

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREMENSTRUEL SENDROMLU KADINLARDA  
COMT GENİNDE VALİN/METİONİN POLİMORFİZMİ  
İNCELENMESİ**

Dr. Esmâ ÖZTÜRK DEVECİ  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI  
Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU  
Yrd. Doç.Dr. Mehmet VURAL

ŞANLIURFA - 2012

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREMENSTRUEL SENDROMLU KADINLARDA  
COMT GENİNDE VALİN/METİONİN POLİMORFİZMİ  
İNCELENMESİ**

Dr. Esmâ ÖZTÜRK DEVECİ  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU

Y.Doç.Dr. Mehmet VURAL

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından **1188** proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA - 2012

---

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı, tez danışmanım, değerli hocam, Doç. Dr. Hakan Camuzcuoğlu'na, değerli hocam ve tez danışmanım, Y.Doç.Dr. Mehmet Vural'a;

Bilgilerinden istifade etme imkânı bulduğum diğer hocalarım Doç.Dr. F.Ferda Verit'e, Y.Doç.Dr. Neşe Gül Hilali'ye, Y.Doç.Dr. Aysun Camuzcuoğlu'na, Tez verilerinin çalışılmasında emeği geçen Prof.Dr. M.Emin Erdal hocama, Tez verilerinin değerlendirilmesinde emeği geçen Doç.Dr. Salih Selek hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Kadın Doğum kliniğinin hemşire ve personeline;

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim eşim Dr.Ethem Deveci ve biricik oğlum M.Akif Deveci'ye teşekkür ederim.

**Dr. Esma ÖZTÜRK DEVECİ**

# İÇİNDEKİLER

---

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. PREMENSTRUEL SENDROM.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe.....	7
2.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3.1. Retrospektif verilere dayalı prevalans çalışması.....	9
2.1.3.2. Tek soru ile PMS'yi değerlendirilen çalışmalar.....	9
2.1.3.3 Hastalık yükünün ekonomik etkisi.....	10
2.1.4 Etiyopatogenez.....	10
2.1.4.1 Gonadal Hormonların PMS Etiyopatogenezindeki Yeri.....	11
2.1.4.1.1 Ovulasyon sonrası Hormonal Değişim ve Premenstruel Sendrom.....	11
2.1.4.1.2 Gonadal Hormonlar ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron (RAA) Sistemi.....	11
2.1.4.1.3 Gonadal Hormonlar ve Kortikotropin Serbestleştirici Hormon.....	12
2.1.4.1.4 Gonadal Hormonlar– Nörotransmitter İlişkisi.....	12
2.1.4.2 Nörotransmitterlerin PMS Etiyopatogenezindeki Yeri .....	14
2.1.4.2.1 Serotonin Sistemi.....	14

2.1.4.2.2 GABA Sistemi.....	14
2.1.4.2.3 Noradrenalin Sistemi.....	14
2.1.4.2.4 Endojen Opiatlar ve PMS .....	15
2.1.4.3 Genetik Temel ve PMS.....	15
2.1.5 Risk Faktörleri.....	16
2.1.5.1 Yaş.....	16
2.1.5.2 Medeni Durum.....	16
2.1.5.3 Parite.....	17
2.1.5.4 Sosyoekonomik Durum.....	17
2.1.6 Semptomlar.....	17
2.1.7 Tanı.....	18
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.9 Tedavi.....	22
2.2 Katekol-O-Metil transferaz (COMT) geni.....	25
<b>3. MATERYAL METOD.....</b>	<b>27</b>
3.1. Hasta Seçimi.....	27
3.2.Katekol-O-metil transferaz (COMT) Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) Polimorfizminin Real Time PCR Yöntemiyle Moleküler Genetik Analizi .....	28
3.3. İstatistiksel Analiz.....	33
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>60</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>

## TABLolar DİZİNİ

	sayfa
<b>Tablo 1.</b> PMS tanı kriterleri	4
<b>Tablo 2</b> Premenstruel disforik bozukluk (PMDD), Premenstruel Sendrom (PMS) tanı kriterleri ( DSM-4) (Mental hastalıkların Tanısal ve İstatistik El Kitabı)	5
<b>Tablo 3.</b> ACOG'a göre PMS tanı kriterleri	6
<b>Tablo 4.</b> PMS /PMDB de kullanılan tedavi seçenekleri	22
<b>Tablo 5.</b> PMS ve Kontrol grubunda Hardy Weinberg tablosu	33
<b>Tablo 6.</b> PMS ve Kontrol grubu demografik özelliklerinin ortalama ve standart deviasyon değerleri	43
<b>Tablo 7.</b> PMS hastalarına sorulan 11 soru ortalama ve standart deviasyonları ve toplam şiddet skoru	44
<b>Tablo 8.</b> PMS ve kontrol grubu medeni durum oranları ve yüzde oranları	45
<b>Tablo 9.</b> PMS hastalarına yönlendirilen 11 sorunun evet-hayır cevap oranları ve yüzdeleri	46
<b>Tablo 10.</b> PMS semptomlarına verilen evet-hayır cevap oranları ve yüzde oranları	47
<b>Tablo 11.</b> PMS ve kontrol grubunda, COMT geni fenotip (H, L) ve genotip oranları ve yüzde oranları	49
<b>Tablo 12.</b> PMS ve kontrol grubunda COMT fenotip analizi ve yüzde oranları	50
<b>Tablo 13.</b> PMS ve kontrol grubu onbir soruya verilen cevaplar ile düşük ve yüksek enzim aktiviteli COMT bağıntısı analizi ve yüzde oranları	51
<b>Tablo 14.</b> PMS ek semptomları ile COMT fenotipi arasındaki ilişki ve yüzde oranları	52
<b>Tablo 15.</b> PMS hastalarında sigara içimi ile COMT geni fenotipi arasındaki ilişki ve yüzde oranları	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa
<b>Şekil 1.</b> COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizmine ait Real-Time PCR analiz sonucu,	30
<b>Şekil 2.</b> COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizmine ait Real-Time PCR analiz sonucu	31
<b>Şekil 3.</b> COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizmine ait Real-Time PCR analiz sonucu	32
<b>Şekil 4.</b> Hasta ve kontrol grubu yaş grafiği	34
<b>Şekil 5.</b> Hasta ve kontrol grubu boy grafiği	35
<b>Şekil 6.</b> Hasta ve kontrol grubu kilo grafiği	36
<b>Şekil 7.</b> Hasta ve kontrol grubu çocuk sayısı grafiği	37
<b>Şekil 8.</b> Hasta ve kontrol grubu infertilite oranı grafiği	38
<b>Şekil 9.</b> Hasta ve kontrol grubu gebelik sayısı grafiği	39
<b>Şekil 10.</b> Hasta ve kontrol grubu doğum sayısı grafiği	40
<b>Şekil 11.</b> Hasta ve kontrol grubu yaşayan çocuk sayısı grafiği	41
<b>Şekil 12.</b> Hasta ve kontrol grubu VKİ grafiği	42

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>5 HT 1:</b>	5 Hidroksitriptamin 1
<b>ACE:</b>	Angiotensine Converting Enzyme(Anjiotensin Dönüştürücü Enzim)
<b>ACOG :</b>	American Collage Obstetrics and Gynecology(Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji)
<b>COMT:</b>	Catechol-O-Methyl Transferase(Katekol-O-Metil Transferaz)
<b>CRH :</b>	Corticotropin Releasing Hormone(Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)
<b>DSM-IV :</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(Mental Hastalıklar tanısal ve değerlendirme el kitabı 4. sürüm)
<b>EE-Drs:</b>	Etinil Estradiol-Drospirenon
<b>FSH :</b>	Follicle Stimulating Hormone(Folikül Uyarıcı Hormon)
<b>GABA :</b>	Gama-aminobutyric acid(Gama-aminobutirik asid)
<b>GnRH :</b>	Gonadotropin Releasing Hormone(Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)
<b>HPA:</b>	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
<b>HPG :</b>	Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
<b>HRT :</b>	Hormon Replacement Therapy(Hormon Replasman Tedavisi)
<b>kt-OKS:</b>	Kombine tip- Oral Kontraseptif
<b>LH :</b>	Luteinizing Hormone(Luteinize Edici Hormon)
<b>LLPD:</b>	Late Luteal Phase Dysphoric Disorder (Geç Luteal Faz Disforik Bozukluk)
<b>MAO :</b>	Mono-amin Oksidaz
<b>NE:</b>	Norepinefrin
<b>OKS:</b>	Oral Kontraseptif
<b>PAF:</b>	Premenstrual Assesment Form(Premenstruel Değerlendirme Formu)
<b>PMDD :</b>	Premenstrual dysphoric disorder(Premenstruel Disforik Bozukluk)
<b>PMS:</b>	Premenstruel Sendrom
<b>PRL :</b>	Prolaktin



<b>RAA:</b>	Renin-Anjiotensin-Aldosteron
<b>SSRI:</b> İnhibitörü)	Selective Serotonine Re-uptake Inhibitors (Selektif Serotonin Geri-alım
<b>SPT:</b>	Sürekli Performans Testi
<b>WKET:</b>	Wisconsin Kart Eşleştirme Test
<b>LKT:</b>	Londra Kulesi Testi

## ÖZET

### PREMENSTRUEL SENDROMLU KADINLARDA COMT GENİNDE VALİN/METİONİN POLİMORFİZMİ İNCELENMESİ

Esma Öztürk Deveci, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi

**Giriş ve amaç:** PMS (Premenstruel Sendrom), menstruel siklusun luteal fazı sırasında ortaya çıkıp, menstruasyonun başlangıcı ile hızla düzelen, yaşamı veya işi etkileyecek şiddetteki somatik, bilişsel (kognitif), duygusal ve davranışsal bozukluklar ile karakterize bir hastalıktır. PMS’de 5-HTTLPR polimorfizmi daha önce çalışılmış olmasına rağmen Katekol-O-metil transferaz (COMT) gen polimorfizminin bu hastalığın etyolojisindeki rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada PMS’de genetik etyolojiyi aydınlatmak amaçlanarak COMT geninde Val/Met polimorfizmi çalışılmıştır.

**Materyal ve metot:** Çalışmaya Harran Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine ek sistemik hastalığı ve psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 53 PMS’li hasta, 53 sağlıklı kontrol grubu alındı. PMS tanısı için DSM-IV tanı kitabında bulunan kriterler kullanıldı. Tüm olgularda ayrıntılı hikaye ve fizik muayene dışında COMT geninde Val/Met polimorfizm oranları hesaplandı. Yapılan istatistik değerlendirme ile bu parametrenin iki grup arasında karşılaştırılması, premenstruel sendrom ile olan ilişkisi korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** PMS’li hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ancak genetik inceleme yapıldığından bu göz önüne alınmadı. PMS hastaları ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi, gravida, parite ve infertilite oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). COMT gen polimorfizmi hem fenotipik hem de genotipik olarak her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ). PMS alt semptomlarından eklem ağrısı ile düşük enzim aktiviteli COMT geni fenotipi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuçlar:** Premenstruel sendromda COMT geninde Val/Met polimorfizmi anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Eklem ağrısı ile düşük enzim aktiviteli COMT geni fenotipi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).

**Anahtar kelimeler:** Premenstruel sendrom, COMT geni, genetik polimorfizm

## ABSTRACT

### COMT GENE IN WOMEN PREMENSTRUAL SYNDROME POLYMORPHISM ANALYSIS OF VALIN/METHIONINE

Esma Öztürk Deveci, Obstetrics and Gynecology, Thesis

**Background and aim:** PMS (premenstrual syndrome) accrues in the luteal phase of the menstrual cycle and resolves in conjunction with onset of the menstruation which is so serious disease that is characterized with somatic, cognitive, emotional and behavioral disorder that affect daily life and work. Although the 5-HTTLPR polymorphism have been studied, the role of Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) gene polymorphism in the etiology of this disease is not known. In this study, to elucidate genetic etiology of PMS, COMT gene Val/Met polymorphism is studied.

**Material and methods:** 53 PMS patients and 53 healthy controls are included into study among the individuals who have not any systemic illness or psychiatric disease and admitted to Obstetrics and Gynecology Clinic of the Harran University. For the diagnosis of PMS, DSM-IV diagnostic criteria are used. COMT gene Val/Met polymorphism rates were calculated for both group in addition to the detailed history and physical examination. Groups were compared with regard to polymorphism rates statistically. Obtained data were compared and correlation analysis performed also between groups statistically.

**Results:** Mean age was greater in the PMS group which was omitted because it does not matter in the genetic analysis. Body mass index, obstetric data and rate of infertility were not significantly different between groups ( $p>0.05$ ). Both geno- and phenotypically COMT gene polymorphism were not different between groups ( $p>0.05$ ). Among PMS symptoms musculoskeletal pain was significantly higher in the PMS group ( $p <0.05$ ).

**Conclusions:** COMT gene polymorphism was not significantly different between PMS and healthy controls ( $p> 0.05$ ). Musculoskeletal pain rates were significantly higher in patients with low enzyme activity COMT gene phenotype patients ( $p <0.05$ ).

**Keywords:** Premenstrual syndrome, COMT gene, genetic polymorphism

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kadınlar doğurgan olarak aktif oldukları yıllarda, her ay ritmik değişiklikler gösterir. Bu değişimler sırasında overlerde her ay bir ovum döllenmek üzere serbest bırakılırken, uterus döllenmiş yumurta hücrelerini barındırabilecek şekilde hazırlanır. Döllenmenin gerçekleşmemesi sonrası uterus hücrelerinde dökülme ve menstrüel kanama gözlenir. Her ay oluşan bu ritmik değişikliklere kadının cinsel siklusu (menstrüel siklus) adı verilir. Siklus folliküler ve luteal fazlardan oluşmaktadır ve düzenleyicileri Folikül Uyarıcı Hormon (Follicle Stimulating Hormone, FSH) ile Luteinize Edici Hormon (Luteinizing Hormone, LH)'dur. Bu hormonlarca uyarılmayan ovaryumlar hiç bir faaliyet göstermezler (1-3).

Menstrüel siklusun süresi kişiden kişiye değişebilir (1). Kadınların çoğunun (%90) menstrüel siklus aralıkları 24 ile 35 gün arasındadır. Siklus süresi genelde 4 ila 6 gün arasında olmasına rağmen bir gün kadar kısa 8 gün kadar uzun da olabilir. Ortalama kan kaybı 30 ml'dir ancak 80 ml ye kadar da çıkabilir. 80 ml den fazla kan kaybı anormaldir (2,3).

Menstrüel siklus ve menstüasyonla ilgili çeşitli tıbbi problemler vardır ve bunlardan bazıları (premenstrüel sendrom, dismenore gibi) hala çok iyi anlaşılmamıştır. Premenstrüel Sendrom (PMS), üreme çağındaki kadınların menstrüel sikluslarının luteal fazı sırasında ortaya çıkıp, menstüasyonun başlamasıyla hızla düzelen somatik, bilişsel (kognitif), duygusal ve davranışsal bozuklukları tanımlamak için kullanılan bir terimdir (4).

Hemen hemen bütün ovulatar kadınların menstrüel sikluslarının premenstrüel döneminde fiziksel, duygusal, davranışsal belirtiler görülebilir. Belirtilerin yapısı ve çeşitliliği minimalden rahatsızlık verici seviyelere kadar değişen spektrumda olmasına rağmen normal ya da patolojik olup olmadığının ayırımı araştırmaların temel çıkamaz noktasıdır. En yüksek insidansın görüldüğü yaşlar 20'li yaşların sonları ile 30'lu yaşların başıdır. Bazı otörlere göre dünyanın en yaygın hastalıklarından biri olarak kabul edilirken, bazıları bu durumu sorun olarak kabul etmemektedir. Ancak üreme çağındaki kadınların %5-10'unda çalışma ve sosyal yaşamlarını bozacak ve tedavi gerektirecek kadar şiddetli semptomlar görülebilmektedir (2,5).

PMS tanısını koymada önemli bir diğer sorun da, PMS'li kadınları belirleyip sınıflandırmada ve tedavi sonuçlarının ölçümünde birçok klinik araştırmacının farklı yöntemler kullanmasıdır. PMS'li kadınların belirlenmesi için kabul edilmiş sayısal kriterler ile hem tanı koyma, hem de tedavilerin değerlendirilmesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu sorunlar tedavi planlanmasında güçlükler neden olmaktadır (1,6).

Premenstruel sendromun terminolojisinde hala belirsizlikler bulunmaktadır. Premenstruel gerginlik ve premenstruel disforik bozukluk (PMDB) bu semptomlar topluluğu için kullanılan diğer terimlerdir.

PMDB veya “Geç Luteal Faz Disforik Bozukluk” (Late Luteal Phase Disphoric Disorder=LPDD) tanımı “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”in düzeltilmiş üçüncü baskısının (DSM-III-R) ekinde yer alan premenstrüel sendrom için kullanılan bir tanım olup, yeniden düzeltilerek DSM IV-R’de yer almıştır. DSM-III-R’de, “Tam Olarak Tanımlanmamış Mental Bozukluk” başlığı altında kodlanmıştır. Bir kadına PMDB tanısı konabilmesi için, önemli emosyonel ve davranışsal semptomların sıkça tekrarladığını belirtmesi, bu semptomların sosyal ve mesleki işlevleri bozacak denli şiddetli olması ve luteal fazın son haftasında görülüp, birkaç gün içinde düzelmesi gerekmektedir (7,8)

PMS’ de eş psikiyatrik sorunların görülme oranının yüksek olacağı ve oksidatif stres ile serotonerjik, dopaminerjik veya nöradrenerjik genlerin polimorfizmi ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (9). Bu çalışmada PMS hastalarında COMT geninde Val/Met polimorfizm oranı ve hastalık semptomatolojisi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Premenstruel Sendrom

#### 2.1.1 Tanım

Premenstruel sendrom ( PMS ), menstrüel siklusun luteal fazı sırasında ortaya çıkıp, menstrüasyonun başlangıcı ile hızla düzelen, yaşamı veya işi etkileyecek şiddetteki somatik, bilişsel (kognitif), duygusal ve davranışsal bozuklukları tanımlamak için kullanılan bir terimdir (1, 2). En sık görülen semptomlar, abdominal gerginlik (şişkinlik), anksiyete, meme hassasiyeti, ağlama nöbetleri, depresyon, tükenmişlik hissi, halsizlik, irritabilite, öfkenin kontrol edilememesi, yeme-içme değişiklikleri ve ekstremitelerde değişen derecelerde ödemdir. Bu şikayetler genellikle siklusun son 7–10. günlerinde görülürler (3, 4).

Semptomların sayısının fazlalığı, değişik derecelerde seyretmesi ve evrensel tanı kriterleri tablosunun halen kabul görmemesi PMS tanısında zorluk yaratmaktadır. PMS'nin terminolojisinde de hala belirsizlikler bulunmaktadır. Premenstrüel gerginlik ve premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) bu semptomlar topluluğu için kullanılan diğer terimlerdir (1, 3-5).

PMDB kriterleri, 1987'de yayınlanan "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)"'in üçüncü baskısında LLPD başlığı altında yer almıştır. Ardından yeniden gözden geçirilip 1994'de yayınlanan dördüncü baskısında (DSM-IV) da yer almasına rağmen bazı yazarlar, PMDB'nin sadece luteal fazın geç dönemindeki semptomlarını göz önüne alıp, tüm luteal faz boyunca yakınmaları olan kadınları göz ardı ettiği gerekçesiyle, PMS ile PMDB'nin aynı anlamda kullanılmaması gerektiğini savunmuşlardır (9).

PMS ile PMDB ayırımını yapmada güçlükler olsa bile Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), 2007 yılında PMDB'nin PMS' ye göre daha şiddetli olması ile ayrılması gereken bir durum olduğunu belirtmiştir (9-11). Ancak PMDB-PMS ayırımını yapabilmek için halen belirlenmiş bir altın standart bulunmamaktadır (3). Klinik olarak tanımını yapmaktaki güçlük ve tanı koyucu kriterlere ilişkin fikir birliğine henüz varılmaması, prevalansın saptanması ve hastalığın tedavisinin değerlendirilmesinde güçlük yaratmaktadır ( 10).

Günümüzde PMS tanısında birbirine benzemekle birlikte 3 farklı yaklaşım vardır (Tablo1). Amerika Kadın Hastalıkları ve Doğum Birliği'nin (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) tanımlamış olduğu PMS (Tablo 3), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan "International Statistical Classification of Diseases and

Related Health Problems (ICD-10)” da tanımlanan Premenstrüel gerginlik sendromu (Premenstruel Tension Syndrome, PMTS), DSM IV tanı kitabında tanımlanan PMDB (11).

**Tablo 1.** PMS tanı kriterleri

	Tanı şekli	Kategori	Zaman ve genel özellikler
ICD 10	PMTS	Kadın Doğum	Premenstrüel olarak görülür. Menstrüasyonu takiben yatıştır.
ACOG	PMS	Kadın Doğum	Menstrüasyondan 5 gün önce görülür. Menstrüasyonun başlamasından 4 gün içinde yatıştır. Siklusun en az 13. gününe kadar tekrarlamaz.
APA DSM 4	PMDB	Psikiyatri	Menstrüasyondan önceki hafta başlar, folliküler fazın başlangıcından birkaç gün sonra yatıştır. En az beş semptom; bunlardan biri depresyon, anksiyete/gerginlik, kızgınlık/huzursuzluk, olmak üzere diğer niteleyici semptomlar: İlgide azalma, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, uyku değişiklikleri, kontrol kaybı, iştah değişiklikleri, memelerde hassasiyet, şişkinlik, Baş ağrısı gibi fiziksel semptomlar, Çalışma hayatı ve aktiviteler ilişkiler ve sosyal hayatın etkilenmesi, Bir önceki yılda menstrüel siklusların çoğunda görülmesi, En az iki ardışık siklusta görülmesi, Başka bir hastalığın alevlenmesi olmaması, Alkol veya başka bir ilaç kullanımı veya suistimali olmaması

Premenstrüel dönemde görülen tüm semptomları kapsamlı bir şekilde ele aldığından dolayı bugün en yaygın olarak kullanılan referans DSM –IV’te yer alan kriterlerdir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Premenstrüel disforik bozukluk (PMDD) tanı kriterleri (DSM-IV)

A) Semptomların mens başlamadan yaklaşık bir hafta önce başlaması ve semptomların mens başladıktan birkaç gün sonra sonlanması ve aşağıdaki Semptomlardan en az beş tanesi olmalı ancak ilk 4 semptomdan en az bir tanesi bu semptomlardan biri olmalı	1) Depresif duygu hali ve disfori 2) Anksiyete veya gerginlik 3) Duygulanımda değişkenlik 4) Huzursuzluk 5) Genel aktivitelere ilgide azalma 6) Konsantrasyon zorluğu 7) Belirgin enerji eksikliği hissi 8) İştah değişimleri, aşırı yeme, yeme alışkanlık değişimi 9) Uykusuzluk ya da aşırı uyuma 10) Duygulanmada aşırılık 11) Diğer fiziksel semptomlar, meme hassasiyeti, şişkinlik, vb.
B) Semptomlar okul, iş ve günlük aktiviteleri etkilemeli	
C) Diğer hastalıkların şiddetlendiği zaman etkilenmemeli	
D) A, B, C de tanımlanan özellikleri sağlamalı ve en az ardı ardına gelen 2 mens döneminde tekrarlamalıdır	



**Tablo 3.** ACOG'a göre PMS tanı kriterleri (11)

A) Önceki 3 menstrüel siklusta mens başlamadan 5 gün önceki dönemde duygusal ve somatik semptomlardan 1 veya daha fazlasının gözlenmesi	Duygusal	Somatik
	Depresyon	Meme hassasiyeti
	Sinirli davranış	Karın şişliği
	İrritabilite	Baş ağrısı
	Anksiyete	Ekstremitelerde şişlik
	Konfüzyon	Sosyal çekilme
B) Semptomların mens başlangıcından itibaren 4 gün içerisinde rahatlaması ve en az siklusun 13 günü tekrarlamaması		
C) Semptomların hiçbir farmakolojik veya hormonal tedavi veya ilaç veya alkol kullanımını olmadan olması		
D) İleriye yönelik incelemelerde semptomların en az 2 siklus boyunca gözlenmesi		
E) Hastaların semptomlar nedeni ile sosyal ve ekonomik olarak zarar görmesi		

## 2.1.2 Tarihçe

PMS ile ilgili çalışmalarda çok uzun yıllardan beri tanı ve tedavi açısından çelişkilerle ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte etiyojolojiyi anlama ve tedaviyi geliştirme konusunda son yıllarda ilerleme olmuştur. Premenstruel hastalıkları tanımlama yolunda en kolay ve en yaygın kullanılan yolu literatürdeki tarihsel değişimleri dört döneme ayırarak incelemektir (12). Bu dönemler:

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

• PMT'den PMS' ye: Bu dönemde siklik ovaryen hormonlar ve semptomlar arasındaki ilişki tanımlanmıştır

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

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

Menstruasyona ilişkin pek çok dini ve tarihi metin bulunmaktadır. Premenstrüel semptomlardan ilk olarak Torah (Tevrat) ve Talmud'da (Yahudilerin mukaddes saydıkları kitapları Torah ve Talmud olmak üzere ikiye ayrılır. Birincisi yazılı emirleri ikincisi ise sözlü emirleri ihtiva etmektedir) veya Hipokrat'ın çalışmalarında bahsedilmiştir. İki dini çalışmada Menstrüasyona ilişkin yaygın tartışmalar olmasına rağmen Hipokrat'a atfedilen çalışmalardan önce premenstrüel semptomların tanımına ilişkin direk bir bulgu bulmak zordur. Mitolojide menstrüasyon ve davranışlara ait pek çok yazı olmasına rağmen bunların zamanla ilişkisine (pre veya peri menstrüel) dair herhangi bir bilgi yoktur. Bununla birlikte Hipokrat'ın çalışmalarında PMS'yi açıkça tanımlayan ifade ve özdeyişlerin bulunduğu örnekler vardır (12).

Hipokrat'ın çalışmalarında "Histeri" terimi, siklik menstruel disfonksiyonu tanımlamak için kullanılmaktaydı ve bu soruna uterusun, vücut içinde dolaşp bir yere yerleşmesinin neden olduğu düşünölmekteydi (4). Hipokrat'tan sonra literatürdeki tanımına

kadar premenstrüel semptomlara ait bazı tanımlamalar yapılmıştır. Halbreich şiddetli PMS'ye ait üç önemli tanımdan bahsetmiştir (13).

Bunlardan birincisi 11. yüzyılda yaşayan İtalyan akademisyen Trotulo of Salerno'nun PMS'si olan kadınları, aynı nedenden dolayı ızdırap çeken, kanaması olduğunda rahatlayan kadınlar olarak tariflemiştir (13). İkincisi 16. yy.da yaşayan Giovanni da Padua'nın menstrüasyon ile depresyon arasındaki ilişkiyi tanımlamasıdır. Üçüncüsü ise İngiliz hekim James Cowles Prichard tarafından yapılan kadınların bazılarında adet dönemlerinde sinirsel uyarılarda artış olduğu, düşünce eğilimlerinin değiştiği, tutarsız, kaprisli ruh hali, duygularda aşırılık, kavgaya meyil ve melankoliden söz edilen tanımdır (13).

1931 yılında Amerikalı bir jinekolog olan Robert T. Frank, Academy of Medicine'de, menstrüasyondan 7-10 gün önce görülen şiddetli gerginlik, kilo artışı, baş ağrısı ve ödem ile karakterli tabloyu "Premenstruel Gerginlik" olarak tanımlamıştır. Frank, problemin kadın sex hormonlarının yetersiz salgılanmasıyla ilgili olduğunu düşünmüştür (4, 6, 11, 14.). Yine 1930'larda S. Leon Israel, ilk olarak sendromun, progesteron yetersizliği ve rölatif hiperestrojenizme bağlı luteinizasyon bozukluğundan kaynaklandığını ileri sürmüştür (12). "Premenstrüel Sendrom" terimi ilk kez 1953'de Dalton tarafından 84 vakalı bir çalışmada kullanılmıştır (13). PMDB kriterleri, 1987'de yayınlanan "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)"'in üçüncü baskısında LLPD başlığı altında yer almıştır. Ardından yeniden gözden geçirilip 1994'de yayınlanan dördüncü baskısında (DSM-IV) bugün halen kabul gören kriterler eklenmiştir (Tablo 2). Ancak yine de günümüzde, PMS'nin etiyolojisi, tanı yöntemleri ve tedavisi konusunda hala bir görüş birliğine varılamamıştır.

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

PMS, ovulatuar kadınların kronik bir rahatsızlığı olarak kabul edilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınların %20-40'ında orta şiddette PMS semptomları görülürken, kadınların %80'i yaşamları boyunca en az bir siklus ovulatuar dönemde PMS benzeri semptomlar yaşamaktadırlar.

PMS'nin ciddi formu olarak kabul edilen ve DSM-IV'te açıklanan PMDB'nin prevalansı ise %3 ila %8 arasında değişmektedir (11, 14, 15).

PMS ve PMS semptom oranlarının prevalansını inceleyen kohort ve klinik örnekler üzerinde yapılmış hastane bazlı bir çok çalışma vardır (15, 16). İlk yapılan çalışmalar premenstrüel duygusal, davranışsal ve fiziksel semptomların sorgulandığı geriye dönük tek

zamanlı skala ile yapılan veya PMS'den dolayı oluşan sıkıntılar sorgulanarak, evet veya hayır şeklinde cevaplanmasının beklendiği çalışmalardır (2, 15). Bazı çalışmalarda da geriye dönük anket formu olarak "Premenstruel Assesment Form (PAF)" kullanılmıştır.

### **2.1.3.1 Retrospektif verilere dayalı prevalans çalışmaları**

İsviçre'de premenstrüel semptomların prevalansını bulmak amacı ile yapılan iki çalışmada 14 yıl boyunca 5 değerlendirme yapılmıştır. 299 kadından %8,1'inin ciddi, 13,6'sının orta premenstrüel duygusal ve somatik semptom kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (17, 18).

Moos Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) ile yapılan çalışmalardan birinde telefon ile ulaşılan kadınların %8,3'ünde premenstruel semptomlar saptanırken (19), Kanadalı kadınlar üzerinde yapılan çalışmada kadınların %2-7'sinin PMS kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (20). Ayrıca, Seattle' da MDQ ile yapılan retrospektif çalışmada 191 kadının %3-12'si ciddi premenstrüel semptomlar rapor etmişlerdir(21).

Iova'da 1988 yılında PAF kullanılarak yapılan çalışmada 730 hemşirelik öğrencisinin %3,2'sinde ciddi PMS rapor edilmiştir (22).

İsveç'te 1986 yılında yapılan bir çalışmada 1083 kadından %10'unun geçmiş 6 aylık sürede PMS nedeni ile en az bir kere işe gidemediği ve bununla duygusal ve fiziksel semptomların şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23).

İngiltere'de 1991 yılında yapılan bir çalışmada 658 kadında MDQ kullanılarak yapılan bir çalışmada PMS'si olanların %55'i eşleri %43'u çocukları ile olan ilişkilerinde, %33'u işleri üzerine PMS'nin majör etkisi olduğunu belirtmişlerdir (24).

### **2.1.3.2 Tek soru ile PMS'yi değerlendirilen çalışmalar**

PMS ve PMDB tanısını prospektif olarak değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Kaliforniya'da 1194 kadın üzerinde günlük tutularak yapılan bir çalışmada kadınların %4,7'sinin ciddi PMS, %12,6'sının PMDB kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (30). Güney Kaliforniya'da 15-49 yaş arası kadınlar günlük tutturularak iki ay izlenmiş ve yapılan değerlendirmeler sonucunda kadınların %30'unun PMS kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (31).

Türkiye'de prevalans çalışmaları kısıtlı olup, çoğu organize topluluklar ya da hastaneye başvuran hastalar üzerinde yürütülmüştür. Soydiç ve ark. Doğumevi'ne başvuran

hastalardan 602'si üzerinde yapmış olduğu çalışmada, kadınların % 6,6'sında PMS bulguları saptamışlardır (32). İstanbul'da Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesindeki bir çalışmada ise, 318 kadının %38, 1'inin, DSM-III-R'daki PMDB tanı ölçütlerini karşıladığı, ilaç kullanma gereksiniminin %14, 2 olduğu bulunmuştur. Kadınlarda ortalama negatif değişiklik sayısı 9,69 ve en az bir negatif semptom bildirme oranı %98,4 olarak saptanmıştır (33).

İzmir Narlıdere'de yapılan bir çalışmada, 176 kadında semptomların görülme sıklığı araştırılıp, görüşülen her kadında az veya çok premenstrüel semptomların olduğu gözlenmiştir (34).

Adolesan dönemde PMS prevalansının araştırıldığı bir çalışmada 357 öğrenci arasında PMS prevalansı %42,7 olarak bulunurken, premenstrüel yakınmalardan dolayı okula devamsızlık oranı %38,1 olarak bulunmuştur (35).

Üniversite öğrencilerinde PMS'nin araştırıldığı bir çalışmada 406 üniversite öğrencisinde, PMS prevalansı %17,2 olarak bulunmuştur (36).

### **2.1.3.3 Hastalık yükünün ekonomik etkisi**

Borenstein ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan geniş katılımlı bir çalışmada 374 PMS'li kadında %13,7 işe devamsızlık ve %15 üretkenlikte azalma verilerine dayanılarak PMS'li kadınların her yıl her hasta için doğrudan olarak ortalama 59, dolaylı olarak ta 4333 dolar ek maliyet getirdiği hesaplanmıştır (31).

### **2.1.4 Etyopatogenez**

PMS, uzun zamandır bilinmesine ve etiyolojiye yönelik uzun çalışmalar yapılmasına rağmen etyopatogenez halen belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda pek çok mekanizma ileri sürülmüş ve bunlara yönelik tedaviler planlanmıştır. En fazla ilgi odağı olan fizyopatolojik mekanizma gonadal hormonlar, onların metabolitleri, nörohormon ve nörotransmitterlerle olan ilişkileridir.

Gonadal hormonların metabolitleri ve özellikle bunların menstrüel siklus içerisinde olan dalgalanmaları mevcut semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca gonadal hormon metabolitlerinin, merkezi nörotransmitterler üzerine olan etkilerinin daha iyi anlaşılması ve merkezi sinir sisteminde bulunan nörotransmitter patolojilerinde benzer klinik bulguların olması etiyolojide santral nörotransmitterlerin de yer aldığı fikrini doğurmuştur (37).

#### **2.1.4.1 Gonadal Hormonların PMS Etyopatogenezindeki Yeri:**

PMS, menstruel siklusun luteal fazı sırasında ortaya çıkıp, menstrüasyonun başlangıcı ile hızla düzeldiğinden dolayı gonadal hormon düzeyinin PMS etyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir (37).

##### **2.1.4.1.1 Ovulasyon sonrası Hormonal Değişim ve Premenstrüel Sendrom**

Premenstruel şikâyetlerin anovulatuvar kadınlarda olmaması, etiolojide ovulasyon sonrası olan hormonal değişimlerin suçlanmasına, tedavide de ovulasyon supresyonuna yönelmeye neden olmuştur ( 37 ).

Bazı çalışmalarda, östrojen-progesteron veya bazı metabolitlerinin özellikle ovulasyon sonrasında normal kadınlara göre farklı seviyelerde olduğu iddia edilse de (38), bu iddia sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir ( 39-41).

Ayrıca ovulasyonda rollerinden dolayı gonadotropinlerin pulsatil sekresyonu üzerinde çalışılmış, PMS’li kadınlarda luteinizan hormon (LH) ve korpus luteum haberleşmesinde bir bozukluk olabileceği ileri sürülmüştür. LH’ ya yeterli korpus luteum cevabının olmadığı ve buna bağlı olarak ovulasyon sonrası beklenen progesteron seviyesine ulaşamadığı ileri sürülmüştür (42-49).

Serum östrojen ve progesteron düzeyleri ile semptomların çeşitliliği ve şiddeti arasında bağlantı olduğunu iddia eden çalışmalar bulunmaktadır (38, 43, 46). Bu çalışmalara göre; progesteron semptomların çeşitliliği, östrojen ise semptomların şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ( 43-46). Ancak östrojen ve progesteron düzeylerinin, PMS’li kadınlar ve normal kadınlar arasında geniş bir benzerlik göstermesi nedeniyle PMS ve serum östrojen-progesteron seviyeleri arasında bir ilişki konusunda fikir birliği oluşmamıştır (47).

##### **2.1.4.1.2 Gonadal Hormonlar ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron (RAA) Sistemi**

RAA sistemi, vücut sıvı elektrolit dengesinin ayarlanmasından sorumludur. Bu sistemin pek çok aşaması, gonadal hormonların etkisi altındadır. Menstrüel siklus içerisinde gonadal hormonların serum seviyelerinde oluşan dalgalanmalar, RAA sistemi aracılı su tuz tutulumuna bağlı Östrojen karaciğerde angiotensinojen sentezini ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim(Angiotensin Converting Enzyme, ACE) aktivitesini arttırarak son basamak olan adrenal bezden aldosteron salınımını uyarır ( 48). Diğer yandan progesteron, aldosteron ile

reseptör düzeyinde yarışır ve antimineralokortikoid aktivite gösterir (48). Farmakolojik olarak progesteron etkisi, daha iyi semptomların oluşumunda rol oynamaktadır..

Östrojen karaciğerde angiotensinojen sentezini ve ACE aktivitesini arttırarak son basamak olan adrenal bezden aldosteron salınımını uyarır (48). Diğer yandan progesteron, aldosteron ile reseptör düzeyinde yarışır ve antimineralokortikoid aktivite gösterir (48). Farmakolojik olarak progesteronun etkilerinin daha iyi anlaşılması ile beraber yeni kuşak progestinler geliştirilmiştir. Bu yeni kuşak progestinlerde Tablo 3' de gösterildiği gibi androjenik etkiler daha az; antiandrojenik, antimineralokortikoid ve progestagenik etkileri ise daha belirgindir. Bu nedenle, PMS tedavisinde kullanılan drospirenon gibi yeni nesil progesteronlarda, antimineralokortikoid aktiviteye bağlı olarak su tutulumuna bağlı şikâyetler en düşük seviyededir (49, 50 ).

#### **2.1.4.1.3 Gonadal Hormonlar ve Kortikotropin Serbestleştirici Hormon**

PMS' de saptanan diğer bir endokrin sistem anormalliği, CRH (Corticotrophin Releasing Hormone; Kortikotropin Serbestleştirici Hormon) düzeyinde dalgalanmalar ve buna bağlı olduğu düşünülen duygulanım değişiklikleridir. Menstrüel siklusta gonadal hormon düzeylerindeki dalgalanmalar, CRH seviyesini etkilemektedir. PMS hastalarında da siklusun geç luteal ve menstrüel dönemi serum CRH seviyesinde azalma saptanmış ve PMS semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynadığı fikri ileri sürülmüştür (51). Ancak endorfin seviyelerinde meydana gelen değişimlerin CRH salınımını etkilemesi nedeni ile siklus içerisinde saptanan CRH seviye değişimlerinde hangi yolağın daha önemli olduğu tartışma konusudur.

#### **2.1.4.1.4 Gonadal Hormonlar– Nörotransmitter İlişkisi**

Östrojen, santral sinir sistemi üzerindeki etkisini bazı nörotransmitterler üzerinden nörotransmitterlerin seviyesi veya reseptörlerinin duyarlılıklarını değiştirerek gerçekleştirir (11). Östrojen, post sinaptik serotonin reseptör sayısını ve serotonin geri- alımını arttırarak ve serotonin yapımını uyararak serotonerjik cevabı güçlendirir (52-56). Ayrıca serotonin yıkımından sorumlu olan mono amin oksidaz ( MAO ) enzim sistemi aktivitesinde azalmaya neden olur (57). Sonuç olarak östrojenin serotonin sistemi üzerine net etkisi agonisttir. Benzer şekilde östrojenin, kolinerjik sistem üzerine olan etkisi de agonisttir.

Pre optik alanda amigdalada, horizontal diagonal nükleus, frontal korteks ve hipokampusda asetil kolin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan asetilkolin transferaz enziminin aktivitesini artırır (55, 58). Östrojen ayrıca hipotalamusda bulunan nöronlarda asetilkoline olan cevabı güçlendirir. Östrojenin agonist etkili olduğu diğer nörotransmitter nörepinefrin ve santral sinir sisteminde sedatizan işlev gören gama-amino-bütirik-asit (GABA) dır ( 55, 59, 60 ).

Östrojen, yukarıda bahsedilen nörotransmitterlerin aksine, dopaminin etkinliğini azaltan bir etki gösterir. Santral dopamin aktivitesinde oluşan azalma serum PRL artışına neden olmaktadır. Ancak PMS hastalarında serum PRL seviyeleri incelendiğinde normal kadınlardan farklı olmadığı saptanmıştır (61 ).

PMS hastalarında serum prolaktin (PRL) seviyesinin normal sınırlar arasında olduğu (61), buna karşın PRL' ye duyarlılık değişiminin bireyden bireye farklılık gösterdiği düşüncesi, özellikle meme şikâyeti olan hastalarda dopamin agonisti ilaçların tedavide kullanılma fikri doğmuştur. Bu amaçla bromokriptin ve kabergolin kullanıma girmiştir ve değişen derecelerde yarar sağlamıştır (60-63).

Östrojenin santral sinir sistemi üzerinde diğer etkileri de; özellikle hipotalamusda yeni dentritik sinaps oluşumunu uyarma, hipokampus bölgesinde dentritik sinaps yoğunluğunda artma, nörotropik mediatörleri ekspresyonunu uyarma, aksonal rejenerasyonu ve sinaptogenezi uyarma olarak sayılabilir ( 54, 55, 58, 62-68 ).

Östrojenin pek çok sistemde uyarıcı özelliğinin aksine progesteron ve bazı aktif metabolitleri, santral sinir sisteminde inhibitör özellik gösterir ve başlıca etkileri anksiyolitikdir. Progesteronun bir ara metaboliti olan allopregnanolon ve 5 $\alpha$ -dihidroksi progesteron, anksiyolitik etkilerinin en fazla hissedildiği progesteron metabolitleridir. GABA üzerine olan agonist etkileri, progesteron ve metabolitlerinin bu anksiyolitik etkilerinden sorumludur. Yapılan bir çalışmada 53 PMS hastasında bu metabolitlerin düşük olmasının, PMS semptomlarının oluşmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (44, 69-72).

Progesteronun diğer aktif metabolitleri anksiyolitik etkileri bulunan pregnenolon ve pregnenolon sülfattır (70). Bu nörosteroidlerin yüksek seviyeleri PMS de şiddetli semptomlarla beraberdir (44, 70, 72-78). Ancak santral sinir sisteminde progesteron ve metabolitlerinin başlıca etkisi anksiyolitikdir. Bu nedenle PMS sağaltımında progesteronun kullanılma fikrini doğurmuş ancak yeterli klinik başarı sağlanamamıştır (69).



## **2.1.4.2 Nörotransmitterlerin PMS Etyopatogenezindeki Yeri**

### **2.1.4.2.1 Serotonin Sistemi**

Gonadal hormonlarla beraber PMS ve PMDD etiolojisinde rol oynadığı düşünülen diğer bir faktör de nörotransmitter seviye ve duyarlılık değişimleridir. Serotonin ise üzerinde en çok çalışılan nörotransmitterdir. Serotonin sisteminin menstrüel siklus fazlarında değişiklik gösterdiği bilinmektedir (79). PMS'lu kadınlarda, geç luteal faz sırasında, trombositlerde serotonin geri-alımında belirgin bir azalma saptanmıştır (80, 81). Ayrıca, kan serotonin seviyeleri orta ve geç luteal fazda kontrol grubundan düşük seviyede bulunmuştur (82-84).

Gonadal hormon ve serotonin sistem değişimlerinin siklusun yaklaşık aynı dönemlerine uyması, PMS etyopatogenezinde bu iki sistemin ortak etkisinin önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir (6, 79-87).

### **2.1.4.2.2 GABA Sistemi**

GABA santral sinir sisteminde anksiyolitik özelliktedir. GABA'nın düşük aktivitesi, bipolar bozukluklar ve depresyon-anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (88, 89). PMS olmayan kadınlarda midfoliküler fazdan luteal faz sonuna kadar serum GABA seviyesinde artış gözlenir. PMS'lu kadınlarda ise olması gereken bu artış gözlenememiştir (3). Bu nedenle GABA-erjik bir ajan olan alprazolam PMS tedavisinde denenmiş ve başarılı yanıt alınmıştır. Ancak tedavide plasebodan anlamlı farkı olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (47, 90-94).

### **2.1.4.2.3 Noradrenalin Sistemi**

PMS' de üzerinde en çok çalışılan nörotransmitterlerden bir tanesi de noradrenalindir (95). Çeşitli çalışmalarda PMS hastalarında  $\alpha$ -2 reseptör seviyesinde ve trombosit imidazolin bağlanma kapasitesinde anlamlı artış saptanmıştır. Reseptördeki bağlanma kapasitesindeki artış semptomatik luteal faz boyunca devam eder. Folliküler fazda bağlanmadaki artışın düzeyi ile luteal fazda saptanan semptomların şiddeti arasında korelasyon bulunmuştur (96, 97). Ancak şu ana kadar yapılan nörepinefrin (NE) üzerine yapılan çalışmalarda PMS' de klinik kullanımında istatistiksel olarak plaseboya üstünlüğü çok küçük gruplar dışında saptanmamıştır (60).

#### 2.1.4.2.4 Endojen Opiatlar ve PMS

PMS etyopatogenezinde üzerinde çalışılan diğer bir nokta, menstrüel siklus dönemlerindeki endojen opioid aktivitesinde olan değişimlerdir. Endojen opioid aktivitenin en yoğun olduğu bölge hipotalamus-hipofiz- gonadal (HPG) eksenidir. Bu eksen içerisinde GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone; Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) üzerine inhibitör etki ile gonadotropin salınımını düzenlerler. PMS hastalarında saptanan luteal fazda opioid aktivitesindeki azalma, opioidlerin, GnRH üzerinden gonadal hormon ve CRH seviyelerini etkileyerek PMS patogenezinde rol oynayabileceği fikrinin ileri sürülmesine neden olmuştur (98, 99).

PMS hastalarının pek çoğunda, luteal fazda daha belirgin olmak üzere tüm siklus boyunca düşük  $\beta$ -endorfin seviyesi saptanmıştır ancak değerler PMS olmayan kadınlarla sıklıkla örtüşmektedir ( 100-104). Opiat antagonisti olan naltrekson ile yapılan çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar bildirilmiştir (102, 105-107).

#### 2.1.4.3 Genetik Temel ve PMS:

PMS etyopatogenezindeki diğer bir önemli nokta genetik temeldir. Yapılan geniş vaka serilerinde anne-kız premenstrüel semptomları arasında yüksek beraberlik bulunmuştur (108, 109). Ancak spesifik genetik lokasyonlar saptanamamıştır.

Annelerinde özellikle sinirlilik, irritabilite gibi semptomları bulunan kızlarda %69,8 oranında aynı semptomların gözleendiği, bu semptomları bulunmayan annelerin kızlarında da bu semptomların %62,5 oranında gözlenmediği saptanmıştır (110). Daha güçlü ilişki ikizler arasında yaşanmaktadır. İkizler arasında semptomların beraber görülme oranı, monozigot ve dizigot ikizler arasında belirgin fark göstermemekle beraber %75 olarak bildirilmiştir ( 111). PMS/PMDD gelişiminde çeşitli çevresel faktörler önemli yer tutmaktadır (112, 113). Ancak bu etkenler sonucu oluşan semptomlar daha çok depresyon grubuna dahildir ve ortamdan etkenin kaldırılması veya terapilerle semptomlar ortadan kaldırılabilir.

PMS'nin etyolojisinde serotoninin nörotransmitterinin eksikliğinin semptomlarla ilişkisi olduğu saptanmış özellikle serotonin transporter gen mutasyonunun etkisinin olduğu birçok çalışmada desteklenmiştir. Serotonin taşıyıcı protein (5-HTT), presinaptik nöronlara, sinaptik aralıktan gelen serotonin nörotransmitterinin ayrılmaz bir zar proteindir. A-geni bağlantılı polimorfik bölgesi (5-HTTLPR), 5-HTT'nin transkripsiyonel kodlama sekansı

olarak bildirilmiştir. Polimorfizm 43 bp bölgesinde 14 tekrarlamalı kısa allel ve 16 tekrarlamalı uzun allellerinin silinme ve eklenmesi ile oluşur (79,80).

5-HTTLPR' nin fonksiyonel polimorfizm ile ilişkili olduğu ve kısa allel taşıyıcılarında nörotisizm bulgularının daha fazla olduğu görülmüştür (81). Bunun yanında anlamlı olmadığını saptayan çalışmalar da mevcuttur (83).

### **2.1.5 Risk Faktörleri**

#### **2.1.5.1 Yaş**

PMS'nin yaşla ilişkisini değerlendiren farklı çalışmalar mevcuttur. Semptomlar yaşla artmakta, ovaryen aktivitenin azalması ile azalmakta ve menopozla birlikte bitmektedir (58). Semptomların nadiren adolesan dönemde başladığını ve en yüksek prevalansın geç 20'li, erken 30'lu yaşlarda görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (2). Yapılan retrospektif klinik çalışmalara göre ortalama başlama yaşı 26'dır. Gençlerde baskın PMS semptomu irritabilite iken, yaşlılarda depresyon ve ödemin daha belirgin olduğu bilinmektedir (58). Birçok çalışmada, premenstrüel semptomların yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (59, 60). Bu araştırmalardan farklı olarak Chuong ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yaşla PMS'nin bir ilişkisi olmadığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir(61).

#### **2.1.5.2 Medeni Durum**

Berkow ve ark. kadının yaşamında bir partnerinin olmasının doğrudan ya da dolaylı olarak PMS semptomlarını azaltabileceğini bildirmektedir (67). Premenstrüel ve menstrüel fazlarda bekar kadınların evli kadınlara göre daha fazla uyukladığını yada şekerleme yaptıklarını gösteren çalışma Woods ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (36). Başka bir çalışmada evli kadınlarda, bekar, ayrı ya da boşanmış kadınlara göre daha az menstrüel ağrının olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada eşinden ayrılmış ve boşanmış kadınlarda evlilere göre daha fazla premenstrüel semptomların görüldüğü rapor edilmiştir (66). Medeni durumla PMS arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (63, 68).

### **2.1.5.3 Parite**

Parite ve premenstrüel semptomların ilişkisini inceleyen birkaç araştırma bulunmaktadır. Semptomların parite ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar (62) olduğu gibi parite ile PMS arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da vardır (63, 64). Moos ve ark, çok çocuğu olan kadınların menstrüel semptomlara yatkınlığının daha az, premenstrüel semptomlara ise daha çok olduğunu bildirmiştir (65). Woods ve ark. çocuklu kadınlarda menstrüel ağrının daha az sıklıkta görülmesine karşın, PMS'nin pariteyle ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir (66).

### **2.1.5.4 Sosyoekonomik Durum**

Premenstrüel semptomlar ve sosyoekonomik durum arasındaki ilişki hakkında pek çok farklı çalışma vardır. Literatürde gelir durumu ile PMS arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (37, 69). 2343 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada eğitim seviyesi ve geliri yüksek kadınlarda menstrüel dönemde, baş ağrısı, irritabilite, duygulanım değişikliği, premenstrüel dönemde ise kramp, kilo artışı, depresyon gibi semptomların varlığının sık olduğu gösterilmiştir (66). Bir başka çalışmada, eğitim seviyesi ve gelir düzeyi yüksek kadınlarda premenstrüel ve menstrüel belirtilerin daha az görüldüğü şeklinde bulgular elde edilmiştir (36).

### **2.1.6 Semptomlar**

PMS menstrüasyonun başlamasından önce farklı haftalarda ve farklı günlerde ortaya çıkan menstrüasyonun başlaması ile yatışan duygusal, davranışsal ve fiziksel çok çeşitli olan bir grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Pek çok kadın reproduktif yaşamlarının herhangi bir anında göğüslerde hassasiyet ve şişkinlik gibi PMS semptomlarının bir kısmı ile karşılaşmıştır. Yapılan çalışmalarda premenstrüel döneme ait yaklaşık 300 farklı semptom bildirilmiştir (70, 71, 72).

Semptom çeşitliliğinin fazla olması nedeni ile PMS semptomları dört ana grupta toplanır (4, 73, 74).

**1.Fiziksel Semptomlar:** Memede büyüme, meme hassasiyeti, sırt ağrısı, abdominal şişkinlik, yorgunluk, baş ağrısı, migren, akne, soğuğa hassasiyet, arpacık, konstipasyon, baş dönmesi, mide bulantısı, sıvı retansiyonu (buna bağlı olarak ekstremitelerde ödem), sıcak basmaları, kas, eklem ağrıları, çarpıntı, kilo artışı vs.

**2.Emosyonel semptomlar:** İrritabilite, duygulanım değişiklikleri, depresyon, libido değişiklikleri, öfke, anksiyete, düşmanlık duyma, panik atakları, intihara eğilim, ağlama nöbetleri, gerginlik vs.

**3.Kognitif semptomlar:** Konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık, yeteneklerde azalma, motivasyon azlığı vs.

**4.Davranışsal semptomlar:** Uykusuzluk, sersemlik, aşırı yeme, yeme isteğinde değişiklik, sosyal çekingenlik (içine kapanıklık), agresif davranış, cinsel istekte değişiklik vs.

Pek çok kadında, yukarıda gruplanan bu semptomların birçoğu bir arada görülmektedir.

## **2.1.7 Tanı**

ACOG, PMS tanısı için National Institute of Mental Health ve San Diego Kaliforniya Üniversitesi'nin geliştirdiği tanı kriterlerini önermektedir (75, 76).

### **2.1.7.1 Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health) Tanı Kriterleri:**

Menstrüasyon başlamadan önceki 6 günle siklusun 5-10 uncu günleri arasındaki PMS (standardize edilmiş bir ölçekle ölçülen) semptom yoğunluğu karşılaştırıldığında %30'luk artış olması ve birbirini takip eden iki siklus boyunca bu değişikliklerin günlük olarak kaydedilmesi PMS tanısı koydurur.

### **2.1.7.2 San Diego Kaliforniya Üniversitesi Tanı Kriterleri**

• Geçen 3 siklus boyunca menstrüasyondan önceki 5 günde aşağıdaki duygu durum ve somatik semptomlardan en az birinin varlığı;

- ✓ Duygu durum: Depresyon, kızgınlık, gerginlik, anksiyete, sosyal geri çekilme,
- ✓ Somatik: Memede hassasiyet, karında şişkinlik, baş ağrısı, ekstremitelerde ödem
- ✓ Menstrüel siklusun 4 -13. günleri arasında semptomların azalması

Ciddi disforik semptomları ve belirgin fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda PMDB tanı kriterleri kullanılmaktadır. PMDB tanı kriterleri DSM IV tanı kitabında yer almıştır (2, 74).

### **2.1.7.3 PMDB tanısı için;**

**A-** Aşağıda geçen (B) semptomlar, geçen yıl boyunca birçok menstrüel siklusta, luteal fazın son haftası içinde görülüp, folliküler fazın başlamasıyla birkaç gün içinde düzelmelidir. Adet gören kadınlarda bu fazlar, adet başlamasından bir hafta öncesi ve birkaç gün sonrasında karşılık gelmektedir. Histerektomi geçirip adet görmeyen kadınlarda luteal ve folliküler fazların zamanlaması için üreme hormonlarının ölçümü gerekmektedir.

**B-** Aşağıdaki semptomlardan en az beşi, geç luteal fazların çoğunda görülmelidir (1-2-3 ve 4'den en az birer semptom):

1- Belirgin olarak depresif duygu durum, umutsuzluk duyguları ya da değersizlik düşünceleri

2- Belirgin anksiyete, gerilim, coşkulu ya da sınırdan olma duyguları

3- Duygulanımda belirgin değişiklik (örn: kendini aniden üzgün ya da ağlamaklı hissetme ya da reddedilmeye duyarlılıkta artma

4- Sürekli ve belirgin öfke, irritabilite ya da kişilerarası çatışmalarda artma

5- Günlük aktivitelere (örneğin; iş, arkadaşlar, hobiler) ilginin azalması.

6- Konsantrasyon güçlüğü hissetmek.

7- Kolay yorulma veya belirgin enerji kaybı

8- Belirgin iştah artışı, aşırı yeme veya bazı özel yiyeceklere karşı aşırı istek duymak.

9- Çok uyumak ya da uykusuzluk.

10- Öznel olarak bunalma ya da denetimden çıkma duygusu

11- Diğer fiziksel semptomlar: Memede hassasiyet veya şişme, baş ağrısı, eklem veya kas ağrısı, şişkinlik hissi, kilo artışı.

**C-** İş, sosyal aktiviteler ve diğer kişilerle ilişkileri olumsuz yönde ciddi ölçüde etkileyen rahatsızlıklar.

**D-** Bu rahatsızlıklar; majör depresyon, panik bozukluk, distimi gibi diğer bozukluk semptomlarının ya da kişilik bozukluklarının şiddetlenmesine bağlı olmamalıdır(Ama bu bozukluklarla birlikte görülme söz konusu olabilir).

E- A, B, C, D kriterleri kadının kendi kendine uygulayacağı günlük çizelgelerle en az iki siklus boyunca prospektif olarak doğrulanmalıdır (7, 8, 74). Tüm tanı kriterleri semptomların ciddiyeti ve periyodik olması üzerine odaklanmaktadır.

PMS tanısı için 3 önemli anahtar nokta vardır.

- Semptomların PMS ye uygun olması
- Semptomların menstrüel siklusun sadece luteal fazında görülmesi
- Kişinin günlük yaşamı üzerine negatif etki etmesi

Kişide PMS veya PMDB düşünüldüğü zaman sikluslar arası değişkenliğin incelenebilmesi için birbirini takip eden aylar içinde hastanın premenstrüel semptomlarını kaydedeceği bir günlük tutması istenmelidir (74). Bu günlüğe bağlı olarak bir çok kadının non-luteal semptom paterni gösterdiği belirlenmiştir. Bu günlükler güvenilir veriler sunmaktadır. En az ardışık üç siklus boyunca tutulan günlüklerin incelenerek ardışık en az iki siklusa luteal faz semptomlarının varlığı, folliküler fazda semptomların azlığı ve diğer hastalıkların yokluğunun gözlenmesi PMS'yi kuvvetle düşündürmektedir (4, 76).

Kadınlara önerilen günlük tutulması dışında PMS semptomlarının varlığını belirlemek amacıyla geliştirilmiş 65 çeşit ölçek bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar, Moos'un 1968'de geliştirdiği "Menstrual Distress Questionnaire" (MDQ) ile Halbreich ve arkadaşlarının 1982'de geliştirdiği "Premenstrual Assessment Form" (PAF) ve bu iki formun modifiye şekilleridir (19,20). Bunlar temelde benzer olmalarına karşın, semptomların sayıları, gruplanmaları ve puanlanmaları açısından farklılıklar göstermektedir. Bugün hala, kesin tanıda kullanılacak bir ölçek bulunmamaktadır (6).

### **2.1.8 Ayırıcı Tanı**

PMS' ye benzeyen bazı psikiyatrik ve fiziksel hastalıklar dışlandıktan sonra PMS ve PMDB tanısı konabilir (75-77). Bu hastalıklar:

#### **2.1.8.1 Psikiyatrik bozukluklar**

Majör depresif bozukluk, distimik bozukluk, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, bipolar bozukluk, kişilik bozukluğu vb.

### **2.1.8.2 Genel Tıbbi bozukluklar:**

Anemi, otoimmün bozukluklar, kronik yorgunluk sendromu, konnektif doku hastalığı, fibromiyalji, diyabet, tiroid hastalıkları, KC veya böbrek rahatsızlığı, Tietze sendromu, meme CA, uygunsuz diüretik kullanımı, anoreksiya veya bulimia, endometriozis veya kronik pelvik ağrı, dismenore (58).

### **2.1.8.3 Psikososyal bozukluklar:**

Cinsel veya fiziksel istismar, geçmiş veya devam eden şiddet, sosyoekonomik veya ilişkilerde problemler

### **2.1.8.4 Diğer:**

Perimenopoz veya klimakterik semptomlar, alkol veya madde suistimali, hormon eksikliği veya hormonal kontraseptif kullanımına bağlı diğer semptomlar PMS'nin semptomları, birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla karıştırılabilmektedir. Bunun yanında bazı kadınlar, psikolojik sorunlarına gerekçe bulmak için PMS tanısının ardına gizlenmekte, diğer bir deyişle PMS adını bir etiket gibi kullanmaktadırlar.

Menopozun erken dönem semptomları ve endometrioziste görülen dismenore de PMS ile karışabilir. Ayırıcı tanı için ileri tetkikler gerekmektedir. Progresif obezite, over kisti ve asit PMS'deki şişkinlik ile karıştırılabilir. Bu nedenle, gerçekten bir kilo artışı varsa, bunun menstruel siklusla ilişkisi olup olmadığının ya da uygunsuz diüretik tedavisi veya diüretik kötüye kullanımının bulunup bulunmadığının saptanması gerekir (8, 78).

Anemi ve hipotiroidi, yaptıkları letarji ile tirotoksikoz ise irritabilite ve anksiyete nedeni ile PMS ile karışabilir (35). Siklik mastalji, siklik olmayan mastalji ve Tietze sendromu gibi pek çok nedenlerle meme şişkinliği ve ağrısı olup, PMS ile ayrılmalıdır. Meme kanseri olasılığının elenmesi de önem taşımaktadır (92). PMS aynı zamanda günlük fonksiyonlarını etkilemeyen ve normal ovuluar siklusun karakteristiği olan basit premenstruel semptomlardan (ödem, meme hassasiyeti gibi) ayırt edilmelidir (74, 76).



## 2.1.9 Tedavi

Etiyolojisinin tam olarak açıklığa kavuşmamasına rağmen çeşitli tedavi seçenekleri PMS de başarı ile kullanılmaktadır. PMS/PMDD de etkin tedavi seçenekleri Tablo 4’de ana başlıklar halinde sunulmuştur (77).

**Tablo 4.** PMS /PMDB de kullanılan tedavi seçenekleri

Serotonerjik antidepressanlar	Ovulasyon supresyonu	Antipsikotikler	Non farmakolojik	Diğer
Fluoksetin	GnRH analogları	Alprazolam	Yaşam stil değişikliği	Vitex agnus castus
Sertralin	OKS	Buspiron	Sosyal destek	Bromokriptin
Paroksetin	Tansdermal östrojen		Davranış terapileri	Kabergolin
Sitalopram	Danazol			Spironolakton
Venlafaksin				

### 2.1.9.1 Ovulasyon Supresyonu

Ovulasyon supresyonu, PMS/PMDD tedavisinde yüksek hasta yanıtı ile etkin tedavi seçenekleri arasında yer alır. Şikâyetlerin geç luteal fazda belirgin olmasından dolayı PMS etyopatogenezine yönelik çalışmalar ovulasyon ve sonrasında olan hormonal değişimler üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan pek çok çalışma ovulasyon sonrasında progesteron ile östrojen dengesinin östrojen lehine bozulduğunu göstermiştir. Özellikle santral progesteron ve metabolitlerinin PMS hastalarında PMS olmayan kadınlara oranla düşük seviyede olduğu saptanmıştır (115). Bu nedenle ovulasyon supresyonu yolu ile bu hormonal değişimin önüne geçilip semptomlarda rahatlamaya neden olunabileceği düşünülmüştür.

Premenstruel sendrom tedavisinde ovulasyon supresyonu için kullanılan başlıca ilaçlar; GnRH analogları, danazol, kombine tip oral kontraseptifler (kt-OKS) olarak sıralanabilir. GnRH analogları plazma östrojen ve progesteron düzeylerini menopozal dönem seviyelerine getirerek “medikal ooferektomi” oluşturur ve PMS tedavisinde başarıyla

kullanılmıştır (4,115–117). Bireyler arasında olabilecek gonadal hormonlardaki dalgalanmalara olan aşırı duyarlılık, GnRH analogları tedavisi ile oldukça rahatlama sağlar ve semptomların tekrarlama oranı azaltır (118).

Danazol bu amaçla kullanılan diğer bir ajandır. Antigonadotropik etkisinden yararlanan danazol, 200 mg / gün dozunda hastaların yarısında ovulasyonu baskılamaktadır (119). Bir yandan gonadotropinlerin salınımını azaltır diğer yandan da ovulasyonu baskılayarak ovulasyon sonrası olacak gonadal hormon dalgalanmasına izin vermezler. Ancak özellikle androjenik yan etki profili nedeni ile kullanım alanı sınırlıdır (119).

Ovulasyon supresyonu amaçlı kullanılan diğer bir seçenek ise kt- OKS'lerdir. OKS içerisinde bulunan progesteronun antimineralekortikoid ve antiandrojenik niteliği PMS tedavisinde klinik yanıtını belirler (10). Yeni kuşak bir progestin olan drospirenon içeren kt-OKS'lerin yüksek antimineralekortikoid ve antiandrojenik etkileri (Tablo 3) PMS tedavisinde başarı ile kullanılmalarını sağlamıştır. Drospirenone oral olarak kullanılır ve biyoyararlanımı %75–85'dir ve zirve serum değerine 60–90 dakika sonra ulaşır. Oral alımdan sonra yaklaşık yarı ömrü 35 dakikadır. Tüm metabolitleri hormonal olarak inaktiftir ve esas atılım yolu böbreklerdir. Metabolizması sitokrom P 450 tarafından etkilenmez (120).

Drospirenon seks hormon bağlayıcı protein ve kortikoid bağlayıcı proteine bağlanmaz, serumda bulunan diğer proteinlere bağlanır ve serbest bölümü serum değerinin %5'i civarındadır (121-124). Eski kuşak progestin olan levonorgestrel ile drospirenon içeren kt-OKS'lerin PMS'de etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda, drospirenon içeren kt-OKS'lerin levonorgestrel'e oranla kilo alma gibi mineralokortikoid aktiviteye bağlı şikâyetlerde daha anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır (125). Diğer yandan Parsey ve ark. yaptığı plasebo kontrollü, çok merkezli olarak yürütülen çalışmada, drospirenon içeren kt-OKS'lerin plaseboya oranla PMS/PMDD semptomlarının tedavisinde daha etkin olduğu saptanmıştır (126). Semptomlarda yaklaşık %50 oranında rahatlama sağladığı saptanmıştır. Graham ve ark. yaptığı değerlendirmede trifazik OKS'lerin kullanımı ile PMS semptomlarında belirgin rahatlama sağladığı belirtilmiştir (127). Ancak meme şikayetleri üzerine plasebodan istatistiksel olarak üstünlüğü saptanamamıştır. Pearlstein ve ark. yaptığı çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada drospirenon içeren kt-OKS ile PMS semptomlarında %61,7 oranında düzelme sağlanırken plasebo grubunda oran % 31,8 oranında gerçekleşmiştir ( $p<0,05$ ) (128). Apter ve ark. yaptığı toplam 6 ay süren çalışmada da drospirenon içeren kt-OKS'lerin özellikle sıvı tutulumuna bağlı somatik semptomlarda plaseboya oranla rahatlama sağladığı saptanmıştır (129). Bu sonuç drospirenonun antimineralekortikoid aktivitesine bağlanmıştır. PMS/PMDD tedavisinde kt- OKS'nin etkinliğinin değerlendirildiği diğer bir

çalışmada Freeman ve ark. tarafından yapılan randomize ve plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmadır. Yirmi iki PMS semptomunun yer aldığı çalışmada kt-OKS'nin özellikle iştah, akne ve sıvı tutulumuna bağlı semptomların tedavisinde plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu saptanmıştır (124).

### **2.1.9.2 SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors);**

PMS/PMDD tedavisinde serotonerjik antidepresanların tüm üyeleri etkin bir şekilde kullanılmıştır (130, 131). Tedavi ile hastaların yaklaşık %60'ında yeterli yanıt alınırken yanıt alınamayan hasta gruplarında serotonin dışı nörotransmitterler veya sistem anormallileri sorumlu tutulmuştur (6, 132-138).

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri içerisinde özellikler fluoksetin ve sertralin'in devamlı kullanımı ile PMS tedavisinde hem fiziksel hem de psikolojik semptomlarda plaseboya oranla düzelme saptanmıştır (139). Ayrıca PMS hastalarında fluoksetin (140), sitalopram (135), sertralin (141-143) ve klomipramin (144) 'in luteal fazda kullanımı ile PMS tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak cinsel fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır.

### **2.1.9.3 Antipsikotikler**

Antipsikotik ilaç grubunda üzerinde en çok çalışılan grup GABA-erjik ilaç grubudur. GABA santral sinir sisteminde anksiyolitik özelliktedir. GABA'nın düşük aktivitesi, bipolar bozukluklar ve depresyon-anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (88, 89). PMS olmayan kadınlarda midfoliküler fazdan luteal faz sonuna kadar serum GABA seviyesinde artış gözlenir. PMS'lu kadınlarda ise olması gereken bu artış gözlenememiştir (3). Bu nedenle GABA-erjik bir ajan olan alprazolam PMS tedavisinde denenmiş ve başarılı yanıt alınmıştır.

GABA-erjik ilaçlar (alprazolam) PMS etyopatogenezinde GABA'nın yerinden dolayı denenmiş belli hasta grupları dışında bu grup ilaçlarla da yeterli klinik yanıt alınamamıştır (76).

### **2.1.9.4 Diğer Tedavi Seçenekleri**

Semptomatik tedavi PMS de çeşitli alt gruplarda bir tedavi seçeneği oluşturur. Baskın şikâyeti mastalji olan hastalarda bromokriptin ve kabergolin, şişkinlik ve sıvı retansiyonu

bulguları olan hastalarda bir diüretik olan spiranolakton, epilepsi benzeri atakları olan hastalarda karbamazepin seçilmiş alt grup hastalarda uygulanabilecek diğer tedavi seçeneklerini oluşturur (6). Santral dopaminerjik etkisi bulunan bir bitki ürünü olan vitex agnus- castus, PMS/PMDD tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (145-146). Vitex agnus castus bitki ekstresidir (148). Hastaların pek çoğunun tedavide bitkisel ürünleri tercih etmesi, PMS/PMDD tedavisinde bu ürünün zaman ilerledikçe daha fazla sıklıkta kullanılmasına neden olmuştur. Vitex agnus-castus (VAC), gonadotropinler üzerine korpus luteuma benzer etkinlik gösterir (149). Etken madde olarak stres altında dopamin aracılığı ile prolaktin salınımını düzenler ve bu etkisini gonadotropinlerden bağımsız olarak yapar (150, 151). Santral opiat reseptörüne bağlanarak gonadotropinler ve diğer stres hormonları üzerine etkinlik gösterir (152). Schellenberg ve ark. tarafından yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmada hastaların semptomlarında %52 oranında rahatlama sağladığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmiştir (153 ).

Wuttke ve ark. yaptığı prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmada PMS semptomlarının rahatlatılmasında plasebodan daha etkin olduğu saptanmıştır (154). Ancak meme şikâyetlerinde olan rahatlama diğer PMS'nin diğer şikâyetlerinden daha belirgindir. Berger ve ark. yaptığı VAC, PMS semptomlarının tedavisindeki etkinliğini inceleyen plasebo kontrollü çalışmada hastaların visual analog skala (VAS) değerlerinde plaseboya oranla ortalama %42, 5 azalma saptanmıştır (155).

PMS tedavisinde kullanılan diğer seçenekler ise günlük olarak kullanılan kalsiyum, magnezyum ve çeşitli vitaminlerdir. Çeşitli psikosomatik hastalıklarla ilişkili olduğu saptanan bu faktörlerin PMS tedavisinde sınırlı sayıda çalışma dışında plasebodan etkin olduğunu gösterilememiştir (6). Thys-Jacobs ve ark. yaptığı çalışmada kalsiyum karbonat 1000–1200 mg/gün dozunda ortalama 3 siklus sonrasında özellikle sıvı tutulumuna bağlı semptomlarda rahatlama sağladığı bildirilmiştir (156,157). Ortalama 2 siklus luteal faz 200 mg veya 360 mg/gün magnezyum kullanımı ile semptomlarda belirgin azalma saptandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (158-159). Diyete özellikle B6 vitamininin 100 mg/gün dozunda eklenmesi ile PMS semptomlarının rahatlatılmasında orta derecede yarar sağlandığına dair çalışmalar vardır ( 160-163).

## **2.2 Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) geni**

COMT enzimi, katekolaminleri ve katekolamin içeren ilaçları S-adenozil L-metionine bağlı olarak metil konjugasyon yoluyla inaktif hale getirir (164-166). COMT enzimi endojen

maddelerin metabolizmasında olduğu kadar hipertansiyon, astım ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan katekol içerikli ilaçların metabolizmasında da önemli bir rol oynar (166).

COMT enzimi çeşitli memeli dokularında, meme, endometrium ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarlarda yer alır (167-169). Bu enzim membrana bağlı (M-COMT) ya da eriyebilir (S-COMT) formlarda bulunabilir. Bu enzimin M-COMT ve S-COMT formları, iki farklı transkripsiyon bağlama bölgesine sahip olan ve insanda 22q11.2 bölgesine yerleşmiş olan gen tarafından kodlanır (170).

COMT enzim aktivitesi insanda karaciğer ve eritrositlerde genetik olarak polimorfiktir (168, 171, 172.). Bu genetik polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Bu polimorfizm aynı zamanda COMT terminal instabilitesinde bireysel varyasyonlarla ilişkilidir. COMT enzim aktivite farklılığı; membrana bağlı formunun (M COMT) 158.kodonundaki, sitoplazmada çözülmüş formunun (S-COMT) 108. kodonundaki guanin→ adenin (G→A) değişimi, valin→metionin değişimine yol açmaktadır. 108/158 kodonunda valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek afiniteli COMT formunun (H), metionin bulunması durumunda ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunu (L) meydana getirmektedir (165, 166, 173, 174). İki allel (Val108/158 veya H ve Met 108/158 veya L) ve üç genotip (Val158/Val158 veya H/H, Val158/Met158 veya H/L ve Met158/Met158 veya L/L) tanımlanmıştır (175).

COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm enzim aktivitesinde 3-4 katlık farklılıklara neden olmaktadır. Plasenta ve HepG2 hepatoma hücreleri olmak üzere iki farklı DNA kaynağından elde edilen insan COMT gen dizisi 1 bp'lik farklılık gösterir ve DNA dizisinde yeni Nla III kesim bölgesi oluşturur (175). Bu aminoasit değişikliğinin insanlarda yüksek (COMT Val/Val, COMT Val/Met) ve düşük (COMT Met/Met) enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizmin şizofrenide, bipolar duygulanım bozukluğunda, migrende, agresif ve anti sosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve ırksal farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir (176-184).

Bazı çalışmalarda ise anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun kliniğini etkilediği ileri sürülmüştür (177, 185-190). Yine şizofrenlerde düşük aktiviteli (L) allelini taşıyanların ailelerinde daha yüksek oranda (22-28).şizofreni öyküsü olduğunu bildirilmiştir (191). Yine L allelini taşıyanlarda bipolar I bozukluğun sıklığının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra ilişkili

olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (191-193 ). Papolos ve ark. ve Kirov ve ark. L allelini taşıyanların daha çok ultra-hızlı tipte (bipolar I) klinik gösterdiklerini öne sürmüşlerdir (178,192). Ohara ve ark. ise unipolar depresyonlu hastaların daha çok L alleli taşıdıklarını bildirmişlerdir (193). Woo ve ark. ise L/L genotipine sahip olan bireylerin daha çok panik bozukluk tanısı aldıklarını ve bu hastalardan L/L genotip yapısına sahip olanların tedaviye daha kötü yanıt verdiklerini göstermişlerdir (194).

Son çalışmanın sonuçları COMT gen polimorfizminin bazı hastalıklara yatkınlığı arttırdığını ve panik bozukluğun seyrini etkilediğini göstermesi yönünden önemlidir. Ayrıca bu genin polimorfizmi katekol içeren ilaçların metabolizmasını etkilediği için, düşük veya yüksek aktiviteli alleli taşıdığı bilinen ayrı bir önem taşımaktadır (194).

### **3.MATERYAL VE METOD**

#### **3.1.Hasta seçimi**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne Ocak –Aralık 2011 tarihleri arasında, premenstrüel dönemde olan şikâyetler nedeni ile başvuran 14 – 46 yaş arası 53 hasta ve 53 şikayeti olmayan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı ve çalışmayı yapan ekip tarafından Helsinki İyi Klinik Uygulama Bildirgesi imzalandı. Onay alınma esnasında hasta bilgilendirme formu, çalışmada kullanılacak DSM-IV PMS tanı formu ve etik kurul onam formu etik kurula sunuldu. Çalışmaya dahil edilen 53 hasta PMS tanısı için DSM-IV tanı kitabında bulunan kriterler kullanıldı.

PMS tanısı alan hastaların başvuru anında sosyal ve klinik verileri kaydedildi. Hastaların ilk başvuru anında tam kan sayımı, tam idrar tahlili, serum biyokimyası, gebelik testi ve tiroid fonksiyon testleri istendi. Her hastaya jinekolojik muayene yapılarak benzer şikâyetlere sebep olabilecek patolojiler ekarte edildi. Her hastaya menstrüasyonun 2. gününde Folikül stimüle edici hormon (FSH), Lüteizan hormon (LH), Estradiol (E2), Prolaktin (PRL) bakıldı. İlave olarak hastalar depresyon, panik bozukluğu gibi PMS ile karışabilecek psikiyatrik hastalıkların dışlanması amacı ile psikiyatri polikliniği tarafından değerlendirildi. Kontrol grubu rutin kontrol için hastaneye başvuran şikayeti olmayan hastalardan seçildi. Kontrol grubunda ek sistemik hastalık, psikiyatrik hastalık ve gebelik yoktu.

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme veya çalışmadan çıkarılma kriterleri ise ek medikal hastalığının olması, düzensiz adet görme, gebelik, süt verme döneminde olma, herhangi bir hormonal tedavi kullanma, kullanılan ilaçlara karşı aşırı duyarlık, histerektomi veya over cerrahisi geçirmiş olma olarak belirlendi. DSM-IV tanı kriterlerine göre PMS tanısı konulan hastalar ve kontrol grubundan DNA eldesi için 1 adet 5cc EDTA'lı tüpe kan alındı. Harran Üniversitesi Biyokimya bölümünde -18 dereceye kadar soğutma sağlayabilen derin dondurucularda saklandı. Mersin Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümünde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum bölümünden usulüne uygun alınan kanlardan elde edilen DNA numunelerinde COMT geninde valin/metionin gen polimorfizmi çalışıldı.

### **3.2 Katekol-O-metil transferaz (COMT) geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizminin Real Time PCR yöntemiyle moleküler genetik analizi**

#### **3.2.1 DNA izolasyonu**

Hasta ve kontrol bireylerine ait EDTA'lı tüplere alınmış periferik kandan, tuz çöktürme yöntemi kullanılarak DNA'lar elde edildi (195).

#### **13.2.2 Genotiplerin Belirlenmesi:**

COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) Polimorfizmi için primerler ve TaqMan problemleri, Primer Express 3.0 (Applied Biosystems) programı kullanılarak, İnsan COMT genine ait Z26491 dizisinden oluşturuldu (Şekil 3). COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) Polimorfizmine ait genotipler, "Applied Biosystems Foster City, CA" tarafından sentezlenen bir çift 900 nmol primer (COMT-F 5'-CATCACCCAGCGGATGGT-3' ve COMT-R 5'-TCAGGCATGCACACCTTGTC-3') ve bir çift 200nmol TaqMan prop (COMT-PrA 5'-VIC-ATTTTCGCTGGCATGAA-NFQ-MGB-3' ve COMT-PrG 5'-FAM-ATTTTCGCTGGCGTGAA-NFQ-MGB-3') kullanılarak Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) yöntemiyle belirlendi (Şekil 2).

### **RT-PCR reaksiyon ortamı**

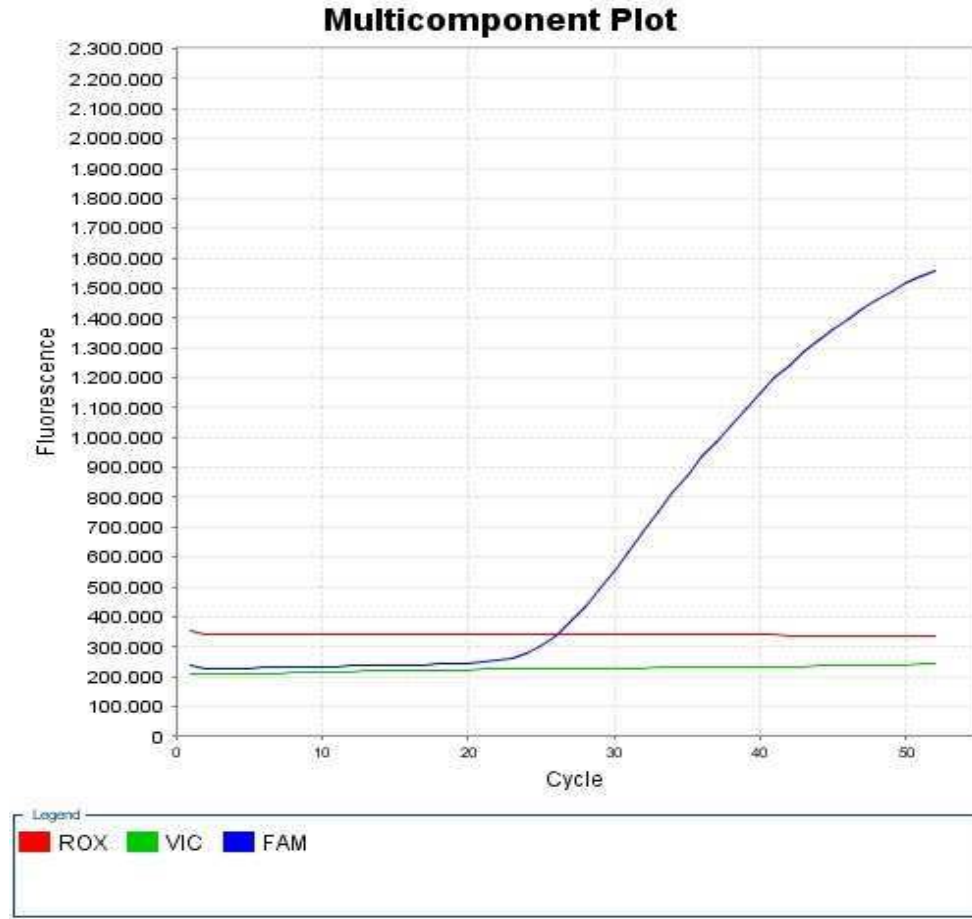
- a) 12.5 µl, 2X TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems)
- b) 2.5 µl, 900 nmol primer (COMT-F)
- c) 2.5 µl, 900 nmol primer (COMT-R)
- d) 0.4 µl, 200nmol VIC işaretli MGB prop (COMT-PrA)
- e) 0.4 µl, 200nmol FAM işaretli MGB prop (COMT-PrG)
- f) 4.2 µl Distile Su
- g) 2.5 µl DNA örneği (30 ng)

### **RT-PCR reaksiyon Şartları:**

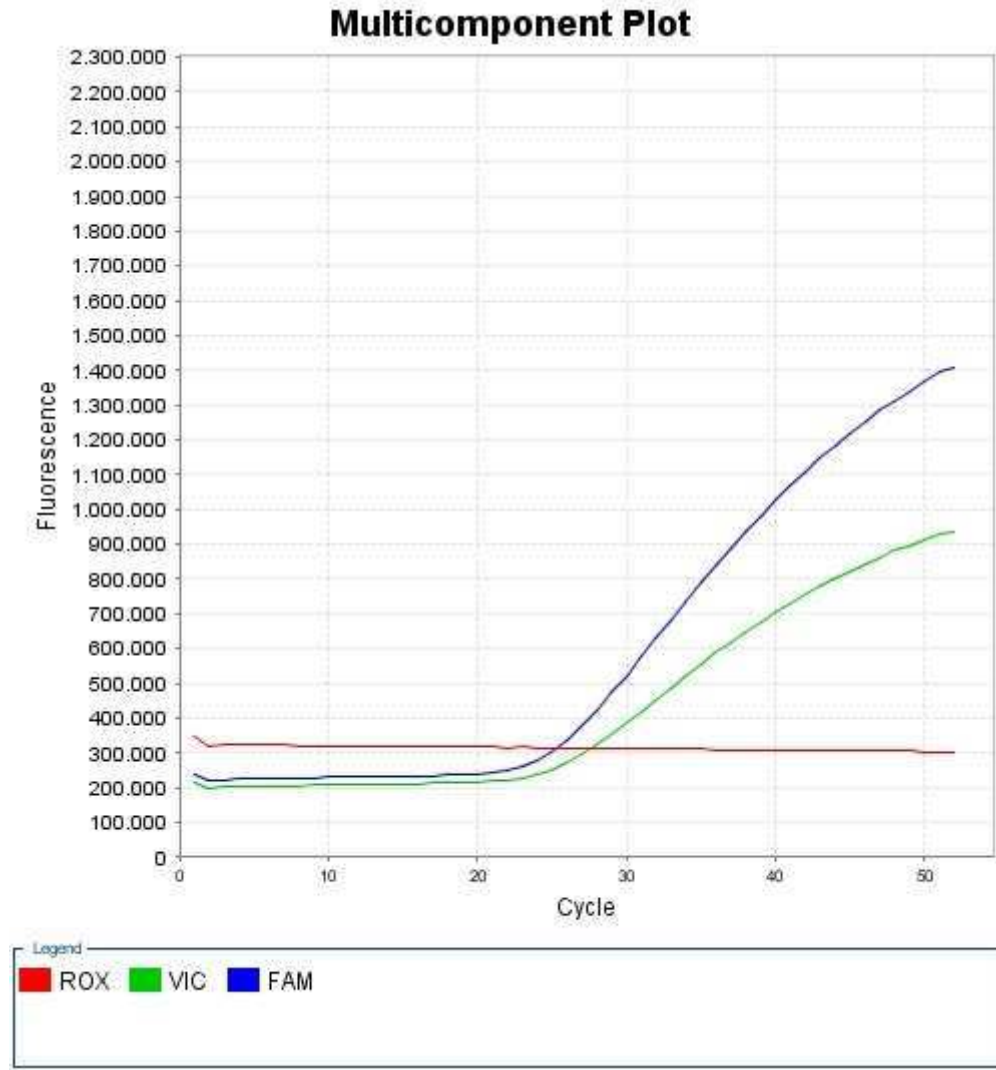
50°C' de 2 dakika ön inkübasyon	1 döngü
95°C' de 10 dakika aktivasyon	1 döngü
95°C' de 15 saniye denatürasyon	40 döngü
60°C' de 1 dakika bağlanma/uzama	40 döngü

RT-PCR işlemi ve genotiplerin belirlenmesi “ABI Prism 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)” cihazı ve “SDS 2.0.3 Software for Allelic Discrimination (Applied Biosystems)” programı kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3).

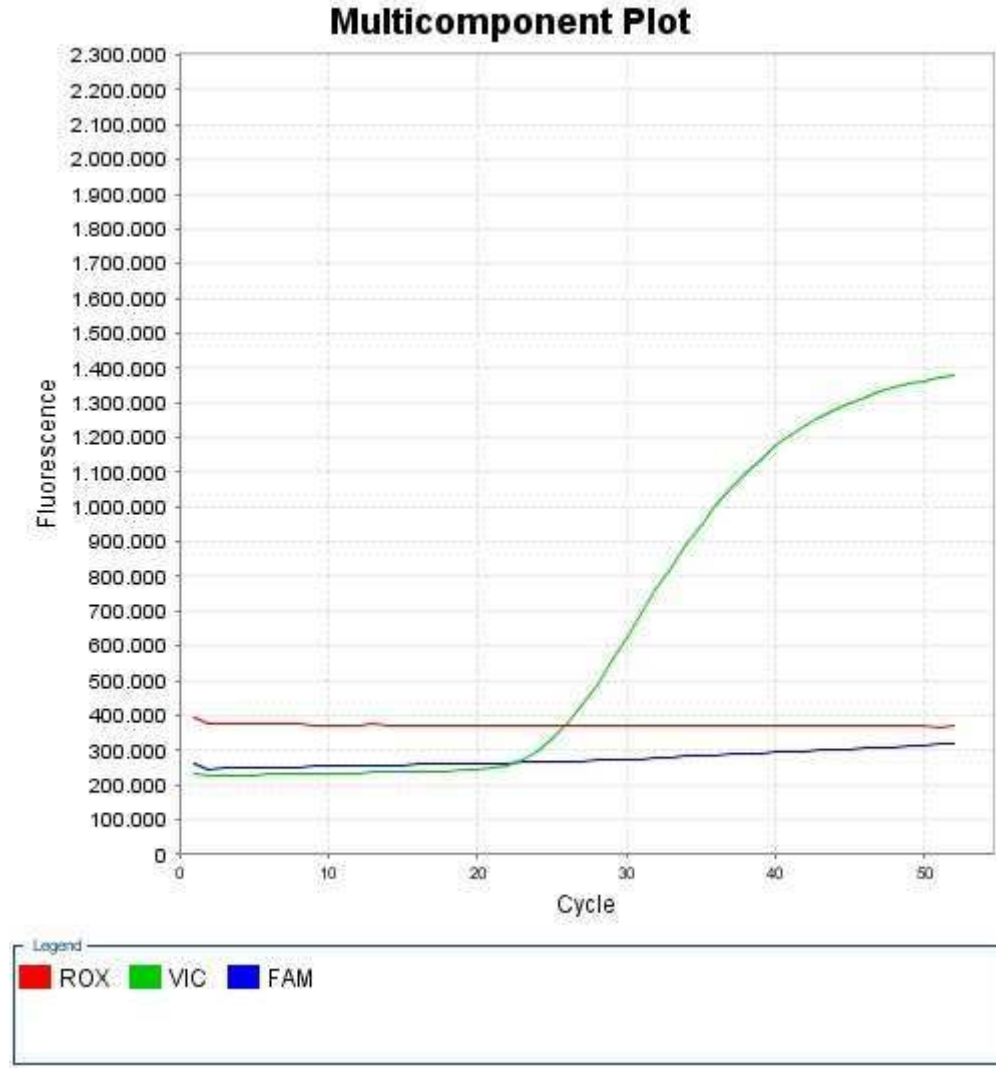




**Şekil 1:** COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizmine ait Real-Time PCR analiz sonucu, VIC ile işaretlenen A ve FAM ile işaretlenen G nükleotidlerin dağılımları. Homozigot GG genotipik görünüm (ROX: Referans boya).



**Şekil 2:** COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizmine ait Real-Time PCR analiz sonucu, VIC ile işaretlenen A ve FAM ile işaretlenen G nükleotidlerin dağılımları. Heterozigot GA genotipik görünüm (ROX: Referans boya).



**Şekil 3:** COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) polimorfizmine ait Real-Time PCR analiz sonucu, VIC ile işaretlenen A ve FAM ile işaretlenen G nükleotidlerin dağılımları. Homozigot AA genotipik görünüm (ROX: Referans boya).

### 3.3 İstatistiksel Analiz:

Hasta verileri SPSS 15.0 Windows programına aktarılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen veriler öncelikle Hardy Weinberg prensibine uyumları belirlendi. Verilerin minimum maksimum değerleri, ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Hasta grubu genotipik olarak 3 alt grup olarak (HL, LL, HH) ve fenotipik olarak da L ve H fenotipik alt gruplarına ayrılarak incelendi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda “Independent samples t-test” kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda genotipik 3 alt grubun ve fenotipik 2 alt grubun karşılaştırılmasında “Pearson Chi square” testi kullanıldı. Hasta grubunda genotipik 3 alt grubun semptom ortalamaları açısından karşılaştırılması “Kruskal Wallis test” ile yapıldı. Hasta grubunda ikili değişkenler ile fenotip arasındaki ilişki “Phi” korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

**Tablo 5.** PMS ve kontrol grubu Hardy Weinberg denge tablosu

Allel	Hasta		Kontrol	
	Gözlenen	Hesaplanan	Gözlenen	Hesaplanan
HH	14	13, 731	17	14, 276
HL	26	13, 246	21	13, 23
LL	13	12, 777	15	12, 262

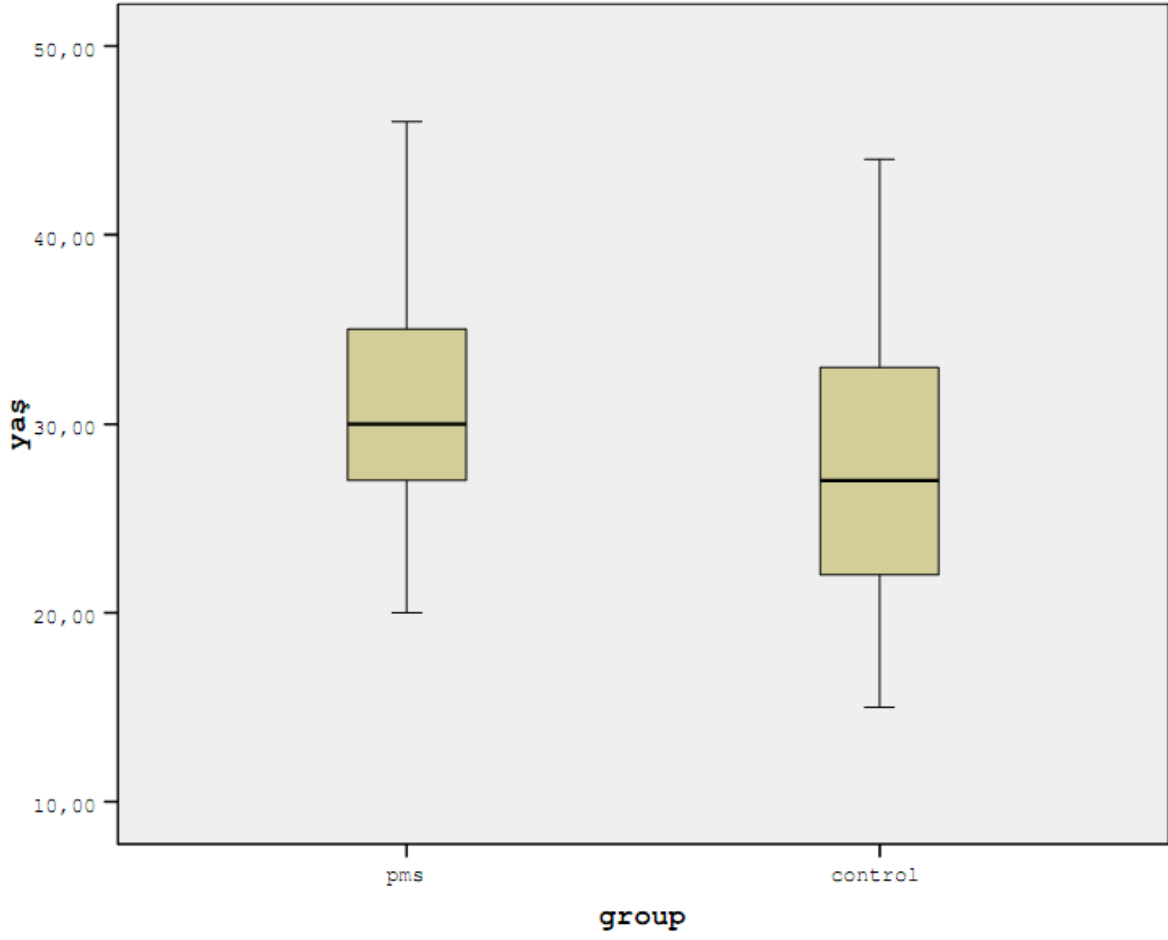
Hem hasta hem de kontrol grubu Hardy Weinberg dengesindedir.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 53 PMS hastası ve 53 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. PMS ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Hastalara DSM –IV tanı kitabında yer alan PMS kriterleri soruldu. Hasta grubunda evlilik oranı %94,3, kontrol grubunda ise %71 olarak bulundu.

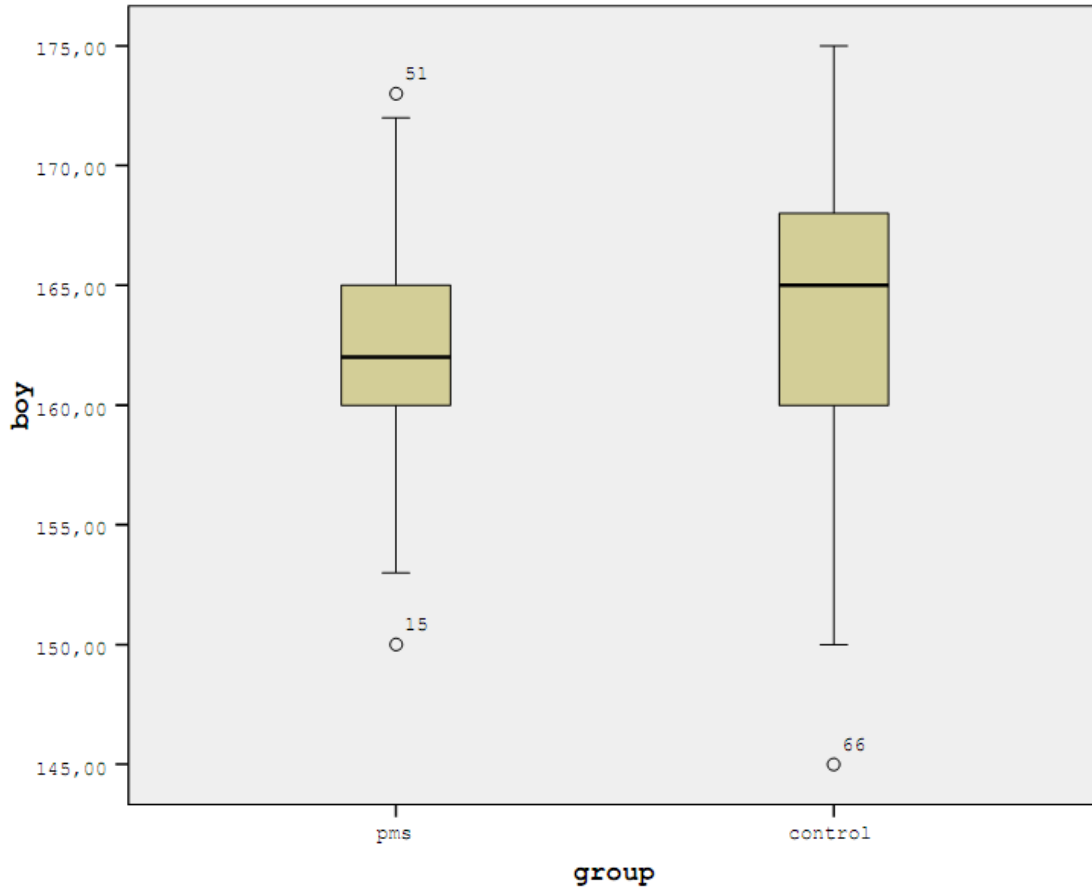
Hastalarda semptomların sıklığı sorulara göre (Tablo 2) teker tek incelendiğinde 1. soruya hastaların tümü evet cevabı vermiştir. 2. soruya hastaların %88'i, 3. soruya %83'ü, 4. soruya %98'i, 5.soruya %96'sı, 6.soruya %90'ı, 7.soruya %96'sı, 8.soruya %88'i, 9.soruya %79'u, 10.soruya %46'sı, 11.soruya %77'si evet cevabı vermiştir (Tablo 10). PMS ve kontrol grubu demografik özelliklerinin ortalama ve standart deviasyon değerleri hesaplandı (Tablo 6). Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

PMS ve kontrol grubu medeni durum oranları hesaplandı (Tablo 7). Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). PMS alt semptomlarına verilen evet-hayır cevap oranları karşılaştırıldı (Tablo 11). Anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). PMS ve kontrol grubunda COMT genotip ve fenotip analizi yapıldı (Tablo 12). Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). PMS ve kontrol grubu onbir soruya verilen cevaplar ile düşük ve yüksek enzim aktiviteli COMT bağıntısı analizi yapıldı (Tablo 13). Her iki grup arasında verilen cevaplara göre düşük ve yüksek enzim aktiviteli COMT geni arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). PMS ek semptomları ile COMT fenotipi arasındaki ilişki incelendi (Tablo 14). Semptomlardan yalnızca eklem ağrısı ile düşük enzim aktiviteli COMT geni arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).PMS hastalarında sigara içimi ile COMT fenotipi arasındaki ilişki incelendi (Tablo 15). Anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).



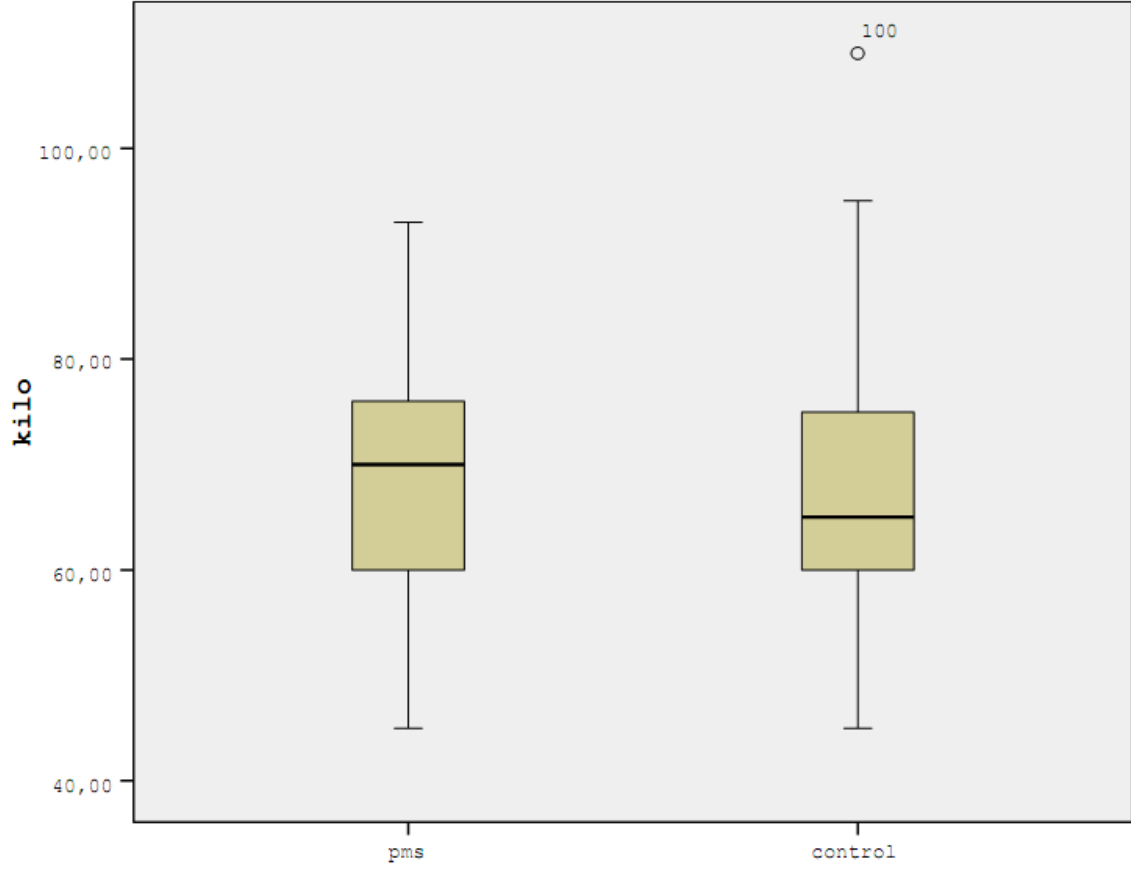
**Şekil 4;** Hasta ve kontrol grubu yaş grafiği

Çalışmaya 53 PMS hastası (28, 92 - 32, 18 yaş arası, ortalama yaş 30, 55 ) ve 53 sağlıklı birey (25, 85 - 29, 92 yaş arası ortalama yaş 27, 88) kontrol grubu olarak alındı. İki grup arasında yaş olarak farklılık mevcut olsa da, genetik çalışma yaptığımızdan dolayı bu farklılık göz ardı edilebilir olarak değerlendirildi (Şekil 4).



**Şekil 5;** Hasta ve kontrol grubu boy grafiği

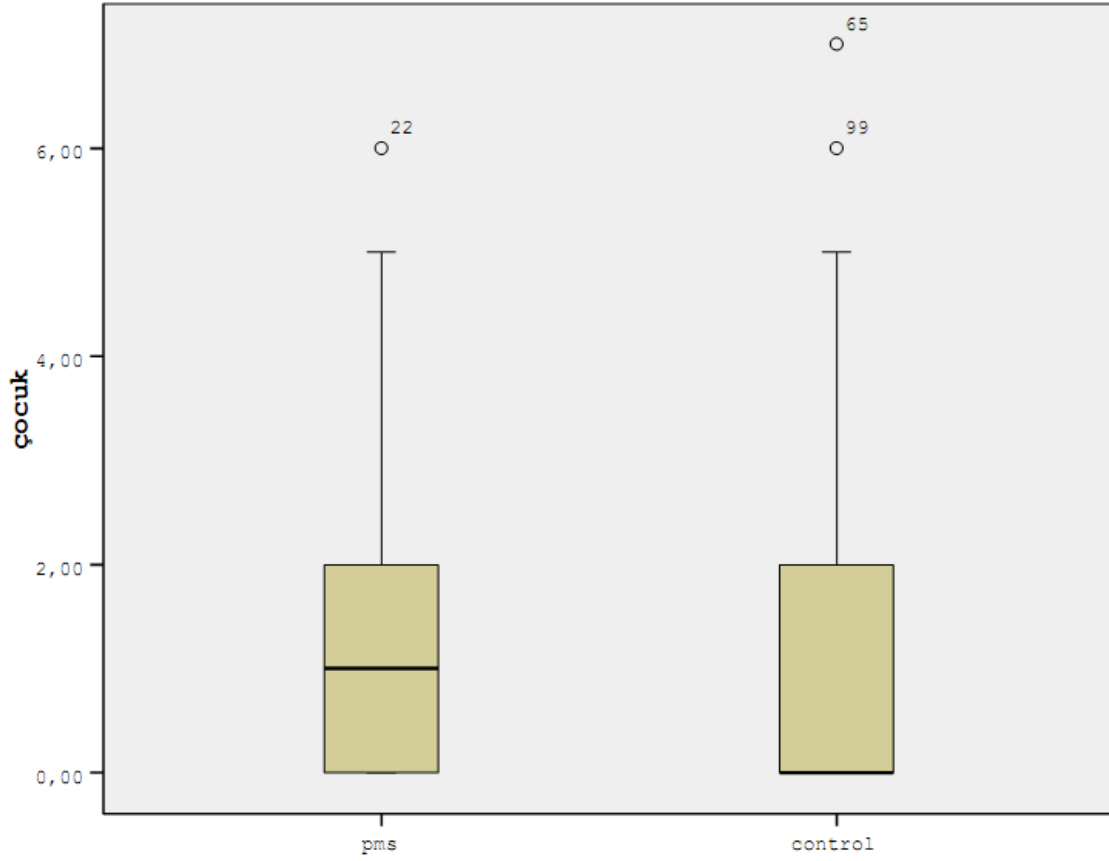
PMS ve kontrol grubu boyları karşılaştırıldı (Şekil 5). PMS grubu ortalama boy  $162,24 \pm 5,13$ , kontrol grubu ortalama boy  $163,13 \pm 6,80$  olarak saptandı her iki grup açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 6;** Hasta ve kontrol grubu kilo grafiği

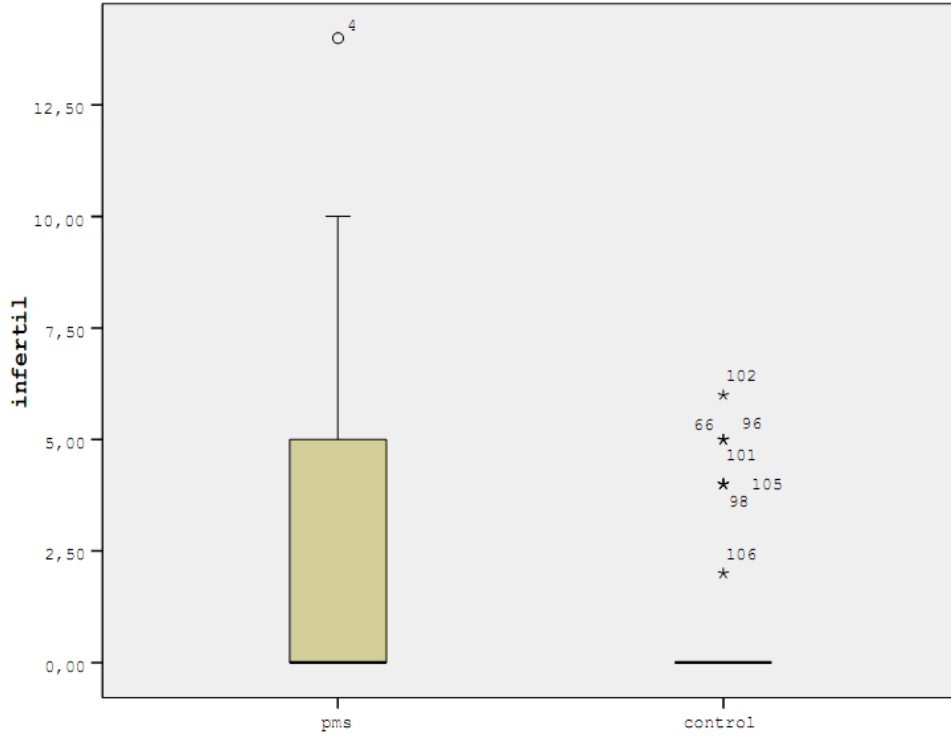
Hasta ve kontrol grubunun kiloları karşılaştırıldı (Şekil 6). PMS grubu kilo ortalama  $69.08 \pm 12.17$ , kontrol grubu kilo ortalama  $67.06 \pm 11.88$  olarak saptandı. Her iki grup arasında kilo açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).





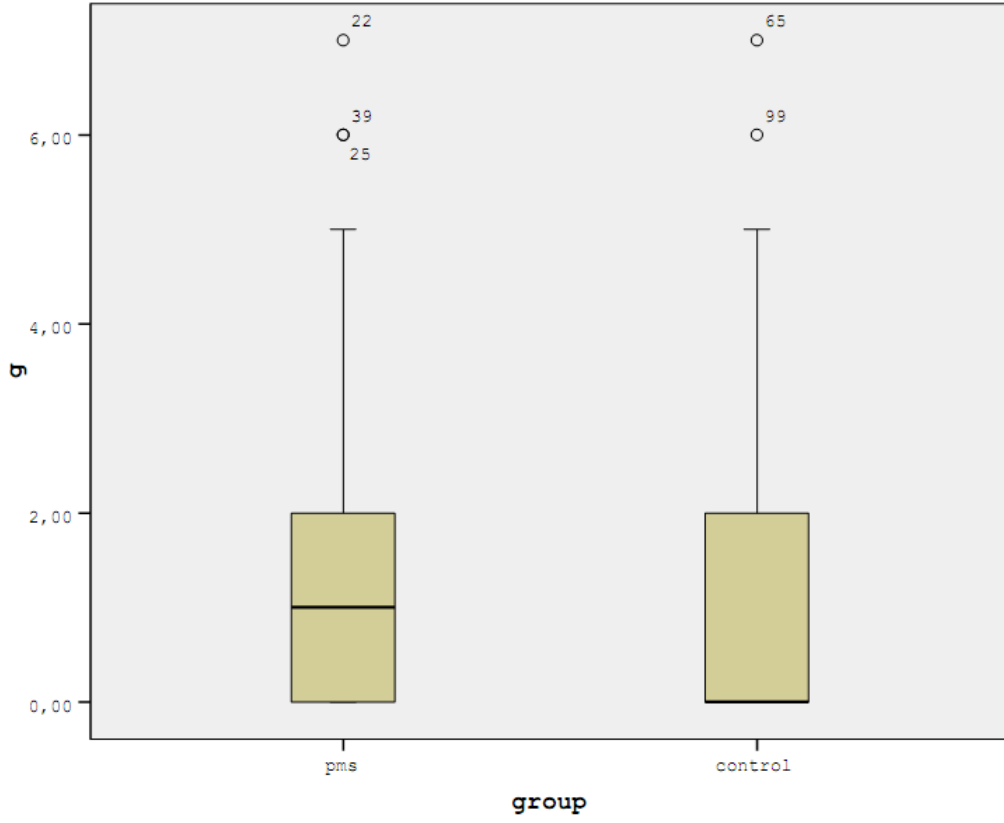
**Şekil 7;** Hasta ve kontrol grubu çocuk sayısı grafiği

Hasta ve kontrol grubu çocuk sayısı karşılaştırıldı (Şekil 7). PMS grubu çocuk sayısı ortalama  $1.43 \pm 1.67$ , kontrol grubu çocuk sayısı ortalama  $1.13 \pm 1.68$  olarak saptandı. Her iki grup arasında çocuk sayısı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



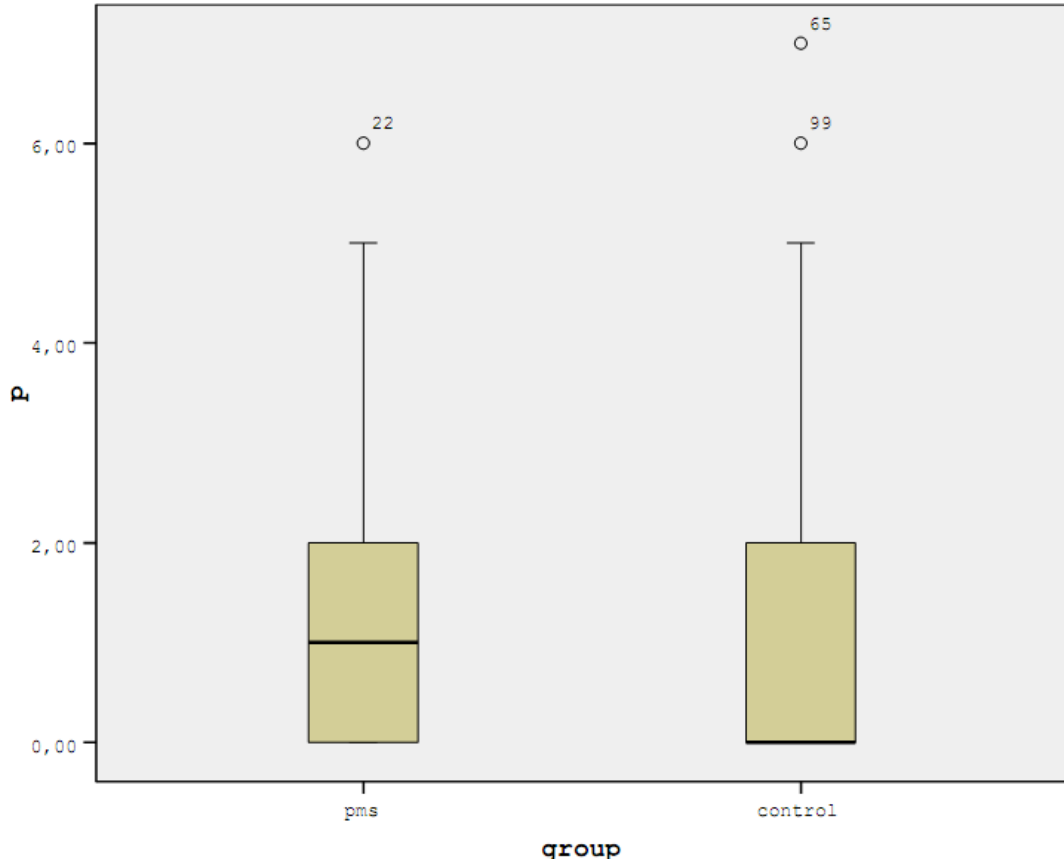
**Şekil 8;** Hasta ve kontrol grubu infertilite oranı grafiği

Hasta ve kontrol grubu infertilite oranı karşılaştırıldı (Şekil 8). PMS grubu infertilite oranı ortalama  $2.53 \pm 3.53$ , kontrol grubu infertilite oranı ortalama  $0.57 \pm 1.53$  olarak saptandı. Her iki grup arasında infertilite oranı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



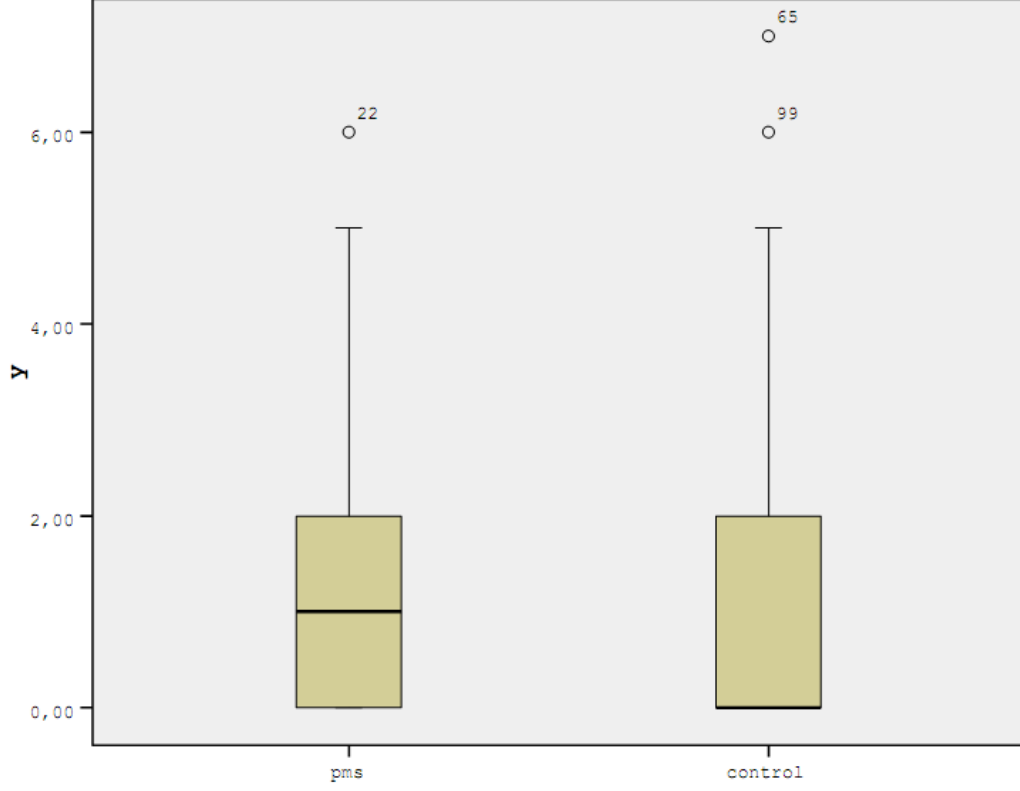
**Şekil 9;** Hasta ve kontrol grubu gebelik sayısı grafiği

Hasta ve kontrol grubu gebelik sayısı karşılaştırıldı (Şekil 9). PMS grubu gebelik sayısı ortalama  $1.62 \pm 1,95$ , kontrol grubu gebelik sayısı ortalama  $1.13 \pm 1.68$  olarak saptandı. Her iki grup arasında gebelik sayısı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



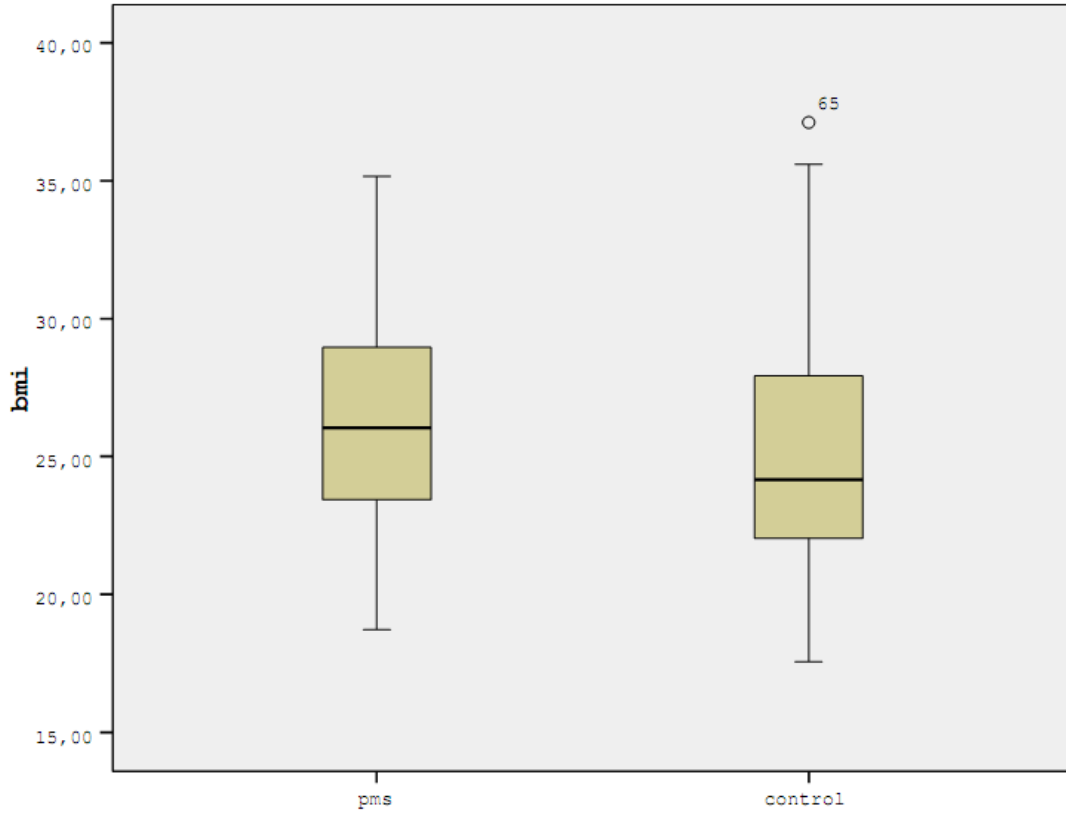
**Şekil 10;** Hasta ve kontrol grubu doğum sayısı grafiği

Hasta ve kontrol grubu doğum sayısı karşılaştırıldı (Şekil 10). PMS grubu doğum sayısı ortalama  $1.43 \pm 1.67$ , kontrol grubu doğum sayısı ortalama  $1.13 \pm 1.68$  olarak saptandı. Her iki grup arasında doğum sayısı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 11;** Hasta ve kontrol grubu yaşayan çocuk sayısı grafiği

Hasta ve kontrol grubu yaşayan çocuk sayısı karşılaştırıldı (Şekil 11). PMS grubu yaşayan çocuk sayısı ortalama  $1.43 \pm 1.67$ , kontrol grubu yaşayan çocuk sayısı ortalama  $1.13 \pm 1.68$  olarak saptandı. Her iki grup arasında yaşayan çocuk sayısı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 12;** Hasta ve kontrol grubu Vücut Kitle İndeksi (VKİ) grafiği

Hasta ve kontrol grubu VKİ karşılaştırıldı (Şekil 12). PMS grubu VKİ ortalama  $26.13 \pm 3.83$ , kontrol grubu VKİ ortalama  $25.28 \pm 4.54$  olarak saptandı. Her iki grup arasında VKİ açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.** PMS ve Kontrol grubu demografik özelliklerinin ortalama ve standart deviasyon değerleri

	PMS grubu	Kontrol grubu
Yaş	30,55 ± 5,92	27,89 ± 7,37
Boy	162,24 ± 5,17	163,13 ± 6,80
Kilo	69,08 ± 12,17	67,06 ± 11,88
VKİ	26,13 ± 3,83	25,28 ± 4,54
Çocuk	1,43 ± 1,67	1,13 ± 1,68
İnfertilite	2,53 ± 3,53	0,57 ± 1,53
Gravida	1,62 ± 1,95	1,13 ± 1,68
Parite	1,43 ± 1,67	1,13 ± 1,68
Yaşayan çocuk	1,43 ± 1,67	1,13 ± 1,68

PMS ve kontrol grubu yaş, kilo, VKİ, boy, çocuk sayısı, infertilite, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısının ortalama değerleri ve standart sapmaları değerlendirildi (Tablo 6). PMS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ortalaması PMS de 30,5 yaş, kontrol grubunda 27,8 yaş olarak hesaplandı. Boy oranları PMS’de 162,2 cm, kontrol grubunda 163 cm olarak hesaplandı. Kilo oranları PMS’de 69 kilo, kontrol grubunda 67 kilo olarak hesaplandı. Çocuk sayısı PMS’de 1,4 adet, kontrol grubunda 1,1 adet olarak hesaplandı. İnfertilite oranı PMS’de %2,5 oranında, kontrol grubunda %0,5 oranında saptandı. Gravida PMS’de 1,6 adet, kontrol grubunda 1,1 adet, yaşayan çocuk sayısı, PMS’de 1,4 adet, kontrol grubunda 1,1 adet, abort sayısı, PMS de 0,18 adet, kontrol grubunda %0 adet, VKİ, PMS’de 26,1 olduğu, kontrol grubunda 25,2 olduğu saptandı. Yaş dışındaki değerler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Genetik inceleme yapıldığından dolayı bu farklılık göz ardı edildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7.** PMS hastalarına sorulan 11 soru ortalama ve standart deviasyonları ve toplam şiddet skoru

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	Toplam
Ortalama	4,70	4,48	4,35	4,67	4,60	4,46	4,66	4,45	4,33	3,28	4,14	48,12
Std. Deviasyon	0,12	0,67	0,74	0,26	0,48	0,72	0,33	0,66	0,78	1,21	1,05	3,18

PMS hastalarına toplam 14 soru yönlendirildi 12, 13 ve 14. sorular ilk soruların tümünü kapsadığından skora yapılamadı. Bu sorulara verilen cevapların ve toplam şiddet skorunun ortalama ve standart sapmaları hesaplandı (Tablo 7). Anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İstatistiksel analiz için phi korelasyon katsayısı kullanıldı.



**Tablo 8.** PMS ve kontrol grubu medeni durum oranları ve yüzde oranları

	Bekar	Evli	Toplam
PMS	3 %5, 7	50 %94, 3	53 %100
Kontrol	15 %28, 3	38 %71, 7	53 %100
Total	18 %17	88 %83	106 %100

PMS ve kontrol grubu arasında evli ve bekar oranları hesaplandı (Tablo 8). PMS hastalarının %5, 7'si ve kontrol hastalarının %15'inin bekar olduğu gözlemlendi. PMS ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9.** PMS hastalarına yönlendirilen 11 sorunun evet-hayır cevap sayıları ve yüzdeleri.

	Evet	Hayır
S1	53 %100	0 %0
S2	47 %88,7	6 %11,3
S3	44 %83	9 %17
S4	52 %98,1	1 %1,9
S5	51 %96,2	2 %3,8
S6	48 %90,6	5 %9,4
S7	51 %96,2	2 %3,8
S8	47 %88,7	6 %11,3
S9	42 %79,2	11 %20,8
S10	23 %43,4	30 %56,6
S11	41 %77,4	12 %22,6

PMS hastalarına onbir adet soru yönlendirildi hastaların evet-hayır cevap oranları her soru için ayrı hesaplandı (Tablo 9). Sonuç olarak sorulara evet yüzdesi birinci soruda %100, ikinci soruda %88,7 oranında, üçüncü soruda %83 oranında, dördüncü soruda %98,1 oranında, beşinci soruda %96,2 oranında, altıncı soruda %90,6 oranında, yedinci soruda %96,2 oranında, sekizinci soruda %88,7 oranında, dokuzuncu soruda %79,2 oranında, onuncu soruda %43,4 oranında, onbirinci soruda %77,4 oranında olduğu belirlendi. Sorulara verilen evet-hayır cevap oranları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10.** PMS semptomlarına verilen evet-hayır cevap oranları ve yüzdeleri.

	Hayır	Evet
Yorgunluk	4 %7,5	49 %92,5
Uykusuzluk	15 %28,3	38 %71,7
Aşırme	9 %17	44 %83
Gerginlik	5 %9,4	48 %90,6
Yalnızlık	5 %9,4	48 %90,6
Dikkat eksikliği	9 %17	44 %83
Ağlama	33 %62,3	20 %37,7
Öfke	4 %7,5	49 %92,5
Depresyon	0	53 %100
Derealizasyon	35 %66	18 %34
Labilite	27 %50,9	26 %49,1
Benlik saygısında azalma	15 %28,3	38 %71,7
Cinsel isteksizlik	17 %32,1	36 %67,9
Eklem ağrısı	15 %28,5	38 %71,7

Bulantı	30 %56,6	23 %43,4
Baş dönmesi	25 %47,2	28 %52,8
Baş ağrısı	18 %34	35 %66
Pelvik ağrı	9 %17	44 %83
Göğüs ağrısı	12 %22,6	41 %77,4
Sırt ağrısı	3 %5,7	50 %94,3
Self medikasyon	52 %98,1	1 %1,9
Aile öyküsü	25 %47,2	28 %52,2
Eşi biliyor mu?	8 %15,1	45 %84,9

Tablo 10 devamı

Hastalara premenstrüel dönemde yorgunluk, uykusuzluk, karın ağrısı/şişkinlik, bulantı, baş ağrısı, pelvik ağrı, gerginlik, yalnızlık, öfkelenme, depresyon, atıştırma/aşerme, dikkat azlığı, ağlama, derealizasyon, labilite, eklem/kas ağrısı, baş dönmesi, göğüste hassasiyeti, sırt ağrısı, cinsel isteksizlik, benlik saygısında azalma, aile öyküsünün olup olmadığı eşinin bilip bilmediği, self medikasyon varlığı soruları soruldu (Tablo 10). Hastalar evet ya da hayır şeklinde cevapladılar. Evet ve hayır cevap oranları ve yüzdeleri hesaplandı bu analiz için phi korelasyon testi kullanıldı. Sorular arasında, cevap oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=$  veya  $>0,05$ ).

**Tablo 11.** PMS ve kontrol grubunda, COMT geni fenotip (H, L) ve genotip oranları ve yüzde oranları

	COMT			Toplam
	H (G, Val)/ H (G, Val)	H (G, Val)/ L (A, Met)	L (A, Met)/ L (A, Met)	
PMS grubu	14 26,4%	26 49,1%	13 24,5%	53 100,0%
Kontrol grubu	17 32,1%	21 39,6%	15 28,3%	53 100,0%
Toplam grup	31 29,2%	47 44,3%	28 26,4%	53 100,0%

PMS hastaları ve kontrol grubu arasında COMT geni genotip ve fenotip oranları hesaplanmıştır (Tablo 11). COMT geni çalışmasında genotip ve fenotip olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** PMS ve kontrol grubunda COMT fenotip analizi ve yüzde oranları

	COMT fenotipi (L: dominant)	
	Yüksek	Düşük
PMS	14 %26,4	39 %73,6
Kontrol	17 %32,1	36 %67,9
Total	31 %29,2	75 %70,9

PMS ve kontrol grubu arasında COMT geni düşük ve yüksek enzim aktiviteli fenotip oranları hesaplandı (Tablo12). Her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Analiz için pearson ve chi square testi kullanıldı.

**Tablo 13.** PMS ve kontrol grubu onbir soruya verilen cevaplar ile düşük ve yüksek enzim aktiviteli COMT bağıntısı analizi ve yüzde oranları

	Hayır (yüksek)	Hayır (düşük)	Evet (yüksek)	Evet (düşük)
Soru 1	0	0	14 %26,7	34 %72,3
Soru 2	1 %16,7	5 %83,3	13 %27,7	34 %72,3
Soru 3	3 %33,3	6 %66,7	11 %25	33 %75
Soru 4	0	1 %100	14 %26,9	39 %73,1
Soru 5	1 %50	1 %50	13 %25,5	39 %74,5
Soru 6	3 %60	2 %40	11 %22,9	37 %77,1
Soru 7	0	2 %100	14 %27,5	37 %72,5
Soru 8	1 %16,7	5 %83,3	13 %27,7	34 %72,3
Soru 9	2 %18,2	9 %81,8	12 %28,6	30 %71,4
Soru 10	9 %30	21 %70	5 %21,7	18 %78,3
Soru 11	4 %83,3	8 %66,7	10 %24,4	31 %75,6

PMS hastalarına DSM-IV tanı kitabında yer alan 11 soru soruldu (Tablo 2). Bu sorulara verilen evet-hayır cevapları ile COMT geni fenotipi (düşük ve yüksek enzim aktiviteli) arasındaki ilişki incelendi (Tablo 13). Sorulara verilen cevaplar ile COMT fenotipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu istatistiksel analizde phi testi kullanıldı.

**Tablo 14.** PMS ek semptomları ile COMT fenotipi arasındaki ilişki ve yüzde oranları

	Hayır (yüksek)	Hayır (düşük)	Evet (yüksek)	Evet (düşük)	Phi
Yorgunluk	0	4 %100	14 %28,6	35 %71,4	0,21
Uykusuzluk	3 %20	12 %80	11 %28,9	27 %71,1	0,51
Aşırme	1 %11,1	8 %88,9	13 %29,5	31 %70,5	0,25
Gerginlik	0	5 %100	14 %29,2	34 %70,8	0,16
Yalnızlık	2 %40	3 %60	12 %25	36 %75	0,47
Dikkat eksikliği	2 %22,2	7 %77,8	12 %27,3	32 %72,7	0,75
Ağlama	10 %30,3	23 %69,3	4 %20	16 %80	0,41
Öfke	1 %25	3 %75	13 %26,5	36 %73,5	0,95
Depresyon	0	0	14 %26,4	39 %73,6	
Derealizasyon	10 %28,6	25 %71,4	4 %22,2	14 %77,8	0,62
Labilite	5 %18,5	22 %81,5	9 %34,6	17 %65,4	0,18
Benlik duygusunda azalma	3 %20	12 %80	11 %28,9	27 %71,1	0,09
Cinsel isteksizlik	5 %29,4	12 %70,6	9 %25	27 %75	0,73
Şişkinlik	0	1 %100	14 %26,9	38 %73,1	0,08



Eklem ağrısı	7 %46,7	8 %53,3	7 %18,4	31 %81,6	0,04
Bulantı	10 %33,3	20 %66,7	4 %17,4	19 %82,6	0,20
Baş dönmesi	9 %36	16 %64	5 %17,9	28 %82,1	0,14
Baş ağrısı	4 %2,2	14 %77,8	10 %28,6	25 %71,4	0,07
Pelvik ağrı	3 %33,3	6 %66,7	11 %25	33 %75	0,60
Göğüs ağrısı	4 %33,3	8 %66,7	10 %24,4	31 %75,6	0,54
Sırt ağrısı	1 %33,3	2 %66,7	13 %26	37 %74	0,80
Self medikasyon	14 %26,9	38 %73,1	0	1 %100	0,55
Aile öyküsü	8 %32	17 %68	6 %21,4	22 %78,6	0,39

Tablo 14. devamı

Hastalara premenstrüel dönemde yorgunluk, uykusuzluk, karın ağrısı/şişkinlik, bulantı, baş ağrısı, pelvik ağrı, gerginlik, yalnızlık, öfkelenme, depresyon, atıştırma/aşerme, dikkat azlığı, ağlama, derealizasyon, labilite, eklem/kas ağrısı, baş dönmesi, göğüste hassasiyeti, sırt ağrısı, cinsel isteksizlik, benlik saygısında azalma soruları ile COMT geni fenotipi (L,H) arasındaki ilişki incelendi (Tablo 14). Bu semptomlar arasında sadece eklem ağrısı ile düşük enzim aktiviteli COMT enzimi arasında korelasyon gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Bu analizde phi korelasyon testi kullanıldı.

**Tablo 15.** PMS hastalarında sigara içimi ile COMT geni fenotipi arasındaki ilişki ve yüzde oranları

		COMT fenotipi		Toplam
		Yüksek	Düşük	
PMS sigara	Hayır	8 %25	24 %75	32 %100
	Evet	6 %28,6	15 %71,4	21 %100
Toplam		14 %26,4	39 %73,6	53 %100

PMS hastalarında sigara içimi ile COMT geni fenotipi arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 15). Sigara içen ve içmeyenler ile COMT geni fenotipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu analizde Phi korelasyon katsayısı kullanıldı.

## 5.TARTIŞMA

PMS, ovulatuvar kadınların kronik bir rahatsızlığı olarak kabul edilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınların %20-40'ında orta şiddette PMS semptomları görülürken, kadınların %80'i yaşamları boyunca en az bir kez değişik PMS semptomları yaşamaktadır. En sık görülen semptomlar, abdominal gerginlik (şişkinlik), anksiyete, meme hassasiyeti, ağlama nöbetleri, depresyon, tükenmişlik hissi, halsizlik, irritabilite, öfkenin kontrol edilememesi, yeme-içme değişiklikleri ve ekstremitelerde değişen derecelerde ödemdir. Bu şikayetler genellikle siklusun son 7-10 gününde görülürler (3,4).

PMS'nin ciddi formu olarak kabul edilen ve DSM-IV'te tanımlanan PMDB'nin prevalansı ise %3 ila %8 arasında değişmektedir (11,14,15). Bu çalışmada PMS hastalarında COMT geninde Val/Met polimorfizm oranı ve hastalık semptomatolojisi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

PMS'nin etyolojisinde serotonin nörotransmitterinin eksikliğinin semptomlarla ilişkisi olduğu saptanmış özellikle serotonin transporter gen mutasyonunun etkisinin olduğu birçok çalışmada desteklenmiştir. Serotonin taşıyıcı protein (5-HTT), presinaptik nöronlara, sinaptik aralıktan gelen serotonin nörotransmitterinin ayrılmaz bir zar proteindir. A-geni bağlantılı polimorfik bölgesi (5-HTTLPR), 5-HTT'nin transkripsiyonel kodlama sekansı olarak bildirilmiştir. Polimorfizm 43 bp bölgesinde 14 tekrarlamalı kısa allel ve 16 tekrarlamalı uzun allellerinin silinme ve eklenmesi ile oluşur (195).

5-HTTLPR' nin fonksiyonel polimorfizm ile ilişkili olduğu ve kısa allel taşıyıcılarında nörotisizm bulgularının daha fazla olduğu görülmüştür (196,197). Başka bir çalışmada 5-HTTLPR için kısa allel taşıyan PMDB hastalarında uzun alleli homozigot taşıyan PMDB hastaları ile karşılaştırıldığında psişik sürekli kaygı ve kendine güven eksikliğinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu nevroitik kişilik özelliklerinin serotonin taşıyıcı genin kısa alleli ile ilgili olduğunu göstermektedir (195,198). Aynı zamanda semptomatik PMDB hastalarında majör depresyon oluşmasına yatkın olduğunu göstermektedir.

Bunun yanında anlamlı olmadığını saptayan çalışmalar da mevcuttur (199). Magnay ve ark. tarafından 2010 yılında, 53 PMS, 52 kontrol grubunda 5-HTTLPR polimorfizm oranı araştırılmış ancak her iki grupta da 5-HTTLPR polimorfizm açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (200).

Triptofan eksikliğinin duygusal tepkilerin üzerine olan etkisi düşünüldüğünde 5-HTTLPR polimorfizminin kadın nüfus üzerinde homozigot alleli taşıyan gruplar olabileceğini düşündürmektedir (201).

Depresif hastalıklarda literatürde gen mutasyonları çalışılmıştır. Goldberg ve ark. yaptığı bir araştırmada şizofreni hastalarında Sürekli Performans Testi (SPT) sonuçları ile COMT val158met polimorfizmi arasında ilişki olmadığını bulmuştur (202). Sağlıklı bireylerde veya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, parkinson hastalığı gibi etyolojisinde dopaminerjik sistemin etkili olduğu varsayılan hasta gruplarında yapılan benzer çalışmaların farklı sonuçlar bildirmesi dikkat çekicidir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı ile izlenen 118 çocukta COMT polimorfizmi açısından farklı genotipte olanların Wisconsin Kart Eşleştirme Test (WKET) ve Londra Kulesi Testi (LKT) performansı arasında fark olmadığı görülmüştür (203). 288 parkinson hastasının katıldığı bir araştırmada ise COMT met alleli ile LKT performansında bozulma arasında ilişki bulunmuştur (204).

DRD2 ve COMT etkileşiminin kognitif fonksiyonlar ve klinik açıdan psikoz gelişimine olan etkisini güncel bir hipotez olan 'talamik filtre hipotezi' ise şöyle açıklar; Talamus korteksin aşırı uyaran ve bilgi yükü altında kalmasını önleyen bir filtre işlevi görür. Striatumun talamus üzerine inhibitör etkisi vardır. Striatal dopamin uyarımı D2 dopamin reseptörleri aracılığı ile ve striatal nöronların inhibisyonu bu dopaminerjik uyarım ile sağlanır. D2 reseptör yoğunluğunun az olması (A1 alleli) veya dopaminerjik uyarımın az olması (COMT Val. alleli) durumunda talamus üzerine striatal inhibisyon azalır ve talamustan striatal kortekse duyusal bilgi akışında artış olur. Korteksin bilgi işleme kapasitesi aşıldığında psikoz ortaya çıkar. Kortiko-striato-talamik devrede dopaminerjik ve glutamaterjik uyarım arasındaki dengenin yürütücü fonksiyonlara etkisi olduğu tahmin edilmektedir ve bu etki doğrusal bir ilişki değil, ters U şeklinde bir etkileşim ile olduğu düşünülmektedir (205).

COMT gen polimorfizminin anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun kliniğini etkilediği ileri sürülmüştür (177,185-190). Yine şizofrenlerde L (düşük aktiviteli ) allelini taşıyanların ailelerinde daha yüksek oranda şizofreni öyküsü olduğunu bildirilmiştir (181-188). Yine L allelini taşıyanlarda bipolar I bozukluğun sıklığının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (189-191). Papolos ve ark. ve Kirov ve ark. L allelini taşıyanların daha çok ultra-hızlı tipte (bipolar I) klinik gösterdiklerini öne sürmüşlerdir (174, 192). Ohara ve ark. ise unipolar depresyonlu hastaların daha çok L alleli taşıdıklarını bildirmişlerdir (193). Woo ve ark. ise L/L genotipine sahip olan bireylerin daha

çok panik bozukluk tanısı aldıklarını ve bu hastalardan L/L genotip yapısına sahip olanların tedaviye daha kötü yanıt verdiklerini göstermişlerdir (194).

2011 yılında Cao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada agresif davranışları olan 24 hasta çocuk ve 40 kontrol grubu çocuk arasında serotonin transporter gen mutasyonu ve COMT geninde Val/Met çalışılmış, her iki grup arasında, her iki polimorfizm açısından anlamlı farklılık gözlemlenmemişlerdir (206).

2012 Şubat ayında Anoreksia nervozalı 177 hasta ve 466 kontrol grubu arasında COMT geninde Val/Met polimorfizmi araştırılmış, her iki grup arasında COMT geni polimorfizmi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (207).

PMS de psikiyatrik semptomları olan bir hastalık olduğu için PMS'nin genetik etyopatogenezi açıklamak için sinaptik aralıkta diğer bir önemli nörotransmitter olan katekolaminlerin etkili olup olmadığını araştırmak için COMT geninde Val/Met polimorfizmi araştırdık.

Bizim çalışmamızda PMS ve sağlıklı kontrol grubunda COMT geninde val158/met polimorfizm oranı çalıştık. PMS hastalarının %100 ü Depresif duygu hali ve disforinin mevcut olduğunu, %88 i anksiyete, %96 sı genel aktivitelere ilgide azalma, %88 i iştah değişimleri, %79 u uykusuzluk ya da aşırı uyuma gibi negatif duygudurumu yaşadıklarını söylemişlerdir. Bu semptomlar ve şiddetleri ile PMS hastaları COMT geni Val/Met polimorfizmi arasında genotipik ve fenotipik olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde serotonin transporter gen mutasyonu ile PMS arasında bazı çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuca göre PMS de serotonin aktivitesinin katekolaminlere göre daha önemli olduğu söylenebilir.

PMS semptomları arasında en sık görülen semptomlardan biri kas ve eklem ağrılarıdır. Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, İspanya, İngiltere, Brezilya, Meksika, Hong Kong, Pakistan ve Tayland da 15-49 yaş 7226 kadın üzerinde yapılan çalışmada en yaygın görülen semptomlar karında şişkinlik, kramp veya karın ağrısı, sinirlilik, mastalji ve eklem / kas / sırt ağrıları olarak rapor edilmiştir (208).

Bizim çalışmamızda yorgunluk, uykusuzluk, karın ağrısı/şişkinlik, bulantı, baş ağrısı, pelvik ağrı, gerginlik, yalnızlık, öfkelenme, depresyon, atıştırma/aşerme, dikkat azlığı, ağlama, derealizasyon, labilite, eklem/kas ağrısı, baş dönmesi, göğüste hassasiyeti, sırt ağrısı, cinsel isteksizlik, benlik saygısında azalma semptomlarının varlığı ile COMT geni düşük ve yüksek enzim aktiviteli fenotipi ile ilişkisini araştırdık. Semptomların arasından yalnızca eklem ağrıları ile düşük enzim aktiviteli COMT geni fenotipi arasında anlamlı ilişki saptadık(p<0.05). Her ne kadar PMS etyolojisinde serotonerjik yolak daha aktif olduğu

desteklense de eklem ağrıları ön planda olan PMS hastalarında veya diğer depresif hastalıklarda tedavi olarak nöradrenerjik ajanların kullanımı bu semptomun tedavisinde fayda sağlayabilir.

PMS’de çalışılan bir diğer gen östrojen reseptör alfa dört intronik polimorfizmleri (ESR 1) genidir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada, PMDB ve ESR-1 geni arasında bir ilişki tespit edilmiştir (209).

Yakın zamanda yapılan bir meta analizde erkeklerde sigara kullanımı ile DRD2 A1 alleli arasında ilişki bulunmuştur (210). Şizofreni hastalarında sigara kullanımı ve COMT polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da PMS hastalarında sigara içimini sorguladık. COMT geni polimorfizmi ile PMS de sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

PMS, kadınların yaklaşık %80' ini etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Subjektif şikâyetlerin geniş bir yelpazede olması, hastalara göre semptom tipleri ve yoğunluklarının çok farklılık göstermesi ve nedeninin halen tam olarak açıklığa kavuşmaması, etkin bir tedavi programının geliştirilmesini engellemektedir.

PMS hastalarında 5-HTTLPR gen polimorfizmi ve ESR 1 gen polimorfizmi çalışılmış olmasına rağmen COMT geni polimorfizmi çalışılmamıştır. Çalışmamız bu açıdan önem taşımaktadır. İki grup arasında genetik karşılaştırmada sonuçlarının iki grupta birbirine çok benzer olması COMT geninin PMS etyolojisinde rol oynamadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışma sonuç olarak bunu ispat etmiştir. PMS tedavisinde çok etkili tedaviler bulununcaya kadar etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik araştırmalar muhtemelen yapılmaya devam edecektir.

## KAYNAKLAR

- 1- Reid LR, Van Vugt DA. Physiology of the menstrual cycle The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. In: O'brein Sauhn PM, Rapkin JA, Schmidt JP (eds) The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD (1nd ed) London 2007, pp. 63-8
- 2- Gerbie VM. Complications of Menstruation; Abnormal Uterine Bleeding. In: DeCherney A.H, Pernoll M.L (eds), Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment (8 nd ed) Raven Press, United States 1994 pp.662-70.
- 5- Havens CS, Sullivan ND, Tilton P. Manual of Outpatient Gynecology (3nd ed). Little, Brown and Company, Raven Press Boston 1996
- 6- Speroff L, Glass HR, Kase GN. Menstruel Disorders. In; Mitchell C (ed), Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (6 nd ed) USA 1999 pp.557-569
- 7- Kaplan HI, Sandock, BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989;pp.1333-4.
- 8- Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSMIV). (4 nd ed) Korođlu E (cev.).Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1994; p:456
- 9- O'Brien. PMS. Helping Women with Premenstrual Syndrome. B.M.J. 1993;307:1471-5.
- 10- Freeman EW, DeRubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. Psychiatry Res 1996;65: 97–106.
- 11- Halbreich U. The diagnosis of PMS/PMDD – the Current Debate In; O'brein Sauhn PM, Rapkin JA, Schmidt J.P. (eds) The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. (1 nd ed) Informa UK 2007, pp. 8-19
- 12- O'Brien S, Khaled MK. History of the premenstrual disorders. In; O'brein Sauhn PM, Rapkin JA, Schmidt JP (eds). The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. (1 nd ed) Informa UK 2007, pp. 1-8 65
- 13- Halbreich U. History and trajectory of PMS: towards a balanced adaptation and abiosocial homeostasis. J Reprod Infant Psychol 2006;24: 336–46.
- 14- Logue CM, Moos RH. Perimenstrual Symptoms: Prevalans and Risk Factors. Psychosom. Med. 1986;48: 388-414.
- 15- Pearlstein T. Prevalence, impact on morbidity, and disease burden In; O'brein Sauhn PM, Rapkin J.A, Schmidt J.P (eds). The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. (1 nd ed) Informa UK 2007, pp. 37-45
- 16- John T.Condon. Premenstruel syndrome in primary care. An update. Primary Care and Community Psychiatry 2006; 11: 120-35



- 17- Angst J, Sellaro R, Stolar M et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:110–16.
- 18- Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J. The Zurich Study. XIX. Patterns of menstrual disturbances in the community: results of the Zurich Cohort Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243: 23–32.
- 19- Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med* 1999;8: 122–8.
- 20- Ramcharan S, Love EJ, Fick GH et al. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992;45: 377–92.
- 21- Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalence of perimenstrual symptoms. *Am J Public Health* 1982;72: 1257–64.
- 22- Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 1988;33: 340–6.
- 23- Andersch B, Wendestam C, Hahn L et al. Premenstrual complaints. I. Prevalence of premenstrual symptoms in a Swedish urban population. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1986;5:39–49.
- 24- Corney RH, Stanton R. A survey of 658 women who report symptoms of premenstrual syndrome. *J Psychosom Res* 1991;35: 471–82.
- 25- Barnard K, Frayne SM, Skinner KM et al. Health status among women with menstrual symptoms. *J Womens Health* 2003;12: 911–19.
- 26- Warner P, Bancroft J. Factors related to self-reporting of the pre-menstrual syndrome. *Br J Psychiatry*. 1990;157:249-60. 66
- 27- Winter EJ, Ashton DJ, Moore DL. Dispelling myths: a study of PMS and relationship satisfaction. *Nurse Pract* 1991;16: 37-45.
- 28- Hardie EA. PMS in the workplace: dispelling the myth of cyclic dysfunction. *J Occup Organiz Psychol* 1997;70: 97–102.
- 29- Kraemer GR, Kraemer RR. Premenstrual syndrome: diagnosis and treatment experiences. *J Womens Health* 1998;7: 893–907.
- 30- Chawla A, Swindle R, Long S et al. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? *Med Care* 2002;40: 1101–12.
- 31- Borenstein JE, Dean BB, Endicott J et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2003;48: 515–24.

- 32- Soydinc OL, Isık AZ, Zorlu CG ve ark. Premenstruel Sendrom Prevalansının Saptanması ve Diyet Tedavi Programının Değerlendirilmesi. Uluslararası Reprodüktif Endokrinolojide Yenilikler Kongresi-Ozet Kitabı, 1994.
- 33- Tomruk N.B. Premenstruel Sendrom (PMS) (Uzmanlık Tezi). İstanbul, 1991.
- 34- Musal B, Ucku, R. Narlidere Bölgesi'nde 15-49 Yas Grubundaki Evli Kadınlarda Premenstruel Semptomların Belirlenmesi. Jinekoloji ve Obstetri'de Yeni Gorus ve Gelismeler. 1992;3: 61-4.
- 35- Dnce N. Adolesan Donemde Premenstruel Sendrom. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2001;21: 369-73
- 36- Karavus M, Cebeci D, Bakırcı M, Hayran O. Universite Öğrencilerinde Premenstruel sendrom, T Klin. Tıp Bilimleri Dergisi 1997;17: 184-190
- 37-Hammarback S, Ekholm UB, Backstrom T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. Acta Endocrinol (Copenh) 1991. 125, 132–137.
- 38-Hammarback S, Backstrom T, Holst J, von Schoultz B, Lyrenas S. Cyclic mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 1985,64, 393–397.
- 39-Backstrom T, Sanders D, Leask R, Davidson D, Warner P, Bancroft J. Mood sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. Psychosom Med 1983. 45, 503– 507.
- 40-Halbreich U, Endicot, J, Goldstein S, Nee J. Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. Acta Psychiatr Scand 1986. 74, 576–586.
- 41-Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, Galloway DS, Roy-Byrne P, Andersen, R, Merriam GR. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. Am J Obstet Gynecol 1988.158, 5– 11.
- 42-Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1993. 76, 1123–1127.
- 43-Lewis LL, Greenblatt EM, Rittenhouse CA, Veldhuis JD, Jaffe RB. Pulsatile release patterns of luteinizing hormone and progesterone in relation to symptom onset in women with premenstrual syndrome. Fertil Steril 1995,64, 288–292.
- 44-Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. Psychoneuroendocrinology 1990. 15, 269–277.

- 45-Redei E, Freeman ED. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1995. 20, 259–267.
- 46-Wang M, Seippel L, Purdy RH, Backstrom T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3, 20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81, 1076–1082.
- 47-Dhar V, Murphy BE. Double-blind randomized crossover trial of luteal phase oestrogens (Premarin) in the premenstrual syndrome (PMS). *Psychoneuroendocrinology* 1990. 15: 489–493.
- 48-Seippel L, Backstrom RN Luteal-Phase Estradiol Relates to Symptom Severity in Patients with Premenstrual Syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 83, No. 6:1988-92
- 49-Halbreich U. Treatment of premenstrual syndromes with progesterone antagonists (e.g., RU-486): political and methodological issues. *Psychiatry* 1990. 53, 407–409. 41
- 50-Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin- aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996. 61, 166–171.
- 51-Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate EE-Drs, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000. 61, 105–111.
- 52-Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996,54, 243–251.
- 53-Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic- pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med* 1998. 129, 229–240.
- 54-Halbreich U. Gonadal hormones, reproductive age, and women with depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000. 57, 1163–1164.
- 55-Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 1995. 37, 434–441.
- 56-Matsumoto A, Arai Y, Osanai M. Estrogen stimulates neuronal plasticity in the deafferented hypothalamic arcuate nucleus in aged female rats. *Neurosci Res* 1985. 2, 412–418.
- 57-McEwen BS, Alves SE, Bulloch K. Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology* 1997. 48. Suppl 7, S8–S15.
- 58-Dickinson SL, Curzon G. 5-Hydroxytryptamine-mediated behavior in male and female rats. *Neuropharmacology* 1986. 25, 771–776.

- 59-Chakravorty SG, Halbreich, U. The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. *Psychopharmacol Bull* 1997. 33, 229–233.
- 60-Wolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992. 12, 2549–2554.
- 61-Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985. 89, 484–490.
- 62-Halbreich, U., Piletz, J.E., Carson, S., Halaris, A., Rojansky, N., 1993b. Increased imidazoline and alpha 2 adrenergic binding in platelets of women with dysphoric premenstrual syndromes. *Biol Psychiatry* 34, 676–686. 42
- 63-Casper RF, Patel-Christopher A, Powell AM. Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Mar;68 (3):608-12. 47. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ, Hays SE, Rubin RT. Plasma prolactin and severe premenstrual tension. *Psychoneuroendocrinology.* 1984;9 (1) :29-35.
- 64-Kaleli S, Aydın Y, Erel CT, Colgar U. Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia in premenopausal women with lisuride maleate: a double-blind placebo controlled randomized study. *Fertility and Sterility* vol. 75, no. 4, April 2001
- 65-McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Clinically-relevant basic sciences studies of gender differences and sex hormones effects. *Psychopharmacol Bull* 1998. 34, 251–259.
- 66-Singh M, Meyer EM, Simpkins JW. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1994. 644, 305–312.
- 67-Singh M, Meyer EM, Simpkins JW. The effect of ovariectomy and oestradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 1995. 136, 2320–2324.
- 68-Birge S. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer’s disease. *Neurology* 1997. 48 (Suppl. 7), S36–S41.
- 69-Ohkura T, Teshima Y, Isse K. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flow in postmenopausal women. *Menopause* 1994. 2, 13–18.
- 70-Schechter D. Estrogen, progesterone, and mood. *J Gend Specif Med* 1999. 2, 29–36.
- 71-Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids 1992. *Faseb J* 6, 2311–2322.
- 72-Britton KT, Koob GF. Neuropharmacology 1998. Premenstrual steroids? *Nature* 392, 869–870.

- 73-Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet & Gynecol* 1997;90, 709–714.
- 74-Bicikova M, Dibbelt L, Hill M, Hampl R, Starka L. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Hormone & Metabolic Research* 1998. 30, 227– 230. 43
- 75-Hommer DW, Matsuo V, Wolkowitz O, Chrousos G, Greenblatt DJ, Weingarter H et al. Benzodiazepine sensitivity in normal human subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1986 43: 542-551)
- 76-Ball DM, Glue P, Wilson S, Nutt DJ. Pharmacology of saccadic eye movements in man: 1. Effects of the benzodiazepine receptor ligands midazolam and flumazenil. *Psychopharmacology ( Berl )* 1991: 105:361–367.
- 77-Sundstrom I, Backstrom T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1998a 23, 73–88.
- 78-Sundstrom I, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have decreased saccadic eye velocity compared to control subjects. *Biological Psychiatry* 1998b. 44, 755–764.
- 79-Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA ( 1999)* 96 (23): 13512-13517)
- 80-Kouri EM, Halbreich U. State and trait serotonergic abnormalities in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull* 1997. 33, 767– 770.
- 81-Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988,24, 225–233.
- 82-Steegle JF, Stout AL, Knight DL, Nemeroff CB. Reduced platelet tritium- labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992. 167, 168–172.
- 83-Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987. 70, 533– 537.
- 84-Borenstein JE, Brown CS, Chuong CJ, Dickerson V, Endicott J, Freeman EW et al. An evidence-based approach to the management of premenstrual syndrome 2003: Report of findings of a modified Delphi panel. *Lynx Health Inc, Los Angeles*. 44
- 85-Halbreich U, Bancroft J, Dennersteil L, Endicott J, Faccinetti F, Genazzani A et al. Menstrually Related Disorders: points of consensus, debate, and disagreement. *Neuropsychopharmacology* 1993a. 9 (13-15), 17–29 discussion.
- 86-Miner C, Brown E, McCray 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, 417–433.

- 87-Halbreich U. Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997b. 95, 169–176.
- 88-Meltzer HY, Lowry MT. *The serotonin hypothesis of depression*. 1987. Raven Press, New York.
- 89-Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B, Morselli PL, Bartholini G. The GABAergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989. 13, 341–351.
- 90-Petty F, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG, Rush AJ. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology* 1993. 9, 125–132.
- 91-Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky MP. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995. 274, 51–57.
- 92-Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1990. 47, 270–275.
- 93-Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1993. 50, 467–473.
- 94-Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2002. 59, 851–858.
- 95-Sundstrom I, Nyberg S, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997b. 17, 370–381.
- 96-Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999. 56, 932–939.
- 97-Gurguis GNM, Yonkers KA, Blakeley JE, Phan SP, Rush J. Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder: II. Neutrophil 2-adrenergic receptors: G3 protein coupling, phase of menstrual cycle and prediction of luteal phase symptom severity. *Psychiatry Res* 1998b. 79, 31–42.
- 98-Metz A, Stump K, Cowen PJ, Elliott JM, Gelder MG, Grahame-Smith DG. Changes in platelet alpha 2-adrenoceptor binding post partum: possible relation to maternity blues. *Lancet* 1983. 1, 495–498.
- 99-Halbreich U, Endicott J. Possible involvement of endorphin withdrawal or imbalance in specific premenstrual syndromes and postpartum depression. *Med Hypotheses* 1981 7, 1045–1058.
- 100-Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet & Gynecol* 1981. 139, 85–104.

101-Chuong CJ, Coulam CB, Kao PC, Bergstralh EJ, Go VL. Neuropeptide levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1985. 44, 760–765.

102-Giannini AJ, Martin DM, Turner CE. Beta-endorphin decline in late luteal phase dysphoric disorder. *Int J Psychiatry Med* 1990. 20, 279–284.

103-Tulenheimo A, Laatikainen T, Salminen K. Plasma beta-endorphin immunoreactivity in premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987,94, 26 29.

104-Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Perioovulatory beta-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1994. 83, 755–760. 89.Bloch M, Schmidt PJ, Tobin MB, Rubinow DR. ACTH and beta-endorphin over the menstrual cycle in women with PMS and controls. *Biol Psychiatry* 1996. 39, 648–649.

105-Rapkin AJ, Shoupe D, Reading A, Daneshgar KK, Goldman L, Bohn Y et al. Decreased central opioid activity in premenstrual syndrome: luteinizing hormone response to naloxone. *Journal of the Society For Gynecologic Investigation*1996. 3, 93–98.

106-Facchinetti F, Martignoni E, Sola D, Petraglia F, Nappi G, Genazzani AR. Transient failure of central opioid tonus and premenstrual symptoms. *Journal of Reproductive Medicine* 1988. 33, 633–638. 46

107-Facchinetti F, Fioroni L, Martignoni E, Sances G, Costa A, Genazzani AR. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1994. 56, 418–422.

108-Kendler KS, Silberg JL, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in the aetiology of menstrual, premenstrual and neurotic symptoms: a population- based twin study. *Psychol Med* 1992d. 22, 85–100.

109-Van den Akker OB, Stein GS, Neale MC, Murray RM. Genetic and environmental variation in menstrual cycle: histories of two British twin samples. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1987. 36, 541–548.

110-Glick H, Endicott J, Nee J. Premenstrual charges: are they familial? *Acta Psychiatr Scand* 1993. 88, 149–155.

111-Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry* 1993. 162, 481–486.

112-Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1993. 23, 157–162.

113-Studd JWW, Smith RNJ. Estrogens and Depression in Women. *Menopause. The Journal of the North American Menopause Society* 1990. 1, 33–37.

114-Mitwally MF, Kahn LS, Halbreich U. Pharmacotherapy of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder: current practices. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002. 3, 1577–1590.

- 115-Sundstrom I, Nyberg S, Bixo M, Hammarback S, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999. 78, 891–899.
- 116-Mortola, J.F., Girton, L., Fischer, U., 1991. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 72, 252A–252F. 318.
- 117-Brown, C.S., Ling, F.W., Andersen, R.N., Farmer, R.G., Arheart, K.L., 1994. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 84, 779–786. 47
- 118-Backstrom, T., 1995. Symptoms related to the menopause and sex steroid treatments. *Ciba Foundation Symposium* 191, 171–186.
- 119-Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril* 1991. 56, 1066–1069.
- 120-Kahn LS, Halbreich U. Oral contraceptives and mood. *Expert Opin Pharmacother* 2001. 2, 1367–1382.
- 121-Heithecker R. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2000. 5 (Suppl. 3), 256–264.
- 122-Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenopausal symptoms. *J. Reprod. Med.* 2002. 47, 14–22.
- 123-Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antiminerlocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2000. 5 (Suppl. 3), 25–33.
- 124-Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (EE-Drs)<sup>®</sup> in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2002. 7 (Suppl. 3), 25–33.
- 125-Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 71 (2005) 1-7
- 126-Parsey, K.S., Pong, A., 2000. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 61, 105–111.
- 127-Graham C.A, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res.* 1992 Apr;36 (3):257-66



128-Pearlstein T.B, Bachmann G.A, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005 Dec;72 (6):414-21. Epub 2005 Nov 2 48

129-Apter D, Boros A, Boumgarthner W, Melis GB et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *2003 Eur J Contracept Reprod Health Care*. Mar;8 (1):37-51

130-Cohen L, Miner C, Brown E, Freeman E, Halbreich U, Sundell K et al. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo- controlled, clinical trial using computerized diaries. *Obstet Gynecol* 2002. 100, 435–444.

131-Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002. 100, 1219–1229.

132-Steiner, M., Steinberg, S., Stewart, D., et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group*. *N. Engl. J. Med.* 1995. 332, 1529–1534.

133-Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E. et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. *Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group*. *JAMA* 1997. 278, 983–988.

134-Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1995. 12, 167–176.

135-Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J. Clin Psychopharmacol.* 1998.18, 390–398.

136-Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1992. 85, 39–47.

137-Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: A systematic review. *Lancet* 2000.356 (9236), 1131–1136. 49

138-Freeman EW, Kroll R, Rapkin A for the PMS/PMDD Research Group Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001a.10, 561–569

139-Pearlstein TB, Halbreich U, Bazar ED, Brown CS, Endicott J, Frank E. Et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with Sertraline or placebo. *J. Clin. Psychiatry* 2000,61, 101–109.

140-Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol. Bull.* 1997;33, 771–774.)

141-Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J. Clin. Psychiatry* 1997. 58, 399–402.

142-Jermain DM, Preece CK, Sykes RL, Kuehl TJ, Sulak PJ. Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch. Fam. Med.* 1999. 8, 328–332.

143-Young SA, Hurt PH, Benedek DM, Howard RS. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J. Clin. Psychiatry* 1998. 59, 76–80.

144-Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1993. 9, 133–145.

145-Sondheimer S J. Etiology of premenstrual syndrome. In: Smith S, Schiff I, eds. *Modern management of premenstrual syndrome*. New York: Norton Medical Books, 1994: 46-54.

146-Du Mee C. *Vitex agnus castus*. *Aust J Med Herbalism* 1993;5:63-5.

147-Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. (1997) Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus-castus* – controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 4: 183–189

148-Brickell C ed. *Royal Horticultural Society encyclopaedia of plants and flowers*. London: Dorling Kindersley, 1989

149-Du Mee C. *Vitex agnus castus*. *Aust J Med Herbalism* 1993;5:63-5.7 Hobbs C. The chaste tree: *Vitex agnus castus*. *Pharm History* 1991;23: 19-24. 50

150-Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. *Vitex agnus castus*—Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie [Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study]. *Drug Res* 1993;43: 752-6.

151-Carroll BJ, Steiner M. The psychobiology of premenstrual dysphoria: the role of prolactin. *Psychoneuroendocrinol* 1978;3: 171-80.

152-Brugisser R, Burkard W, Simmen U, Schaffner W. Untersuchungen an Opioid-Rezeptoren mit *Vitex agnus-castus* L. In: Meier B, Hoberg E, eds. *Agni-casti-fructus—Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit*. *Z Phytotherapie* 1999;20: 140-58.

153-Schellenberg R for The Study Group. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001. 322: 134-137)

154-Wuttke W, Gorkow S, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus-castus*. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Darmstadt: Steinkopff, Verlag, 1995: 81-9.

155-Berger D, Schaffer W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of *vitex agnus castus* L. Extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 150-153),

156-Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 183-9.

157-Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444-52.

158-Walker AF, DeSouza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health* 1998;7: 1157-65.

159-Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78: 177-81. 51

160-Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.

161-London RS, Bradley L, Chiamori NY. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double-blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 494-9.

162-Streiner DL, Streinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C. The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord.* 1999 Jun; 53 (3):29-73

163-Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *ObstetGynecol* 2005 Sep;106 (3):492-501.

164-Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 1999;59: 4870-4875.

165-Millikan RC, Pittman GS, Tse CK, Duell E, Newman B, Savitz D, Moorman PG, Boissy RJ, Bell DA. Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 1998;19: 1943-1947.

166-Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, Stone A, Vena JE, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Nemoto T, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Genetic polymorphisms in catechol O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1998;58: 2107-2110.

167. Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Nakashima H, Omae K, Watanabe M, Hibi T, Kitajima M. Progression of human breast cancers to the metastatic state is linked to genotypes of catechol-O-methyltransferase. *Cancer Lett* 2000;150: 23-31.

168-Paguette B, Fortier PK, Heroux J, Thibodeau PA, Wagner R, Liu J, Cantin A. Estrogen metabolism in lymphangioliomyomatosis: catechol-o-methyltransferase pathway is not involved. *Thorax* 2000;55: 574-578.

169-Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8: 843-854.

170-Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, Golgberg R, Kucherpalati R, Papolos DF. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velo-cardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67: 468-472.

171-Paguette B, Fortier PK, Heroux J, Thibodeau PA, Wagner R, Liu J, Cantin A. Estrogen metabolism in lymphangioliomyomatosis: catechol-o-methyltransferase pathway is not involved. *Thorax* 2000;55: 574-578.

\*172-Thompson PA, Ambrosone C. Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in

173- Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, Watson MA, Hoffman S, Comstock GW, Yager JD. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997;57: 5493-5497.

174- Karayiorgou M, Altelmus M, Galke BL, Goldman D, Murphit DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 4572-4575).

175- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6: 243-256. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cordna AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley G, Scamber P, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996;153:268-270.

176- Papolos DF, Veit S, Faedde GL, Saito T, Volavka J. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998;4:346-349. *L Brain Res Mol Brain Res* 2001;94: 193-196.

177- Strous RD, Bark N, Woerner M, Lachman HM. Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;41: 493- 495.

178-Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association of catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:835-837.

179-Lachman HM, Kelsoe J, Moreno, Katz S, Papolos DF, Lachman HM. Lack of association of catechol-O-methyltransferase (COMT) functional polymorphism in bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 1997;7: 13-17.

180- Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kocila S. Catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res* 2000;14: 73-78

181-Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomp PA, Christensen H, Radgers B, Tan X, Easteal S. COMT and DRD3 polymorphism, enviromental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *Am J Med Genet* 2000;7: 102-107.

182-Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11: 105-109.

183- Wu R M, Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YF and H. D. Chern HD. The COMT L allele modifies the association between MAO-B polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology* 2001; 56: 375-382.

184-Tai CH, Wu RM. Catechol-O-methyltransferase and Parkinsons's Disease. *Review Acta Med Okayama* 2002;56: 1-6.

185-Hernan MA, Checkoway H, Brien RO, Mallen PC, Vivo ID, Colditz GA, Hunter DJ, Kelsey KT and Ascherio A. MAO-B intron 13 and COMT codon 158 polymorphism, cigarette smoking, and the risk of PD. *Neurology* 2002; 58: 1381-1387.

186- Matsuo NHK, Mizutani KTM, Iwata H, MiuraTIS, Oya H, Obata Y. Limited association between a catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2001; 6: 13-18.

187-Tursen U, Kaya I, Erdal ME, Dericci E, Gunduz O, Ikizoglu G. Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002;294:143-146

188-Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D. Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12: 299-303

189- Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet* 1998;8: 221-225.

190-Li T, Vallada H, Curtis D, Arranz M, Xu K, Cai G, Deng H, Liu J, Murray R, Liu X, Collier DA. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in

Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* 1997;7: 34-39.

191- Biomed European Bipolar Collaborative Group. No association between bipolar disorder and alleles at a functional polymorphism in the COMT gene. *Br J Psychiatry* 1997;170: 8-13.

192- Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3: 342-345.

193-Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ohara K. Low activity allele of catechol-O methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* 1998;9: 1305-1308.

194-Woo JM, Yoon KS, Yu BH. Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002;

195- ArminHeils, Andreas Teufel1, Susanne Petri1, Gerald Stöber1, Peter Riederer1, Dietmar Bengel2, K. Peter Lesch1, Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression *Journal of Neurochemistry*, 1996;6: 2621–2624

196- Turhan Canli & Klaus-Peter Lesch Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition *Nature Neuroscience*, 2007;10, 1103-1109

197- M R Munafò, D L Thiselton, T G Clark and J Flint Association of the NRG1 gene and schizophrenia: a meta-analysis *Molecular Psychiatry* (2006) 11, 539–546

198-Eliza Congdon M.A. Klaus Peter LeschTurhan CanliAnalysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: Implications for impulsivity *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;1: 27–32, 5

199-Jerzy Samochowiec, Anna Hajduk, Agnieszka Samochowiec, Jan Horodnicki, Anna Grzywacz, Jola ta Kucharska-Mazur. Association studies of MAO-A, COMT, and 5 HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum *Psychiatry Research* 2004;8: 21-26, 30

200-Magnay JL, El-Shourbagy M, Fryer AA, O'Brien S, Ismail KM Analysis of the serotonin transporter promoter rs25531 polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):181.e1-5. Epub 2010 May 11.

201- Beverly H. Brummett, Christopher L. Muller, Ann L. Collins, Stephen H. Boyle, Cynthia M. Kuhn, Ilene C. Siegler, Redford B. Williams and Allison Ashley-Koch HTTLPR and Gender Moderate Changes in Negative Affect Responses to Tryptophan Infusion 2008: 476-483

202- Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T et al, Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Sep;60 (9):889-96.

- 203- Taerk E, Grizenko N, Ben Amor L, Lageix P, Mbekou V, . Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet.* 2004 Dec 21;5: 30
- 204-Thomas Foltynie, Terry E. Goldberg Simon G.J. Lewis et al, Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val 158met polymorphism. *Movement disorders*, August 2004 volume 19, issue 8, pages 885-891,
- 205-Hao-Yang Tan, Qiang Chen, Steven Sust et al, Epistasis between catechol-o-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function: *PNAS*, July 24, 2007, vol 104, 12536-12541.
- 206-Cao YP, Li LF, Zhao XF, Zhang YL; Association between aggressive behaviors and COMT Val158Met and 5-HTTLPR polymorphisms in children: *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011 May;13(5): 361-4.
- 207-Brandys MK, Slof-Op't Landt MC, van Elburg AA, Ophoff R, Verduijn W, Meulenbelt I, Middeldorp CM, Boomsma DI, van Furth EF, Slagboom E, Kas MJ, Adan RA; Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: meta-analysis and new data: *Psychiatr Genet.* 2012 Feb 22.
- 208- Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K; Global epidemiological study of variation of premenstrual symptoms with age and sociodemographic factors. *Menopause Int.* 2011 Sep;17(3):96-101.
- 209- Alexandra Miller, Hoa Vo, Liang Huo, Catherine Roca, Peter J. Schmidt, David R. Rubinow; Estrogen receptor alpha (ESR-1) associations with psychological traits in women with PMDD and controls: *Journal of Psychiatric Research*, Volume 44, Issue 12, Pages 788-794
- 210- Marcus R. Munafo, Nicholas J. Timpson, Sean P. David et al; Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: A meta-analysis and new data *Oxford Journals Medicine Nicotine & Tobacco Research* Volume11, Issue1 Pp. 64-76.

