

¿Es el Síndrome Premenstrual una enfermedad inflamatoria uterina? Evaluación retrospectiva de un tratamiento etiológico.

Jorge Lolas-Talhami¹, Juana Lafaja-Mazuecos², Diego Ferrández-Sempere³

(1): Instituto de Investigaciones Ginecológicas, Santiago, CHILE

Email: jlolast@yahoo.com

(2): Ginecología. NG Clínicas, Elche, SPAIN

Email: jlafaja@ng-clinicas.com

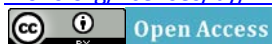
(3): Unidad de Columna. NG Clínicas, Elche, SPAIN

Email: dferrandez@ng-clinicas.com

Recibido 21 de abril 2015; aceptado 31 de mayo 2015; publicado 3 de junio 2015

Copyright © 2015 por el autor(es) e Scientific Research Publishing Inc.

Este trabajo está publicado bajo Licencia Creative Commons Atribución (CC BY). <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Resumen

Objetivo: Evaluar retrospectivamente la eficacia de infiltraciones antibióticas y antiinflamatorias locales del útero, combinadas con crioterapia, como tratamiento de Síndrome Premenstrual (SPM) severo y Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM). Validar la hipótesis de una etiología infecciosa/inflamatoria uterina del SPM/TDPM.

Métodos: se recogieron para estudio las historias clínicas de 161 mujeres tratadas consecutivamente entre septiembre de 1995 y abril de 2005. Un sub-grupo de 148 historiales (edad media $36,7 \pm 7,8$ años, rango 20.1-53.8 años) resultaron válidos para el análisis estadístico. Se realizó una auto-evaluación de los diez síntomas más relevantes de SPM, a saber, depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga, dolor de cabeza, edema, sensibilidad en los senos, hinchazón abdominal, dolor pélvico y dismenorrea, en una escala de 0 a 5, antes y tres ciclos menstruales después del tratamiento. El tratamiento consistió en infiltraciones antibióticas/anti-inflamatorias del estroma cervical combinadas con crioterapia intracervical. Las puntuaciones se compararon mediante pruebas no paramétricas para muestras pareadas.

Resultados: Antes del tratamiento, las puntuaciones medias de gravedad para los 10 síntomas fueron $3,97 \pm 1,17$, $4,26 \pm 0,88$, $3,41 \pm 1,23$, $3,91 \pm 0,94$, $3,35 \pm 1,71$, $2,28 \pm 1,69$, $2,13 \pm 1,63$, $4,51 \pm 0,63$, $2,28 \pm 1,30$ y $2,28 \pm 1,88$, respectivamente. Los valores medios después

del tratamiento fueron $0,54 \pm 0,91$, $0,51 \pm 0,91$, $0,32 \pm 0,70$, $0,42 \pm 0,74$, $0,43 \pm 0,96$, $0,22 \pm 0,53$, $0,39 \pm 0,73$, $1,01 \pm 0,94$, $0,28 \pm 0,69$ y $0,44 \pm 0,92$. Todas las pruebas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Conclusión: Tanto los síntomas físicos de SPM como los psico-afectivos, responden al tratamiento local anti-inflamatorio y antibiótico del útero, resultando estable la mejoría que aparece tras finalizar el mismo. Los resultados de este estudio sugieren que el patrón clínico del SPM puede explicarse como una respuesta inflamatoria secundaria a agresiones infecciosas o traumáticas del útero. Se necesita de forma urgente mayor evidencia para validar este innovador enfoque con el fin de generalizar su uso en casos graves de SPM/TDPM.

Palabras clave

Síndrome premenstrual; Trastorno disfórico premenstrual; citoquinas inflamatorias; infiltraciones cervico-uterinas; crioterapia cervico-uterina

1. Introducción

El Síndrome Premenstrual (SPM) es un trastorno multi-sintomático caracterizado por la recurrencia cíclica de síntomas durante la fase lútea del ciclo menstrual. Al SPM se le han asociado más de 200 síntomas conductuales, psicológicos y físicos [1], pero los más frecuentemente observados son la irritabilidad, el dolor pélvico, la migraña, la tensión mamaria y la distensión abdominal [2]. Hasta el 85 % de las mujeres en edad fértil refieren uno o más síntomas premenstruales y del 2% al 10% dicen sufrir síntomas lo suficientemente graves e incapacitantes como para justificar algún tratamiento, generalmente consistente en supresores de la ovulación, analgésicos, anti-inflamatorios, psicofármacos y otros medicamentos sintomáticos [3]. El Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) es una variante psico-afectiva grave de SPM con una prevalencia del 3% al 8% de las mujeres en edad fértil [4]. El carácter cíclico del TDPM y la escasa divulgación referente a esta enfermedad, hacen que con frecuencia sea diagnosticado erróneamente como trastorno bipolar [5,6].

El inicio de un SPM se ha asociado a diversos factores tales como la depresión post-parto, la actividad sexual, el estrés, la cirugía genital, las pruebas invasivas y otros; sin embargo, su fisiopatología sigue siendo desconocida y puede ser compleja y multifactorial [7]. El papel de las hormonas ováricas no está claro, dado que los niveles circulantes de hormonas sexuales suelen ser normales en las mujeres con SPM. Cambios en los niveles hormonales pueden influir en neurotransmisores como la serotonina y una sensibilidad aumentada a la progesterona combinada con una deficiencia subyacente de serotonina podría también estar relacionada [1]. Otros autores sugieren que una afectación infecciosa/inflamatoria de los ovarios, útero u otros órganos podría ser el origen de este cuadro clínico [8], ya que la inmunidad celular decae de forma natural tras la ovulación para permitir la implantación del embrión [1]. Un estudio reciente correlaciona la gravedad de algunos de los síntomas de SPM con los niveles sanguíneos de ciertos mediadores inflamatorios [9].

1.1. Objetivo

El objetivo principal de este estudio es evaluar retrospectivamente la eficacia de infiltraciones antibióticas y anti-inflamatorias locales del útero, combinadas con crioterapia, como tratamiento de mujeres diagnosticadas de SPM grave de larga evolución, que no responden o son intolerantes a medicaciones sintomáticas u hormonales.

Un objetivo secundario es validar la hipótesis de una etiología infecciosa/inflamatoria del útero en el SPM y TDPM.

2. Métodos

Más de 1600 mujeres han sido tratadas de SPM grave por un solo ginecólogo, exclusivamente dedicado a esta enfermedad desde 1971 (JLT), mediante el uso de antibióticos y antiinflamatorios locales a nivel uterino. Desde

1982, todas las entrevistas médicas y exploraciones colposcópicas fueron registradas en vídeo, previo consentimiento expreso. Las pacientes autoevaluaron la gravedad de los 10 síntomas principales del SPM (depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga, dolor de cabeza, edema, sensibilidad en los senos, hinchazón abdominal, dolor pélvico y dismenorrea) en una escala discontinua de 0 a 5. La duración media (en días) de los síntomas graves antes y después del tratamiento también se fue recogida.

Se recogieron para estudio las historias clínicas de 161 mujeres tratadas consecutivamente entre septiembre de 1995 y abril de 2005. Para la valoración se tuvieron en cuenta las puntuaciones de los principales síntomas de SPM antes del tratamiento y 3 ciclos después de completar el mismo. No se consiguieron registros suficientes a mayor plazo como para ser incluidos en el estudio.

De acuerdo con los criterios de inclusión (**Tabla 1**), 148 mujeres (edad media $36,7 \pm 7,8$ años, rango 20.1-53.8 años) resultaron válidas para el análisis estadístico.

Tabla 1. Criterios de inclusión

Criterios
Mujeres en edad reproductiva
Al menos un síntoma principal discapacitante de SPM / TDPM, que dura 6 ó más días de la fase lútea
Síntomas cíclicos consistentes durante más de 2 años
Al menos un tipo de manifestación inflamatoria cervical
Falta de respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático y hormonal
Cumplimiento íntegro de nuestro tratamiento hasta el alta médica
No trastorno psicótico
No histerectomía u ooforectomía

2.1. Procedimiento

Todos los precesos de este estudio se ajustaron al código ético de la Declaración de Helsinki. Tras una explicación pormenorizada del procedimiento, el consentimiento informado fue firmado por el paciente o bien registrado en vídeo.

El tratamiento inicial consistió en 4 a 8 infiltraciones cervicales con periodicidad semanal, salvo en período menstrual. El estroma cervical era puncionado con una aguja a 15 ó 20 mm de profundidad. Se infiltró gentamicina 80 mg + lidocaína 2% 1 ml, seguida de de diclofenaco 75 mg.

La segunda fase consistió en una crioterapia endocervical con 3 procesos de congelación de entre 5 y 20 min cada uno, seguidos de 15 min de descongelación.

La fase final incluyó de 3 a 5 infiltraciones adicionales hasta alcanzar una mejora sintomática notoria y estable, de lo contrario se practicó una segunda crioterapia.

Se prescribió profilaxis antibiótica post-crioterapia con metronidazol oral 500 mg cada 12h durante 5 días más óvulos vaginales antisépticos. Después de 2 semanas se comprobó la permeabilidad del canal cervical y cuando fue necesario se llevaron a cabo maniobras de dilatación.

2.2. Análisis estadístico

La normalidad de las muestras estudió mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las puntuaciones de los síntomas de pre y post-tratamiento y la duración de los síntomas se compararon con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. La proporción de pacientes con puntuaciones 3, 4 ó 5 pre y post-tratamiento se compararon con la prueba de McNemar. El nivel de significancia se estableció con $p < 0.01$.

3. Resultados

3.1. Procesamiento de datos

La distribución de las puntuaciones de gravedad de cada síntoma principal de SPM, antes y después del tratamiento,

se presenta en la **Figura 1**. La **Tabla 2** y la **Tabla 3** muestran las puntuaciones medias de gravedad y la proporción de pacientes de mayor gravedad (puntuaciones 3, 4 y 5), antes y después del tratamiento respectivamente. La duración media de los síntomas graves antes del tratamiento era de 12.89 ± 4.34 días, que disminuyó a 2.59 ± 2.04 días tras tratamiento ($p < 0.01$).

Treinta y dos pacientes necesitaron un segundo procedimiento de crioterapia (21.61%).

Tabla 2. Puntuaciones medias de gravedad de los 10 síntomas más relevantes de SPM en una escala de 0 a 5 (* $p < 0.01$)

Síntoma	Puntuación antes de tratamiento	Puntuación después de tratamiento	Mejoría relativa
Depresión	3.97±1.17	0.54±0.91*	86.4%
Irritabilidad	4.26±0.88	0.51±0.91*	87.9%
Ansiedad	3.41±1.23	0.32±0.70*	90.7%
Fatiga	3.91±0.94	0.42±0.74*	89.3%
Dolor de cabeza	3.35±1.71	0.43±0.96*	87.1%
Edema	2.28±1.69	0.22±0.53*	90.2%
Sensibilidad mamaria	2.13±1.63	0.39±0.73*	81.6%
Distensión abdominal	4.51±0.63	1.01±0.94*	77.5%
Dolor pélvico	2.28±1.30	0.28±0.69*	87.5%
Dismenorrea	2.28±1.88	0.44±0.92*	80.8%

3.2. Observaciones clínicas

En relación con la crioterapia endocervical, la reacción más comúnmente observada consistió en rubor, malestar o incluso tristeza durante los intervalos de descongelación. Un flujo mucoso abundante, a veces herrumbroso, aparecía consistentemente durante el primer intervalo de descongelación, y menos evidente en las descongelaciones posteriores. En pacientes con síntomas activos (la mayoría de ellas permanecían oligosintomáticas tras las infiltraciones) se han descrito sentimientos de paz y profundo bienestar durante los períodos de congelación, que desaparecen con la descongelación. Los autores denominan este fenómeno el **efecto barras de control**, por analogía con el mecanismo de control en un reactor nuclear.

Tabla 3. Tasa de casos graves (puntuaciones 3,4, y 5) para los 10 síntomas más relevantes de SPM (* $p < 0.01$)

Síntoma	Tasa antes de tratamiento	Tasa después de tratamiento
Depresión	87.84%	5.41%*
Irritabilidad	94.59%	5.41%*
Ansiedad	84.46%	2.03%*
Fatiga	95.95%	2.03%*
Dolor de cabeza	78.38%	4.73%*
Edema	49.32%	0.68%*
Sensibilidad mamaria	47.30%	2.03%*
Distensión abdominal	99.32%	8.78%*
Dolor pélvico	47.97%	2.70%*
Dismenorrea	50.68%	4.73%*

Además de los efectos secundarios habitualmente asociados con el uso de fármacos parenterales y la crioterapia, se ha observado el empeoramiento transitorio de los síntomas premenstruales tras la crioterapia, mejorando en pocos días con antiinflamatorios orales.

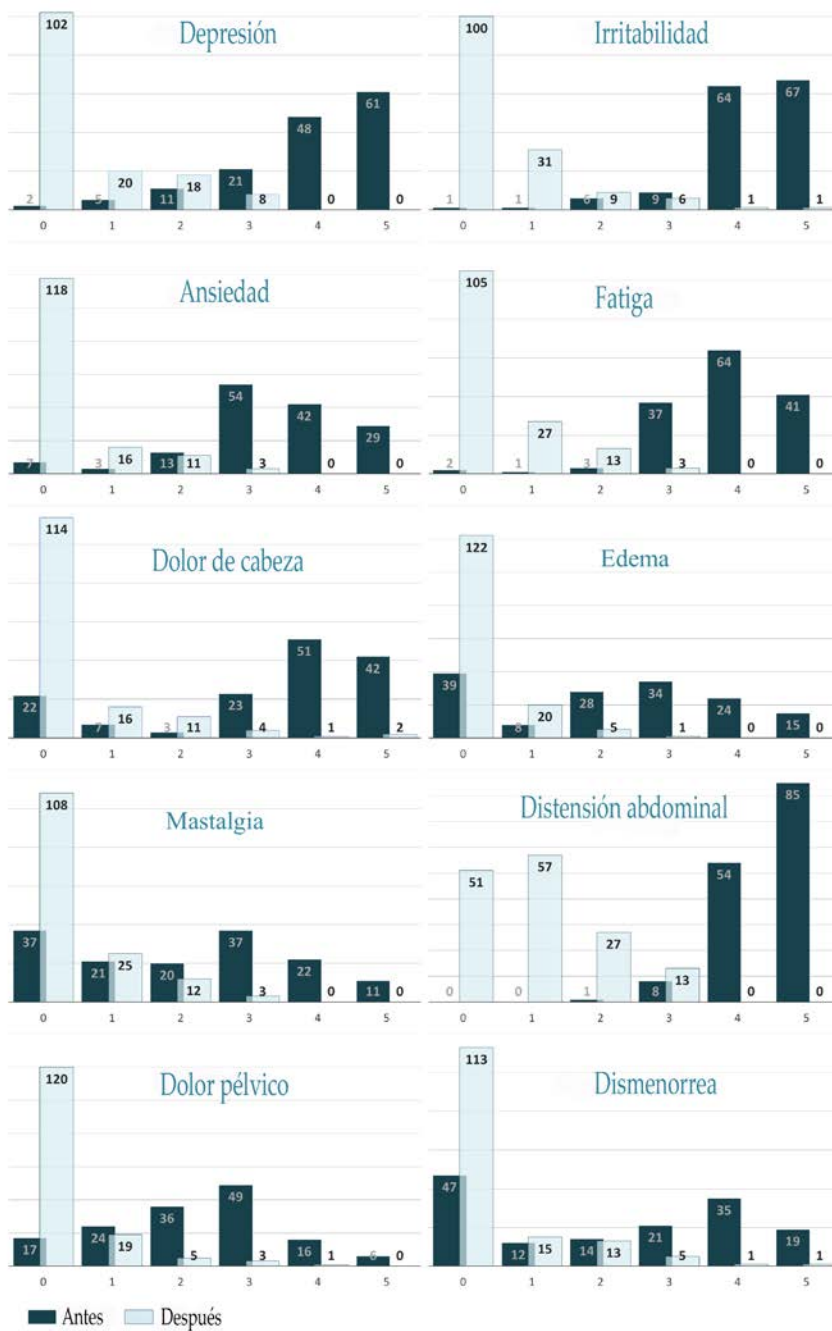


Figura 1. Distribución de casos según gravedad de los síntomas antes y después del tratamiento.

4. Discusión

El SPM/TDPM puede ser un trastorno sumamente incapacitante, que puede conducir al absentismo laboral, al aislamiento social e incluso al suicidio en casos extremos [7,10]. En nuestra experiencia, los síntomas aparecen principalmente durante la fase lútea del ciclo, aunque en casos muy crónicos, algunas manifestaciones están presentes a lo largo de todo el ciclo. En tales casos, es muy difícil diagnosticar correctamente esta enfermedad, habiéndonos encontrado una variedad de diagnósticos en nuestra serie y otras [11], tales como trastorno depresivo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o trastorno psicossomático; no obstante, la ciclicidad de los síntomas nunca se pierde por completo. Por esta razón, y a diferencia de otras publicaciones, no hemos considerado criterios de exclusión el trastorno depresivo, la fibromialgia u otras enfermedades. Otra diferencia a destacar en cuanto a criterios de inclusión, fue el requerir únicamente un solo síntoma incapacitante cíclico para establecer el diagnóstico de SPM grave. En nuestra opinión, otros métodos de evaluación publicados reflejan más bien el grado de polimorfismo en lugar de la percepción subjetiva de gravedad.

Aunque el tratamiento de lesiones cervicales benignas como la cervicitis crónica, ectropion, pólipos, quistes, etc., ha sido ampliamente considerado innecesario, se han utilizado diferentes modalidades de tratamiento cuando estas patologías eran localmente sintomáticas [12, 13]. A principios de los años 80, una serie de mujeres que presentaban cambios inflamatorios inespecíficos, fueron tratadas por el autor principal (JLT) cuando era Jefe de la Unidad de Colposcopia del Hospital Militar de Santiago, Chile. Se utilizaron antibióticos y antiinflamatorios locales o sistémicos, así como electro-cauterio, independientemente de la existencia de síntomas. De forma serendípica, estas pacientes realtaron una mejoría de los síntomas premenstruales, tanto de tipo físico como psicoafectivos. Esas observaciones empíricas le llevaron a experimentar con diferentes enfoques basados en combinaciones de antibióticos y antiinflamatorios, ultrasonidos, electro-cauterio y crioterapia, hasta que se normalizó el protocolo anteriormente explicado.

Con esta experiencia y sus resultados positivos, fue posible plantear la hipótesis de que el SPM podría ser una enfermedad infeccioso-inflamatoria y todos sus síntomas podrían estar ocasionados por citoquinas inflamatorias, actuando sobre blancos a distancia. Diferentes estudios reivindican este mecanismo para la migraña y trastornos psico-afectivos, que a su vez son los síntomas más comunes del SPM. El papel de la prostaglandina E2 está inequívocamente establecido en la migraña [14]. Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa han demostrado ser activos contra la depresión mayor [15]. Marcadores como la proteína C reactiva, TNF- α e IL-6, se han correlacionado con trastornos mentales [16-19]. También se ha medido la asociación clínica entre los cambios del estado de ánimo y la dismenorrea [20]. Algunos autores incluso defienden el papel de la infección en las alteraciones de la conducta [21-24].

Bertone-Johnson ha publicado recientemente el primer estudio que correlaciona la intensidad de los síntomas de SPM con los niveles de citoquinas inflamatorias. La puntuación del estado emocional se correlacionó linealmente con los niveles de IL-2, mientras que la puntuación física/conductual se correlacionó linealmente con los niveles de IL-4 e IL-12 en pacientes con SPM. Además, los niveles de IL-4, IL-10, IL-12 e IFN- γ fueron significativamente mayores en las pacientes con SPM en comparación con las pacientes control [9].

El acné y el prurito genital son manifestaciones comunes en las pacientes con SPM. La progesterona de la fase lútea inhibe los linfocitos T colaboradores tipo 1 estimulando la secreción de IL-4 e IL-10 en los linfocitos T colaboradores tipo 2. Esto conlleva un menor control de hongos, virus y bacterias intracelulares tales como *Propionibacterium acnes*, *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori* o *Candida albicans* [1], lo que explicaría tanto el acné como el prurito.

En nuestra serie se ha observado ocasionalmente la mejoría de algunos síntomas como piel seca, anhidrosis durante el ejercicio o pérdida de cabello, después del tratamiento. La función normal de los anejos cutáneos podría ser alterada por los mediadores inflamatorios; de hecho, se sabe que las prostaglandinas están involucradas [25,26].

Nuestras observaciones, junto con una creciente literatura que refrenda un nuevo paradigma infeccioso-inflamatorio-inmune en la etiología de enfermedades anteriormente poco explicadas, deberían hacer cambiar el enfoque del SPM como un trastorno hormonal o psicossomático, tal como hasta ahora se había entendido. Un clima tóxico atribuible a las citocinas inflamatorias circulantes es, de alguna manera, responsable de un cuadro clínico tan variopinto, que ahora llamamos **histerotoxemia inflamatoria cíclica**. El cuello uterino parece comportarse como un tejido liberador de citoquinas al torrente sanguíneo, lo que explicaría el *efecto barras de control* durante su congelación.

La experiencia inicial sólo con infiltraciones cervicales mostró una alta incidencia de recidiva sintomática del SPM

después de semanas o meses. La crioterapia intracervical añadida al tratamiento resultó dar una mejor respuesta y estabilidad, evitando la recurrencia por un mecanismo no conocido, que podría deberse a un efecto bacteriolítico directo. También es posible que la profusa secreción mucosa de las glándulas intracervicales durante los períodos de descongelación eliminase un notable reservorio bacteriano responsable de las reinfecciones. El hecho de que la doxiciclina oral proporcione una mejora duradera de los síntomas de SPM en comparación con placebo, apoya igualmente la teoría infecciosa [8]. En consecuencia, las pacientes de SPM libres de infección e inflamación crónica del útero, deberían considerarse curadas del SPM, mientras no se reinfecten.

En futuras investigaciones debe tenerse en cuenta el hecho de una causa infecciosa del SPM. Millones de mujeres podrían beneficiarse de esta técnica o incluso de terapias menos invasivas. El manejo hormonal puede ayudar, pero no está exento de efectos secundarios y, siguiendo las líneas de nuestro trabajo, no está dirigido al origen del problema. Consideramos que el tratamiento propuesto en este trabajo atiende a la causa de la variada sintomatología que propia del SPM y ayuda a explicar los fracasos típicos de otros tratamientos actuales.

El efecto placebo en el tratamiento del SPM ha llegado a estimarse hasta en un 25% a 50% [27]. Sin embargo, sólo tratamientos de tipo sintomático han sido confrontados a placebo hasta ahora. El carácter retrospectivo de este estudio ha impedido la posibilidad de un grupo control con placebo. En cualquier caso, la opción de intentar un placebo podría ser objeto de debate ético, ya que por un lado todas estas pacientes, muchas de ellas en situación desesperada, ya se han sometido a numerosas terapias sin resultado alguno durante al menos 2 años, y por otro lado a que esta técnica es compleja y ocupa un largo período. Además, el alto nivel de significación en nuestra serie no sugiere que el placebo sea el principal efecto en la mayoría de los casos tratados.

Somos conscientes de las limitaciones de este estudio, en cuanto a tiempo de seguimiento y nivel de evidencia, pero no cabe duda de que sus indicaciones técnicas ayudarán a otros investigadores a desarrollar este prometedor enfoque en futuros estudios prospectivos.

Para finalizar, algo sobre lo que se debe insistir es un estudio minucioso del cuello uterino que permita detectar cambios patológicos del mismo. Muchos casos pasan inadvertidos debido a diferencias de criterio sobre lo que debe considerarse normal, así como a una exploración física o analíticas insuficientes.

4.1. Conclusiones

Tanto los síntomas físicos como los psico-afectivos del SPM responden a tratamiento antiinflamatorio y antibiótico local del útero tal como hemos descrito, siguiéndose de una mejoría estable una vez finalizado dicho tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que todo el cuadro clínico del SPM o TDPM puede explicarse como una respuesta inflamatoria secundaria a agresiones infecciosas o inflamatorias del útero, cíclicamente modulada por cambios hormonales-inmunes.

Se necesita de forma urgente mayor evidencia para validar este innovador enfoque con alto potencial terapéutico, con el fin de generalizar su uso en casos graves de SPM/TDPM.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a Dña. Ángela de la Serna Fernández su detenida revisión de las video-grabaciones y trabajo incansable en beneficio de todas las pacientes de SPM, a través de su blog hysterotoxemia.com

Fuentes de Financiación y Conflictos de Interés

Los autores declaran que son la única fuente de financiación de este trabajo y que son los responsables últimos del diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico, interpretación de los resultados, escritura de este informe y la decisión de publicar. Por tanto, no existe conflicto de interés en ningún aspecto.

Referencias

- [1] Doyle, C., Ewald, H.A.S., Ewald, P.W. (2007). Premenstrual syndrome: an evolutionary perspective on its causes and treatment. *Perspect Biol Med*, **50**, 181–202. <http://dx.doi.org/10.1353/pbm.2007.0015>
- [2] Lolas, J. (1995). *Síndrome Premenstrual desde una Nueva Perspectiva*. 1st ed. Santiago de Chile: Texto; 1-199.
- [3] Lete, I., Dueñas, J.L., Serrano, I., Doval, J.L., Martínez-Salmeán, J., Coll, C., Pérez-Campos, E., Arbat, A. (2011). Attitudes of Spanish women toward premenstrual symptoms, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric

- disorder: Results of a nationwide survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **159**, 115–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.041>
- [4] Rapkin, A.J., Lewis, E.I. (2013). Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Womens Health (Lond Engl)*, **9**, 537–56. <http://dx.doi.org/10.2217/whe.13.62>
- [5] Studd, J. (2012). Severe premenstrual syndrome and bipolar disorder: a tragic confusion. *Menopause Int*, **18**, 82–6. <http://dx.doi.org/10.1258/mi.2012.012018>
- [6] Teatero, M.L., Mazmanian, D., Sharma, V. (2014). Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disord*, **16**, 22–36. <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12138>
- [7] Lolás, J. (1993). Síndrome Premenstrual: Un Ignorado Problema de Salud Pública. *Rev Med Chil*, **121**, 560–6. <http://ng-clinicas.com/wp-content/uploads/2015/04/Lolas-J.-Premenstrual-syndrome-a-neglected-public-health-problem.pdf>
- [8] Toth, A., Lesser, M.L., Naus, G., Brooks, C., Adams, D. (1988). Effect of doxycycline on pre-menstrual syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *J Int Med Res*, **16**, 270–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3049185>
- [9] Bertone-Johnson, E.R., Ronnenberg, a G., Houghton, S.C., Nobles, C., Zagarins, S.E., Takashima-Uebelhoer, B.B., Faraj, J.L., Whitcomb, B.W. (2014). Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum Reprod*, **29**, 1987–94. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu170>
- [10] Heinemann, L.A.J., Minh, T. Do, Filonenko, A., Uhl-Hochgräber, K. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity. *Womens Health Issues*, **20**, 58–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123176>
- [11] Halbreich, U. (2004). The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder--clinical procedures and research perspectives. *Gynecol Endocrinol*, England; **19**, 320–34. <http://dx.doi.org/10.1080/0951590400018215>
- [12] Darwish, A.M.M., Zahran, K.M. (2013). Trichloroacetic acid application versus spray monopolar diathermy for treating benign cervical lesions: a randomized controlled clinical trial. *J Low Genit Tract Dis*, **17**, 248–54. <http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31827527e3>
- [13] Yang, K., Li, J., Liu, Y., Ma, B., Roberts, H., Tan, J., Tian, J., Wu, T., Zhang, P. (2007). Microwave therapy for cervical ectropion. *Cochrane database Syst Rev*, CD006227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943899>
- [14] Antonova, M. (2013). Prostaglandins and prostaglandin receptor antagonism in migraine. *Dan Med J*, **60**, B4635. <http://dx.doi.org/10.1186/1129-2377-1-S1-P114>
- [15] Müller, N., Schwarz, M.J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., Spellmann, I., Hetzel, G., Maino, K., Kleindienst, N., Möller, H.-J., Arolt, V., Riedel, M. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*, **11**, 680–4. <http://www.nature.com/mp/journal/v11/n7/full/4001805a.html> <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001805>
- [16] Baumeister, D., Russell, A., Piarante, C.M., Mondelli, V. (2014). Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, **49**, 841–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-014-0887-z>
- [17] Khandaker, G.M., Pearson, R.M., Zammit, S., Lewis, G., Jones, P.B. (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry*, **71**, 1121–8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332>
- [18] Shang, Y.-X., Ding, W.-Q., Qiu, H.-Y., Zhu, F.-P., Yan, S.-Z., Wang, X.-L. (2014). Association of depression with inflammation in hospitalized patients of myocardial infarction. *Pakistan J Med Sci*, **30**, 692–7. <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.304.4584>
- [19] Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B.S., Kauer-Sant'anna, M., Mascarenhas, M., Escosteguy Vargas, A., Chies, J.A., Kapczinski, F. (2009). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, **116**, 214–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.001>
- [20] Balık, G., Ustüner, I., Kağıtçı, M., Sahin, F.K. (2014). Is There a Relationship between Mood Disorders and Dysmenorrhea? *J Pediatr Adolesc Gynecol*, **27**, 371–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2014.01.108>
- [21] Simanek, A.M., Cheng, C., Yolken, R., Uddin, M., Galea, S., Aiello, A.E. (2014). Herpesviruses, inflammatory markers and incident depression in a longitudinal study of Detroit residents. *Psychoneuroendocrinology*, **50**, 139–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.08.002>
- [22] Harrison, N.A., Brydon, L., Walker, C., Gray, M.A., Steptoe, A., Dolan, R.J., Critchley, H.D. (2009). Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry*, **66**, 415–22. [http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)00323-0/fulltext](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)00323-0/fulltext) <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.007>

-
- [23] Canli, T. (2014). Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord* [Internet], 4, 10. <http://www.biolmoodanxietydisord.com/content/4/1/10>
- [24] Canli, T. (2014). Is Depression an Infectious Disease? [Internet]. USA: TEDxSBU; <https://www.youtube.com/watch?v=1dD29XHp6CU&feature=youtu.be>
- [25] Zouboulis, C.C. (2005). Sebaceous glands and the prostaglandin pathway--key stones of an exciting mosaic. *J Invest Dermatol*, **125**, x – xi. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23922.x>
- [26] Garza, L.A., Liu, Y., Yang, Z., Alagesan, B., Lawson, J.A., Norberg, S.M., Loy, D.E., Zhao, T., Blatt, H.B., Stanton, D.C., Carrasco, L., Ahluwalia, G., Fischer, S.M., FitzGerald, G.A., Cotsarelis, G. (2012). Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med*, **4**, 126ra34. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003122>
- [27] Dickerson, L.M., Mazyck, P.J., Hunter, M.H. (2003). Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*, **67**, 1743–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12725453>