

Preenstrüel Sendrom ve Preenstrüel Disforik Bozukluk

Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder

M. Ata Topçuoğlu, Önder Koç

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bolu

ÖZET

Preenstrüel sendrom kadınların luteal fazında, menstruel siklusun 7-10 gün öncesi oluşan ve en çok 25-35 yaşları arası görülen yoğun fiziksel, duygusal davranış ve performans değişiklikleri ile karakterize bir sendromdur. Bu durum kadının aile içi ve sosyal çevresindeki yaşantısını da etkiler. Bu sendromun oluşumundaki faktörler üzerinde tam bir görüş birliği yoktur. Bu yazıda literatür bilgileri eşliğinde konu, önemi de vurgulanarak ele alınmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: *Preenstrüel sendrom, Preenstrüel disforik bozukluk*

SUMMARY

Premenstrual syndrome is defined as intense physical, emotional and behavioral changes as well as disturbances in performance, seen in luteal phase of the menstrual period, 7-10 days before menstrual bleeding; and is most commonly observed between 25-35 ages. This disorder effects the social life of the women. There has been no consensus on the etiology of premenstrual syndrome. In this review, we aimed to emphasize the importance of this topic while reviewing the available literature.

KEY WORDS: *Premenstrual syndrome, Premenstrual dysphoric disorder*

PREMENSTRUEL SENDROM

Tanım

Preenstrüel sendrom (PMS), siklusun geç luteal fazında ortaya çıkan, mense kadar devam eden; günlük normal aktivite ve ilişkileri engelleyen, fiziksel, davranışsal ve ruhsal değişiklikleri içeren tekrarlayıcı siklik bir bozukluktur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %80'i sikluslarıyla ilişkili olarak preenstrüel fiziksel ve emosyonel sorunları olduğundan yakınmaktadırlar.¹ Yüzde 40'ın üzerindeki kadın şikayetlerin günlük yaşantılarını bir ölçüde etkilediğini söylerken, %3-5'inde semptomlar ciddi boyuttadır ve bu tablo preenstrüel disforik bozukluk (PMDB) olarak nitelenir.² Literatürde PMDB insidansının %4,6-6,4 ile %5,1-6,7 oranında olduğunu gösteren çalışmalara rastlanmaktadır.^{3,4,5} Amerikan Psikiyatri Birliği ve Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsünün kriterlerine göre

üreme çağındaki kadınların %5'inin PMS tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Sıklıkla 20-35 yaşındaki kadınlarda görülür. Öte yandan semptomların şiddetinin menopoza yaklaştıkça azaldığı dikkati çekmektedir. Adolesan çağıdaki kadınların ise yaklaşık %31-61'inin preenstrüel semptomlardan etkilendikleri görülmüştür.⁶ Hastalığın prevalansını ve tedavi etkinliğini değerlendirmek zaman alır ve sabır ister. Henüz bu sendromun tanı ve tedavisi için bir görüş birliği oluşmamıştır. PMS normal bir ovulasyonun bile tetikleyebileceği psikonoroendokrin olaylar zinciridir diyebiliriz. Ayrıca semptomları merkezi sinir sistemi, nörotransmitterler, endokrin sistem ve diğer dokulardaki biyokimyasal değişikliklerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir sendromdur; şahsın genetik ve psişik özelliklerinin ayrıca çevre faktörlerinin de işe karışması olaya psikososyal bir özellik de verir.

PMS Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Hipokrat notlarında kadınların mens döneminde psikolojik ve fiziki belirtilerin varlığından söz etmiştir. O dönemde bu periyodu şiddetli yaşayan kadın, cemiyetten dışlanmış olarak tanımlanmaktadır.

Bu sendrom ilk defa 1931'de R.T. Frank tarafından 'preenstrüel gerginlik' olarak tarif edilmiş, belirtileri ise baş ağrısı, sinirlilik, duygu durumu değişiklikleri,

Yazışma Adresi:

Dr. Ata TOPÇUOĞLU
Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 14280 Bolu
Tel: (0374) 253 46 56
Faks: (0374) 253 45 59
E-posta: atopcuoglu@yahoo.com

artmış meme duyarlılığı, kilo alımı ve depresyon kabul edilerek literatüre geçmiştir. Aynı yıllarda Leon İsrail bu sendromu bir Lutein faz defekti olarak tanımlamış ve buna hiperöstrojenik durumun neden olduğunu belirtmiştir. Bu tarihten yaklaşık 20 yıl sonra 1953'de Dalton ve Greene yaptıkları çalışmalarda benzer semptomları olan hastalar için ilk defa premenstrual sendrom (PMS) tanımını kullanmışlardır. 19 yy. sonlarında PMS'nin antisosyal davranışlarla ilgisi olabileceği fikri oldukça yaygınlaşmış ve PMS'nin suç ortamında davranış bozukluklarına sebep olabilmesi açısından savunma unsuru olarak kullanılmış ve suç hafifletici sebep olarak kabul edilmiştir.

Epidemiyoloji

Genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı uzun zamandır düşünülmektedir. Bunu destekleyen bir çalışmada monozigotik ikizlerde, PMS görülme sıklığı dizigotik ikizlere göre iki kat yüksek bulunmuştur.⁷ PMS'nin bazı gruplarda daha sık görülmesi üzerine risk faktörleri oluşturulmuştur.⁸

Örneğin;

- Fazla kafein tüketimi
- Stres
- İlerleyen yaş
- Depresyon anamnezi
- Tütün kullanımı
- Aile öyküsü
- Diyet faktörleri (vitamin ve mineral defisiti, özellikle magnezyum, mangan ve E vitamini)

Etiyoloji

PMS etiyolojisi bugün için tam olarak netlik kazanmamıştır. PMS semptomlarının özellikle luteal fazda ortaya çıkması, hormonal köken üzerinde durulmasını düşündürmüştür, ancak klinik çalışmalarda seks hormon düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. İkiz kardeşlerde daha sık görülmesi PMS'nin genetik bir bileşeni olasılığını düşündürmektedir.⁹ Güncel yaklaşım; merkezi sinir sistemi ve diğer hedef organlar ile bağlantılı biyokimyasal olayların, premenstrüel dönemde ortaya çıkması ve

siklik reaksiyon oluşturmalarıdır.¹⁰ Etiyolojide psikolojik ve psikososyal bileşenler düşünülse de öncelikle biyolojik temele dayanmasının bir sebebi siklik ovaryen aktivitenin supresyonu veya cerrahi menoz sonrası şikayetlerin ortadan kalkması ile açıklanabilir.^{11,12} Bu, özellikle santral nörotransmitterlerin ve hipotalamohipofizergonadal aksın PMDB etyolojisi üzerindeki çalışmaları etkilemiştir. Son çalışmalar bir nörotransmitter olan serotoninin serebral aktivitesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Serotonin disfonksiyonunun başka birtakım anksiyete ve ruhsal bozukluklara eşlik etmesi benzer semptomlara sahip PMS patogeneğinde rol alabileceğini düşündürmüştür. Beyin serotonin nöroiletiminde azalma, irritabilite ve depresif davranış gibi PMS'nin ruhsal ve davranış semptomlarıyla bağlantılı bir tablo oluşturur.

Hayvan çalışmaları

Ovaryen steroidler ile serotonerjik fonksiyon arasında bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Östrojen hipotalamusta 5HT'nin diurnal salınımını indükleyerek ve progesteron 5HT yapım-yıkımını arttırarak serotonerjik nöronal aktiviteyi etkilemektedirler.^{13,14} Bu sonuçlar bütün tablonun açıklaması için yetersiz kalsa da ruhsal semptomların ortaya çıkışında 5HT disfonksiyonunun rolü olabileceği yönündeki tezleri güçlendirmektedir. İlk çalışmalar; doğal opioid nörotransmitter olan β -endorfin düzeyinin PMS'li hastaların %40'ında düşüş gösterdiği yönündeydi. β -endorfinin, eroin ve diğer opiat ajanlarla aynı reseptöre afinitesinin olması ve opiat yoksunluk sendromu ile bazı PMS semptomları arasındaki benzerlik bir dönem bu konudaki çalışmaları arttırmış, ancak son çalışmalarda PMS ve kontrol grupları arasında β -endorfin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.^{15,16,17} Geçmişte ortaya atılan teorilerin hiçbiri kesin bilimsel kanıtlara dayanmamakla birlikte bunlar içinde üzerinde en çok durulanlar,

- a. Serotonin eksikliği
- b. Prostaglandin yetmezliği

- c. Progesteron eksikliği
- d. Östrojen fazlalığı
- e. Endojen opiat peptitlerde azalma
- f. Tiroid fonksiyon bozukluğu
- g. B6 vitamini (pidoksin) eksikliği
- h. Aldosteron veya renin-angiotensin sisteminin artmış aktivitesi
- i. Magnezyum/çinko eksikliği
- j. Hipoglisemi
- k. Nörohormon ve nörotransmitterleri sorumlu tutan multifaktöriyel orijin teorileridir.

Semptomatoloji

PMS ve PMDB ile ilgili günümüzde 200'ü aşkın semptom tariflenmektedir. Ancak bu semptomların kadından kadına, sikludan siklusa ve hafiften şiddetliye farklılıklar göstermesi gerek tanıda gerekse tedavide güçlükler sebep olmuştur. Üzerinde durulması gereken bir başka konu da bu sendromun çok uzun yıllardır bilinmesine karşın hastalık kriterlerinin üzerinde kesin görüş birliği oluşturulamaması yıllarca konunun netleşmesini zorlaştırmıştır. Günümüzde Amerikan Psikiatri Birliği (The American Psychiatric Association) 1994'te aldığı kararla PMDB, PMS'nin ciddi formları hakkında tanı kriterlerini oluşturmuştur.¹⁸ Bu konuya daha sonra tanı bölümünde ayrıntılı değinilecektir. PMS belirtileri ruhsal, davranışsal ve fiziksel birtakım semptomları içermektedir. Bunlar içinde fiziksel semptomlar meme duyarlılığı, şişkinlik, baş ağrısı, yorgunluk veya belirgin enerji azalması, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, miyalji v.b.; ruhsal semptomlar; duygu durum değişiklikleri (öfkeli hüzün), depresyon, sosyal izolasyon, irritabilite, anksiyete ve gerginlik, kontrolünü kaybetme şeklinde sıralanabilir. Sıklıkla izlenen semptomlar Tablo 1'de görülebilmektedir. Gerek ABD gerekse Avrupa'da en sık görülen semptom irritabilite artışıdır.¹⁹ Bazı kültürlerde somatik semptomlar, emosyonel semptomlardan daha sıklıkla tariflenmektedir.²⁰ Kişilerin yaş, menstrüel siklus düzeni, sosyoekonomik farklılıkları, yaşam tarzı ve çocuk sayıları predispozan faktörler arasında sayılmamaktadır.¹⁹⁻²² Ayrıca

PMDB'li hastaların hayat boyu major depresyon ve postpartum depresyon prevalansında artma olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.^{23,24}

Tanı

PMS veya PMDB tanısı koyduracak tek bir test mevcut değildir. PMS için özgül herhangi bir laboratuvar ve hormon testi bulunmamaktadır. Tanı koyarken hastanın menstrüel ve medikal öyküsü ve 2-3 aylık menstrüel günlüğü önemli yer tutar. Bunun için 2-3 aylık periyodu boyunca hastanın belirtileri izlenerek sorgulama kartları doldurulur. Belirtilerin adetle ilişkisi, ne zaman başladığı, şikayetlerde şiddetlenme ve hafiflenmenin olup olmadığı ve ne kadar sürdüğü gibi sorular bu günlüğe işlenir. Hasta premenstrüel ve midfolliküler dönemde yapılacak görüşmelerle skorlama yapılarak karar verilir. Özellikle son yirmi yıl içinde birbirinden farklı çok sayıda skorlama ve premenstrüel semptomların artışı ölçme yöntemleri geliştirilmiştir. Son zamanlarda sıklıkla Likert ve görsel analog skalalar kullanılmaktadır.²⁵⁻²⁷ Farklı skorlama metodları, postmens semptom skor ortalamalarını, premens semptom skor ortalamalarıyla kıyaslamaktadırlar. Bu skorlamalar ile luteal ve folliküler faz semptomları arasında yaklaşık olarak en az %30 değişiklik (kötüleşme) olabileceği tahmin edilmektedir.²⁵ Tanı için semptomlar yeterlidir. Bulgu ve belirtiler mensin luteal fazı ile sınırlı olup mens öncesi artış gösterir ve kanamayla birlikte sona erer.

PMDB tanı kriterleri premenstrüel dönemde ortaya çıkan 11 semptomdan en az 5 tanesinin görülmesi ve bunların mensin ardından ortadan kaybolması ve ayrıca bu 5 semptomdan en az birinin depresif duygu durumu değişiklikleri, anksiyete, duygu durum değişiklikleri yada duygusal labilite ve irritabilite olması gereklidir.¹⁸ Bu semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta bu semptomlarla PMS/PMDB tanısı alması yanı sıra, başka psikiyatrik ve medikal hastalıklar eşlik de edebilir. Ancak belirtilerin başka bir psikiyat-

rik bozukluğun alevlenmesi olarak kabul edilmemesi gerekmektedir. Ayrıca özellikle şehir yaşamındaki artan psikososyal stresörler PMS belirtileri ile karışabilirler.

PMS tanı kriterleri ise "American College of Obstetrics & Gynecology Practice Guidelines" ve "International Classification of Diseases, 10th revision" na göre en az bir premenstrüel semptomu içermelidir.^{28,29} Ayrıca PMDB'nin aksine bu semptom emosyonel belirtilerden olmak zorunda değildir.

PMDB tanısı için ayrıca aşağıdaki dört kriterin de kesin sağlanması gereklidir:^{18,30}

1. Yukarıda bahsedilen semptomlar mens öncesi haftada ortaya çıkmalı, mensin başlamasıyla kaybolmalı ya da mensi izleyen hafta ara vermeli. Ayrıca en az 5 semptom son bir yıllık menstrüel siklusların çoğunda görülmeli.
2. Semptomlar hastanın okul, iş, olası günlük aktivite ve kişisel ilişkilerini etkilemeli.
3. Semptomlar başka bir psikiyatrik ve medikal hastalığın alevlenmesi olmamalı.
4. Bu kriterler prospektif günlük ölçümler ile en az ardışık iki ardına menstrüel siklus boyunca doğrulanmalı.

PMS semptomları luteal fazda ortaya çıkarken, bu semptomların süresinde önemli değişimler izlenmektedir. Semptomlar, çoğunlukla premen-

strüel bir iki hafta önce görülürken, bazı hastalar ovulasyon günlerinde şikayetlerinin arttığını ve premenstrüel haftada tekrar ortaya çıktığını söylemektedirler. Diğer bir grupta ise mens öncesi birkaç gün görülmektedir. Bu farklı paternlerin patofizyolojileri arasında bir fark olup olmadığı araştırmacıların şu an için cevaplayamadıkları sorulardandır.

Ayırıcı Tanı

PMS/PMDB bir çok hastalığı düşündüren çeşitli semptomları içerir. Sistemik ve medikal sorunlar, jinekolojik sorunlar ve duygulanım bozuklukları ayırıcı tanıda öne çıkmaktadır. Tablo 3'te PMS ile ayırıcı tanıda sıklıkla karışan diğer hastalıklar izlenmektedir.

- Sistemik ve medikal sorunlar: Halsizlik ve çabuk yorulma belirtileri, anemiyi ekarte etmek için tam kan sayımını, karaciğer ve böbrek testlerini gerekli kılmaktadır. Fizyolojik ve organik birtakım bozukluklar için tiroid paneli, perimenopozal yakınmalar nedeniyle de hormon paneli bakılmalıdır. Hipertansiyon, diyabet ve Cushing sendromu taranmalıdır.
- Jinekolojik sorunlar: Primer dismenore ve endometriosis gibi jinekolojik hastalıklar PMS tanısı öncesi mutlaka ekarte edilmelidir.
- Duygulanım bozuklukları: Jinekologlar için ayırıcı tanıda en çok zorlandıkları konu psikiyatrik bozukluklardır. PMS ve psikiyatrik bozuklukların birlikte de

Tablo 1: PMS semptomları

Fiziksel	Davranışsal	Ruhsal
Şişkinlik	Uyku bozuklukları	İrritabilite
Meme hassasiyeti	İştah değişiklikleri	Duygu durumu değişiklikleri
Baş ağrısı	Konsantrasyon zorluğu	Anksiyete/gerilim
Ağrılar	İlgi kaybı	Depresyon
Abdominal distansiyon	Sosyal izolasyon	Kontrolü kaybetme

Tablo 2: PMDB tanısı için olası semptomlar

Depresif duygu durumu	Yorgunluk
Anksiyete/gerginlik	İştah değişiklikleri
İrritabilite	Uyku bozuklukları
Duygu durum değişiklikleri	Kontrol kaybetme hissi
Konsantrasyon güçlüğü	Fiziksel semptomlar
İlgi kaybı	

görülebilmeleri bu zorluğu bir kat daha arttırmaktadır. Bu başlık altında PMS ile ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tedavi

Uzun yıllardır önemli bir başarı elde edilememesine rağmen özellikle PMDB kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalarda tedavide ilk basamak olarak nutrisyonel destek ve diyet tedavisi konservatif yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Hastanın yaşamını daha iyi kontrol edebilmesini sağlamak için haftada 3 kez egzersiz ve diyet uygulamaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri destekleyici tedaviyi oluşturmaktadır. Kişinin stres azaltıcı tedbirleri alması öğütlenmelidir. Bu bağlamda bireysel veya grup psikoterapilerinin başarılı olduğunu söyleyen yayınlar literatürde göze çarpmaktadır.

Diyet: PMS'li hastalarda beslenme ile ilgili bir eksikliğin etkisi kanıtlanmamasına rağmen özellikle luteal fazda uygulanmaktadır. Bunlar;

- Karbonhidrattan zengin diyet (serotonini artırarak semptomları azaltabilir)
- Sodyum kısıtlaması (su retansiyonunu azaltması)
- Alkolsüz ve kafeinsiz diyet (anksiyete, gerginlik ve irritabiliteyi azaltabilir.)
- Vitamin desteği (B6 vitamini, E vitamini göstermezken kalsiyum ve magnezyum verilmesi)
- Az miktarlarda ve sık yeme alışkanlığı kazanması

Egzersiz: Kortizon, testosteron, β -endorfin, GH ve prolaktin sekresyonunu artırarak ve östrojenin metabolik klirensini hızlandırarak sıvı retansiyonunu ve meme hassasiyetini azaltması ve depresif ruh

halini düzeltmesi nedeniyle desteklenmektedir. Egzersiz ve stres azaltıcı yönetim çalışmalarının önemli başarılar sağladığı bildirilmiştir.³¹ Aeroibiğin kuvvet egzersizleri ile kıyaslandığında daha üstün olduğu görülmektedir.

Farmakolojik tedavi: Kişinin PMDB kriterlerini karşıladığı ve sosyal faaliyetlerinin kısıtlandığı, daha ağır semptomları olan hastalar için medikal tedavi seçenekleri mevcuttur.

- Kalsiyum karbonat: daha 1930'lar da bir çalışmada premenstrüel plazma kalsiyum düzeyinin mens sonrası haftaya göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Günlük 1000-1200 mg kullanımı sıvı retansiyonunu ve ağrı semptomlarını azaltması açısından yararlı olabilmektedir. Benzer dozlarda kullanımın plaseboya göre PMS semptomlarını azaltmada %48'e %30 daha başarılı olduğu literatürde izlenmektedir.³² En az 3 siklus kullanımının şikayetleri azaltmada etkin olduğunu destekleyen yayınlar vardır.³³ Ucuz ve kolay ulaşılabilirliği ve gebe kalmak isteyen hastalarda güvenli kullanımı nedeniyle ilk basamak tedavide yeri vardır.
- Magnezyum: plazma magnezyum düzeyleri, PMS ve kontrol grupları arasında fark göstermezken eritrosit ve lökosit magnezyum düzeyleri PMS'li hastalarda daha az ölçülmüştür.³⁴ Magnezyumun: serotonin ve diğer nörotransmitter aktivasyonundaki rolü, nöromusküler fonksiyon, hücre membran stabilitesi ve vasküler kontraksiyonlarda aldığı görev nedeniyle birçok farklı yolla PMS etyoloji ve tedavisini etkilemektedir. Bu nedenlerle günlük 200-360 mg destek tedavisi özellikle premen-

strüel sıvı retansiyonunu azaltmada etkin olabilmektedir.^{35,36}

- B6 vitamini günlük 100 mg ve E vitamini günlük 400 IU kullanımı ile ilgili literatür mevcuttur.³⁷ B6 vitamininin nörotransmitter sentezinde kofaktör olması PMS tedavisi açısından değerlendirilmiştir.
- NSAİD: Meme duyarlılığı ve ağrı semptomlarını gidermede kullanılmaktadır. NSAİD'ler arasında tedavi etkinliği açısından bir fark tespit edilmemiştir. Sıklıkla naproksen sodyum 550 mg 3x1/gün veya mefanamik asit, 500 mg 3x1/gün önerilmektedir.^{38,39}
- Bromokriptin: Mastaljinin tedavisinde 1,25-7,5mg günlük dozların luteal fazda kullanımı mümkündür.⁴⁰
- Diüretikler: Şişkinlik ve ödem kontrolünde kullanılmışalar da günümüzde yan etkileri, yetersiz tedavi etkinliği ve elektrolit dengesizliği nedeniyle tercih edilmemektedirler.
- Manganez: Alımında eksikliğin siklusun premenstrüel döneminde artmış ağrı ve duygu durumu değişiklikleri ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir.
- Medikal ilaç kullanımı: PMDB ve ağır PMS gruplarında psikotropik ajanlar ve hormonal preparatları içerir. Yukarıda belirtilen konservatif tedavilerden fayda görmeyen hastalarda; seçici serotonin geri alım inhibitörleri, klomipramin ve L-triptofan gibi yeni kuşak anti-depresanlar ile hem yüksek uyum hem de düşük yan etki potansiyeli gözlenmektedir.⁴¹⁻⁴³
- Antidepresanlar: Trisiklik anti-depresanlar (TCA), SSRI'ler (seçici serotonin geri alım inhibitörleri), serotonerjik antidepresanlar ve anksiyolitiklerin kullanım şemaları Tablo 4'te özetlenmiştir. SSRI'lerin TCA'lara oranla daha iyi tolere edildikleri görülmektedir. En sık görülen yan etki seksüel disfonksiyondur. Hastalarda libido normal iken, orgazm güçlüğü veya kaybı yaşayabilmektedirler.⁴⁴ Fluoksetin bu grupta en sık kullanılan ajandır. Kusma, başağrısı,

Tablo 3: PMS/PMDB ayırıcı tanısı

Psikiyatrik hastalıklar	Medikal hastalıklar
Major depresyon	Hipotiroidizm
Panik atak	Endometriosis
Bipolar hastalık	Dismenore
Perimenopoz	Otoimmün hastalıklar
Alerji	Alkol ve madde bağımlılığı

halsizlik, tremor, bildirilen diğer yan etkilerdir. Bu durumlarda en etkin tedavi ilaç dozlarının azaltılması veya kısa süreli ilaç değişimleridir. Düşük doz SSRI'lerin sürekli kullanımı yerine aralıklı kullanımı hem psikolojik hem de fiziksel semptomların tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.^{44,45}

Klasik olarak mensten 14 gün önce başlanarak günlük tedavi mense kadar ya da mensten kısa süre sonra kadar devam edilir. SSRI plasebo karşılaştırmalı çalışmalarda tedavi başarı oranları %60-70 bulunmuştur. Randomize kontrollü çalışmalarda SSRI'lerin plaseboya göre 7 kat daha iyi cevap verdiği izlenmiştir.^{46,47,48}

- Anksiyolitik ajanlar: Alprazolam ve buspiron kullanımı SSRI kadar başarılı sonuçlar vermemektedir. Bunun primer nedeni yan etkilerinin daha fazla görülmesi ve olası bağımlılık yapıcı özellikleridir.^{49,50} Lityum ile iyi sonuçlar alınmamıştır.
- Hormonlar; Oral kontraseptifler (OKS) jinekologlar tarafından en çok reçete edilen ajanlar olup ovulasyonu baskılayarak, fiziksel semptomların giderilmesinde kullanılabilir. Özellikle doğurganlık çağındaki hastaların kontraseptif etkisinden yararlanmak istedikleri durumlarda güvenle kullanılabilir. Ancak sıvı retansiyonu ve irritabilite gibi etkiler OKS kullanımı esnasında da görülebildiğinden düşük doz etinil östrodiol ve drospironon kullanımı ile (antiandrojenik ve antimineralokortikoid özellik) daha başarılı sonuçlar alınmıştır.⁵¹ Progesteronların kullanımının

plaseboya üstünlüğü minimaldir. Etkinlik davranış ile ilgili semptomlardan ziyade fiziksel semptomlar üzerinedir. Didrogesteron ve norethisteron ile yapılmış 10 randomize kontrollü çalışmanın meta analizi sonuçları PMS tedavisinde etkisiz bulunmuştur.⁵² GnRHa, fiziksel semptomların tedavisinde etkili olurken pahalılığı ve uzun dönem yan etkileri nedeniyle daha çok test amaçlı kullanılmaktadır. Perimenopozal çağındaki menopoz semptomlarının ayırıcı tanısı ve nadiren yapılan oofektomi öncesi tedavinin etkinliğine karar vermek için kullanılmaktadır. Agonist kullanılan durumlarda yan etkiler için *add-back* düşük doz östrojen ve progesteron ilave edilebilir. *Add-back* tedavi için tibolon kullanımı da mümkündür. Serum β endorfin konsantrasyonlarını yükseltmektedir. Danazol sentetik androjen olarak özellikle mastalji üzerine etkindir. Ancak androjenik yan etki potansiyeli kullanımını kısıtlamaktadır.

- Ayrıca uzun zincirli yağ asitleri ve bitkisel kökenli ajanların (Vitex agnus castus, dioscorea villosa, caulophyllum thalictroides, angelica polymorpha var sinensis) kullanımı farklı ülkelerde mevcuttur.³²

Cerrahi

Oofektomi, ağır PMS olgularında başarılı olmuştur. Ancak sadece bu amaçla pratikte uygulanmamaktadır.¹²

KAYNAKLAR

1. ACOG: Premenstrual syndrome (ACOG committee opinion). *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50: 80-4.
2. Daugherty JE: Treatment for premenstrual syndrome. *Am Fam Physician* 1998; 58: 183-92.
3. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1634-6.
4. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A et al. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1014-24.
5. Wittchen HU, Becker E, Lieb R et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32: 119-32.
6. Singleton G. Premenstrual disorders in adolescent females. Integrative management. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 629-30.
7. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1234-40.
8. Amy Scholten. What are the risk factors for premenstrual syndrome? *Premenstrual Syndrome (PMS)*. Harvard Medical school. <http://womenshealth.about.com> Retrieved on 2008-01-10
9. Dickerson LM, MAzyck PJ, Hunter MH. Premenstrual Syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1743-55.
10. Rubinow DR, Schmidt PJ. The treatment of premenstrual syndrome- forward in to the past. *N Engl J Med* 1995; 332: 1574-5.
11. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA et al. Differential behavioural effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 209-16.
12. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 99-105.
13. Cohen IR, Wise PM. Effects of estradiol on the diurnal rhythm of serotonin activity in microdissected brain areas of ovariectomized rats. *Endocrinology* 1998; 122: 2619-25.
14. Ladisich W. Influence of progesterone on serotonin metabolism: a possible causal for mood changes. *Psychoneuroendocrinology* 1977; 2: 257-66.
15. Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Periovulatory beta-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 755-60.
16. Giannini AJ, Melemis SM, Martin DM, Folts DJ. Symptoms of premenstrual syndrome as a function of beta-endorphin: two subtypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 321-7.

Tablo 4: Tedavide kullanılan pskitropların dozları ve kullanım şekilleri

Grup	İlaçlar	Günlük Doz
Antidepresan	Fluoksetin	20 mg
	Sertralin	50-150 mg
	Paroksetin	12.5-25 mg
	Citalopram	5-20 mg
	Clomipramin	25-75 mg
	Escitalopram	10-20 mg
Anksiyolitik	Alprazolam	0.25-1.0 mg
	Buspiron	25 mg

17. Bloch M, Schmidt PJ, Su TP et al. Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 897-903.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th ed, text revision.* Washington: The Association; 2000.
19. Angst J, Sellaro R, Stolar M et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 110-6.
20. Halbreich U, Alarcon RD, Calil H et al. Culturally-sensitive complaints of depression and anxieties in women. *J Affect Disord* 2007; 102: 159-76.
21. Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R et al. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005; 85: 275-82.
22. Steiner M, Born L. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *CNS Drugs* 2000; 13: 287-304.
23. Endicott J. Differential diagnoses and comorbidity. In: Gold JHI Severino SK, eds. *Premenstrual dysphorias; myths and realities.* Washington: American Psychiatric Press; 1994:3-17.
24. Critchlow DG, Bond AJ, Wingrove J. Mood disorder history and personality assessment in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 688-93.
25. Steiner M, Streiner DL, Steinberg S et al. The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord* 1999; 53: 269-73.
26. Mortola JF, Girton L, Beck L et al. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 302-7.
27. Freeman EW, De Rubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res* 1996; 65: 97-106.
28. American College of Obstetrics & Gynecology. *Premenstrual syndrome.* ACOG practice bulletin. No.15. Washington. The College; 2000 1-9.
29. World Health Organization. *International Classification of Diseases, version 10.* Geneva: WHO; 1993.
30. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 25-37.
31. Johnson WG, Carr-Nangle RE, Bergeron KC. Macronutrient intake, eating habits, and exercise as moderators of menstrual distress in healthy women. *Psychosom Med* 1995; 57: 324-30.
32. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am College of Nutrition* 2000; 19: 3-12.
33. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D et al. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444-52.
34. Abraham GE, Lubran NM. Serum and redcell magnesium levels in patients with premenstrual tension. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2364-6.
35. Posaci C, Erten O, Uren A et al. Plasma copper, zinc and magnesium levels in patients with premenstrual tension syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 452-5.
36. Facchinetti F, Borella P, Sances G et al. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 177-81.
37. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW et al. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318: 1375-81.
38. Mira M, Mc Neil D, Fraser IS et al. Mefenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 395-8.
39. Facchinetti F, Fioroni L, Sances G et al. Naproxen sodium in the treatment of premenstrual syndrome. A placebo controlled study. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 205-8.
40. Andersch B. Bromocriptine and premenstrual symptoms: a survey of double blind trials. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38: 643-6.
41. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA et al. Fluoxetine treatment of severe premenstrual syndrome. *BMJ* 1992; 305: 346-7.
42. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA et al. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 261-6.
43. Young SA, Hurt PH, Benedek DM et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 76-80.
44. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 67-85.
45. Freeman EW, Rickels K, Arredondo F et al. Full or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 3-8.
46. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 291-301.
47. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW et al. Efficacy of SSRIs for premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 1131-6.
48. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD1396.
49. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *J of Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 460-8.
50. Bianchi-Demicheli F, Lüdicke F, Lucas H et al. Premenstrual dysphoric disorder: current status of treatment. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 574-8.
51. Saadatu U, Indusekhar R, O'Brien S. Hormone management of premenstrual syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetric and Gynecology* 2008; 22: 251-60.
52. Salamat S, İsmail MK, O'Brien S. Premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2007; 18: 29-32.