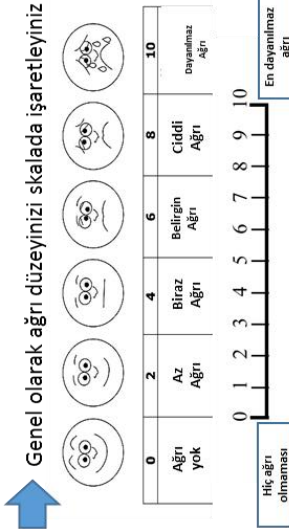
ÖLÇEK #4

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS) AĞRI ÖLÇEĞİ

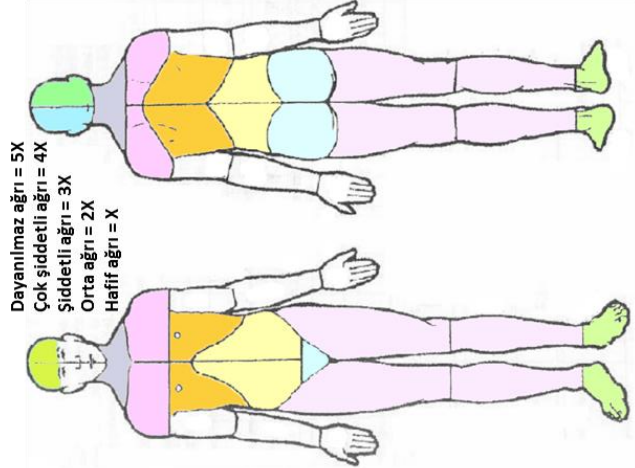
VİSUAL ANALOG SKALA (VAS) DEĞERLENDİRMESİ

NO:

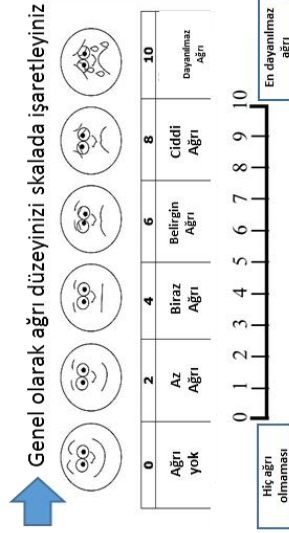
ERKEN LUTEAL DÖNEM



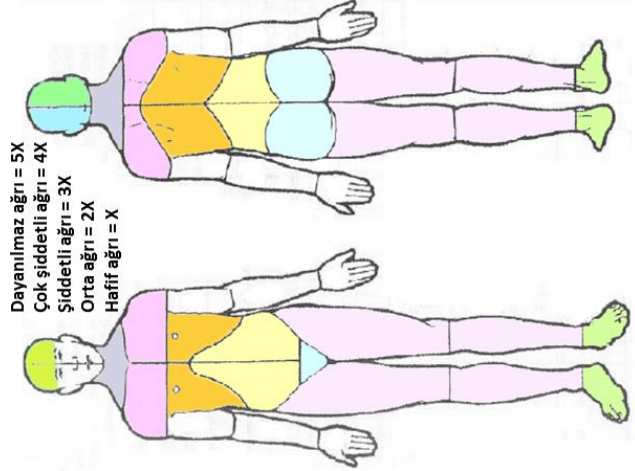
Ağrı hissedilen bölgelerin üzerine aşağıdaki derecelendirmeleri kullanarak yazınız!



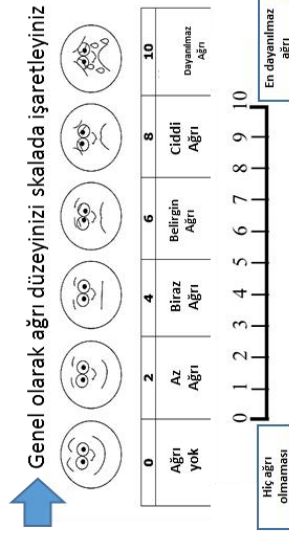
PREMENSTRUAL DÖNEM



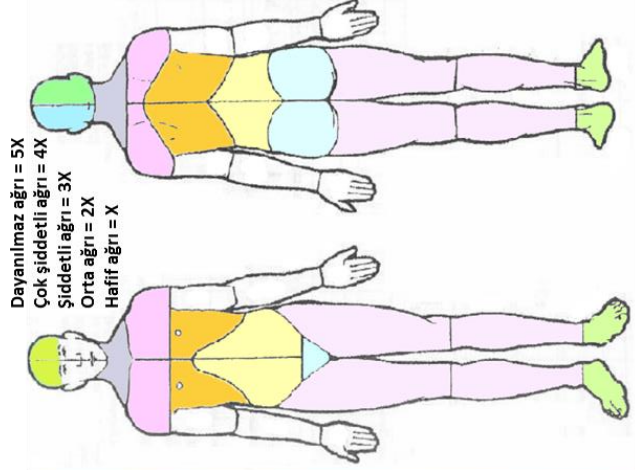
Ağrı hissedilen bölgelerin üzerine aşağıdaki derecelendirmeleri kullanarak yazınız!



MENSTRUAL DÖNEM



Ağrı hissedilen bölgelerin üzerine aşağıdaki derecelendirmeleri kullanarak yazınız!



ÖLÇEK #5

KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ

Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeninizi dikkate alınız)	
Uygun kutucuğa X yazınız!	
Uyku bozukluğu (bunların ortalaması)	Hangi sıklıkla uykunuz yetersiz oldu ve uyku bozukluğu yaşadınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla uykuya dalmakta sorunlarınız oldu? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla çok erken uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla defalarca uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
Uyanma Sorunları	Hangi sıklıkla uyanmakta zorlandınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla uyandığınızda kendinizi tükenmiş hissettiniz? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
Uyku Kalitesi	Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız? Harika ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Kötü