

24889

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

PREMENSTRUEL GERİLİM SENDROMLU  
OLGULARDA PLAZMA  
BAKIR, ÇİNKO VE MAGNEZYUM DÜZEYLERİ

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Cemal POSACI  
Uzmanlık Tezi

İZMİR-1992

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	1
GİRİŞ VE AMAÇ .....	2
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	11
BULGULAR .....	13
TARTIŞMA .....	19
SONUÇ .....	22
ÖZET .....	23
KAYNAKLAR .....	24

## ÖNSÖZ

Premenstruel Gerilim Sendromu bir kadın doğum uzmanını ilgilendiren önemli konulardan birini teşkil eder. Sendromun önemi kısmen sık karşılaşılmamasından, kısmen de özellikle şiddetli olgularda kişinin sosyal ilişkilerini etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Etiolojinin kesin olarak aydınlatılamaması uygun tedavi yaklaşımının ortaya konulmasını engellemektedir. Biz de bu çalışmada bazı nutrisyonel faktörlerin etiolojik bir rol oynayıp oynamadığını araştırmaya çalıştık.

Bu vesile ile 5 yıla yaklaşan ihtisas sürem boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Oktay ERTEN, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Prof. Dr. Berrin ACAR, Doç. Dr. Namık DEMİR ve halen emekli olan Prof. Dr. Sedat TOLGAY'a sonsuz şükranlarımı sunarım. Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen tez yöneticim Prof. Dr. Oktay ERTEN'e, Ege Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ali ÜREN'e teşekkür etmek isterim.

İhtisas sürem boyunca bana unutulmaz anılar bırakan tüm çalışma arkadaşlarıma başarı dileklerimi sunarım.

Dr. Cemal POSACI

## GİRİŞ VE AMAÇ

Premenstrüel Gerilim Sendromu (PMGS) reproduktif periyotta kadınların en sık karşılaştığı problemlerden biridir. Amerikan kadınında bu sendromun görülme oranı % 30 ile 40 arasındadır (1,2).

PMGS'lu kadınların semptomlu dönemlerindeki iş ve güç kaybı da ekonomide önemli bir tutmaktadır. Ayrıca premenstrüel dönemdeki gerilim dolayısıyla kişinin sosyal aktivitelerden kaçınması da hastalığın toplumsal önemini yansıtır. Bu dönemde, aile içi kavgalar, çocuk dövme ve suç işleme eğilimi de artmaktadır(3,4,5) . Bunun yanısıra premenstrüel dönemde artmış psikiatrik yardım isteği, kazalar ve intihar girişimlerinin sık görülmesi, hastalığın hukuki önemini teşkil eder(6,7) .

PMGS ilk olarak 1931'de Frank (8) tarafından tanımlandıktan bu yana etiolojisinde birçok faktör ileri sürülmüştür, ancak bu konuda ortak kabul gören bir teori yoktur. Luteal fazda estrojen düzeylerinde artış, progesteron eksikliği ve aldosteron düzeylerinde artış gibi bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır (9,10). Sendromun muhtemel etiolojik faktörlerinden biri de beslenme faktörüdür. PMGS'lu hastaların siklusun luteal fazında folliküler faza göre daha çok gıda aldığı bilinen bir gerçektir. Abraham(11) kontrol grubuna göre PMGS'lu olgularda luteal dönemde daha fazla şeker, tuz ve kakaolu gıdalar tükettiğini bildirmiştir. Ayrıca yine aynı dönemde B vitamini çinko (Zn) ve magnezyum (Mg) tüketiminde bir azalma olduğunu belirtmiştir ve bu olgularda eritrosit magnezyumunda bir azalma olduğunu da göstermiştir.

Bu çalışmada reproduktif periyotta kadının önemli bir problemini oluşturan PMGS da plazma bakır (Cu), Zn ve Mg eksikliğinin etiolojik önemi olup olmadığını araştırmak istedik ve bu amaçla PMGS lu olgulardan aldığımız örneklerde ilgili eser element düzeylerini tayin ettik ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırdık.

## GENEL BİLGİLER

Reit (12) PMGS'yi menstrüel fazın luteal bölümünde siklik olarak oluşan bireyin normal günlük aktivitesini etkileyen ve/veya diğer bireylerle ilişkisini bozan fizik, psikolojik ve/veya davranış değişiklikleri olarak tanımlamıştır. Reit'e göre burada doğru tanı için üç kriter söz konusudur:

1. İlk olarak semptomlar menstruasyon ile ilişkili olmalıdır, yani luteal fazda görülen semptomlar folliküler fazda ortadan kalkmalıdır.
  2. PMGS repetitif bir fenomendir. Semptomlar her ay şiddeti değişik olsa da yinelenmelidir.
  3. Semptomlar günlük hayatı etkileyecek kadar şiddetli olmalıdır.
- Bu üç şart yerine getirilemiyorsa tanıdan kuşulanılmalıdır.

### Semptomlar

PMGS semptomları oldukça çeşitlidir. Bu konuda psikolojik, fizik ve davranış semptomları olmak üzere 100'ü aşkın semptom vardır. Psikolojik semptomlar genellikle anksiyete ve/veya depresyon şeklindedirler. Anksiyete semptomları sıklıkla gerginlik, karakter değişiklikleri, irritabilite, uykusuzluk gibi yakınmalardır. Depresyon semptomları ise ağlama, yalnızlık hissi, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, konfüzyon, sakarlık şeklinde sıralanabilir. Sık görülen fiziksel yakınmalar ise gerilim baş ağrıları, göğüslerde dolgunluk, karın şişliği, periferik ödemler, karın ağrıları, kilo alımı, ateş basması, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı gibi semptomlardır. Davranış değişiklikleri artmış iştah, özellikle tatlı ve tuzlu yiyeceklere artmış istek, evde kalma arzusu sosyal aktivitelerden kaçınma, artmış alkol tüketimi ve libido değişimleridir (11,12).

PMGS semptomları çeşitli alt gruplarda toplanabilir. Moos (13) bu konuda 47 semptomu 8 sub grupta (Ağrı, konsantrasyon, davranış değişiklikleri, otonomik reaksiyonlar, su retansiyonu, negatif affekt, duygulanım, kontrol) toplamıştır. Buna karşı Abraham (11) ise bu subgrupları modifiye etmiş ve 4 ayrı grupta toplamıştır.

**PMST-A**

Sinirlilik  
Karakter değişiklikleri  
İrritabilite  
Anksiete

**PMTS-C**

Baş ağrısı  
Aşırı tatlı yiyecek arzusu  
Artmış iştah  
Kalp çarpıntısı  
Bitkinlik  
Baş dönmesi

**PMTS-H**

Kilo alma  
Ekstremitelerde şişlik  
Göğüslerde dolgunluk  
Karın şişliği

**PMTS-D**

Depresyon  
Unutkanlık  
Ağlama arzusu  
Konfüzyon  
Uykusuzluk

**Tablo 1:** Abraham modifiye Moos Menstruel Distress Sorgulama semptomları

**Tanı**

PMGS tanısında değişik yazarlarca farklı metodlar ileri sürülmüştür. İrritabilite, anksiete ve depresyon gibi affektif semptomlar PMGS' a spesifik olmayıp birçok psikiyatrik hastalığın bulgusu olabilirler.

Gerçekten PMGS nedeniyle refere edilen olguların % 50'sinde yaygın psikiyatrik hastalık saptanmıştır. Bu nedenle PMGS'nun premenstrüel fazda kötüleşen psikiyatrik hastalıktan ayrımı çok önemlidir (14). Bu ayrımın yapılmasında folliküler fazda en az bir hafta devam eden semptomsuz devrenin olması PMGS lehine önemli bir bulgudur. Tanıda günlük bulguları belirten bir çok semptom listesi bildirilmiştir. Günlük semptomların kaydedilmesinin yanısıra bazal vücut ısısı ve günlük ağırlık takipleri de önemlidir.

PMGS tanısında sık kullanılan sorgulama yöntemlerinin başında Moos menstrüel distres sorgulaması gelmektedir (13). Burada 8 ayrı grupta 47 semptom mevcuttur ve

her semptomu birden altıya dek şiddetine göre puanlama verilmektedir. Folliküler fazda yetmişin altında ve luteal fazda doksanın üzerinde olan skorlarda PMGS'den kuşkulabilir.

Daha sonra bu sorgulama yöntemi Abraham tarafından modifiye edilmiş ve semptom sayısı 19'a indirilmiştir, ayrıca burada semptomlar dört ayrı subgrup içinde incelenmiştir (Tablo1). Bu subgrupların tek başına görülme sıklığı oldukça nadir olup sıklıkla değişik kombinasyonlar şeklinde ortaya çıkar. Buradaki 19 semptom semptom şiddetine göre sıfırdan üçe kadar skorlandırılır:

- 0) Yakınma yok
- 1) Hafif (Aktiviteyi etkilemeyecek semptomlar)
- 2) Orta (Aile içi, sosyal ve iş ilişkilerini etkileyecek biçimde olan fakat günlük yaşamını devam ettirmesini engellemeyen semptomlar)
- 3) Şiddetli performans kaybı ile giden derin semptomlar

Bu skora sistemi ile semptom şiddetine göre PMGS subgrupları hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç grupta incelenebilir (Tablo 2).

PMGS tanısı koymak için;

- 1) En az bir subgrup geç luteal fazda orta veya şiddetli olacak ve midfolliküler fazda hafif hale dönüşecek veya tamamen ortadan kalkacak.
- 2) İlaveten luteal faz skoru;  
PMGS-A ve PMGS-H de 4 puan  
PMGS-C de 6 puan  
PMGS-D de 5 puan düşük olacak.  
Biz de kendi çalışmamızda bu skora sistemini kullanmaya karar verdik.

	Hafif	Orta	Şiddetli
PMGS-A	<5	5-8	9-12
PMGS-H	<5	5-8	9-12
PMGS-C	<7	7-12	13-18
PMGS-D	<6	6-10	11-15

**Tablo 2.** PMGS' un subgruplarının semptom şiddetine göre sınıflandırılması.

Not: Rakamlar luteal fazdaki total skoru göstermektedir.

Steiner (15) PMGS tanısında 36 evet-hayır sorusunu içeren bir sorgulama sistemi geliştirdi ve folliküler fazda 6'nın altında ve luteal fazda 18'in üzerinde evet cevabı içeren olgularda PMGS'nun kuvvetli muhtemel olduğunu ileri sürdü.

## **Etioloji**

PMGS etiolojisi tam olarak bilinmemekte ve bu konuda birçok teoriler ileri sürülmektedir. Dalton (9) PMGS'da luteal fazda östrojen ve progesteron arasındaki bir dengesizliğin etiolojik rolünden söz etmiş ve birçok hastada progesteron verilmesiyle semptomlarda düzelme olduğunu bildirmiştir. Bu konudaki ilk çalışmalarda luteal fazda progesteron eksikliği etiolojik faktör olarak suçlanmışsa da daha sonraki kontrollü yapılan çalışmalarda progesteron verilmesinin plasebo grubuna bir üstünlük göstermediği kanıtlanmıştır (16, 17, 18). Yine son zamanlarda Rubinow (19) bir çalışmasında PMGS'lu olgularda ve kontrol grubunda plazma follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), dihidrotestosteron, prolaktin (PRL) ve kortizol düzeylerine bakmış, istatistiksel anlamlı bir fark bulamamıştır.



Santral sinir sistemi (SSS) deki birçok opioid benzeri maddeler etiolojide suçlanan bir diğer faktördür. Bu maddeler sex steroid düzeylerinden etkilenirler (20).  $\beta$  Endorfin düzeyi menstrüel siklusun luteal fazında artar; kan düzeylerindeki artış santral endorfinlerdeki artışın bir göstergesidir. Bu endorfin düzeylerindeki değişiklikler mizacı etkiler.

Chuang ve arkadaşları (21) PMGS'lu olguların kontrol grubuna göre daha az  $\beta$  endorfin düzeyine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular diğer araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (22, 23).

Östrojenler endorfin düzeylerini artırır. PMGS'lu olgularda görülen ateş basmaları luteal dönemde relatif bir östrojen eksikliğini düşündürebilir ve bu östrojen düzeyi azalmasına bağlı olarak  $\beta$  endorfin azalmasının etiolojide rol oynayabileceğini akla getirebilir.

SSS'de  $\beta$  endorfin yapımını modüle eden faktörlerden biri de prostaglandinlerdir (PG). PMGS'lu olgularda anormal PG prekürsörlerinin gösterildiği birçok klinik çalışma mevcuttur. Brush ve arkadaşları (24) bu olgularda Cis-linoleic asitte artma ve gama linoleic asitte azalma bildirdiler ki bu defektif durum PGE'de bir azalmaya yol açar. Jakubowicz ve arkadaşları (25) PMGS'lu olgularda PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> de kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu belirttiler. PG'ler arası denge birçok sistemler için önemlidir. PMGS'lu olgularda bu dengenin bozulduğu ileri sürülmektedir. Mefenemic asit gibi bir PG inhibitörü semptomları düzeltebilir (25,26,27) PG'lerin endorfinler üzerine etkisi düşünüldüğünde PMGS etiolojisinde her ikisinin ortak rolü beraberce ele alınabilir.

PMGS ile tiroid patolojisi ilişkisi de araştırılan diğer bir konudur. PMGS de tiroid bezinin tiroid releasing hormon'a (TRH) anormal cevap verdiğini bildiren yazarlar vardır (28,29). Brayshaw (30) 54 PMGS'lu olgunun 51'inde tiroid fonksiyon bozukluğu bildirmiştir. Bununla birlikte tiroid ve PMGS ilişkisini bir neden sonuç ilişkisi olarak yorumlamak için elde yeterli kanıt yoktur.

## Nutrisyonel Faktörler

Abraham (11) her PMGS subgrubu için değişik bir etiolojik yaklaşım ortaya koymuştur.

PMGS-A'da etiolojik neden olarak artmış serum östrojen ve azalmış progesteron düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (31,32). Bu konuda artmış östrojen düzeylerinin bazı nutrisyonel faktörlerden ileri geldiği öne sürülmüştür. Biskind (33) bu artmış östrojen düzeylerinin B vitamini eksikliğine bağlı karaciğer fonksiyonlarında bir yavaşlamadan dolayı ortaya çıktığını öne sürmüştü ve B vitamini ile tedavide elde etmiş olduğu sonucu bu şekilde açıklamıştır. Daha sonra yapılan bir araştırmada PMGS-A'lı hastalarda B<sub>6</sub> verilmesini takiben midluteal fazda kan progesteron ve 17 β estradiol düzeyleri ölçülmüş ve serum PG düzeyinde artma ve östrojen düzeyinde azalma gösterilmiştir (34). Östrojenlerin mizacı nasıl etkilediği kesin olarak bilinmemektedir, muhtemelen bu etki monoaminooksidaz (MAO) yoluyla olmaktadır. Bu enzimler norepinefrin, epinefrin, seratonin ve dopamin gibi biojenik aminlerin oksidasyonunda önemlidir ve bu biojenik aminlerin mizacı etkilediği düşünülmektedir (35).

Burada bir diğer nutrisyonel faktör Mg eksikliğidir. Mg eksikliği seratonin ve norepinefrin düzeyini etkilemeden SSS'de dopamin üzerine spesifik bir depresyon yapar (36). Böylelikle Mg eksikliği PMGS-A'da predispozan bir faktör olabilir. Abraham (37) PMGS'lu olgularda intrasellüler Mg'un kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğunu belirledi. Bu olgularda Mg eksikliğine neden olabilecek bir diyet araştırması yapıldığında çok az miktarda şekerli ve sütü gıdalar tükettikleri ortaya çıkmıştır. Süt ürünü gıdalar ve kalsiyum Mg absorpsiyonunu bozarken şekerli gıdalarda Mg'un üriner atılımını artırır ve sonuçta bu durum kronik Mg eksikliğine yol açabilir (38). Bu arada son zamanlarda yüksek doz B vitamininin eritrosit Mg'nu arttırdığını gösteren yayınlar vardır. Experimental Mg eksikliği, anoreksia, bulantı kusma apati kişilik değişiklikleri, adale spazmları, tremor, pozitif Chowstek ile Trousseau belirtilerine yol açar (39). Böylelikle PMGS semptomlarının bir kısmını Mg eksikliğine bağlamak akılcı olabilir. Gerçekten yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini ve elementer Mg içeren nutrisyonel supplement kullanımı ile PMGS semptomlarındaki klinik düzelme etiolojide Mg eksikliğinin rolünü desteklemektedir (40).

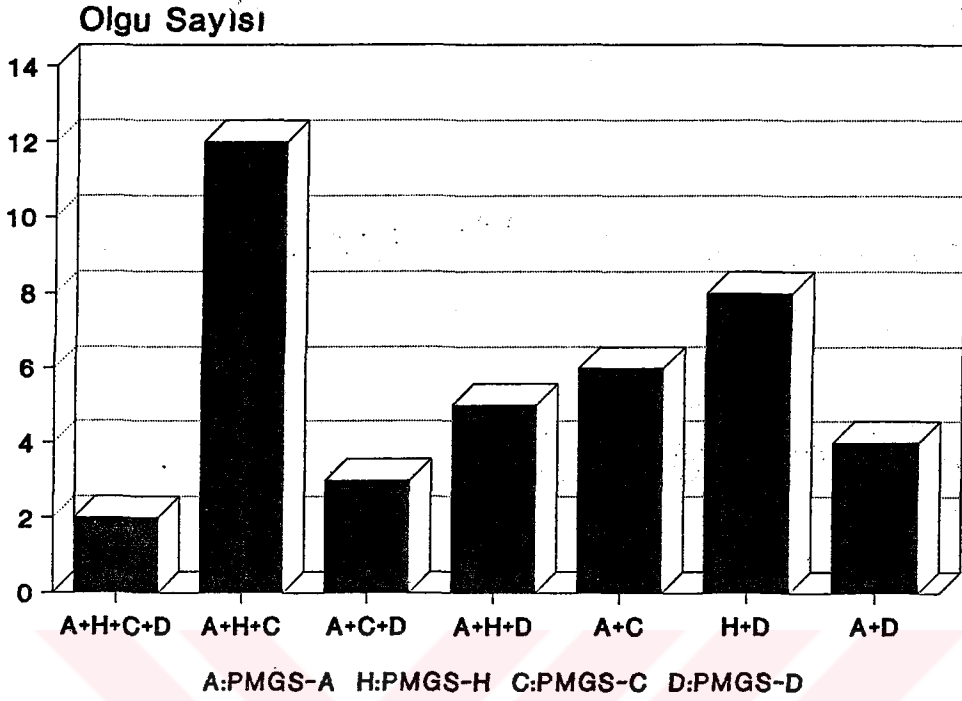
Vit B<sub>6</sub> ile Mg ilişkisi konusunda değişik görüşler vardır. Vit B<sub>6</sub> verilmesi eritrosit Mg'nu arttırmaktadır (40,41). Ayrıca bu vitamin gama linolenik asidden dihomogama

linolenik asid yoluyla PG sentezinde önemlidir. Bu şekilde B<sub>6</sub> vitamini eksikliğinde PGE1 sentezinin azalması PMGS etiolojisinde rol oynar (42). Ayrıca Vit B<sub>6</sub>'nın aktif hali olan fostorile şekline dönüşmesi için Mg bir kofaktördür.

PMGS etiolojisinde Cu ve Zn'nin rolü konusunda çok az yayın vardır (40, 41). Her ikisinin de absorpsiyon bölgesi ince bağırsak mukozasının proksimal kısmıdır ve bu absorpsiyonda Cu ve Zn arasında kompetisyon söz konusudur.

Dokulardaki birçok MAO aktivitesi için pridoksal fosfat yanında Cu da kofaktör olarak gereklidir (43). Böylelikle Cu metabolizmasındaki değişiklikler affektif semptomlara yol açabilir. Zn SSS'de endojen opioid-reseptör bağlamasında kritik bir role sahiptir (44). Böylelikle Zn eksikliğinde bu ilişki bozulacağından affektif semptomlar oluşabilir. Ayrıca Zn progesteron ve PRL regülasyonlarında rol oynayabilir (45, 46). Zn eksikliğinde progesteron düzeyindeki azalma norepinefrinde relatif artma ve dopaminde relatif azalmaya rol açabilir.

Abraham sıvı retansiyonu ile giden PMGS-H'de esas patolojik olayın hiperaldosteronizme bağlı su ve tuz retansiyonu olduğunu ileri sürmüştür. Normal şartlarda dopamin adrenal ve renal seviyede su ve tuz retansiyonunu önler, adrenal seviyede aldosteronu supresse eder (47). Bu supresyon Zona glomerulozadaki 18 hidrosilaz aktivitesinin etkilenmesi ile olur (48). Dopaminergic aktivite artmış sodyum alınımı ile artarken azalmış sodyum alınımı ile azalır (49). PMGS-H'de renal seviyede ve relatif dopamin eksikliği söz konusudur (50). Artmış iştah, karbonhidrat intoleransı, baş ağrısı ve yorgunluk semptomları ile giden PMGS-C'de etiolojik bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Burada da yine Mg eksikliği başta gelmektedir(42). Stebbing ve arkadaşları (51) reaktif hipoglisemisi olan 14 olguda eritrosit Mg'nun düşük olduğunu gösterdiler. 340 mg/gün dozunda 6 hafta süreyle MgSO<sub>4</sub> formunda Mg verilmesini takiben 14 olgunun 7'inde artmış Mg ekskresyonu ile beraber iyi klinik cevap gösterdiler. Ayrıca bu grupta glikoz tolerans testi bozukluğu da ortadan kalktı. Cevap vermeyen grupta ise muhtemelen Mg dozunun artırılması gerektiğini vurguladılar. Burada Mg tedavisine bağlı görülen olumlu klinik cevabın muhtemelen PGE1 sentezinin düzelmesi nedeniyle olduğunu ileri sürdüler.



**Grafik 1.** PMGS'lu olgularda subgrupların beraberce görülme oranları

Mg pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını da modüle eder (52). Artmış Mg/Ca oranı insülin salınımını azaltır. Bu da sonuçta Mg eksikliğinde insülin cevabının artması sonucunu doğuracaktır.

Son olarak PMGS-D sub grubunda emosyonel semptomlar ön plandadır. Bu grupta SSS de nor-epinefrin miktarında bir azalma söz konusu olabilir (53). Bu sub grupta Mg eksikliğinin etiolojik rolü ile ilgili olarak iki hipotez ileri sürülmüştür:

- 1- Strese olan duyarlılığı artırır. ACTH ve adrenal androjenler artar, böylelikle ovarian aromatisasyon bloke edilir ve sonuçta ovarian östrojenler azalır, P/E2 oranı artar.

- 2- Normalde Mg intestinal kurşun (Pb) absorpsiyonunu bloke ettiğinden Mg eksikliğinde Pb absorpsiyonu artar. Kronik Pb zehirlenmesi olur. Pb östradiol ile reseptöre bağlama konusunda yarışmaya girer, östrojenik etki luteal fazda azalınca P/E2 oranı artar (54, 55, 56).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalına Nisan 1991 - Haziran 1992 tarihleri arasında başvurmuş ve PMGS tanısı almış 40 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Alınan sonuçlar 20 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

PMGS'lu olgular aşağıdaki kriterlere göre seçildi:

- 1- 18 - 45 yaş arası
- 2- Psikiyatrik hastalık ya da psikotrop ilaç alımı olmayan
- 3- Rutin biyokimyasal incelemesinde karaciğer ve böbrek patolojisi ekarte edilmiş
- 4- Menstruasyon düzenini bozabilecek rekürrent herpes genitalis, şiddetli dismenore ya da menoraji gibi jinekolojik patolojisi olmayan
- 5- Menstruel siklus uzunluğu 23-35 gün arasında
- 6- Oral kontraseptif kullanmayan ve emzirmeyen
- 7- En az 2 ay önceden sonucu etkileyebilecek gıda diyeti uygulamayan 40 PMGS'lu olgu seçildi.

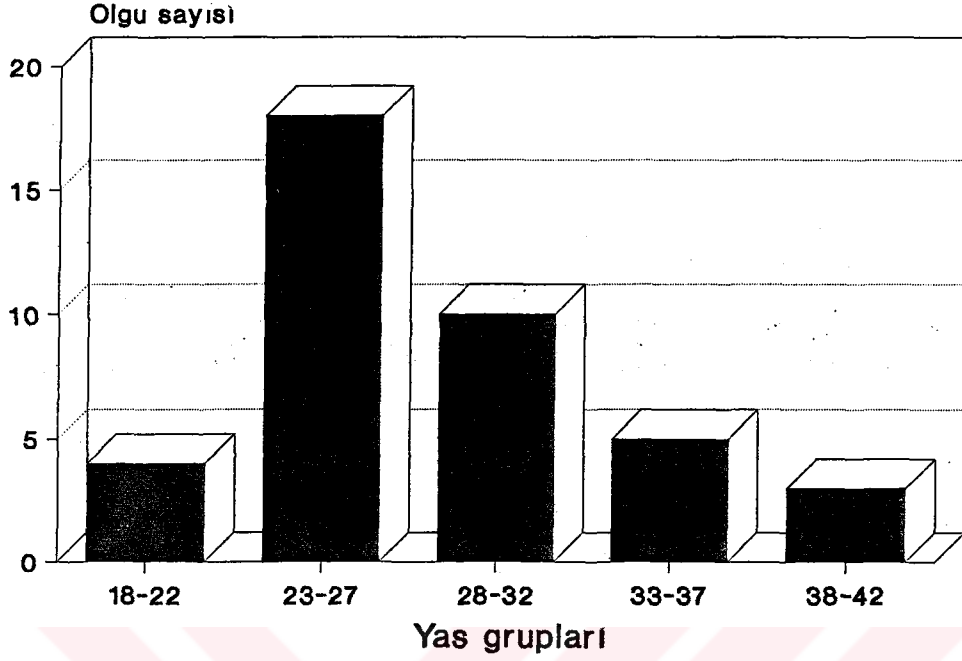
Olguların PMGS tanısı aldığı Abraham modifiye Moos menstrual distress sorgulama sınıflamasındaki kriterlere göre kanıtlandı (11) ve bu sınıflamaya göre olgularda değişik subgrupların kombinasyonu dikkat çekiyordu(Grafik 1). Kontrol grubu ise aynı kriterlere göre PMGS tanısı almayan kişilerden oluşuyordu. Tüm PMGS'lu olgulara endokrin konsültasyonu yapıldı ve endokrin hastalık ekarte edildi. Ayrıca rutin biokimyasal inceleme ve glikoz tolerans test yapıldı. Kan örnekleri hem hasta hem de kontrol grubunda her olgu için iki kez alındı. İlk örnek mid folliküler fazda

(yaklaşık 6 gün civarında) 2. örnek ise yakınmaların maximum olduğu (yaklaşık beklenen mens gününden 5 gün önce) periyotta alındı. Diurnal varyasyonu minimize etmek için kan örnekleri tüm bireylerden sabah saat 9-10 arasında aç karnına 19 no.lu kan iğnesi ile alındı; heparin 4 plastik tüp içine konuldu, santrifüj sonrası ayrılan plazmalar -20 °C'de saklandı. Kullanılan tüpler eser element kontaminasyonunu önlemek açısından plastikten imal edilmişlerdi ve daha önceden distile su ile temizlenip sterilizasyonları yapılmıştı. Plazma örneklerinde Cu, Zn ve Mg düzeyleri araştırıldı, ayrıca kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm olguların premenstruel dönemde alınan kan örneklerinde progesteron düzeyi çalışılarak tüm olguların ovulatuvar olduğu kanıtlandı.

Alınan plazma örneklerinden 2 ml alındı ve 2 ml hidroklorik asit çözeltisi ile karıştırıldı bir gece bekletildi. Sonra 2 ml lantanum clorür çözeltisi ilave edildi, siyah bant filtre kağıdından (Schleicher Schull) filtre edildi, elde edilen örneklerden Cu tayini yapıldı. Sonra örnekler 2 kez daha seyreltilerek Zn ve takiben de 20 kez daha seyreltilerek Mg tayinleri gerçekleştirildi.

Cu, Zn ve Mg tayinleri Ege Üniversitesi Gıda Mühendisliği Analitik Kimya Bilim Dalında, standart çözeltiler hazırlandıktan sonra atomik absorpsiyon yöntemi ile yapıldı (Pye Unicomp SPG) ayrıca döteryum düzeltmesi uygulandı (57).

PMGS ve kontrol grubu arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında iki örnek t testi, folliküler faz ile premenstruel faz değerlerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi, plazma Cu, Zn ve Mg değerlerinin arasındaki ilişkinin araştırılmasında korelasyon regresyon analizleri uygulandı.



**Grafik 2.**PMGS'lu olguların yaş gruplarına dağılımı

## BULGULAR

PMGS'lu olguların ve kontrol grubunun bazı özellikleri açısından karşılaştırılması tablo 3'te; yaş gruplarına göre dağılımı da Grafik 2. de görülmektedir. PMGS ve kontrol grubunun ortalama Cu, Zn ve Mg değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 4) PMGS'lu grupta plazma Cu düzeyinde hafif bir artma, plazma Zn düzeyinde hafif bir azalma olmakla birlikte bu değişikliklerin istatistiksel anlamı olmadığı görülmektedir (Tablo 5).



	PMGS grup	Kontrol grup	p değeri
Yaş	25.07±5.82	26.10±6.85	>0.05
Parite	2.1±0.6	1.9±0.4	>0.05
Gravidite	2.5±1.6	1.5±1.4	<0.05
Menarş yaşı	12.9±1.4	12.7±1.2	>0.05
Ort.mens. siklus sür. (gün)	27.8±6.85	26.9±7.05	>0.05
Semptomların devam süresi (gün)	8.5±4.1	-	-
Semptomların kaç yıldır var olduğu	8.3±3.50	-	-

**Tablo 3.** PMGS'lu olguların ve kontrol grubunun bazı özelliklerinin karşılaştırılması.

Ancak Zn/Cu oranında ve plazma Mg düzeylerinde PMGS'lu grupta anlamlı bir düşüklük dikkat çekmektedir (Tablo-5). Buna karşın her iki grup folliküler ve luteal faz değerleri olarak ikiye ayrılmış şekilde incelendiğinde plazma Cu düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, plazma Zn düzeyinin PMGS'lu grupta kontrol grubuna göre luteal fazda anlamlı bir düşüklük gösterdiği ortaya çıkmaktadır (Grafik-3). Zn/Cu oranı da yine benzer şekilde luteal dönemde anlamlı düzeyde azalmaktadır.



	PMGS grup			Kontrol grup		
	Foll faz	Luteal faz	Ort.	Foll. faz	Luteal faz	Ort.
Cu µg/dl	79.9 ± 5.85	80.3 ± 6.65	80.2 ± 6.00	78.0 ± 5.65	76.0 ± 4.00	77.0 ± 4.50
Zn µg/dl	120.2 ± 9.70	105.1 ± 7.50	112.6 ± 8.35	118.8 ± 10.85	116 ± 5.60	117.4 ± 9.50
Mg mmol/l	0.75 ± 0.20	0.65 ± 0.07	0.70 ± 0.18	0.90 ± 0.15	0.85 ± 0.13	0.87 ± 0.10
Zn/Cu oranı	1.50 ± 0.07	1.31 ± 0.11	1.40 ± 0.10	1.51 ± 0.06	1.52 ± 0.05	1.515 ± 0.05

**Tablo 4.** PMGS lu ve kontrol grup olgularının plazma Cu,Zn ve Mg değerlerinin karşılaştırılması.

	Foll. faz	Luteal faz	Ort.
CuPMGS-kontrol	p>0.05	p>0.05	p>0.05
ZnPMGS-kontrol	p>0.05	p<0.05 (PMGS de<)	p>0.05
MgPMGS-kontrol	p<0.05 (PMGS de<)	p<0.05 (PMGS de<)	p<0.05 (PMGS de<)
Zn/Cu PMGS-kontrol	p>0.05	p<0.05 (PMTS de<)	p<0.05 (PMTS de<)

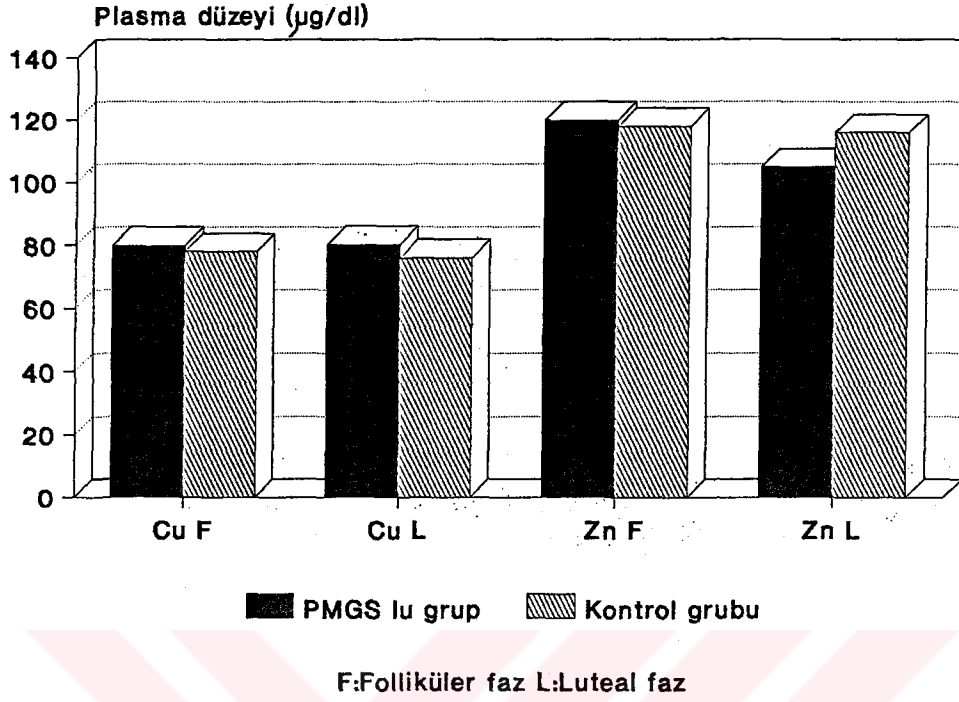
**Tablo 5.** PMGS grubu ve kontrol grubunun folliküler ve luteal faz değerleri açısından karşılaştırılması.

PMGS'lu olgularda plazma Mg deęerlerindeki dūşūklük ise hem follikūler, hem luteal fazdaki anlamlı azalmadan kaynaklanmaktadır (Tablo 4-5, Grafik-4).

	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam
PMGS - A	-	18	14	32
PMGS - H	-	10	17	27
PMGS - C	-	14	9	23
PMGS - D	-	16	6	22
Toplam	-	58	46	104

**Tablo 6.** PMGS lu olgularımızın subgruplara göre dağılımı. (Olgularda değişik subgrupların kombinasyonu olduğundan toplam rakam olgu sayısından fazladır.)

PMGS'lu olgularda subgruplara dağılım Tablo 6. da görülmektedir. Burada dominant subgrupun % 80'lik bir oran ile PMGS-A olduğu görülmektedir. Bunu % 67,5'lik bir oran ile PMGS-H izlemektedir. PMGS-C ve PMGS-D'nin oranları ise sırası ile % 57,5 ve % 55 dir. Olgulardaki semptomların % 55,7 si orta şiddette kalanı en şiddetli semptomlardır. Olgularda subgrupların beraberce görülme oranları Grafik 1 de görülmektedir. 12 olguda PMGS-A, PMGS-H ve PMGS-C nin birlikte olduğu dikkat çekmektedir.

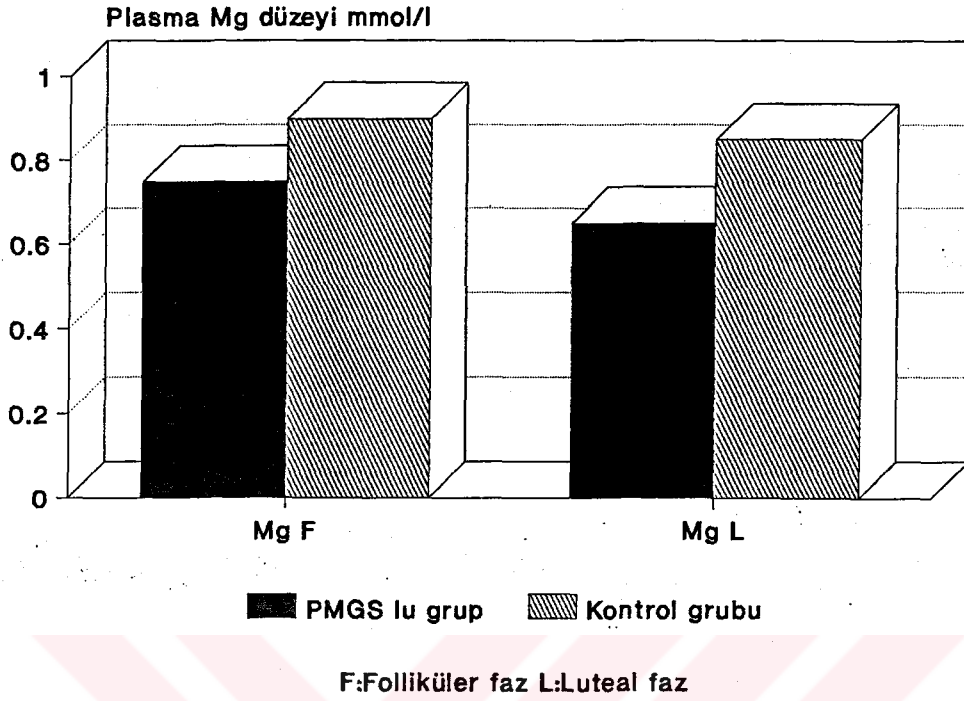


**Grafik 3.** PMGS'lu olguların ve kontrol grubunun ortalama plazma Cu ve Zn düzeyleri

	PMGS	Kontrol
CuF-L	$p > 0.05$	$p > 0.05$
ZnF-L	$p < 0.05$ (Luteal dönemde <)	$p > 0.05$
MgF-L	$p < 0.05$ (Luteal dönemde <)	$p > 0.05$
Zn/CuF-L	$p < 0.05$ (Luteal dönemde <)	$p > 0.05$

F: Folliküler faz L: Luteal faz

**Tablo 7:** PMGS'lu grupta ve kontrol grubunda folliküler ve luteal faz değerleri arasındaki farkın istatistiksel karşılaştırılması.



**Grafik 4.** PMGS'lu olguların ve kontrol grubunun ortalama plazma Mg düzeyleri

PMGS

Kontrol

Cu	-	r=-0.35 p<0.05	r=-0.20 p>0.05	-	r=-0.32 p<0.05	r=-0.18 p>0.05
	Cu	Zn	Mg	Cu	Zn	Mg
Zn	-	-	r=0.18 p>0.05	-	-	r=0.15 p>0.05

**Tablo 8.** Ortalama plazma Cu, Zn ve Mg değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması.

PMGS'lu grupta ve kontrol grubunda folliküler ve luteal faz değerleri arasındaki farkın istatistiksel karşılaştırılması Tablo-7'de görülmektedir. Burada belirtildiği üzere PMGS'lu grupta luteal dönemde folliküler döneme göre plazma Mg, Zn düzeylerinde ve Zn/Cu oranında anlamlı bir düşüklük dikkati çekmektedir.

Olguların eser element düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ortalama plazma Cu ve Zn düzeyleri arasında hem PMGS'lu grupta hemde kontrol grupta negatif bir ilişkinin varlığı görülmektedir. Buna karşın plazma Mg düzeyleri ile diğer 2 eser element düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 8).

PMGS'lu olgularımız Abraham'ın belirttiği üzere semptom şiddetine göre sınıflandırıldığında (Tablo 6); subgruplarda orta ve şiddetli olgular arasında ortalama Cu, Zn ve Mg düzeylerinde, Zn/Cu oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır.

## TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda PMGS ile kontrol grup arasında yaptığımız incelemede ortalama plazma Cu ve Zn düzeyleri arasında bir fark bulamamamıza karşın plazma Mg ve Zn/Cu oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk. Burada PMGS grubunda ortalama plazma Mg ve Zn/Cu oranının düşük olduğu dikkat çekmekteydi. Ortalama plazma Zn düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olmasına karşın Zn/Cu oranları arasındaki farkın anlamlı olması PMGS grubunda luteal fazda folliküler faza göre belirgin plazma Zn düşüklüğünden kaynaklanıyordu. Ortalama plazma Mg düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olmasına ilaveten PMGS grubunda luteal fazla folliküler faza göre Mg eksikliğinin derinleştiği dikkati çekiyordu (Tablo-7). Kontrol grubunda ise luteal dönemde bir miktar plazma Mg düzeyi azalmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mg ve Zn'nun menstruel siklus boyunca değişimlerini araştıran Deuster ve arkadaşları (58) her iki eser elementin plazma düzeyinin siklik fluktuasyonlar gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Burada plazma Zn düzeyinin luteal dönemde folliküler döneme göre azalması bizim PMGS'lu olgularımızdaki elde ettiğimiz luteal Zn düşüklüğüne benzer bir bulgudur. Ancak bizim kontrol olgularımızda bu düşüklüğün saptanamaması da Deuster'in

bulgularına zıtlık teşkil etmektedir. Yine aynı araştırmacının plazma Mg düzeylerinin luteal dönemde folliküler döneme göre bir miktar azalmakla beraber benzer değerler göstermesi kontrol gruptaki bulgularımıza benzerlik gösteriyordu; ancak bu azalmanın belirgin olduğu PMGS'lu olgularımıza zıtlık teşkil etmekteydi. Bu bulgulardan da anlaşılacağı üzere PMGS'lu olgularımızda görülen luteal düşük plazma Zn ve Mg düzeyleri kontrol olgularımızda görülmemektedir. Bu da luteal dönemde görülen muhtemel bir absorpsiyon bozukluğu akla getirmektedir.

Sherwood ve arkadaşlarının (59) PMGS'lu 105 olguda plazma Mg değerlerini kontrol grubuna göre düşük bulmamaları bizim bulgularımızla çelişmektedir. Ancak aynı araştırmanın eritrosit Mg'nu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulduğu izlenmektedir (62). Sherwood ve arkadaşlarının bu çalışmasında kan örneklerinin sadece mid-luteal dönemde alınması plazma Mg düzeyinin gösterilmesi arasında yeterli zaman aralığını kapsamayabilir. Aynı zamanda olguların folliküler dönemde de kan örneklerinin alınmaması menstruel siklusun bu iki fazı arasında kıyaslama yapma imkanını kaldırmaktadır.

Bu konuda daha önce Abraham ve Lubran'ın (37) yaptığı bir çalışmada ise hem plazma hem de eritrosit Mg'nin PMGS'lu olgularda belirgin düşüklük gösterdiği belirtilmiştir. Mira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (60) 38 PMGS'lu ve 23 normal olguda 3 siklus boyunca alınan kan örneklerinde plazma Mg, Zn, retinol, tokoferol, Vit B6 ve tiamine bağlı bazı eritrosit enzim aktivitelerinin her iki grupta farklılık göstermemesi yine bizim bulgularımıza zıtlık teşkil etmektedir.

PMGS'un subgruplara göre dağılımı incelendiğinde değişik kombinasyonlar olduğu görülmektedir (Grafik-1). Burada görüldüğü üzere dominant subgrup % 80'lik bir oranla PMGS-A'dır. Bu oran Abraham'ın (11) belirttiği orana yakın olmakla birlikte bizim serimizde PMGS-C ve D'nin oldukça yüksek oranda görüldüğü de dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda değişik subgrupların kombinasyonu olduğu için subgruplar arası karşılaştırmalı sonuçlar elde edemedik. Ancak dominant subgrupun PMGS-A olması PMGS-D'nin de normal popülasyonda görülen orandan daha yüksek olması plazma Mg düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olmasında bir neden olabilir. Çünkü Mg eksikliğinin özellikle davranış ve mizaç değişiklikleri ile giden subgruplarda olduğu belirtilmektedir (11).

Yine son zamanlarda PMGS'lu olgularda monosit Mg'nin kontrol gruplarına

göre belirgin bir düşüklük gösterdiği ve bu düşüklüğün özellikle davranış semptomları dominant olan grupta belirgin olduğu belirtilmektedir (61).

Mg eksikliğinde hiperinsulinemi ve karbonhidrat intoleransı olduğunu ileri süren (51) yayınlar varsa da bizim PMGS olgularında yaptığımız oral glikoz tolerans testi sonuçları bu bulguyu desteklememiştir.

PMGS etiolojisinde Zn'nun rolü ile ilgili olarak çok fazla yayın yoktur. Zn'nun SSS'de endojen opioid reseptor bağlanmasında (44), progesteron (45) ve PRL (46) regulasyonlarında rol oynadığını ve ayrıca PGE1 sentezini etkilediğini ileri süren görüşler mevcuttur. Mira ve arkadaşlarının (60) bulgularının aksine Choung (62) ve arkadaşları 10 PMGS'lu ve 10 kontrol olguda 3 siklus boyunca plazma Zn ve Cu oranlarını ölçmüşler, luteal fazda PMGS'lu grupta istatistiksel olarak anlamlı plazma Zn düşüklüğünü saptamışlardır. Ayrıca luteal fazda proliferatif faza göre plazma Zn düzeylerine belirgin düşme olduğunu vurgulamışlardır. Folliküler faz değerlerinde ise her iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgulara oldukça benzerlik göstermektedir. Zn ile Cu arasında intestinal absorpsiyon için bir yarışma söz konusudur. Dolayısıyla Zn/Cu oranı Zn'nun biyo yararlanımını yansıtır. Cu'nun MAO aktivitesi için gerekli olduğu söylenirse de (43) PMGS'daki etiolojik rolü daha ziyade Zn absorpsiyonundaki bu yarışma nedeniyledir. Bizim çalışmamızda Zn/Cu oranı kontrol grubunda folliküler ve luteal faz arasında değişmemesine karşın PMGS grubunda luteal dönemde anlamlı ölçüde azalmaktadır (Tablo- 7) . Bu bulgu luteal dönemde Zn absorpsiyonunun Cu ile yarışma sonucu azaldığını ileri süren Choung'un (62) bulgularına benzerlik göstermektedir. Yine bizim çalışmamızda ortalama Cu ve Zn değerleri arasındaki ters ilişki de bu konuda yine Choung'u desteklemektedir

## SONUÇ

PMGS'un etiolojisinde pek çok teoriler mevcut olup kesin kabul gören bir teori yoktur. Bu çalışmada plazma Cu Zn ve Mg düzeyleri ve Zn / Cu oranı PMGS ve kontrol grubunda tayin edilerek bu faktörlerin etiolojik rolü araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- 1- Ortalama plazma Mg düzeyi ve Zn/Cu oranı PMGS'lu grupta anlamlı ölçüde azalmıştır.
- 2- Bu ortalama değerler foliküler ve luteal faz olarak ikiye ayrılmış şekilde incelendiğinde;
  - a) PMGS ve kontrol grup arasında luteal fazda plazma Zn düşüklüğü mevcuttur ve bu düşüklüğe folliküler faz değeri katılmadığı için ortalama değerler arası fark gözlenmemektedir.
  - b) Ortalama plazma Mg düzeyleri için her iki grup arasındaki fark hem folliküler faz hem de luteal fazdaki PMGS grubunda Mg düşüklüğünden kaynaklanmaktadır.
  - c) Her iki grup arasında plazma Zn düzeyindeki düşmeye paralel olarak luteal fazda Zn/Cu oranı azalmakta ve bu azalma ortalama Zn/Cu oranında da devam etmektedir.
  - d) Plazma Cu değerleri arasında folliküler faz ve luteal faz değerleri yönünden anlamlı farklılık yoktur.
3. Menstrüel siklus boyunca folliküler ve luteal faz değerleri arasındaki değişikliklerin araştırılmasında kontrol grubunda bir değişiklik gözlenmezken PMGS'lu grupta luteal dönemde folliküler döneme göre Plazma Zn, Mg düzeyi ve Zn/Cu oranı azalmaktadır.

Sonuç olarak PMGS etiolojisinde Mg eksikliği etiolojik rol oynayabilir. Bu eksiklik mutlak bir eksiklik olmakla birlikte luteal dönemde belirginleşmektedir. Plazma Zn eksikliği ise mutlak bir eksiklikten ziyade luteal dönemde oluşan relatif bir eksikliktir ve etiolojik rol oynayan faktörlerden biri olabilir. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar konuyu daha da aydınlatacaktır.



## ÖZET

Bu çalışma Premenstrual gerilim sendromu (PMGS) tanısı almış 40 olgu ve 20 kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Plazma, Bakır (Cu), Çinko (Zn) ve Magnezyum (Mg) düzeyleri ve Zn/Cu oranları karşılaştırıldı. Bu düzeylerin belirlenmesinde atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanıldı. Ortalama değerler PMGS grup için sırasıyla Cu;  $80,2 \pm 6,00$  µg/dl, Zn;  $112,6 \pm 8,35$  µg/dl, Mg;  $0,70 \pm 0,18$  mmol/L, Zn/Cu oranı  $1,40 \pm 0,10$  idi. Kontrol grup için bu değerler Cu;  $77,0 \pm 4,50$  µg/dl, Zn;  $117,4 \pm 9,50$  µg/dl, Mg;  $0,87 \pm 0,10$  mmol/L ve Zn/Cu oranı  $1,51 \pm 0,05$  idi. Ortalama Plazma Mg düzeyleri ve Zn/Cu oranları arasındaki fark anlamlı olup her iki değer PMGS'lu grupta belirgin düşüklük gösteriyordu. PMGS'lu olgulardaki bu Mg eksikliği luteal dönemde derinleşmişti. Bunun yanısıra luteal dönemde PMGS'lu grupta plazma Zn düzeyinin azaldığı görüldü ve bu azalma nedeniyle PMGS ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Sonuç olarak PMGS etiolojisinde mutlak Mg ve relatif Zn eksikliğinin rol oynayabileceği sonucuna varıldı.

## SUMMARY

We measured plasma Cu, Zn and Mg levels in 40 women suffering from premenstrual tension syndrome (PMTS) and in 20 control subjects by atomic absorption spectrophotometer. Mean plasma Cu, Zn and Mg levels, Zn/Cu ratio were  $80,2 \pm 6,00$  µg/dl,  $112,6 \pm 8,35$  µg/dl,  $0,70 \pm 0,18$  mmol/l,  $1,40 \pm 0,10$  in the PMTS group, and  $77,0 \pm 4,50$  µg/dl,  $117,4 \pm 9,50$  µg/dl,  $0,87 \pm 0,10$  mmol/l, and  $1,51 \pm 0,05$  in the control group respectively. Mean Mg levels and Zn/Cu ratio were significantly lower for the patients with PMTS than those of control group, in addition to this fact, plasma Mg and Zn levels were diminished significantly in the luteal phase compared to the follicular phase for the PMTS group. As a result, it was concluded that, the absolute Mg and relative Zn deficiency may play a role in the etiology of PMTS.

## KAYNAKLAR

1. Ferguson JH, Vermitlich MB: Premenstrual tension syndrome Two surveys of its prevalence and a description of the syndrome. *Obstet Gynecol* 9: 615, 1965
2. Reid RL: Premenstrual Syndrome *Am Assoc Clin Chem* 5(12):1, 1987.
3. Shabanah EH : Treatment of premenstrual tension *Obstet Gynecol.* 21:19, 1963
4. Dalton K: The influence of menstruation on health and disease *Proc. R. Soc. Med.* 57:18, 1964
5. Dalton K: Menstruation and crime *Br Med J* 2: 1752, 1961
6. Glass GS, Heninger GR, Lansky M, and Talan K: Psychiatric emergency related to the menstrual cycle. *Am J Psychiatry* 128:705, 1971.
7. Dalton K: Menstruation and accidents *Br. Med. J.* 2:1425, 1960
8. Frank RT: The hormonal causes of premenstrual tension, *Arch Neural Psychiatry* 26:1053, 1931
9. Dalton K: *The Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy* London, William Heimann, 1977.
10. Janowsky DS, Berens SC, Davis JM,: Correlation between mood, weight and electrolytes during the menstrual cycle. A renin angiotensin aldosterone hypothesis of premenstrual tension. *Psychosom Med* 35:143, 1973.
11. Abraham GE : Nutritional factors in the etiology of the premenstrual syndromes *J Reprod Med* 28:446, 1983.
12. Reid RL: Premenstrual Syndrome *Curr Prob Obstet Gynecol, Fertil* 8:1, 1985.
13. Moos RH: Typology of menstrual cycle symptoms *Am J. Obstet Gynecol* 103: 390, 1969.
14. Harrison WM, Rabkin JG, Endicott J: Psychiatric evaluation of premenstrual changes *Psychosomatic* 26: 789, 1985.
15. Steiner M, Haskett RF, Carroll B.J: Premenstrual tension syndrome: the development of research criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand* 65:46, 1982
16. Sampson GA: Premenstrual syndrome : A double blind controlled trial of progesterone and placebo *Br J Psychiatry* 135: 209, 1979.

17. Andersch G, Hahn L: Progesterone treatment of premenstrual tension; a double blind study *J Psychosom Res* 29:489, 1985
18. Maddocks S, Hahn P, Moller F, Reid RL : A double-blind placebo- controlled trial of progesterone vaginal suppositories in the treatment of premenstrual syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 154: 573,1986
19. Rubinow DR, Hoban C, Grover G et al: Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorders and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 158:5, 1988
20. Wardlaw SL; Weehrenberg WB, Fehin M: Effect of sex steroids on beta endorphin in hypophyseal portal blood *J clin Endocrinal Metab* 55:887; 1982
21. Choung CJ, Coulam CB, Kao PC, et al: Neuropeptide levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 44:760, 1985
22. Fachinetti F, Mattignonl E, Petraglia F, et al: Premenstrual fall of plasma B-endorphin in patients with premenstrual syndrome *Fertil Steril* 47: 570, 1987
23. Tulenherino A, Laafikainen T, Salminen K: Plasma beta-endorphin immuno reactivity in premenstrual tension *Br J Obstet Gynecol* 94:26, 1987
24. Brush MG, Watson SJ, Horrobin DF, et al: Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 150:363, 1984
25. Jakubowicz DL, Godard E, Dewhurst J: The treatment of premenstrual tension with mefenamic acid; Analysis of prostaglandin concentrations *Br J Obstet Gynecol* 91:78, 1984
26. Budaff PW : Use of prostaglandin inhibitors in the treatment of PMS *Clin Obstet Gynecol* 30:453, 1987
27. Mira M, McNeil D, Fraser I, et al: Mefenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome *Obstet Gynecol* 68:395, 1986.
28. Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hobon MC, et al: TSH and prolactin response to TRH in patients with premenstrual syndrome *Am J Psychiatry* 144: 480, 1987
29. Schmidt PJ, Kahn RA, Rubinow DR: Thyroid in premenstrual Syndrome *N Engl J Med* 317: 1537,1987
30. Brayshaw ND, Brayshaw DD: Thyroid hypofunction in premenstrual syndrome *M. Engl J Med* 315(1): 486, 1986

31. Bardwich JM: Psychological correlates of the menstrual cycle and oral contraceptive medication. In *Hormones, Behavior and Psychopathologies* Edited by EJ Sacher New York, Raven Press, 1976
32. Cullberg JI: Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen estrogen combinations *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 236: 1. 1972.
33. Biskind MS: Nutritional deficiency in the etiology of menorrhagia, cystic mastitis and premenstrual tension: Treatment with vitamin B complex *J Clin Endocrinol Metab* 3:227, 1943.
34. Hargrove JT, Abraham GE: Effect of vitamin B6 on infertility in women with the premenstrual tension syndrome *Infertility* 2:315, 1979.
35. Geller E, Ritvo ER, Freeman BJ, et al: Preliminary observations on the effect of fenfluramine on blood serotonin and symptoms in three autistic boys *N. Engl J. Med* 307:165, 1982
36. Barbeau A, Rojo JM, Brecht HM, et al: Deficiency in magnesium and dopamine in the brain. In first international symposium on magnesium deficit in human pathology. Edited by J Durlach Paris, Vittel, 1973
37. Abraham GE, Lubran MM: Serum and red cell magnesium levels in patients with premenstrual tension *Am J Clin Nutr* 34: 2364, 1981
38. Abraham GE: Magnesium deficiency in premenstrual tension *Magnesium Bull* 4:68, 1982
39. Schils, ME: Magnesium In: Goodhart RS, Schils ME, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease* 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980 310 - 323.
40. Chakmakjian All, Higgins CE, Abraham GE: The effect of a nutritional supplement on premenstrual tension syndrome, the effect on symptomatology, using a double-blind cross-over design *J Applied Nutrition* 37:12, 1985
41. Abraham GE, Schwartz UD, Lubran MM. The effect of vitamin B6 on plasma and red blood cell magnesium in premenopausal women. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 11: 333, 1981
42. Frankel TL, Rivers JPM: The nutritional and metabolic impact of gamma-linoleic acid on rats deprived of animal lipid. *Br J Nutr* 39: 227, 1978
43. Taylor A Trace Elements In Human Disease *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 14(3):16, 1985

44. Stengaard Pedersen K: Inhibition of enkephalin binding to opiate receptors by zinc ions; possible physiological importance in the brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 50:213,1987
45. Habib FK Maddy SP Stitch SR: Zinc induced changes in the progesterone binding properties of the human endometrium. *Acta. Endocrinol (Copenh)* 94 :99, 1980
46. Login IS, Thorner MO, MacLeod PM: Zinc may have physiological role regulating pituitary prolactin secretion *Neuroendocrinology* 37: 317,1983
47. Corey RM, Thorner MO, Ort EM: Effects of metachloropamide and bromocriptine on the renin angiotensin - aldosterone system in man *J Clin Invest* 63:727, 1979
48. Sowers JR, Berg G, Tuck ML, et al: Dopaminergic modulation of 18 hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 54:523, 1982
49. Carey RM, Van Loon GR, Baines AD, et al: Decreased plasma and urinary dopamine during dietary sodium depletion in man *J Clin Endocrinol Metab* 52: 903, 1981
50. Kuchel O, Cucho JL, Bui NT, et al: Catecholamine excretion in idiopathic edema. Decreased dopamine excretion, a pathogenic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 44:639, 1977
51. Stebbing JB, Turner MO, Franz KB: Reactive hypoglycemia and magnesium *Magnesium Bull* 4: 131, 1982
52. Curry DL, Joy RM, Holley DC, et al: Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 101: 203, 1977
53. Van Proog HM: Neuroendocrine disorders in depressions and their significance for the monoamine hypothesis of depression. *Acta Psychiatr Scand* 57: 389, 1978
54. Heroux O, Peter D, Heggteveit HA: Long-term effect of suboptimal dietary magnesium *J of Nutr* 107: 1640, 1977
55. Fine BP, Berth A, Sheffect A, et al: Influence of magnesium on the intestinal absorption of lead. *Environ Res* 12: 224, 1976
56. Abraham GE. Premenstrual tension *Curr Prob Obstet Gynecol* 3: 5, 1980

57. Henkin RI: Newer trace elements in nutrition (Mertz W, Cornatzer WE) New York, Merceel Dekker, 1971, p. 255.
58. Deuster PA, Doley E, Bernier L, Trostmann UH: Magnesium and zinc status during the menstrual cycle *Am J. Obstet Gynecol* 157: 964,1987
59. Sherwood RA, Rocks, BF, Stewart A, Souton RS: Magnesium and premenstrual syndrome *Am Clin Biochem* 23:667,1986
60. Mira M, Stewart PM, Abraham SF: Vitamin and trace element status in premenstrual syndrome: *Am J Clin Nutr* 47: 636,1988
61. Facchinetti F, Borella P, Fioroni L: Reduction of monocyte magnesium in patients affected premenstrual syndrome *J. Psychosom obstet Gynecol* 11/3:221, 1990
62. Chuang CJ, Dawson EB, Smith ER: Zinc levels in Premenstrual syndrome 46 th Annual Congres of Fertility and Sterility (Abstract) (0- 090):839, 1990