



Adet Öncesi Disforik Bozuklukta Trombosit Serotonin Düzeyi

Murat Erdem¹, Ali Doruk², Fuat Özgen³

ÖZET:

Adet öncesi disforik bozuklukta trombosit serotonin düzeyi

Giriş: Adet Öncesi Disforik Bozukluk (AÖDB) reproduktif dönemdeki kadınlarda sık görülmektedir. Semptomlarının doğası nedeni ile etiyolojisinde serotonerjik anormalliğin ön planda olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada Adet Öncesi Disforik Bozukluk hastalarında trombosit serotonin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İki aylık takip sonrası AÖDB tanısı alan 20 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Olguların foliküler ve luteal dönemde depresyon ve anksiyete düzeyleri tespit edildi ve trombosit serotonin düzeyinin ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Trombosit serotonin düzeyi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi- Elektrokimyasal Detektör (HPLC-ECD) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: AÖDB grubundaki depresyon ve anksiyete düzeyleri kontrol grubuna göre her iki dönemde de yüksek bulundu. Her iki dönemde trombosit serotonin düzeyi yönünden olgu ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. Bunun yanında foliküler dönemdeki trombosit serotonin düzeyinin her iki grupta da luteal döneme göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu bulgular ışığında AÖDB etiyolojisinde etkin olduğu öne sürülen serotonerjik anormalliğin Merkezi Sinir Sistemindeki serotonin düzeyini yansıttığı değerlendirilen trombosit serotonin düzeyinde olmadığı, serotonerjik postsinaptik reseptör yanıtları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Adet öncesi disforik bozukluk, trombosit, serotonin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:396-401

ABSTRACT:

Thrombocyte serotonin level in premenstrual dysphoric disorder

Objective: Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) occurs frequently in women during the reproductive period. The serotonergic abnormality is thought to be in foreground etiologically, because of the characteristics of its symptoms. We aimed to study, whether thrombocyte serotonin levels are different between PMDD and healthy control groups.

Methods: Twenty patients who were diagnosed with PMDD after two months follow up and 20 healthy controls were included the study. Depression and anxiety levels of the subjects were determined in follicular and luteal phases. Venous blood samples were obtained during both phases. Thrombocyte serotonin levels were measured by High Pressure Liquid Chromatography-Electrochemical Detector method.

Results: Depression and anxiety levels of PMDD group were higher than control group in both phases. Thrombocyte serotonin levels were not different between PMDD and control groups in both phases. Thrombocyte serotonin levels were higher during follicular phase than luteal phase in both groups.

Conclusion: According to our results the serotonergic abnormality, that was claimed to be important in PMDD etiology, was not in thrombocyte serotonin levels which reflect the serotonin levels in central nervous system. This abnormality may be associated with serotonergic postsynaptic receptor response.

Key words: Premenstrual dysphoric disorder, thrombocyte, serotonin

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:396-401

¹Anittepe Dispanseri

²GATA Psikiyatri AD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Murat Erdem, Anittepe Dispanseri
Ankara-Turkey

Elektronik posta adresi / E-mail address:
drmerdem@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
9 Eylül 2009 / September 9, 2009

Bağıntı beyanı:
M.E., A.D., F.Ö.: yok.

Declaration of interest:
M.E., A.D., F.Ö.: none.

GİRİŞ

Adet öncesi sendrom (AÖS), adet döngüsünün geç luteal döneminde, bu döneme özgü olarak oluşan, çoğu dönemde tekrarlayan, adet başlanmasıyla kısa sürede hafifleyip kaybolan, fiziksel, psikik ve davranışsal değişikliklerin bulunduğu bir tablodur (1). Adet öncesi disforik bozukluk (AÖDB) ise AÖS'nin duygudurum semptomlarının egemen olduğu, günlük işlevselliğin ve kişiler arası ilişkilerin belirgin biçimde bozulduğu ağır formu olarak tanımlanabilir. AÖS ve AÖDB olgularında; luteal dönem-

de; serum serotonin düzeylerinde düşüklük (2), trombositlere serotonin alımında azalma (3,4), azalmış trombosit serotonin düzeyi (3), trombositlerde imipramin reseptör bağlanmasında düşüklük (5) saptanırken, hem luteal hem de foliküler dönemde fenfluramin, meta kloro fenil piperazin gibi serotonin agonistlerine ve triptofana kortizol ve prolaktin yanıtında körleşme tespit edilmiştir (6,7,8). Bu bulguların yanı sıra AÖS nedeni ile fluoksetin tedavisi alan ve tedaviden fayda gören hastalarda seçici serotonin antagonisti olan metergolin uygulanması sonrası semptomların yenilemesi (9) ve Seçici Serotonin Gerialım İn-

hibitörlerinin hastalığın tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi (10) serotoninin AÖS ve AÖDB fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Trombosit ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde serotonin taşıyıcı proteinler aynı gen tarafından kodlanmaktadır ve her iki proteinin de aminoasit dizilimleri aynıdır. Aynı zamanda trombositlerdeki ve insan beynindeki 5-HT2A reseptörlerinin benzer yapıda olduğu belirtilmektedir (11). Serotoninin trombositlere alımı, depolanması ve salınımı MSS'deki süreçlere benzediğinden dolayı trombositlerin santral serotonerjik sinapslar için kullanılabilir periferik bir model olduğu belirtilmektedir (11-14).

Bu çalışmada AÖDB olguları ile sağlıklı kontrol grubu arasında foliküler ve luteal dönemde trombosit serotonin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu grubunu, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne kurulan işbirliği çerçevesinde diğer kliniklerden gönderilen ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hemşirelik Okulu'nda yapılan bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul eden, adet öncesi dönemde çeşitli yakınmaları olan kadınlar oluşturdu. Adet öncesi yakınmaları olduğunu ifade ederek başvuran; 18-35 yaş arası, son altı aydır düzenli adet döngüleri olan, son altı aylık dönemde önemli tıbbi bir hastalık geçirmemiş olan, sigara kullanmayan, son altı aydır psikotrop ilaç ve oral kontraseptif kullanmayan kadınlar görüşmeye alındı.

Olgulardan iki ay boyunca AÖDB için Sorun Şiddeti Günlük Kayıt Çizelgesi doldurmaları istendi. Ölçek değerlendirmesi ve yapılan klinik görüşme sonrası Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) tanı ölçütlerine göre AÖDB tanısı alan ve DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I) ile binişik psikiyatrik hastalık saptanmayan olgular çalışmaya alındı. 31 olgudan 2 si döngü içi kanama, 1'i çalışma döneminde gebelik ortaya çıkması, kalan 8'i de yeterli işbirliği kuramama, kan örneği alma tarihini kaçırma gibi nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubunu ise adet öncesi dönemde hiçbir yakınması olmayan, yapılan klinik görüşme ve SCID-I ile psikiyatrik hastalık saptanmayan, düzenli adet döngüleri olan, oral kontraseptif kullanmayan sağlıklı kadınlar oluş-

turdu. Her iki gruba foliküler (7-9 ncu günler arası) ve geç luteal (21-25 ncu günler arası) dönemde olmak üzere iki klinik görüşme uygulandı. Bu görüşmeler sırasında anksiyete ve depresyon düzeyleri Beck depresyon ölçeği, Beck anksiyete ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği ve Hamilton anksiyete ölçeği ile tespit edildi. Olgu ve kontrol gruplarından adet döngüsünün foliküler ve geç luteal dönemlerinde trombosit serotonin düzeyinin ölçümü için periferik venöz kan örnekleri alındı. Trombosit serotonin düzeyleri Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi- Elektrokimyasal Detektör (HPLC-ECD) yöntemi ile tespit edildi. Çalışmaya katılan bireylere çalışmanın kapsamı açıklandı. Deneklerin yazılı izinleri ve etik kurul onayı alındı.

Adet Öncesi Disforik Bozuklukta Sorun Şiddeti Günlük Kayıt Çizelgesi

Bu ölçek AÖDB için DSM-IV-TR tanı ölçütlerini içeren 11 madde ile bu maddelerde belirtilen yakınmaların mesleki ve sosyal işlevsellik ile kişiler arası ilişkiler üzerine etkisini değerlendirmeye yönelik 3 maddeden oluşmaktadır. Semptomların ileriye dönük değerlendirilmesini sağlar. Her bir belirti için 0-6 arası puanlama kullanılmaktadır. Ardışık iki döngüde, adet öncesi bir haftalık (geç luteal) dönemde en az 2 ya da daha fazla gün, en az 4 puan olarak belirtilmiş depresyon, anksiyete, affektif labilite, öfke/ iritabilitenin bulunması, 11 maddenin en az beşinin en az iki gün boyunca ve en az 4 olarak puanlanması, en az 2 gün süre ile işlevselliği değerlendiren 3 maddeden birinin en az 4 olarak puanlanmış olması ile AÖDB tanısı konulmuştur. Ölçek Endicott ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (15).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Ölçekte 21 belirtiyi kapsayan ifadeler bulunmakta ve her belirti için 0 ile 3 arasında puanlama kullanılmaktadır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (16).

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Anksiyete belirtilerinin düzeyini ve şiddetini ölçmek için kullanılan bir ölçektir. Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (17).

Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)

Hastaların depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (18).

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ)

Hastaların anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını be-

BULGULAR

AÖDB ve kontrol grubu arasında yaş (sırasıyla 25.6±5.16 ve 25.1±4.82, $Z = 0.18$, $p > 0.05$) ve eğitim düzeyi ($X^2 = 3.24$, $p > 0.05$) yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır.

AÖDB ve kontrol grubunun foliküler ve luteal dönemdeki depresyon ve anksiyete düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Adet Öncesi Disforik Bozukluk (AÖDB) ve Kontrol Grubunun Foliküler ve Luteal Dönem Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Karşılaştırılması

		AÖDB (Ort ± Ss)	Kontrol (Ort ± Ss)	Z*	p
Foliküler	HAM-D	4.10 ± 2.12	1.75 ± 1.33	3.48	< 0.001
	HAM-A	6.25 ± 4.21	3.50 ± 1.82	2.32	0.02
	Beck-D	9.40 ± 4.53	3.75 ± 2.73	3.75	< 0.001
	Beck-A	9.30 ± 6.12	5.25 ± 3.50	2.33	0.02
Luteal	HAM-D	12.50 ± 2.85	2.50 ± 1.96	5.42	< 0.001
	HAM-A	17.70 ± 5.31	3.45 ± 2.28	5.42	< 0.001
	Beck-D	19.40 ± 6.78	4.90 ± 3.56	5.29	< 0.001
	Beck-A	21.85 ± 9.77	4.05 ± 3.03	5.27	< 0.001

*: Mann-Whitney U testi.

Tablo 2: AÖDB ve Kontrol Grubunda Foliküler ve Luteal Dönemde Trombosit Serotonin Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Değişimi.

	Trombosit Serotonin Düzeyleri		İstatistik	Trombosit Serotonin Düzeylerinin Değişimi		İstatistik
	Foliküler (Ort ± Ss)*	Luteal (Ort ± Ss)	Z**	Foliküler (Ort ± Ss)*	Luteal (Ort ± Ss)	Z***
AÖDB (n= 20)	8.54 ± 2.92	6.42 ± 1.62	0.38 ^a	8.54 ± 2.92	6.42 ± 1.62	3.66 ^b
Kontrol (n= 20)	8.08 ± 2.87	6.33 ± 1.93	0.16 ^a	8.08 ± 2.87	6.33 ± 1.93	3.92 ^b

*: nmol/ 109 trombosit, **: Mann-Whitney U testi, a: $p > 0.05$, ***: Wilcoxon işaretli sıralar testi, b: $p < 0.001$.

lirmek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (19).

İstatistiksel Analiz

İki grubun eğitim düzeyleri X^2 testi ile, yaş, eğitim düzeyi, foliküler ve luteal dönemdeki depresyon ve anksiyete düzeyleri ile trombosit serotonin düzeyi ise parametrik koşulların sağlanmamasından dolayı Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İki grubun kendi içinde foliküler ve luteal dönem trombosit serotonin düzeyinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

AÖDB grubunun foliküler ve luteal dönemdeki depresyon ve anksiyete düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun depresyon ve anksiyete düzeylerinden yüksek olduğu saptanmıştır.

AÖDB ve kontrol grubunun foliküler ve luteal dönemdeki trombosit serotonin düzeyi ile her iki grupta trombosit serotonin düzeyinin foliküler ve luteal dönemdeki değişimi Tablo 2’ de verilmiştir.

AÖDB ve kontrol grubunun foliküler ve luteal dönem trombosit serotonin düzeyi arasında farklılık olmadığı, fakat her iki grupta luteal dönemdeki trombosit serotonin düzeyinin foliküler dönemdeki trombosit serotonin düzeyinden düşük olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri

AÖDB hastalarının foliküler dönem depresyon ve anksiyete düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu, luteal dönemde iki grup arasındaki bu farklılığın daha da belirginleştiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra AÖDB grubunun luteal dönem depresyon ve anksiyete düzeylerinin foliküler döneme göre yüksek olduğu, bununla birlikte kontrol grubunda adet döngüsünün her iki döneminde depresyon ve anksiyete düzeylerinin farklılık göstermediği tespit edilmiştir. AÖDB olgularının luteal dönem depresyon düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu bulgusu literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (7,20,21,22). PMS semptomlarının günlük olarak izlendiği bir çalışmada PMS hastalarının luteal dönemdeki çöknüklük düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır (7). Engin-Üstün ve ark.nın 31 PMS hastasında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, MSS'deki serotonerjik aktiviteyi yansıtan trombosit imipramin bağlama kapasitesinin luteal dönemde sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu, BDÖ puanlarının ise sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada trombosit imipramin bağlama kapasitesi ile BDÖ puanları arasında bağıntı olmadığı saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde BDÖ puanları ile trombosit serotonin düzeyi arasında bağıntı olmadığı tespit edilmiştir ($r = 0.27, p > 0.05$). Bu durum AÖDB olgularının depresif semptom düzeylerinin sadece serotonerjik aktiviteye bağlı olmadığını, diğer nörokimyasal mekanizmaların da depresif semptom düzeyi üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada AÖDB hastalarının foliküler dönem BAÖ ve HAÖ puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, luteal dönemde anksiyete düzeylerinin AÖDB grubunda arttığı, kontrol grubunda ise bu tür bir artma olmadığı tespit edilmiştir. AÖS olgularının anksiyete düzeylerinin Durumluk ve Sürekli Anksiyete Ölçeği ile değerlendirildiği bazı çalışmalarda, luteal dönemdeki durumluk anksiyete düzeylerinin foliküler döneme göre yüksek olduğu ve ölçeğin kesme puanını aştığı, kontrol grubunda ise böyle bir değişim bulunmadığı, sürekli anksiyete düzeylerinin ise AÖS grubunda her iki dönemde kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte ölçeğin kesme puanı altında kaldığı tespit edilmiştir (21,22).

Trombosit Serotonin Düzeyi

Çalışmada AÖDB ve kontrol grubunun trombosit serotonin düzeyi arasında her iki dönemde de farklılık bulunmadığı, fakat her iki grubun trombosit serotonin düzeyinin luteal dönemde foliküler döneme göre düşük olduğu tespit edilmiştir. AÖS ve AÖDB olgularında trombosit serotonin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda kontrol grubunun kullanılmadığı ya da örneklemelerin küçük olduğu dikkati çekmektedir. Taylor'un 16 AÖS hastası ile yaptığı, sağlıklı kontrol grubunun yer almadığı çalışmada trombosit serotonin düzeyinin luteal dönemde foliküler dönemden düşük olduğu bulunmuştur (4). Sekiz AÖS hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise AÖS grubunun geç luteal dönem trombosit serotonin düzeyinin kontrol grubundan düşük olduğu tespit edilmiştir (3). Bu hastalarda binişik eksen-I bozukluklarının dışlanmaması ve örneklem küçük olması çalışmanın sınırlılığı olarak göze çarpmaktadır. Çünkü binişik eksen-I bozukluğunun varlığı trombosit serotonin düzeyine etki edebilir. Örneğin depresif bozukluk tanısı alan hastalarda trombosit serotonin düzeyi sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuştur (23,24). Bizim çalışmamızda ise binişik eksen-I bozukluğu bulunmayan AÖDB olguları değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada AÖDB grubunun SCID-I'de geçirilmiş major depresyon tanısı alan alt grubunda ($n = 5$) trombosit serotonin düzeyi foliküler dönem için 7.05 ± 1.76 , luteal dönem için 5.64 ± 1.50 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler AÖDB grubunda SCID-I'de psikiyatrik tanı almamış olguların ortalamasından (foliküler dönem için 9.14 ± 3.30 , luteal dönem için 6.59 ± 1.70) düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Major depresyon olgularında trombosit serotonin düzeyinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu ve antidepresan tedavi ile trombosit serotonin düzeyinin daha da azaldığı (24,25) göz önüne alındığında bu durumun major depresif bozukluk için karakteristik özellik olabileceği, yani depresif epizod geçirmeye yatkınlığı yansıtılabileceği değerlendirilebilir. Bununla birlikte major depresif epizod geçiren AÖDB olgularının pür AÖDB olgularından trombosit serotonin düzeyi yönünden farklılık gösterip göstermediğinin tespit edilmesi amacı ile daha büyük örnekleme gerçekleştirilen çalışmalara gereksinim bulunduğu düşünülmektedir.

Trombosit serotonin düzeyinin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve binişik tanılardan etkilenebileceği, plazma

östrojen düzeyi ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (23,26). Bu çalışmada AÖDB olguları yaş yönünden kontrol grubuna benzer özelliktedir. Olgu ve kontrol grupları sigara kullanmayan bireylerden oluşmuştur. Bununla birlikte çalışmaya katılan bireylerin plazma östrojen düzeyleri tespit edilmemiştir. Yani trombosit serotonin düzeyinin adet dönemleri arasında farklılık göstermesinin plazma östrojen düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Bu durumun çalışmanın bir kısıtlılığı olduğu düşünülmektedir. Adet döngüsünün farklı dönemleri trombosit serotonin düzeyini etkileyebilir, fakat bu etki değişkendir ve tespiti güçtür (23). Bununla uyumlu olarak trombosit serotonin düzeyi ile adet döngüsü arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Menstruel migrenli 7 hasta ile 8 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada trombosit serotonin düzeyinin hasta grubunda foliküler dönemde luteal dönemden yüksek olduğu, kontrol grubunda ise her iki dönemde farklılık göstermediği saptanmıştır (27). Mück-Seler ve ark. ise depresyon ve şizofreni hastaları ile sağlıklı 70 olgunun yer aldığı çalışmada trombosit serotonin düzeyinin adet döngüsü ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (23). Bu çalışmada ise AÖDB ve kontrol grubunun trombosit seroto-

nin düzeyinin foliküler dönemde luteal dönemden yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın bulgularına göre AÖDB etiopatogenezinde etkin olduğu öne sürülen serotonerjik anormalliğin trombosit serotonin düzeyinde olmadığı, yani durumsal bir anormallik sergilemediği, muhtemelen yapısal bir özelliği yansıtan serotonerjik postsinaptik reseptör yanıtları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca SSGİ'leri AÖS ve AÖDB tedavisinde ilk seçenek olmakla birlikte olguların yaklaşık %60'ında yararlı olabilmektedir. Yani AÖDB olgularının yaklaşık %40'ını oluşturan alt grubunda serotonerjik sistem dışındaki nörokimyasal anormalliklerin etkin olduğu belirtilmektedir (10). Bu çalışmadaki örneklem serotonerjik anormalliğin bulunduğu alt grubu yansıtmıyor olabilir.

Sonuç olarak AÖDB olgularının trombosit serotonin düzeyleri yönünden kontrol grubundan farklılık göstermediği, fakat bunun AÖDB etiolojisinde serotonerjik anormallik olduğunu dışlayamayacağı; ayrıca AÖDB'de majör depresif epizod geçiren alt grubun trombosit serotonin düzeyi yönünden farklılık gösterebileceği, bu farklılığın ortaya konulabilmesi için yeterli sayıda olgu içeren çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar:

- Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 25-37.
- Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 533-537.
- Ashby CR, Carr LA, Cook CL. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 225-233.
- Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, Weinman ML. Serotonin Levels and Platelet Uptake During Premenstrual Tension. *Neuropsychobiology*, 1984; 12:16-18.
- Rojansky N, Halbreich U, Zander K, Barkai A, Goldstein S. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31: 146-152.
- Fitzgerald M, Malone KM, Li S, Harrison WM, McBride PA, Endicott J, Cooper T, Mann JJ. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 556-558.
- Rasgon N, McGuire M, Tanavoli S, Fairbanks L, Rapkin A. Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 144-153.
- Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy DL, Rubinow DR. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1220-1228.
- Roca CA, Schmidt PJ, Smith MJ, Danaceau MA, Murphy DL, Rubinow DR. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1876-1881.
- Rapkin AA. review of treatment of premenstrual syndrome & premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 39-53.
- Wihlback AC, Sundstrom Poromaa I, Bixo M, Allard P, Mjörndal T, Spiqset O. Influence of menstrual cycle on platelet serotonin uptake site and serotonin2A receptor binding. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 757-766.
- Spiqset O, Allard P, Mjörndal T. Circannual variations in the binding of (H) lysergic acid diethylamide to serotonin 2A receptors and of (H) paroxetine to serotonin uptake sites in platelets from healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 774-780.
- Andres AH, Rao MA, Ostrowitzki S, Enzian W. Human brain cortex and platelet serotonin2 receptor binding properties and their regulation by endogenous serotonin. *Life Sciences* 1993; 52: 313-321.

14. Mendelson SC. The current status of the platelet 5-HT_{2A} receptor in depression. *Journal of Affective Disorders* 2000; 57: 13-24.
15. Endicott J, Harrison W, Neel J. Daily record of severity of problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 41-49.
16. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin Geçerliliği Üzerine Bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1988; 22: 118-126.
17. Ulusoy M, Erkmen H, Şahin, N. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *J Cog Psychother* 1998; 12: 163-172.
18. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerliliği, Güvenilirliği ve Klinikte Kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4: 251-259.
19. Yazıcı, M. K., Demir, B., Tanrıverdi, N. ve ark., Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1998; 9:114-117.
20. Engin-Üstün Y, Üstün Y, Gürdal H. Serotonergic activity and the Beck depression inventory in the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2005; 50: 327-331.
21. Yücel B. Premenstruel sendromda anksiyete, depresyon, benlik saygısı ve hormon ölçümlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*. 1993. İstanbul.
22. Bayraktar E. Geç luteal faz disforik bozukluğu (PMS) tanılı olgularda sosyodemografik ve kişilik özellikleri ile IV klonidin stimülasyonuna GH yanıtları. *Uzmanlık tezi*. 1990. İzmir.
23. Mück-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Research* 2004; 127: 217-226.
24. Pivac N, Mück-Seler D, Sagud M, Jakovljevic M, Mustapic M, Mihaljevic-Peles A. Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003; 27: 759-765.
25. Figueras G, Perez V, San Martino O, Alvarez E, Artigas A. Pretreatment platelet 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. *Grupo de Transtornos Afectivos. Biol Psychiatry* 1999; 46: 518-524.
26. Guichenev P. Human platelet serotonin content: methodological aspects and physiological variations. *Meth and Find Clin Pharmacol* 1988; 10: 253-258.
27. Fioroni L, Andrea GD, Alecci M, Cananzi A, Facchinetti F. Platelet serotonin pathway in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 427-430.