

**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**FLUOKSETİNİN SIÇANLARIN MENSTRUAL
SİKLUSU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Biyolog Sevgi KARAKUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ



İSTANBUL, 2012

**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**FLUOKSETİNİN SIÇANLARIN MENSTRUAL
SİKLUSU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Biyolog Sevgi KARAKUŞ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tuncay ALTUĞ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL, 2012

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sevgi KARAKUŞ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. MENSTRUAL SİKLUS.....	4
4.1.1. MENSTRUAL SİKLUSTA ROL OYNAYAN BEZ VE HORMONLAR	6
4.1.1.1. Hipofiz.....	6
4.1.1.2 FSH.....	7
4.1.1.3. LH.....	7
4.1.2. Normal Menstrual Siklus Boyunca Ovaryel, Uterin ve Hormonal Varyasyonların Birbirlerine Göre Olan Durumları:	7
4.1.3. Sıçanlarda Menstrual Döngü Evreleri Ve Özellikleri.....	9
4.1.3.1 Östrus Siklusu.....	9
4.1.3.2. Sıçanlarda Östrus Siklusu Sırasında Hormonal Profil.....	10
4.1.3.3. Sıçanlarda Folikül Gelişimi ve Ovulasyon.....	11
4.1.4. Sıçanlarda Çevresel Değişikliklerin Üreme Sistemine Etkisi	11
4.1.4.1 Işık periyodu	11
4.1.4.2. Besin	12
4.1.4.3. Stres	12
4.1.5 İnsanda Menstrual Siklus Düzensizlikleri	12
4.2. FLUOKSETİN	15
4.2.1. Etkileri	15
4.2.2. Tedavide Kullanımları.....	15
4.2.3. Farmakokinetik Özellikleri.....	16
4.2.4. Yan Etkileri	16
4.2.5. Pre-menstrual Disforik Bozukluk (PMDB).....	16
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
5.1. MATERYAL.....	18
6. BULGULAR	21
7. TARTIŞMA.....	28

8. SONUÇ.....	31
9. TEŞEKKÜR	32
10. KAYNAKLAR.....	33

SİMGE VE KISALTMALAR

DUK	: Disfonksiyonel uterin kanamalar
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
LD	: Aydınlık Karanlık evreleri
LH	: Luteinizan Hormon
MI	: Mililitre
PCOS	: Polikistik over sendromu
Pg	: Pikogram
PMDB	: Premenstrual disforik bozukluk
PMDD	: Premenstrual disforik disorder
PMS	: Premenstrual sendrom

Sağlık Bakanlığı Bağcılar Devlet Hastanesi Deneysel Cerrahi Araştırma ve Beceri Geliştirme Eğitim Merkezi Yerel Etik Kurulu tarafından 14.03.2011 tarih 2011/29 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Araştırma Proje No : TBG / 0492010

1. ÖZET

Depresyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biri Fluoksetindir. Bu madde ile tedavide olumlu sonuçlar alınabilirken, bazı yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Panik atak, blumia, topluluk korkusu, premenstrual sendrom gibi. Bunlardan başka dişi bireylerin menstrual sikluslarında bozukluklar yarattığıda bildirilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, Fluoksetinin çok düzenli seyreden bir menstrual sıklusa sahip olan sıçanların, menstrual sikluslarını olumsuz etkileyip etkilemeyeceğini araştırdık. Çalışmamızda, genç erişkin Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Dişi sıçanlar 5'erli 3 gruba ayrıldı. Deneye alınan sıçanlar, 3 siklus döngüsü süresince hergün smear yapılarak, döngülerinin düzenli olarak sürdüğü saptandı. Kontrol grubuna, hergün gavaj yoluyla çeşme suyu verildi. 1. Deney grubuna hergün gavaj yoluyla 10mg/kg Fluoksetin, 2.deney grubuna ise 20mg/kg fluoksetin verildi. Kontrol grubumuzdaki tüm hayvanlarımızda, menstrual döngü deney bitimine kadar çok düzenli devam etti. 10mg/kg Fluoksetin verdiğimiz grupta, başlangıçta evreler kontrol grubunda olduğu gibi düzenli olarak giderken, son döngüye doğru bazı hayvanlarda evrelerden diöstrus ya da metöstruslarda, çok ağır olmayan takılmalar olduğu görüldü. 20mg/kg Fluoksetin alan hayvanlarımızın smearleri, 2. döngüden itibaren evrelerin birbirini izlemesinde bozulmalar olduğu görüldü. Ayrıca bu gruptaki hayvanlarımızda, kontrol ve 10mg grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde kilo kaybı saptandı. Menstrual sıklustaki bu bozulmalar, hem hayvanlarda yapılan siklus çalışmalarındaki bozukluk saptayan araştırmalarla, hem de insanlara fluoksetin verildiğinde ortaya çıkan seksüel aktivitede bozulma ve gecikme ile ilgili bulgularla paralellik göstermekteydi. Çalışmamızın bulgularının daha fazla anlam kazanması için, daha sonraki benzer çalışmalarda siklus bulgularının hormon ölçümleriyle yapılması ve hayvanların çiftleşme gerçekleştirip, gerçekleştirmeyeceği, hamile kalıp kalmamaları incelenerek tekrarlanmasının yararlı olacağına inanıyoruz.

2. SUMMARY

One of the most widely used drugs that have been used in treatment of depression is Fluoxetine. Beside the positive effects of this substance, some side effects have been emerging such as panic attacks, bulimia, agoraphobia and premenstrual syndrome. Additionally, defects in menstrual cycles of female individuals have been reported.

In this study, we investigated whether Fluoxetine would negatively affect the precisely regular menstrual cycles of female rats. In our study, young adult Wistar albino rats were used. Female rats were separated into 3 groups, each including 5 rats. Smear was applied to the rats that were used in the experiment for 3 cycles and the regularity of their cycles was detected. Tap water was given to the control group through gavage. First experimental group was given 10mg/kg of Fluoxetine and the second experimental group was given 20mg/kg of Fluoxetine through gavage. In all of the animals in the control group, the menstrual cycles continued regularly till the end of the experiment. In the group that was exposed to 10mg/kg of Fluoxetine, at the beginning, although the phases were regular as in the control group, towards the last cycle, some mild disruptions were detected in diestrus or metaestrus phases. In the smears of the animals in the group that were exposed to 20mg/kg of Fluoxetine, corruptions between the cycles were observed beginning from the second cycle. Furthermore, in the animals in this group, a significant level of weight loss was observed compared to the 10 mg group. These impairments in the menstrual cycle were found to be parallel with the evidence of other cycle studies on animals that discovered impairments in cycles in addition to studies that illustrated disruption in sexual activity and delay in people who were given Fluoxetine. For our findings to gain more significance; we believe that it would be more useful if, cycle findings would be repeated with hormonal measurements and the possibility of mating and pregnancy would be investigated in further similar studies

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu tez çalışmasında dünyada en sık kullanılan antidepresan olan fluoksetin uygulamasının, dişi Wistar albino sıçanların menstrual döngüsünün düzenine etkisi incelendi. Literatürde fluoksetinin depresyonlu hastalara verilerek yapılmış çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu hastaların takibinde ilacın gerek dişi gerekse erkek hastalarda bazı seksüel yan etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Buna karşılık Pre-menstrual disforik bozukluklarda ise bu ilaç, tam tersine menstrual bozuklukların düzeltilmesi için kullanılmış ve olumlu sonuçlardan bahsedilmiştir. Bizde bu çelişkili durumu açıklığa kavuşturmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. MENSTRUAL SIKLUS

Menstrual döngü düzenli aralıklar ile görülen siklik uterin kanamalardır (1). İlk adet kanaması anlamına gelen menarşla başlayan ve menopozla sona eren seksüel olgunluk çağında, endometrium fonksiyonel tabakasının dökülmesi ile karakterize menstruasyon (adet kanaması) ile kendini belli eden ortalama 28 günlük periyodik değişikliklere siklus diyoruz (2, 3, 4, 5, 6). Siklusa ait periyodik değişiklikler vücudun birçok sistemini etkilemekle beraber belirgin değişiklikler genital sistemde görülür. Özellikle overler ve endometriumdakiler en dikkat çekici olanlardır (2).

Menstruasyon sikluslarının düzeni hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve bunlara hedef organ olarak yanıt veren endometriumun siklik değişikliklerine bağlıdır.

Her siklus tanım olarak menstrual kanamanın ilk günü başlar ve bir sonraki kanamanın başlangıcına kadar sürer (1). Ortalama döngü 28 gün olmasına karşın 21–35 gün arasında değişebilmektedir. Siklus süresinde uzama sıklıkla menarş sonrası ve menopoz öncesi yıllarda ortaya çıkmaktadır (1, 3, 6, 7, 8, 9). Ortalama menstrual kanama süresi 2–6 gündür ve toplam kan kaybı 20-60cc kadardır (3, 7). Ancak normal adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21–35 gün sürdüğü görülmüştür (10). Reprodüktif yaşantının ekstrem noktalarında anovuluar veya düzensiz siklusların oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (7, 11, 12).

Menstrual siklusun üremeye yönelik başlıca 2 hedefi vardır.

1. Ovumun matürasyonu ve ovulasyon
2. Fertilize ovum için, uterusun nidasyon hazırlıkları

Menstrual siklus 4 dönem ile karakterizedir.

1. Foliküler faz (Proliferasyon): Menstrual kanama sonrası başlar, LH eğrisinin başlaması ile sonlanır. Bu dönem ovaryumdaki değişikliklerden dolayı foliküler, endometriumdaki değişikliklerden dolayı ise, proliferasyon fazı adını alır (3). Hormonal feedback tek bir

dominant folikülün siklus ortasında olgunlaşarak ovulasyona hazır hale gelmesini sağlamaktadır. İnsanda foliküler faz ortalama 10–14 gün sürmekte ve çoğunlukla foliküler faz süresinin değişkenliği total siklus süresini değiştiren faktör olmaktadır (3, 7). Foliküler fazın daha ileriye gidebilmesi için gonadotropinlere ihtiyacı vardır (4). Bir önceki siklusun luteal fazı sonunda FSH seviyeleri artmaya başlar ve bu yükselme bir sonraki siklusun 5.gününe kadar devam eder. FSH’ daki yükselme daha önceden yükselmeye başlamış ve 1–2 mm çapa ulaşmış 3–30 kadar antral folikülün büyümelerini sürdürmelerini sağlar. 1-4 gün süren bu gelişmeye aday foliküllerin toplandığı dönem recruitment dönemidir ve FSH’ dan bağımsızdır. Bu dönemin sonuna doğru foliküler gelişme için FSH gereksinimi ortaya çıkar ve eğer FSH olmazsa foliküller atreziye gider. Bu grup foliküller arasında bir tanesi dominans kazanacaktır. Dominansın anlamı büyümeye devam eden antral foliküller içinden bir tanesi diğerine üstünlük kazanarak ovulasyona kadar büyümesini sürdürmesidir. Dominant folikülün seçimi 5–7. günlerde gerçekleşir ve diğer foliküller atreziye uğrarlar. 8–12. günlerde seçilmiş olan folikül dominant hale gelir ve siklusun kontrolünü sağlar. Bu dönemde LH fazlalığı olumsuz etki oluşturacaktır. 13–15. günlerde ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyon, LH pikinin başlangıcından 35–44 saat, pik yaptığı andan 18–24 saat sonra oluşur. LH pikinin oluşması için en az 36 saat süreyle 200pg/ml seviyesinde östrojen etkisi gerekmektedir. Ovulasyonu sağlayan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak folikül içindeki basınçtaki artışın, prostaglandinlerin, plazminojen aktivatör sisteminin rol oynayabileceği düşünülmektedir (1, 6).

2. Periovülatuar faz: LH yükselmesi ve ovulasyonun olduğu dönemdir (3, 6).

3. Luteal faz (Sekresyon): Ovülasyon sonrasında Graaf folikülünün korpus luteuma dönüşmesi ile başlar, menstrual kanamanın başlaması ile sonlanır (13).

Bu dönem ovaryumdaki değişikliklerden dolayı luteal, endometriumdaki değişikliklerden dolayı da sekresyon fazı adını alır. Ortalama 14 gün olan ovulasyondan menstruasyon başlangıcına kadar olan süredir (3, 6, 7). Ovulasyondan sonra korpus luteum oluşur. Korpus luteum, düşük pulsallitede LH sekresyonu etkisi ile progesteron, estrojen ve inhibin sekresyonu yapar (5). Luteal fazın sonuna doğru azalan inhibin A sekresyonu sonucunda FSH’ da GnRH’ a cevap verir ve yükselir. Bu folikül matürasyonu açısından gereklidir. Bir siklus sonra gelişecek ve aralarından dominant folikülün seçileceği folikül gurubu gelişmeğe başlar. Aynı süreç içinde ise progesteron çekilmesi ve menstrual kanama olacaktır (1).

4. Menstrual Faz: Endometrial kanama dönemi. Menstrual siklus boyunca gebelik için hazırlık yapan endometrium, gebelik oluşmadığı takdirde adet kanaması şeklinde atılır. Menstruasyon gelecekteki ovulasyon ve muhtemel gebelik hazırlığı için yeniden organizasyon zamanıdır (3).

Her menstrual döngü, hipotalamus, hipofiz bezi, overler ve endometrium arasındaki karmaşık etkileşimleri temsil eder. Gonadotropin ve steroid hormonlardaki döngüsel değişiklikler yumurtalıklarda foliküler olgunlaşma, ovulasyon, korpus luteum formasyonu gibi morfolojik olduğu kadar fonksiyonel değişikliklerde yol açar. Endometrium seviyesinde gerçekleşen benzer değişiklikler, gelişmekte olan embryonun implantasyonuna izin verirler (13).

4.1.1. MENSTRUAL SİKLUSTA ROL OYNAYAN BEZ VE HORMONLAR

4.1.1.1. Hipofiz

Hipotalamustan gelen GnRH uyarısı sonucu, hipofizde oluşan pulsatil gonadotropin sekresyonu, bir anlamda beyin ile overler arasında bağlantıyı sağlar (5). Normal FSH ve LH yapımı için, hipofiz ön lobunun pulsatil olarak uyarılması gereklidir. GnRH etkisi ile glikoprotein yapısındaki gonadotropinler (LH ve FSH) salgılanır. GnRH etkisi ile önce rezerv olan gonadotropinler salınmaktadır. Daha önceden sentez edilip depolanmış gonadotropinler GnRH etkisi ile hemen serbestleşir. Yeni sentez edilen gonadotropinler ise daha geç serbestleşir.

Östradiol gonadotropin sekresyonunu negatif feed-back yolu ile kontrol ederek FSH ve LH değerlerinin, siklusun çoğu döneminde 10–20 mIU/ml düzeyinde kalmasını sağlar. Bundan başka östrojen hipofize pozitif feed-back etkide gösterir. Pozitif feed-back etkinin oluşabilmesi için östrojenin 200-300pg/ml düzeyinde 24–48 saat süreyle etki etmesi gereklidir. Östradiol eğrisinden yaklaşık 24 saat sonra da preovülatuar LH eğrisi oluşur (3, 13).

4.1.1.2. FSH

1. Granüloza hücrelerine etki ederek bu hücrelerde proliferasyon ve östrojen yapımına neden olur.
2. Dominant folikül seçimi ve folikülün olgunlaşmasında rol oynar.
3. Foliküler fazda granüloza hücrelerinde FSH ve LH reseptörlerinin oluşmasını sağlar.

4.1.1.3. LH

1. Teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır.
2. Granüloza hücrelerinde yeterli LH reseptörleri oluşunca, LH direkt olarak granüloza hücrelerine etki ederek lüteinizasyona (korpus luteum) ve progesteron yapımına yol açar.
3. Folikülden ovumun atılmasını sağlar (1, 3).

4.1.2. Normal Menstrual Siklus Boyunca Ovaryel, Uterin ve Hormonal Varyasyonların Birbirlerine Göre Olan Durumları:

1. Her bir menstrual siklusun başlangıcında gonadal steroidlerin düzeyleri düşük olup önceki luteal fazdan beri düşüş içerisinde olmaktadır.
2. Korpus luteum' un kaybolmasıyla FSH düzeyleri yükselmeye başlamakta ve bir grup büyüyen folikül ortaya çıkmaktadır. Bu foliküllerin her biri foliküler fazda büyürken artan miktarlarda östrojen salgılamaktadır. Bu da uterusda endometrial proliferasyon için uyarı oluşturmaktadır.
3. Yükselen östrojen düzeyleri hipofizde FSH sekresyonu üzerinde negatif feedback oluşturmakta, ancak bu etki foliküler dönemin ortalarına doğru kaybolmaya başlamaktadır. Bunun aksine foliküler faz boyunca östrojen sekresyonuyla LH salgısı uyarılmaktadır.
4. Foliküler fazın sonunda (ovulasyondan hemen önce) granüloza hücrelerinde FSH' ın uyardığı LH reseptörleri mevcut olup bunlar LH uyarısıyla progesteron salgısını modüle etmektedirler.
5. Yeterli miktarda östrojenik uyarıdan sonra hipofizden LH ani artışı başlatılmaktadır. Bu artışın etkisiyle 24–36 saat sonra ovulasyon oluşmaktadır. Ovulasyon, luteal/sekretuar faza geçişi oluşturmaktadır.

6. Östrojen düzeyinde ovülasyonun hemen öncesinden başlayan azalma erken luteal faz boyunca devam etmekte ve midluteal faza kadar sürmektedir. Bu son fazda korpus luteumun sekresyonu sonucunda yeniden yükselmeye başlamaktadır.

7. Ovülasyondan sonra progesteron düzeyleri yüksek kalmakta, korpus luteumun kaybolmasıyla birlikte her 2 hormon azalmaktadır (7).

Menstrual Siklusun Regulasyonu Aşağıdaki Şekilde Özetlenebilir:

1. GnRH, hipotalamusun nukleus arcuatus'unda üretildikten sonra pulsatil bir şekilde portal dolaşıma salınmakta ve bu şekilde ön hipofize gelmektedir.

2. Ovaryel folikül gelişimi gonadotropinden bağımsız periodtan FSH' ya bağımlı faza geçmektedir.

3. Bir önceki siklusun korpus luteum'u fonksiyonunu yitirirken luteal progesteron ve inhibin üretimi azalmakta, bu da FSH' nin yükselmesine olanak vermektedir.

4. FSH uyarısına cevap olarak foliküller büyümekte, diferansiye olmakta ve artan miktarlarda östrojen salgılamaktadır.

5. Östrojenler implantasyona hazırlanan endometriumun fonksiyonel tabakasının büyüme ve diferansiyasyonunu uyarmaktadır. Foliküler gelişimin uyarılmasında östrojenler FSH ile birlikte çalışmaktadır.

6. İki hücre iki gonotropin teorisi, LH uyarısı ile ovaryel theka hücrelerinin androjenleri ürettiğini, bu androjenlerin granuloza hücrelerinde FSH uyarısı altında östrojenlere dönüştüğünü bildirmektedir.

7. Yükselen östrojen düzeyleri hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif feedback etki yaparak FSH salgısını düşürmektedir.

8. Bir siklusda ovülasyonu gerçekleştirecek foliküle dominant folikül adı verilmektedir. Bu folikülde nisbeten daha fazla FSH reseptörü mevcut olup atreziye gidecek foliküllere oranla daha yüksek konsantrasyonlarda östrojen üretmektedir. Bu folikül, FSH düzeyindeki azalmaya rağmen büyümesini sürdürebilmektedir.

9. Yüksek östrojen düzeyinin bir süre devam etmesi hipofizden yüksek düzeyde LH salgısını oluşturmakta, bu ani LH artışı ovulasyon tetiğini çekmekte, progesteron üretimini uyarırken sekretuar veya luteal faza girilmesini sağlamaktadır.

10. Luteal fonksiyon LH varlığına bağımlıdır. LH sekresyonu devam etmediği takdirde korpus luteum 12–16 gün içerisinde gerilemektedir.

11. Gebelik oluştuğu taktirde embryonun salgıladığu hCG, LH nin etkisini taklit ederek korpus luteum'u desteklemektedir. Korpus luteum progesteron salgılamaya devam ederek sekretuar endometriumu desteklemekte, böylece gebeliğin gelişmeyi sürdürmesini mümkün kılmaktadır (7).

4.1.3. Sıçanlarda Menstrual Döngü Evreleri Ve Özellikleri

4.1.3.1 Östrus Siklusu

Sıçanlar puberte başlangıcından yaşlılığa kadar siklik aktivite gösteren ve mevsime bağlı olmayan poliöstrik hayvanlardır (14, 15). Üreme dönemi boyunca birden fazla kızgınlık evresi görölen hayvanlardır. Sıçanların menstrual döngüsü 4–5 gün sürmektedir. Menstrual döngü proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere dört evreden oluşur(14, 16, 17). 4–5 günlük siklusun 2 günü Diöstrus (diöstrus 1ve 2) veya 5 günlük siklusun 3 günü diöstrus (1, 2 ve 3). Diöstrus 1 genellikle metöstrus olarak adlandırılır. Proöstrus evresi 12 saat, Östrus evresi 12–14 saat, Metöstrus evresi 21 saat, Diöstrus evresi 57 saat sürer (14, 18).

Sıçanlarda, vajinal sitoloji kaba ancak güvenilir bir dolaylı östrojen tayin yöntemidir. Vajinal smear de çok sayıda hücre popülasyonu görülür. Bunların farklı fazlarını tanımlamak için vajinal smear popüler ve güvenilir bir yöntemdir (17).

Proöstrus evresinde; Lüteinleştirici hormon ve östradiol üst düzeye ulaşır. Östradiol, evrenin başlangıcında en düşük düzeydeyken, evrenin ortalarına doğru en yüksektir. Östrus evresine geçerken östradiol seviyelerinde hafif bir azalma olur. Folikül uyarıcı hormonda da yavaş bir artış görülür.

Östrus evresinde; Lüteinleştirici hormon en düşük düzeydedir. Folikül uyarıcı hormon en yüksek değerine ulaşır (19). Östradiol düzeyi düşmeyi sürdürür ve bu evrenin ortalarına doğru en alt düzeydedir. Progesteron düzeyinde de artma olur. Östrus'un sonuna doğru ovulasyon gerçekleşir (16).

Diöstrus evresinde; Lüteinleştirici hormon ve folikül uyaran hormon düzeyleri düşüktür. Bu evrede östradiol düzeyinde de azalma sürer, proöstrus dönemine doğru en düşük düzeye ulaşır.

Vajinal kesitlerde bazaldan lümeneye doğru hücre dizilimi, bazal, parabazal, ara (intermediyer) ve yüzeysel (süpersifiyel) hücreler olarak dizilim göstermektedir.

Proöstrus başlangıcında, vaginal sitolojide, en baskın hücre tipi intermediyer hücredir, superfisial ve parabazal hücreler az sayıdadır.

Proöstrusta çekirdekli hücreler büyük çoğunluktadır. Kornifiye epitel hücreleri ender olarak görülür. Süpersifial hücreler, dönemin sonunda baskın görünüme ulaşacak olan kornifiye hücrelerle yer değiştirene kadar artar. Geç proöstrusta smear'de kornifiye hücreler baskındır (17).

Sitolojik olarak östrus evresi, nukleuslu epitel hücreleriyle kornifiye epitel hücrelerin bulunması ve lökosit sayısının göreceli varlığına göre tanımlanır. Östrus başlangıcında, smearde kornifiye olmuş hücreler artış gösterir. Lökositler bu dönemde görülebilir. Dönemin ortalarında, %75 oranında çekirdekli, %25 oranında ise kornifiye hücre bulunur (14).

Diöstrus 1, 2 de çok sayıda lökosit görülür bununla birlikte çekirdekli hücreler ve kornifiye hücrelerde saptanır (17).

Metöstrusta smearde büyük düz çekirdekli hücrelerin ortaya çıkışı izlenir. Östrusta vaginal epitelin süpersifial tabakasında kornifiye hücreler mevcut iken, bunların dökülmesi ile metöstrusta lökositlerin yayılımı görülür. Tüm kornifiye hücreler döküldükçe, derin tabakalardan gelen epitel hücreler ortaya çıkar ve polimorf nukleer lökositler smearde de fark edilir. Ovaryum steroidlerinin yarattığı etkinin hızla düşmesi nedeni ile smear hızla atrofik hale gelir, epitel hücre popülasyonu parabazal tipe dönüşür ve zeminde değişken miktarda mukus meydana gelir.

Bazal hücreler; küçük, uzamış 10–20 mikron büyüklükte, yuvarlak ya da hafif oval şekillidir. Çekirdekleri büyüktür. Parabazal hücreler; 15–25 mikron büyüklükte yuvarlak veya hafifçe yuvarlak hücrelerdir. Çekirdekleri büyük, veziküler olup hücre ortasına yerleşiktir. Ara kat hücreleri; 20–70 mikron gibi değişken boyutlardadır (14).

4.1.3.2. Sıçanlarda Östrus Siklusunda Hormonal Profil

Diğer memeli türlerde olduğu gibi dişi sıçanlarda da ovaryum aktivitesi hipotalamus tarafından gonodotropinlerin salgılanmasıyla düzenlenir. Östrus siklusunda LH salgılanma ritmi fazdan faza değişir. Diğer memelilerde de olduğu gibi LH proöstrusta

yüksek, östrusta düşüktür. Erken proöstrusta folikül gelişimiyle birlikte östrojen seviyesi artar. Proöstrusta sabah östradiol salgılanmaya başlar. Ratlarda, LD (aydınlık karanlık) döneminde gonodotropin salgılanma zamanları farklıdır LD döneminde 12L;12D 17:00den önce LH 'ın dalgalanması biçiminde salgılanması meydana gelir. Plasma LH konsantrasyonu saat 14.00–15.00 artmaya başlar, basal seviyeye dönmesi ve pik ulaşması gece sırasında olur. 14L; 10D döneminde LH pik genellikle saat 17.00 de, basal seviyeye dönmesi saat 20.00 Preovulatuvar FSH salgılanması; 1. dalga 17.00 sıralarında 2. dalga inhibinin artmasına bağlı olarak ovulasyondan sonradır. Bu yüzden FSH salgılanması dişi sıçanlarda östrus sırasında inhibin aktivasyonuna çok bağlıdır. Östrus sırasında dişi ratlarda FSH salgılanması GNRH'dan daha çok inhibin aktivasyonuna bağlıdır. Ratlarda ovulasyondan sonra fonksiyonel korpus luteum uzun sürmez. Gebelik sırasında korpus luteum prolaktin salgılamaya başlar (17).

4.1.3.3. Sıçanlarda Folikül Gelişimi ve Ovulasyon

Sıçanlarda folikül gelişimi 10 faza bölünür. Primordial folikülün büyümesi 50 günden daha fazla zaman alır. Gonodotropin sekresyonu altında folikül belli bir büyüklüğe ulaştığında bir kısmı kaybedilir. Folikül gelişimi FSH salgılanmasına bağlıdır. Ovulasyondan sonra östrusta 2. LH dalgası olur. LH dalgalanmasından 3 gün önce finalde foliküler maturasyon meydana gelir. 4–5 günlük östrus siklusunda, Diöstrus 1'de folikül çapı; 0,4–0,5 mm, proöstrusta folikül çapı 0,8–1,0 mm. 14L;14D durumunda östrus da 12.00–2.00 sırasında sıçanda ovulasyon meydana gelir. LH dalgası tarafından graf folikülü büyütülür (17).

4.1.4. Sıçanlarda Çevresel Değişikliklerin Üreme Sistemine Etkisi

4.1.4.1 Işık Periyodu

Sıçanlarda, ışık periyodu hipotalamus hipofiz aktivitesi üzerinde etkisi vardır. GNRH/ LH salgılanma zamanı sirkadiyan sistemine sıkı bağlıdır. Eğer dişi yüksek östrojen seviyesine sahipse LH dalgasının meydana gelme zamanı geç öğleden sonradır. Matür folikül varsa dişi sıçan da her 4 günde bir LH salgısı olur. 2 haftadan daha uzun süre ışık

altında kalan dişi sıçanda siklus bozulmaya başlar. LH salgılanır ve ovulasyon inhibe olur(17).

4.1.4.2. Besin

Gonadal aktivitenin düzenlenmesinde diğer anahtar besindir. Eğer sıçan 48 saat açlığa maruz kalırsa, LH sekresyonu tamamen baskılanır bir sonraki proöstrusta LH in dalgalar biçiminde salgılanması olur, sonuçta ovulasyon bloke olur. Açlıkla birlikte LH baskılanması adrenokortikotrofik hormon salgılanması aracı ile olur (17).

4.1.4.3. Stres

Sıçanlarda stres hipotalamus hipofiz sistemi üzerinde güçlü bir baskılayıcıdır. Üreme aktivitesi üzerinde stresin etkisi için genellikle elektrikli ayak şoku, hareketsizleştirmek gibi baskı kullanılır. Östrojenin varlığında yâda yokluğunda sıçan hareketsizleştirildiğinde LH salgılanma ritmi aniden baskılanır.

4.1.5. İnsanda Menstrual Siklus Düzensizlikleri

Disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK), jinekolojik şikâyetlerin %10-15'ini oluşturur. Kadının cinsel olgunluk çağının (reprodüktif dönem) başlangıç ve bitiş dönemlerinde daha sık görülür (%70) (7, 8). Olguların %20'si adölesan döneminde, %50'si ise premenapoz dönemindedir. Geriye kalan %30 kadarı da kadının reprodüktif döneminde görülür. DUK'ların %90'ı anovulatuvar, %10'u ise ovulatuvardır. Anovulatuvar DUK'larının büyük bir kısmı premenopoz döneminde görülürken, ovulatuvar DUK'ları sıklıkla reprodüktif dönemde görülür.

DUK'ların büyük kısmında etiyolojik neden, overlerden salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarındaki bozukluktur. Östrojen veya progesteron ya salgılanmamaktadır veya aşırı salgılanmaktadır veya her ikisinde salgılanmaktadır ancak salgılanmalarındaki gerekli siklik düzen bozulmuştur. Overin disfonksiyonu primer olabileceği gibi, hipofizin yetersiz veya düzensiz stimülasyonuna bağlı olarak sekonderde olabilir. Hipotalamo-hipofizer akstaki serbesleştirici hormonlarla, gonodotropinler

arasındaki dengesizlikten kaynaklanan endokrin bozukluk overlerden salgılanan östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulmasına yol açar, endometriyum normalden farklı olarak uyarılır ve dökülür.

Sonuç olarak klinikte menstrual kanama bozuklukları ile karakterize disfonksiyonel kanamalar ortaya çıkar. Reprodüktif dönemin başlangıcında primer bozukluk genellikle hipofizdedir, hipotalamo-hipofizer aks henüz olgunlaşmamıştır (immatür). Gonodotropinler düzgün siklik aralıklarla salgılanmamaktadır. Reprodüktif dönemin sonlarında ise primer bozukluk genellikle overlerdedir, gonodotropinlere yeterli yanıtı verememektedirler. Her iki dönemde ovulasyon olmamaktadır, kanamalar anovulatuvardır. Reprodüktif dönemde ise ovulasyon genellikle olmaktadır.

Disfonksiyonel kanama etiyolojisinde lokal endometriyal faktörlerin rolü de çok önemlidir (2).

Yirmibir günden kısa veya 35 günden uzun süren sikluslar anormal olarak değerlendirilir. Hormonal değişiklikler, yumurtalık kistleri, rahim veya rahim ağzındaki polipler, endometrial hiperplazi yani rahim içini döşeyen tabakanın fazla büyümesi, myomlar ve daha nadir olarak da rahim kanseri bu tip düzensizliklere yol açabilir. Bazı kadınlarda menstrual kanama yılda 3–4 kez olabilir. Stres, ağır egzersiz, ani kilo kaybı ve ağır diyetler, tiroid bezindeki bozukluklar menstrual siklusların uzamasına neden olabilir. Polikistik over sendromu (PCOS) adı verilen kilo fazlalığı, aşırı tüylenme ve kanama düzensizliklerinin görüldüğü bu hastalıkta da menstrual sikluslar uzar (20).

Altı ay veya daha uzun süre menstrual kanama olmamasına amenore denir. Menstrual kanama olmadığı zaman ovulasyonda gerçekleşmez. Bu durum ani kilo kayıplarından sonra, yaşam tarzındaki değişiklikler ve stres nedeniyle ortaya çıkabilir. Amenore kürtaj veya diğer cerrahi girişimler sonrasında rahim içinde oluşan yapışıklıklara bağlı olarakta görülebilir.

Menstrual kanamanın bitiminden sonra ve gelecek menstrual kanama başlamadan önce olan kanamalar ara kanamalardır. Ara kanamalara hormonal düzensizlikler, myomlar, enfeksiyonlar, genital organ yaralanmaları, endometriozis hastalığı, kanserler ve bazı ilaçlar neden olur.

DUK'lar ovulatuvar ve anovulatuvar olmak üzere iki grupta toplanır.

1. Ovulatuvar DUK: Disfonksiyonel kanamaların %10'unu oluşturur. Bu hastalarda ovulasyon olmasına rağmen ovulasyon mekanizmasındaki bozukluklara bağlı olarak kanama anomalileri görülür. Ovulatuvar DUK'lar genellikle spontan iyileşirler, ancak tekrarlama eğilimi gösterirler ve hormon tedavisine daha az yanıt verirler.

a. Ovulatuvar Oligomenore: Genellikle proliferasyon (foliküler) fazı uzamıştır, 35 günden uzun aralıklarla oluşan kanamalar ortaya çıkar, sekresyon fazı genellikle normaldir(14gün). Sıklıkla adölesan döneminde görülür, spontan düzelir ancak polikistik over sendromunun (PCOS) öncül belirtisi olabilir. Foliküllerin yavaş gelişmesi sonucu proliferasyon fazı uzar. Foliküllerin yavaş gelişmesinde, overlerin primer olarak az duyarlı olmalarının mı yoksa sekonder olarak relatif FSH eksikliğinin mi rol oynadığı bilinmemektedir.

b. Ovulatuvar polimenore: Genellikle proliferasyon fazı kısalmıştır, kanamalar düzenlidir ancak 21 günden kısa sürelerle oluşmaktadır. Özellikle adölesan döneminde görülür, overlerin gonotropinlere karşı aşırı duyarlı olmasına bağlıdır. Ovulasyon olmaktadır, kanama miktarı normaldir.

c. Ovulasyon kanaması: Siklus ortasında leke tarzında oluşan kanamadır. Nedeni ovulasyondan sonra serum östrojen seviyesindeki hafif düşüştür.

d. Luteal faz yetmezliği: Progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu adet öncesi leke şeklinde kanamalar ile karakterizedir.

e. Korpus luteum aktivitesinin uzaması: Gebelik olmamasına rağmen progesteron sekresyonu devam etmektedir. Korpus luteum regresyona uğramamıştır, aksine persiste etmektedir. Oligomenore, menoraji veya menometroraji şeklinde kanamalara neden olur.

2. Anovulatuvar DUK: Disfonksiyonel kanamaların %90'ını oluşturur. Kanamaların başlıca nedeni, endometrium üzerine progesteron ile karşılanmamış sürekli ve yüksek düzeyde östrojen etkisidir. Anovulasyon aşağıdaki hallerde sıktır.

a. Menarş sonrası dönem: Gonotropin serbeleştirici (GnRH) hormonların pulsatil salgılanması ve hipotalamo-hipofizer aks henüz tam olarak olgunlaşmamıştır. Menarştan sonra ilk yedi yılda anovulasyon sıktır. Bu dönemde (adölesan dönemi) hipotalamus hipofiz ve over aksındaki immaturite ve özellikle pozitif östrojen feedback mekanizmasının oluşmaması başlıca anovulasyon nedenidir.

b. Obezite: Overlerin dışında, yağ dokusunda fazla miktarda östrojen yapılmaktadır.

c. Polikistik over hastalığı: Genellikle LH'nın tonik olarak artışı anovulasyona neden olabilmektedir. Östron ve LH'nın tonik olarak artışına bağlı olarak, endometrium kronik östrojen uyarısı altındadır.

d. Premenopoz dönem: Overlerde folikül sayısı azalmış FSH yükselmiştir. Yüksek FSH folikülleri etkileyerek östrojen yapımına neden olur, ancak bu az sayıdaki yaşlı foliküller genellikle ovulasyon olgunluğuna kadar gelişemezler ve ovulasyon olmaz (2).

4.2. FLUOKSETİN

Fluoksetin' inde dahil olduğu selective serotonin geri alım inhibitörleri spesifik olarak serotonin geri alımını inhibe eden yeni bir kimyasal grup antidepresan ilaçlardır (21, 22, 23, 24, 25). Bu özellikleriyle norepinefrin ve serotonin geri alımını ve $\alpha 1$ adrenerjik, H1-histaminik, muskarinik reseptörleri bloke eden seçici olmayan trisiklik antidepresan ilaçlardan ayrılırlar. Trisiklik antidepresanlara göre daha az yan etkileri vardır ve kardiyotoksiteleri daha düşüktür. Ancak serotonin-reuptake inhibitörleri dönem etkileri değerlendiriliyenceye kadar dikkatli kullanılmalıdır.

4.2.1. Etkileri

Fluoksetin Serotonin geri alımını seçici olarak inhibe eden ilaçların prototipidir(26). Majör depresyonun tedavisinde trisiklik antidepresanlar kadar etkilidir. Trisiklik antidepresanlarla görülen, antikolinerjik etkiler, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri ve kilo aldırıcı etkisi yoktur. Psikiyatrist olmayan ve antidepresan ilaç reçete eden doktorların çoğu tarafından fluoksetin, trisiklik antidepresanlara tercih edilmektedir. Bunun sonucu olarak Fluoksetin Amerika'da en sık reçete edilen antidepresan haline gelmiştir (22).

4.2.2. Tedavide Kullanımları

Fluoksetin primer kullanım alanı, trisiklik antidepresanlar kadar etkili olduğu depresyondur. Blumia nervoza ve obsesif-kompulsif bozuklukların tedavisinde etkilidir.

Anoreksia nervoza, panik bozukluklar, diabetik nöropatiye bağlı ağrılar ve premenstrual sendromun tedavisinde de kullanılmışlardır (22, 27, 28).

4.2.3. Farmakokinetik Özellikleri

Fluoksetin tedavide R ve daha aktif olan S enantiomerlerinin karışımı halinde kullanılmaktadır. Her iki bileşikte de demetilizasyon ile aktif metabolitleri olan norfluoksetin'e çevrilirler. Fluoksetin ve norfluoksetin vücuttan yavaş atılırlar. Ana bileşiğin yarılanma ömrü 1 ile 10 gün, aktif metabolitinin yarılanma ömrüyse 3 ile 30 gün arasında değişir. Fluoksetin oral olarak uygulanır. Sabit doz uygulanmasıyla ilacın plazma kararlı durum konsantrasyonuna, tedaviye başlandıktan haftalar sonra ulaşılır. Fluoksetin, karaciğerde trisiklik antidepresanları, nöroleptik ilaçları ve bazı antiaritmik ve B bloker ilaçları metabolize eden sitokrom p-450 izoenzim sisteminin güçlü inhibitörüdür (22).

4.2.4. Yan Etkileri

Fluoksetinin sık rastlanan yan etkileri libido kaybı, ejakülasyonda gecikme ve orgazmın olmaması gibi yan etkiler muhtemelen olduğundan daha az bildirilmektedir (24, 26, 29, 30, 31). Doktor kontrollerinde sık sık saptanmalarına rağmen standart yan etkiler arasına alınmamaktadır. Fluoksetinin aşırı dozları kardiyak aritmilere neden olmaz, ancak konvülsiyonlar görülebilir. Örneğin, hastaların fluoksetinin aşırı dozlarını aldıklarını bildiren bir rapora göre (20mg/gün yerine 1200mg'a kadar dozlar karşılaştırılmış) hastaların yaklaşık yarısında yan etki saptanmamıştır (22).

4.2.5. Pre-menstrual Disforik Bozukluk (PMDB)

Klinik çalışmalarda fluoksetinin PMDB ile ilişkili döngüsel duygu durum değişikliklerini ve fiziksel semptomları (örn. gerilim, irritabilite ve disfori) düzeltmekte etkili olduğu gösterilmiştir (25, 32, 33, 34, 35). Pre-menstrual Disforik Bozukluğun etiyolojisi bilinmemektedir, ancak menstrual siklusta rol oynayan endojen steroidler

(nöronal ve/veya over kökenli) ile nöronal serotonerjik aktivite arasındaki bağlantılar bozukluktan sorumlu olabilir. Fluoksetin oral uygulamadan sonra yüksek oranda emilir. Doruk plazma konsantrasyonlarına 6–8 saat içerisinde ulaşılır. Fluoksetin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve yaygın dağılım gösterir. Birkaç haftalık tedaviden sonra kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Uzun süreli tedavideki kararlı durum konsantrasyonları, 4–5 haftalık tedavideki konsantrasyonlara yakındır. Fluoksetin karaciğerde metabolize olarak fluoksetin kadar aktif norfluoksetine ve idrarla atılan bazı tanımlanmamış metabolitlere dönüşür. Fluoksetinin atılım yarı ömrü 4–6 gün, aktif metabolitinin atılım yarı ömrü ise 4–16 gündür. %2.5–5 fluoksetin , %10 norfluoksetin olarak idrarla atılır (22).

5. MATERİYAL VE YÖNTEM

5.1. MATERİYAL

Bu tez çalışmasında 15 adet Wistar-albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlarımız 5- 6 aylık, 220–250 gram ağırlığındaydı. Hayvanlarımız Sağlık Bakanlığı Bağcılar Devlet Hastanesi Deneysel Cerrahi Araştırma ve Beceri Geliştirme Eğitim Merkezinden temin edildi ve çalışma aynı laboratuarda, 21Mart–21Mayıs 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. (Etik Kurul İzni sayı: 2011/29)

Çalışma için seçilen sıçanların bakım odası 21–23 derece ve ışık zaman ayarı 12/12 saat olarak belirlenmiştir. Hayvanlarımız sıçan yemi ile serbest olarak beslendi. Her gün taze çeşme suyu verildi. Dişi sıçanlar 5' erli 3 gruba ayrıldı.

1. grup: Kontrol Grubu Her gün gavaj yoluyla çeşme suyu verildi.
2. grup: Birinci deney grubu, her gün gavaj yoluyla 10mg/kg fluoksetin verilen hayvanlardan oluşturuldu.
3. grup: İkinci deney grubu her gün gavaj yoluyla 20mg/kg fluoksetin verilen hayvanlardan oluşturuldu.

Hayvanlara ilaç verilmeye başlanmadan önce tüm hayvanlara her gün belirli saatte vaginal smear testi uygulandı ve mikroskopik incelemeyle menstrual siklus evreleri tayin edildi. Bu işleme sıçanda 3 döngü tamamlanıncaya kadar devam edildi (yaklaşık 15 gün). Döngüleri düzenli olduğuna karar verilen hayvanlar deneye alındı. Kontrol gurubuna çeşme suyu fluoksetin gruplarına verilen sıvı hacmine eşit hacimde olacak şekilde gavaj yoluyla verildi. Diğer 2 guruba piyasadan sağlanan likid şeklindeki fluoksetin (Lilly firması) formundan uygun dozlar hesaplanarak yine gavaj yoluyla oral olarak uygulandı. Gavaj uygulaması standart gavaj iğnesi kullanılarak resim 1 de gösterildiği gibi gerçekleştirildi.



Resim 1: Hayvanlara gavaj yolu ile su veya fluoksetin verilmesi.

Hergün aynı saatlerde olmak üzere hayvanlardan smear alındı alınan örneğin mikroskopik görüntüsü incelenerek sikluslarının evreleri tayin edilerek kaydedildi.



Resim 2: Vajinal smear için sıçandan pasteur pipeti ile örnek alınması.

Smear alınırken sıçan, kuyruk ve kuyruk kökünden tespit edilip kaldırılarak kafası aşağıya gelecek şekilde tutuldu. Vajinal smear için pasteur pipetine 0,5 ml kadar steril serum fizyolojik çekildi, uygun tutuş yapıldıktan sonra pasteur pipeti vajinaya yerleştirilip sıvı pozitif basınçla püskürtülüp daha sonra pipet hiç çıkarılmadan negatif basınç uygulandı ve verilen sıvının bir kısmı geri çekildi, bu sıvı lam üzerine konulup üstüne lamel kapatılarak doğrudan incelemeye alındı. Preperatlar mikroskop altında önce küçük (10x20) daha sonra büyük büyütmede (10x40) incelendi. Oradaki epitel hücrelerin şekillerinden lökosit varlığından ve pipet vajinadan çıkarılırken ucunda mukus görülüp görülmemesine bakılarak siklusun evre tayini gerçekleştirildi. Bu işlem her gün aynı saatte deney öncesi 15 gün kadar, deney sırasında ise 38 gün devam edildi.

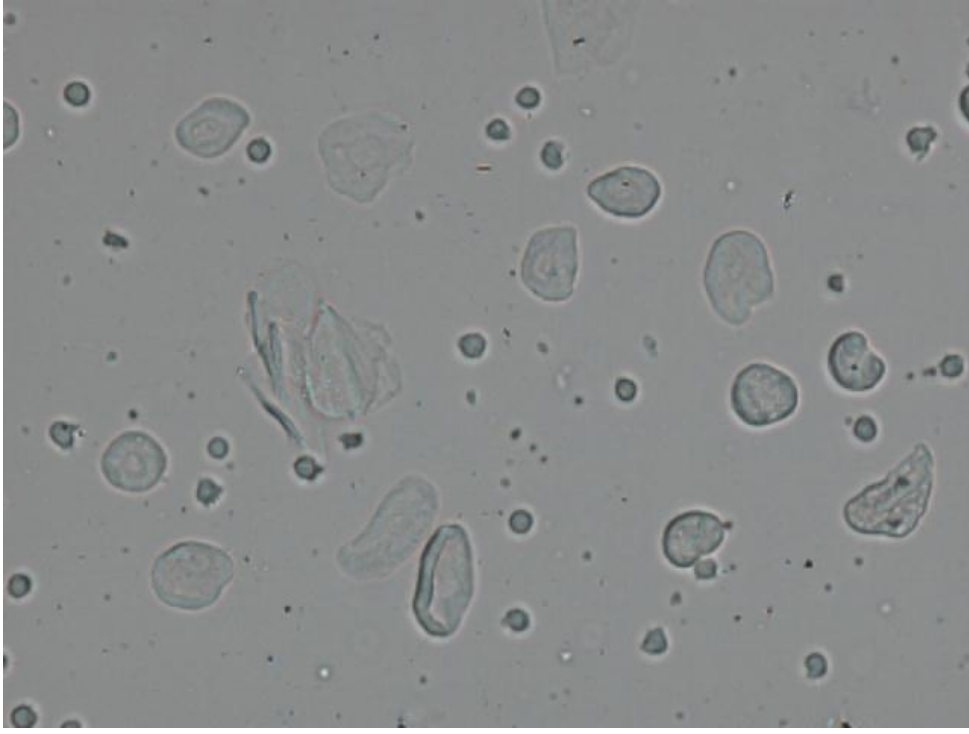
Bu arada her hafta hayvanların ağırlığı ölçüldü ve her gün yedikleri yem ve su miktarı kontrol edildi. Deney bitiminde hayvanlar sakrifiye edilmelerine gerek olmadığı için deneyimizden kalan sıçanların hepsi laboratuara iade edildi.

6. BULGULAR

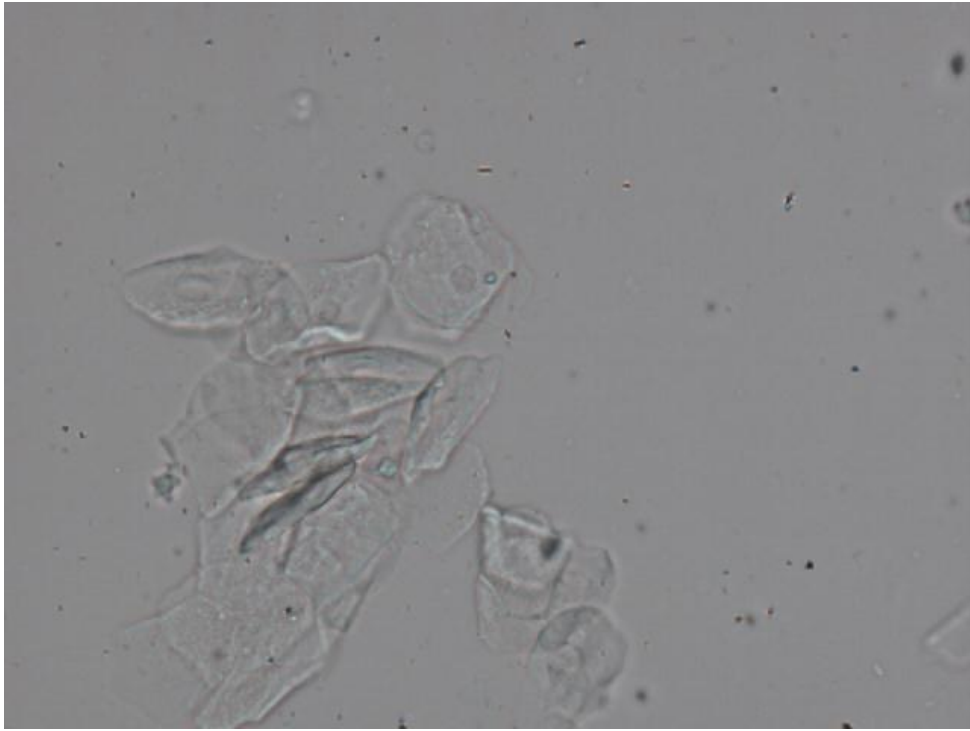
Çalışmamıza başlarken aldığımız 20 adet hayvanda 3 siklus boyunca yapılan takipte siklusları düzenli seyir gösterdiğini saptadığımız 15 sıçan deneye alındı. Bunların siklus evreleri ile ilgili teşhislerimizi smear örneğinin mikroskopik görüntüsüne göre ve de smear'in alınması sırasında pipet ucunda mukusun bulunup bulunmadığına bakılarak karar verildi. Smearlerde 3 farklı epitel hücre çeşidi belirlenmektedir. Bunlar elipsoid görünümde hücrelerdi. Bazı evrelerde bu elipsoid hücreler çekirdeklerini kaybetmiş durumdaydılar. Bazı evrelerde çekirdeksiz kornifiye hücreler yoğun olarak ortaya çıkarlar, bazende çok kenarlı (poligonal) epitel hücrelerin görülmesi teşhis koymamıza yardım etti. Epitel hücreleri dışında lökositlerin bulunma miktarlarında bize yardım eden bir başka parametreydi. Tablo1 de aldığımız vaginal smear örneklerinde evrelerin teşhislerinde kullandığımız mikroskobik görünüm özellikleri verilmiştir.

Tablo 1: Sıçanlarda menstrual siklusun evreleri, evrelerin süreleri ve görünüm özellikleri.

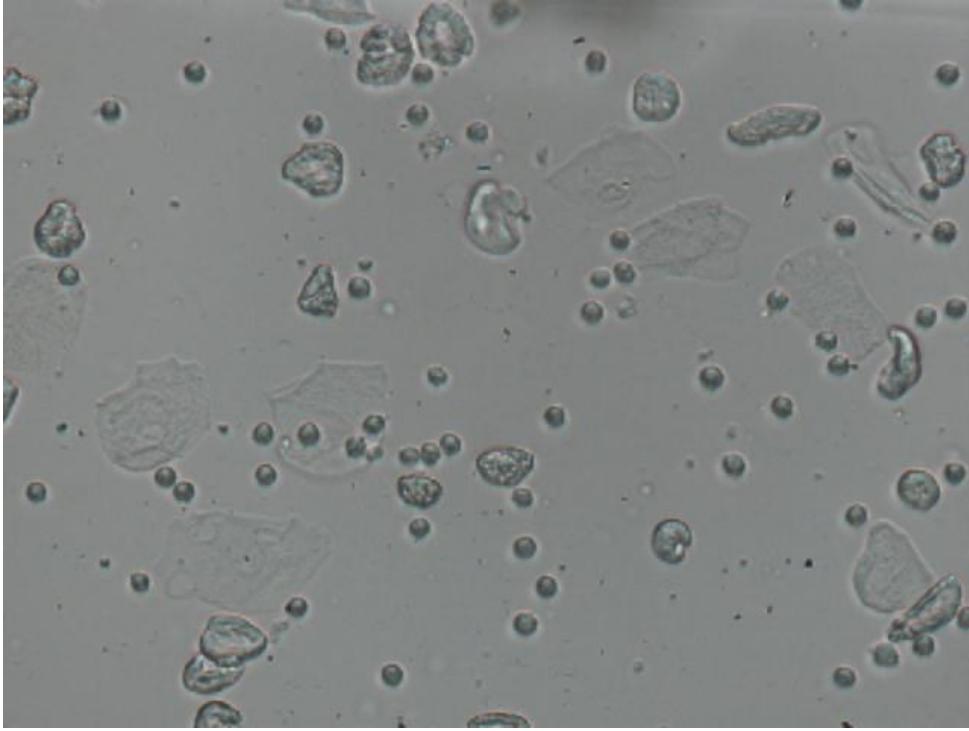
EVRE	SÜRE	ÖZELLİK
PROÖSTRUS	12 Saat	Vaginal epitel çoğalmıştır. Dış hatları oval epitel hücrelerinin merkezi nükleusları vardır. Lökosit ve mukus nadirdir.
ÖSTRUS	14 Saat	Çiftleşme ve kızışma periyodu. Kornifiye epitel hücreleri çekirdeklerini kaybetmiştir. Çiftleşme halinde vaginal plak vardır.
METÖSTRUS	21 Saat	Birkaç kornifiye hücre vardır. Lökosit ve mukus boldur. Dönem sonunda çekirdekli poligonal hücreler ortaya çıkar.
DIÖSTRUS	57 Saat	İki çiftleşme periyodu arasındaki zaman aralığıdır. Değişik epitel tipleri bol miktardadır. Mukus ve lökosit vardır.



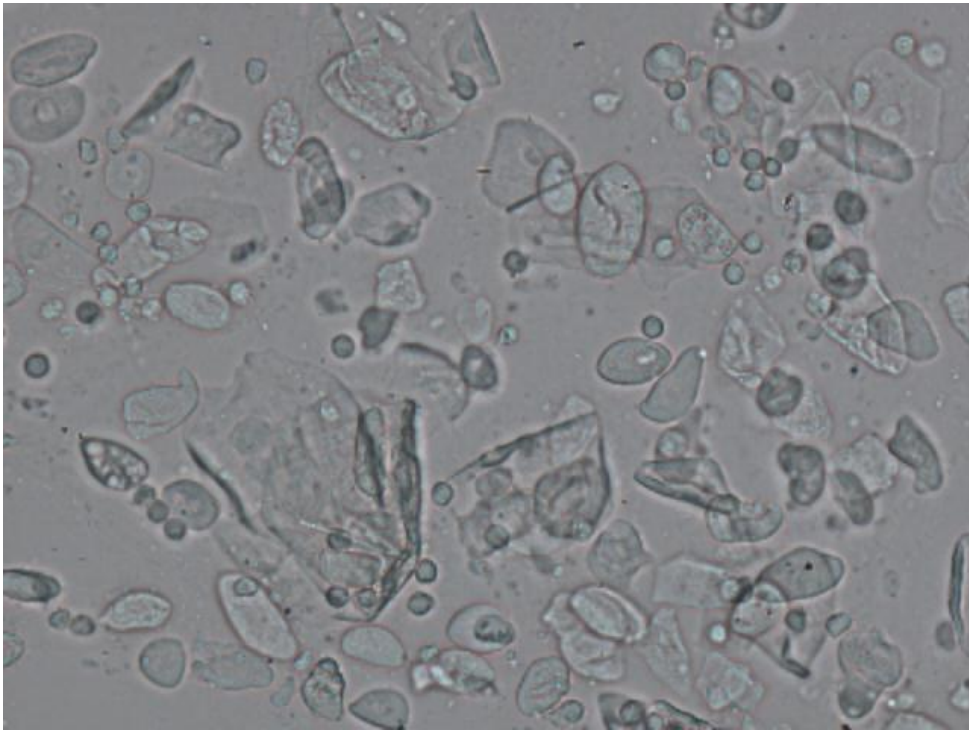
Resim 3: Proöstrus evresi, oval epitel hücreler ortalarında nukleus var, lökosit nadir.



Resim 4: Östrus evresi, çekirdeklerini kaybetmiş bol miktarda kornifiye hücre.



Resim 5: Metöstrus: Birkaç kornifiye hücre lökosit boldur.



Resim 6: Diöstrus: Değişik epitel hücreleri bol miktardadır.

Tablo 3: Kontrol gruplarının günlük menstrual siklus evrelerinin görünümü.

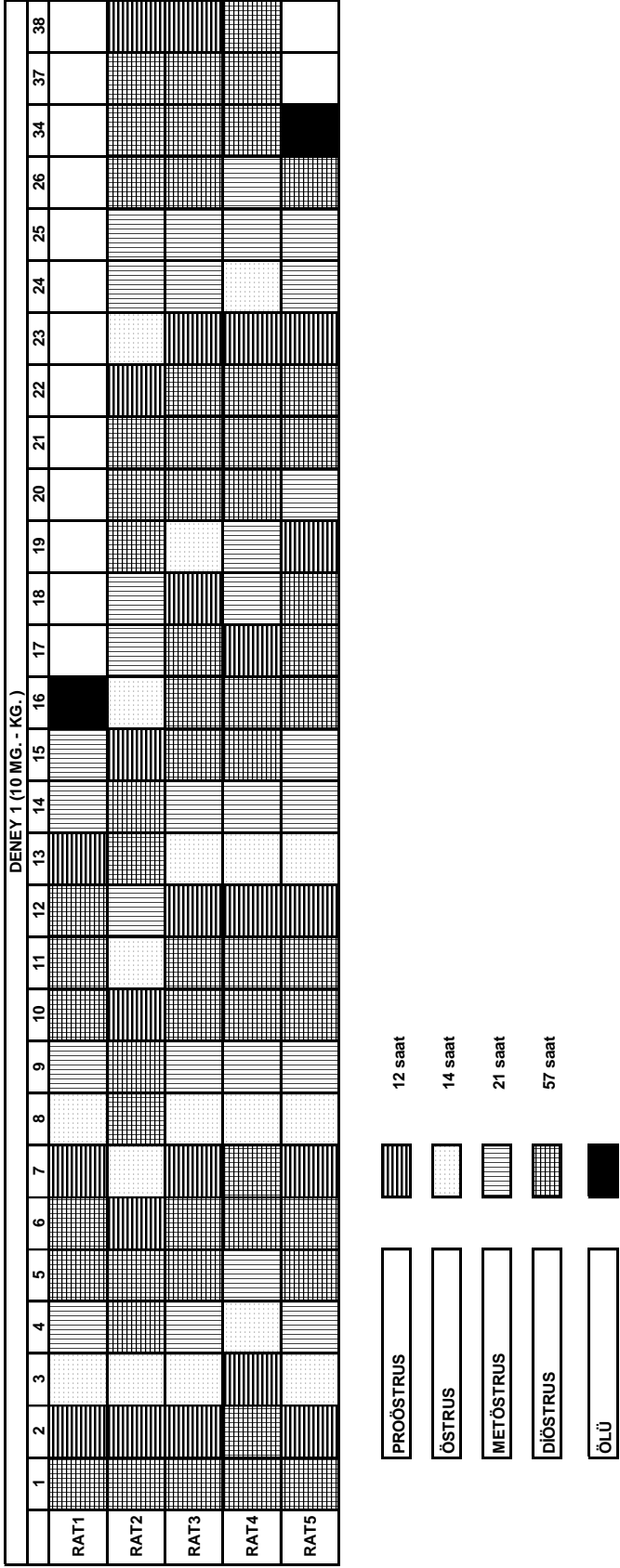
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	34	37	38		
RAT1																															
RAT2																															
RAT3																															
RAT4																															
RAT5																															

KONTROL GRUBU

PROÖSTRUS		12 saat
ÖSTRUS		14 saat
METÖSTRUS		21 saat
DIÖSTRUS		57 saat
ÖLÜ		

Tablo 3 de Kontrol grubuna ait hayvanlarımızın menstrual döngülerinin günlük değişimlerini görüyoruz. Evreler tablonun altında verilen işaretlerle gösterilmiştir. Grubumuzdaki tüm hayvanlarımızda menstrual döngü deney öncesinde olduğu gibi deney bitimine kadar zaman zaman ortaya çıkan küçük düzensizlikler dışında çok düzenli biçimde devam etti.

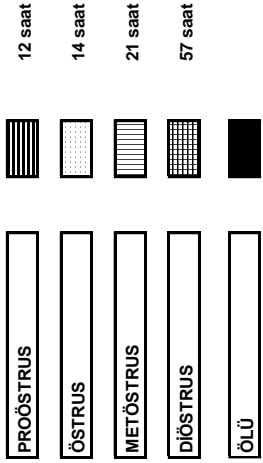
Tablo 4: 10 mg. Fluoksetin alan sıçanların menstrual siklus evrelerinin günlük değişimi.



Tablo 4 de 10 mg. Fluoksetin verdiğimiz grupta ise başlangıçta genellikle evreler kontrol grubunda olduğu gibi düzenli olarak giderken, son döngüye doğru bazı hayvanlarda evrelerden diöstrusta ya da metöstruslarda çok ağır olmayan takılmalar olduğu görüldü.

Tablo 5: 20 mg. Fluoksetin alan sıçanların günlük menstrual siklus değişimleri.

		DENEY 2 (20 MG. - KG.)																																												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38							
	RAT1	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat				
	RAT2	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat		
	RAT3	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	
	RAT4	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	
	RAT5	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat



Tablo 5 de 20 mg./kg Fluoksetin alan hayvanlarımızın smearlerinin ilk döngüsünde ilaca başlanmadan önceki dönemlerdeki gibi düzenli iken ikinci döngüden itibaren evrelerin birbirlerini izlemesinde bozulmalar olduğu görüldü. Özellikle bazı evrelerde takılmaların uzun süreli meydana geldiği saptandı. Uygulama süresi uzadıkça takılmaların daha fazlalaştığı görüldü.

Deney süresince hayvanların ağırlık değişimleri kontrol edildi. Tablo 6 da görüldüğü gibi kontrol grubumuzda ve 10 mg ilaç alan grubumuzda hayvanlar ağırlıklarını deney boyunca korudukları saptandı ama buna karşılık deney 2 grubumuzdaki hayvanlar giderek kilo kaybettiler. Deney başlangıcında 275 gr ortalama ağırlığa sahip olan grup 37. gün sonunda ortalama 221 grama kadar düştü.

Tablo 6: Sıçanların gruplarına göre ağırlık değişimleri.

SIÇANLARIN ORTALAMA AĞIRLIK TABLOSU						
	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN	37.GÜN
KONTROL GRUBU	276	280	277	287	285	298
DENEY 1 (10 MG / KG)	258	259	254	254	249	268
DENEY 2 (20 MG / KG)	275	276	244	226	216	221

Deney süresince hayvanların genel sağlık durumlarını incelediğimizde her gün oral yolla verilen fluoksetinin bir süre sonra sıçanların genel sağlıklarının bozulmasına neden olduğu saptandı. Özellikle 20 mg ilaç alan deney 2 grubunda anlamlı bir şekilde kilo kaybı görüldü. Nitekim deney boyunca kontrol grubumuzda hiç hayvan kaybı görülmezken 10 mg fluoksetin grubunda 2, 20 mg grubunda ise 4 hayvan kaybedildi.

7. TARTIŞMA

Çalışmaya aldığımız deney hayvanlarına hergün belirli saatlerde smear uygulayarak onların menstrual sikluslarını saptadık, bunu 15 gün kadar sürdürdük. Bu dönemde döngüleri düzenli giden 15 hayvanı deneye aldık. Bu uygulamamızla deneye seçtiğimiz hayvanlarımızın menstrual sikluslarının çok düzenli olduğundan emin olduk. Nitekim deneyimiz sırasında da çalışmalarımızın ilk haftalarında hayvanlarımızdaki menstrual siklus evreleri düzenli gitmeye devam ettiler.

Smear tekniğimizi Krinkenin *The Laboratory Rat* kitabında belirttiği yönteme göre gerçekleştirdik (17). Ayrıca Nishino ve Totsukawa'nın gerbillerde uyguladığı teknikte bizim tekniğimizle benzerlik gösteriyordu (36). Bekyürek ve arkadaşlarında Chinchillalarda aynı tekniği kullanarak onların menstrual siklus teşhislerini yapmışlardır (37).

Kontrol grubumuzda bulunan 5 hayvanımızdada deney süresince menstrual sikluslar küçük bazı değişiklikler dışında çok düzenli olarak seyretti. Arada meydana gelen çok küçük değişikliklerin bize hayvanlara hergün smear uygulamamız nedeni ile sürekli vaginal stimülasyon oluşturmamasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Buna karşılık her gün 10mg/kg Fluoksetinini alan grupta döngüler kontrol grubuna benzerlik göstermekteydi. Uzun bir süre düzenli bir şekilde birbirini takip eden evreler son döngüye doğru bazı hayvanların menstrual siklus evrelerinde çok ağır olmayan takılmalar ortaya çıktı. 20 mg/kg fluoksetin grubunu incelediğimizde ilaç almadan önce çok düzenli seyreden menstrual siklus evrelerinin daha 2.döngüden itibaren bozulmaya başladığını saptadık. Zaman ilerledikçe belirli evrelerde takılma durumları giderek daha fazla ağırlaştı. Ve bunların menstrual siklusunda bozulma 10 mg'lık fluoksetin grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir şekilde daha ağırdı.

Jhimly Sarkar ve arkadaşlarında 10mg/kg Fluoksetini Fisher inbred sıçanlarda denemişler. İnbred sıçanlarda vaginal östrusu bozduğunu, sıçanların yaklaşık %50'sinde bozulmanın hızlı bir şekilde meydana geldiğini bildirmişler. Dişi sıçanlarda seksüel aktivitede azalma ve gecikme olduğunu saptamışlardır. Fluoksetinin hormonal düzeni bozduğunu bununla ovulasyonu ve seksüel kabulü azalttığını bulmuşlar (38). Jhimly Sarkar'ın bu bulgularıyla bizim çalışmamızın sonuçlarını doğrulamaktadır.

Ekselius ve arkadaşları depresyonlu hastaları fluoksetinle tedavi etmişler ve 24 hafta sonra hastaların % 14,3'de orgasmik fonksiyon, %25 de ejakülasyon fonksiyon bozukluklarının ortaya çıktığını bulmuşlardır (39).

Jutatip Guptarak ve arkadaşları yaptığı çalışmada da fluoksetin alan hastalarda yine birçok seksüel yan etkinin ortaya çıktığını göstermişlerdir (40).

Frye CA, Rhodes ME, sıçan ve hamsterlarda yaptığı çalışmalarda hergün 20 mg/kg fluoksetin uygulanmışlar. Sonuçta Fluoksetinin anlamlı bir şekilde hayvanların lordosisini azalttığını ve fluoksetinin progesteron üzerine etki ederek dişinin seksüel cevabını bozduğunu bulmuşlardır (41).

Yine Frye ve arkadaşları fluoksetinini sıçanlarda denemişler onlarda yine Guptarak ve arkadaşlarının bulgusuna paralel lordosis üzerinde olumsuz etki gösterdiğini bildirmişler (42).

Gregorian RS ve arkadaşları antidepresan tedavilerde seksüel disfonksiyonların yaygın yan etkilerin olduğunu vurgulamışlardır (43).

Shen W.W ve arkadaşları da 33 hastada yaptığı çalışmada serotonin geri alım inhibitörlerinin dişi bireylerde seksüel yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Sexual yan etkiler; azalmış libido, orgazm bozukluğu şeklindeydi (44).

Menkes DB ve arkadaşları da PMS'li kadınlarda 20 mg/kg fluoksetin kullanmışlar ve hastalarda fluoksetinin insomnia ,gastrointestinal ve menstrual bozukluklar yaptığını bildirmişler (45).

Waldinger ve arkadaşları, Fluoksetinini karşılaştırmalı olarak Fluvoxamine Paraxetine, setraline ile birlikte denemişler. Hepsinin erkek hastalarda ejakülasyon zamanlama bozukluğu yarattığını göstermişlerdir (26).

Yukarıda sıraladığımız bütün bu çalışmalar fluoksetin uyguladığımız hayvanlardaki menstrual döngüyü bozduğu ile ilgili bulgularımızı doğrular niteliktedir.

Bütün bunlara karşılık; Meir Steiner ve arkadaşları Premenstrual bozukluk tedavisinde fluoksetinin etki ve güvenilirliğini değerlendirmişler. Fluoksetinin 20mg/gün ve 60mg/gün dozlarını PMS'li kadınlarda kullanmışlar. PMS'nin semptomlarını azalttığını bildirmişler. 60 mg/gün dozun 20mg/gün doza göre daha etkili olduğunu bildirmişler (46).

Semih Özeren ve arkadaşları da PMS'li kadınlarda 20mg/kg fluoksetinin, PMS'nin semptomlarını azalttığını bildirmişler (33).

Nirav R.Shah ve arkadaşlarıda 2964 kadında yaptıkları çalışmada, Premenstrual Sendrome ve Premenstrual Disforik Disorder tedavisinde Selective Serotonin Reuptake inhibitörlerinin etkili olduğunu bildirmişler. Aralıklı dozun sürekli doza göre daha az etkili olduğunu bulmuşlar (47).

Pearlstein TB. ve arkadaşlarıda PMDD’li kadınların tedavisinde fluoksetin ile bupropion karşılaştırmışlar. Fluoksetinin bupropion’a göre daha etkili olduğunu bildirmişler (48).

Carr RR. ve Ensom MH. ve arkadaşları Premenstrual Disforik Disorder tedavisinde 20mg/kg etkili olduğunu bildirmişler (49).

Saydığımız bu çalışmaların bulguları bizim sonuçlarımıza ters gibi görünse de burada yapılmak istenen Premenstrual bozuklukların çeşitli yönlerden düzenlenmesidir. Özellikle bunlarda menstrual döngü ile ilgili bir takip yapılmamıştır.

20 mg. Fluoksetin alan hayvanlarımızda anlamlı şekilde kilo kaybının meydana gelme bulgumuzda, fluoksetin kullanan hastalarda kilo kaybı gözlemleri ile uyum göstermektedir. Hastalarda yapılan çalışmalarda daha çok kilolu hastaların tedavi sırasında kilo kayıplarının olduğu, kilosu normal ya da normalin altında kalan hastaların kilo kayıplarının klinik açıdan önemsiz olduğu bildirilmiştir. Sıçanlar metabolizmaları çok yüksek hayvanlar oldukları için bu durumdan daha fazla etkilenmeleri çok doğaldır.

8. SONUÇ

Bir antidepresan ilaç olan fluoksetinin, gerek insanda kullanımı sırasında saptanan seksüel bozukluk yan etkileri, gerekse deney hayvanlarından elde edilmiş olan sonuçlardan yola çıkarak, sıçanlarda yaptığımız çalışmada düşük doz (10mg/kg) fluoksetin uygulamasında, uzun bir süre hayvanların menstrual sikluslarından çok düzgün gittiği halde, dozun 20mg/kg çıkarıldığı grupta ise daha erken dönemden itibaren menstrual siklusun bozulduğunu saptadık. Bizim sonuçlarımız fluoksetinin doza ve uygulama süresine bağlı olarak menstrual siklusu ve hayvanların genel sağlığını olumsuz etkilediğini göstermiştir.

9. TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince, yardımlarını esirgemeyen danışman hocam, Prof. Dr. Tuncay ALTUĞ'a;

Çalışmamı yaptığım Bağcılar Devlet Hastanesi Deneysel Cerrahi Araştırma ve Beceri Geliştirme Eğitim Merkezi çalışanlarına;

Yüksek Lisans eğitimim süresince yardımları için İlknur KARAOSMANOĞLU'NA;

Hayatım boyunca beni destekleyen ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim Annem Gülcihan KARAKUŞ'a babam Kazım Orbay KARAKUŞ'a, bana her zaman destek olan eşim Emrah GÜÇLÜ'ye ;

Teşekkür ederim.

10. KAYNAKLAR

1. Sađol S. Normal menstrual ve nöroendokrin hormonal kontrol. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Ders Notları. İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2005.
2. Büyükören A. Siklus ve Menstruasyon. Jinekoloji. Ed: Berkman S, Topuz S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000.
3. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
4. Erkün E. Menstrual Siklus. Reprodüktif Endokrinoloji. Ed: Atasü T, Şahmay S. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 1990.
5. Williams SR. Menstrual Cycle Characteristics and Predictability of Ovulation of Bhutia Women in Sikim, India. *J Physiol Anthropol.* 2006, 25: 85-90.
6. Ginther OJ, Beg MA, Gastal EL, Baerwald AR and Pierson RA. Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. *Reproduction.* 2005, 130: 379-388.
7. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Üreme Fizyolojisi. Novak Jinekoloji. Ed: Erk A, Dinçer SD, Kurtay G, Himmetođlu Ö, Pekin S, Erez S. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.
8. Golden NH. and Carlson JL. The Pathhophysiology of Amenorrhea in the Adolescent, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1135: 163-178.
9. Ecochard R. and Gougeon A. Side of ovulation and cycle characteristics in normally. *Human Reproduction.* 2000, 15(4): 752-755.
10. Creinin MD, Keverline S, Meyn LA. How Regular is Regular? An analysis of menstrual cycle regularity. *Elsevier Inc.* 2004, 70: 289-292.
11. Gangestad SW. and Thornhill R. Human Estrous. *Proc. R. Soc.* 2008, 275;991-1000.
12. Mihm M, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science.* 2011, 124: 229-236.
13. Hacker NF, Moore JG, Gambone JC. Kadın Üreme Fizyolojisi. Obstetrik ve Jinekolojinin Temelleri. Ed: Üstün C, Koçak İ. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
14. Oba G, Aslan S, Kaymaz M. Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amacıyla ratlarda vajinal sitolojinin kullanılması. *Ankara Üniv. Ve t. Fak. Derg.* 2001, 48: 51-57.

15. Ali Rişvanlı, Muhterem Aydın. Ratlarda Levamizol'un Gebe Kalma Oranı, Yavru Sayısı, Cinsiyeti, Yaşama Oranı Ve Laktasyon Süresine Etkisi. *F. Ü. Sağlık Bil. Dergisi*. 2003, 17(1): 45-47.
16. Marcondes FK, Bianchi FJ and Tanno AP. Determination of The Estrous Cycle Phases Of Rats: Some Helpful Conserdations. *Braz. J. Biol.* 2002, 62(4): 609-614.
17. Lowenstine LJ, Cork LJ, Arai K, Masahito P, Buist D, Barthold SW, Ishikawa T, Sinosich M, Herling P, Wolfe-cootes S, Cary M. Female Reproductive Products. The Labrotary Rat. Ed: Krinke GJ. Switzerland, Academic Pres, 2000.
18. Rişvanli A, Aydın M, Kaygusuzoğlu E, Timurkan H. Ratlarda Tiroidektominin Seksüel Siklus ve Gebe Kalma Oranları Üzerine Etkisi. *TÜBİTAK*. 2003, 27: 873-877.
19. Butcher RL. and Kirkpatrick –Keller D. Patterns of Follicular Growth During The Four-Day Estrous Cycle of the rat. *Biology Reproduction*. 1984, 31: 280-286.
20. Castillo-Martinez L, Lopez-Alvarenga, Villa AR, and Gonzalez-Barranco J, Menstrual Cycle Length Disorders in 18-to 40-y-Old Obese Women. *Elsevier Science Inc*. 2003, 19: 317-320.
21. Steiner M, Brown E, Trzepacz P, Dillon J, Berger C, Carter D, Reid R and Steward D. Fluoksetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health* . 2003, 6: 71-77.
22. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Antidepresan ilaçlar. Farmakology 2nd Ed. Ed: Oktay Ş, Berkman K, Onat F, Gören Z. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.
23. Mourilhe P, Stokes PE. Risks and Benefits of selective Serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression . *Drug Safety* . 1998, 26:57-82.
24. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K. Strategies for managing antidepressant –induced sexual dysfunction : Systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Affective Disorder* . 2005, 88: 241-254.
25. Cohen LS, Miner C, Brown E, Freeman EW, Halbreich U, Sundell K. and McCray S. Premenstrual Daily Fluoksetine for Premenstrual Dysphoric Disorder: A Placebo-Controlled, Clinical Trial Using Computerized Diaries. *The Amerikan College of Obstetricians and Gynecologists*. Published by Elsevier Science Inc. 2002.vol.100,No.3.
26. Waldinger, Marcel D, Hengeveld, Michiel W, Zwinderman , Aeilko H ,Oliver, Berend. . Effect of SSRI Antidepressants on Ejaculation :A Double –Blind,Randomized,Placebo-

Controlled Study with Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine and Sertraline. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998, 18(4):274-281.

27. Torre DL and Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007, 3(5): 929-951.

28. Miner C, Brown E, Mc Cray S, Gonzales J, Wohlreich M. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg. In premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2002, 24(3): 417-433.

29. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of Antidepressant-Associated Sexual Dysfunction With Sildenafil. *JAMA*. 2003-vol 289, No.1.

30. Lee KU, Lee YM, Nam JM, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Jun TY. Antidepressant – Induced Sexual Dysfunction Among Newer Antidepressant in a Naturalistic setting. *Psychiatry Investig*. 2010, 7: 55-59.

31. Rosen, Raymond C, Lane, Roger M, Menza, Matthew. Effect of SSRI on Sexual Function: A Critical Review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999, 19: 67–85.

32. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1990, 26(3):331–335.

33. Özeren S, Çorakçı A, Yücesoy İ, Mercan R, Erhan G. Fluoxetine in the Treatment of Premenstrual Syndrome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 1997, 73: 167-170.

34. Cohen LS, Miner C, Brown EW, Freeman E, Halbreich U, Sundell K, Mc Cray S. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. *Obstet Gynecol*. 2002, 100(3): 435-444.

35. Pearlstein TB, Stone AB. Long-term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994, 55(8): 332-335.

36. Nishino N. and Totsukawa K. Study on the Estrous Cycle in the Mongolian gerbil. *Exp. Anim*. 1996, 45(3): 283-288.

37. Bekyürek T, Liman N, Bayram G. Diagnosis of sexual cycle by means of vaginal smear method in the chinchilla (*Chinchilla lanigera*). *Laboratory Animals*. 2002, 36: 51-60.

38. Sarkar J, Hiegel C, Maswood N, Uphouse L. Daily male exposure attenuates estrous cycle disruption by Fluoxetine. *Behavioural Brain Research*. 2008, 189: 83-91.

39. Ekselius, Lisa , von Knorring, Lars. Effect on Sexual Function of Long- Term Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Depressed Patients Treated in Primary Care. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001, 21(2): 154-160.
40. Guptarak J, Sarkar J, Hiegel C, Uphouse L. Role of 5-HT1a receptors in fluoksetine – induced lordosis inhibition . *Hormones and Behavior*. 2010, 58: 290-296.
41. Frye CA, Rhodes ME. Fluoksetine-induced decrements in sexual responses of female rats and hamsters are reserved by 5alpha-THP. *J Sex Med*. 2010, 7(8): 2670-2680.
42. Frye CA, Petralia SM, Rhodes ME, Stein B. Fluoxetine may influence lordosis of rats through effects on midbrain 3 alpha,5 alpha –THP concentrations. *Ann N Y Acad Sci*. 2003, 1007: 37-41.
43. Gregorian RS, Golden KA, Bahçe A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Rmacother*. 2002 , 36(10):1577-89.
44. Shen WW, Hsu JH. Female sexual side effect associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med*. 1995, 25(3): 239-48.
45. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, Howard RC. Fluoxetine’s spectrum of action in premenstrual syndrome. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993, 8(2): 95-102.
46. Stainer M, Steinberg S, Steward D, Carter D, Berger C, Reid R, Grover D, Streiner D. Fluoksetine in the Treatment of Premenstrual Dysphoria. *The New England Journal of Medicine*. 1995, Vol.332,No.23.
47. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A. and Borenstein J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Premenstrual Dysphoric Disorder: *Obstet Gynecol*. 2008, 111(5): 1175-1182.
48. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, Scheft H, Zlotnic C, Brown WA. Comparison of Fluoksetine, Bupropion and Placebo in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1997, 17(4): 261–266.
49. Carr RR, Ensom MH. Fluoksetin in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Ann Pharmacother*. 2002 , 36(4): 713-717.