

Premenstrüel (PMS) sendrom son yıllarda üzerinde önem ve dikkatle durulan bir konu haline gelmiştir. Premenstrüel dönemde depresyon, anksiyete, alkol kullanımı, kazalar, suisid girişimleri, öfke ve şiddet suçlarında ve psikiatri merkezlerine başvurularda belirgin bir artış olduğu bildirilmektedir (1). Menstruasyonun başlangıcından önce kadınlarda meydana gelen mizaç ve bedensel değişikliklerin, öfke ve şiddet suçlarında bir faktör olduğuna, hukuk sistemlerince de kabul görmektedir. İngiltere'de bu suçlardan dolayı yargılanan bazı yakalardaki cezai yaptırımların, premenstrüel dönemde işlenmiş olmaları nedeniyle indirildikleri bildirilmiştir (2);

Metastruasyon öncesi ortaya çıkan semptomlar, yüzyıllardır hekimler tarafından bilinmekteydi. Premenstrüel tansiyon terimi ilk kez 1931'de Frank tarafından kullanılmış ve menstruasyondan 710 gün önce meydana çıkan, aşırı gerginlik, kilo artışı, baş ağrıları ve ödemle karakterize bir tablo olarak tanımlanmıştır (3). Frank'tan günümüze kadar PMS hakkında yayınlanan literatür sayısı çok fazla artmış olmasına karşın, bugün hala etyoloji ve tedavi konusunda kesinleşmiş bilgilere sahip değiliz.

T.VMM: PMS menstruel siklusunu luteal fazında ortaya çıkan, premenstrüel dönemde pik yapan, metastruasyonun başlamasıyla birlikte hızla gerileyip kaybolan, somatik, afektif, kognitif ve davranışsal semptomlarla karakterize bir tablodur (3). Premenstrüel sendromun önemli iki özelliği: 1— Sıklık olması ve 2— Semptomların zamanlamasıdır. Menstruel siklusun foliküler fazı hemen tümüyle semptomsızdır (4); Ayrıca 3-PMS'un anovulatuvar sikluslarda pek görülmemesi de önemli bir özelliktir (5).

PMS'un dismenore menstruel distresten ayrılması gerekir; Çünkü PMS'li kadınlarda yapılan çalışmalar, her üç durumda da semptomların ve zamanlamaların kesinlikle birbirinden farklı olduğunu

göstermiştir (2). Menstruel distress, PMS ile benzer semptomlar vermekle birlikte, bunlar sıklık olarak tekrarlamakta ve her zaman premenstrüel dönemde ortaya çıkmaktadır. Dismenore ise karnın alt kısmında kramp tarzında karın ağrıları, ki bunlar çoğu kez sırt ve bele yayılırlar, baş ağrısı, bulantı, diare gibi semptomlar görülür ve bunlar hemen daima menstrüasyon kanaması ile birlikte veya bir iki saat önce ortaya çıkıp, iki üç gün sürer. PMS semptomları gösteren kadınların çoğunda dismenore görülmektedir. PMS semptomları, genellikle 30 yaş civarında belirginleşirken, dismenore ovnlasyonu başladığı adölesan dönemden itibaren mevcut olabilir. Ancak çok sık olmamakla birlikte, puberteden hemen sonra ortaya çıkan PMS vakaları da bildirilmiştir. Gençlerde baskın PMS semptomu irritabilite iken, daha yaşlılarda depresyon ve ödem gibi fiziksel semptomlar belirgin olabilmektedir. Dismenore semptomları parite ile genellikle azalırken, PMS semptomları artma eğilimindedir. Dismenore etyolojisi, prostaglandin etkisiyle açıklanmakta ve antiprostaglandinler çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Oysa PMS etyolojisinde, ilerde sözedeceğimiz gibi, prostaglandinler dahil pek çok faktörden bahsedilmektedir (2) (Tablo 1'e bakınız).

KLİNİK: PMS'un semptomlarının sayısı 150'yi bulmaktadır. (1,6,7,8,20,22). Bunlar somatik ve ruhsal olarak ikiye ayrılabilir: En sık rastlanan somatik semptomlar, göğüslerde şişkinlik, gerginlik, hassasiyet ve ağrı, vücut ağırlığının artması, karında şişlik, pelvik ağrı, baş ağrısı, enerji kaybı, halsizlik, astım, alerjik durumlar epilepsi ve migren gibi kronik hastalıkların alevlenmesi, cilt bozuklukları, aile ağrıları olarak sayılabilir. En sık rastlanan ruhsal semptomlar ise irritabilite, distorsiyon, konsantrasyon ve koordinasyonda bozulma, agresivite, depresyon, anksiyete, ağlama isteği ve ağlama nöbetleri, mizaç dalgalanma

\*Ankara Numune Hastanesi Aile Hekimliği, ANKARA

**Tablo 1.**

Prcmenstruel Sendrom	Dismenore	Menstruel Duress
—Semptomlar		
<b>prcmenstmielidir</b>	—Menstnieklir	—Promenstniel olabilir.
—Siklidir.	—Siklidir.	—Siklik değildir.
—Semptomlar somatik nılsaklır.	—Somatik ağırlıklıdır.	—Semptomlar somatik ve ralsaldır
—Etyolojisi <u>le.no/</u> kesin olarak belirlenmemiştir.	—Biyolojisinde tutulmaktadır.	
—Parite ile tablo belirginleşir.	—Parite ile tablo geriler.	
—30 yışm üstünde sık görüldüğü görüşü bakımındır.	—Adolesan dönemden ılıbaren görülebilir.	

**Tablo 2.**

PMS'niu başlıca somatik semptomları	PMS'niu Başlıca Ruhsal Semptomları
—Göğüslerde şişkinlik, gerginlik, ağrı, (Mastalji)	—İrritabilite
—Kilo artışı	—Disfori
—Karında şişkinlik	—Koordinasyon ve konsantrasyon güçlüğü
—Baş ağrısı, bel ve sırt ağrısı, polvik ağrı	—Agresivite
—Enerji kaybı, halsizlik	—Depresyon
—Allerji, astımı, migren, epilepsi	—Anksiele
gibi kronik haslalıklann <b>alevlenmesi</b>	—Ağlama isteği ve ağlama nöbelleri
—Cilt bozuklukları	—Mi/aç dalgalanmaları
—İskelet ve adeste ağrısı	—İştah değişiklikleri
	—Uyku bozuklukları
	—Libido değişiklikleri
	—Sosyal çekilme
	—Şüphencilik
	—Unutkanlık
	—Depersonelizasyon
	—Kendi kontrolünü kaybetmiş hissine kapılma

lan, iştah değişiklikleri, örneğin özellikle belirli gıdalara karşı iştah artışı, letarji, gerginlik, uyku bozuklukları, örneğin uykuya dalmada güçlük veya derin uykunun süresinin azalması, libido değişiklikleri, örneğin cinsel ilişkide bulunamayacağı hissi ve cinsel isteksizlik, işe ve sosyal ilişkilere karşı isteksizlik, kendini kontrolünü kaybetmiş gibi hissetme, şüphencilik, depersonelizasyon, unutkanlık ve vücut algılanmasından değişikliklerdir (Tablo 2'ye bakınız). Tüm premenstruel değişiklikler, PMS olmayabilir (1). PMS; birden fazla klinik antite gösterebilir. Semptomların sayısının fazlalığı, değişik derecelerde ağır veya hafif seyretmesi, ve PMS'un evrensel ve uniform bir tanı kriterleri tablosunun halen kabul görmemiş ve rutin

olarak uygulanmaya konmamış olması, tanı güçlüğü yaratmaktadır. Bu gün PMS tanısı, hastanın PMS'u düşündüren hikayesi ve bu retrospektif temele dayalı olarak, çeşitli prospektif yöntemlerle semptomların menstruasyonla ilgisinin kanıtlanması yoluyla konmaktadır (2). PMS'un alt gruplarını içeren çeşitli sistemler öne sürülmüştür. Örneğin Van Keep ve Leherb PMS'u üç alt gruba ayırmıştır: Grup C—Primer semptomlar su retansiyonuna bağlıdır. Grup C—Primer semptomlar ağrı semptomlarıdır (1). Abraham ve Hargrove ise, PMS'u predominant semptomuna göre 4 gruba ayırmıştır: A— Anksiete, sinirsel gerginlik ve irritabilite. C— Tatlı gıdalara karşı iştah artışı, başağrısı, halsizlik, çarpıntı. D— Depresyon. H—Kilo artışı, ödem, mastalji, karında rahatsızlık ve şişkinlik hissi (2,6). PMS'u 18 alt gruba ayırarak klasifiye eden otörlerde vardır (Tablo 3'e bakınız)

PMS'iu pek çok hastaya dismenore gibi fiziksel problemleri veya altta yatan distimi, majör depresyon, kişilik bozukluğu, bipolar affektif bozukluk gibi psikiyatrik bozukluğu olduğundan, yanlış tanı konulabilmektedir (9). PMS tanısını düşünmeden önce, tam bir psikiyatrik ve fizik anamnez ile muayene, bu nedenle gereklidir (13). PMS ile ilgilenen pek çok psikiyatrik ve araştırımacı, mizaç boşlukları ve diğer ruhsal semptomların hakim olduğu PMS vakalarını, fizik semptomlarla giden PMS vakalarından ve özellikle premenstruel dönemde alevlenen kronik akıl hastalıklarından ayırt etmek için acilen diagnostik kriterlerin bulunması gerektiğine inanmaktaydı. Bu kriterlerin tanımlanması ile, PMS teriminin klinikte yerli yersiz kullanımının minimale ineceği, tanı konarken ve klinik değerlendirme yaparken oluşacak hastaların önleneceği düşünölmekteydi. PMS ile ilgili olarak yapılan pek çok çalışmanın yararlılığı, kullanılabilirliği, bulguların genelleştirilmesi, denek ve va-

**Tablo 3.**

	PMS Subtilipleri
Van Keep ve Leherb'a göre	Abraham ve Hargrove'a göre
A. Su retansiyonuna bağlı semptomların priuer olduğu tip.	A. Anksiete, sinirsel gerginlik irritabilite predominant semptomlardır.
C. Ağrı semptomlarının primer olduğu tip.	C. Tatlı gıdalara karşı iştah artışı, başağrısı, halsizlik, çarpıntı predominant semptomlardır.
11.Sinirsel ve ruhsal semptomların primer olduğu tip	II. Kilo artışı, ödem, mastalji karında rahatsızlık ve şişkinlik predominant semptomlardır.
	D. Depresyon predominant semptomdur.

Tablo4. DSMTIIR'a Göre Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu Tanı Kriterleri

- A. Geçmişten İni yan». p-k çok menstrüel siklusta., B deki semptomlar, luteal fazın son haftasında ortaya çıkıp, foliküller fazın başlangıcından somaki bir kaç gün içimle kayhola gelmiştir Menstruasyon gören kadınlarda, bu fazlar, mensesin başlangıcı, başlamadan önceki batla ve başlangıcından sonraki birkaç gün ile ilişkilidir. (Menstruasyon görmeyen, histerektomi geçirmiş kadınlarda, luteal ve foliküller fa/m tayini için, dolaşımdaki tireme hormonlarının ölçümü gerekebilir).
- II. Aşağıdaki semptomlardan en a/ Nişinin, her bir semptomatik geç hm»1 fa/m hemen tümü boyunca mevcut bulunması, bunlardan en az birinin 1, 2,3 veya 4 no'lu gruplara aیلbir semptom olması:
1. Belirgin aflekiif labilite, örneğin anılan ortaya çıkan üzüntü, ağlama, irrilabiüSe veya sinirlilik veya İrrilabilite.
  2. Dirençli ve belirgin sinirlilik veya irrilabilite.
  3. Belirgin anksiete, gerginlik, "kilitlenmiş" veya "patlamaya hazır" olma hisi.
  4. Belirgin depresil mizaç, umutsu/luk hissi veya kendini küçük görme, aşğılama düşüncesi.
  5. Günlük aklivile.re ilgide azalma, örneğin işe, arkadaşlara, hobilere
  6. Kolayca yorulma veya belirgin enerji kaybı.
  7. Sübjektif olarak konsantire olmada güçlük hissi.
  8. Belirgin iştah değışikliğı, aşırı yemek yeme veya belirli yiyecekleri şiddelle. arzu ama.
  9. Uykusuzluk veya çok uyuma.
  10. Göğüslerde hassasiyet veya şişkinlik, haşarısı, ekicin veya adete ağırları, kendini "hava verilerek şişirilmiş" gibi hissetme kilo artışı, diğere fizik semptomlar
- (. Şikayetlerinin, çalışma veya günlük sosyal aktivileler ya da diğere insanlarla ilişkileri ciddi şekilde etkilemesi.
- D. Tablonun, sadece majör depresyon, panik bozukluk, dişlimi, kişilik bozukluğu gibi bir başka hastalığın semptomlarının akut alevlenmesinden ibaret olması, (Ancak bu hastalıklardan birinin üzerine eklenmiş olabilir)
- T. A.B.C.D deki kriterler, en az iki semptomatik siklus boyunca, prospektif biçimde günlük takiple, kendi kendine değıerlendirme kanıtlanmış olmalıdır. (Tanı, bu kanıtama yapılmadan önce. geçici olarak konmuş olabilir.)

ka seçiminde belli kriterlerin olmayışı nedeniyle sınırlı kalmaktaydı. Bütün bu sebeplerden dolayı, 1985'de Amerikan Psikiatri Birliğinin DSM-3R sınıflamasına mizaç bozukluklarının prédominant bir tablo olduğu PMS vakaları için kategori eklenmiştir (9, 21). Geç luteal faz disforik bozukluğu adı altında, A, B, C, D, E şeklinde 5 gnıbta, diagnostik kriterler toplanmıştır (Tablo 4'e bakınız) A'da menstruel sikiusun ilgili fazı, B'de hastalığın semptomları, C'de bozukluğun ağırlık derecesi D'de ayırıcı tanı ve E'de günlük takiplerle bağlantısı üzerinde durulmaktadır. B'de 10 semptom yer almaktadır, tanı için bunlardan 5 tanesinin bulunması ve semptomlardan en az birinin bir mizaç bozukluğu olması gereklidir, ki bu belirgin affektif labilite, dirençli öfke hali, belirgin anksiete veya belirgin depresyon olabilir. Fizik setnp-

Tablo5. PMS'da Epidemiyoloji ve risk faktörleri

-Kültürel (Toplumsal) İağlor	
—Genetik Faktör ve Ailesel Geçiş	Pozillf
—Yaş Faktörü	Korelasyon
—Toksik Madde ve Alkol Kullanımı	
—Ev Dışında Çalışma	
—Evlilik Durumu	Negatif
—Eğitim Sévices?	Korelasyon

tomlar da mevcuttur. Ancak davranışsal semptomlara göre daha az ağırlıklıdır.

Epidemiyoloji, Prevalans ve Risk Faktörleri: (Tablo 5) Kadınların en az %30-40\*ında bazı sıklık, orta ve hafif şiddette premenstüel semptomlar ortaya çıkmaktadır (1,8,10). Bu kadınlarda, semptomlar genellikle günlük yaşamda belirgin şekilde etkilemektedir. Fizik semptomlar daha çok menstruel fazda ortaya çıkarken, ruhsal semptomlar premenstüel dönemde daha sıktır. Kadınların ortalama %2-

Tablo 6. PMS Etyolojisi

—Pstkialrik Teori
—Endokrin Teori
— Öslrojen/Progeslron
—Prolaktin
—Tiroksin
—Hipoglisemi
—Diğere hormonlar
—Sıvı Relansiyomu Teorisi
— Renin-Anjioteasin-Aldosteron
— Antiliüretik hormon
—Diğere sıvı değışiklikleri
—Endojen Opiad (Endorfln) Teorisi
—Serotonin Teorisi
—Prostaglandin Teorisi
Vitaminler
—Ovadan Enfeksiyon Teorisi
—Mantarların Aşın Çoğalması Teorisi
—Slress ve Bioritm Değışiklikleri

Tablo 7. PMS Tedavisi

1. Diyet ve Diğer Nonspesifik Önlemler
2. Egzersiz
3. Relaksasyon Tedavisi
4. Psikoterapi, Kominitif Terapi, Hipnoloterapi, Grup Terapi
5. Uyku Depresyonu ve Eoloterapi
6. Medikal Tedavi
  - Aiproniam
  - Belladonna alkaloidleri
  - Lityum
  - MAO inhibitörleri
7. Anovulasyon Tedavisi
  - Oral koniraseptifler
  - Dauakrin
  - (Sanadotropin) releasing hormon analogları
  - Progesleron
  - Ösradial
8. Nutrisyonel Tedavi75
  - Piridoksin
  - Eşekolu yağt
9. Dimdikler
10. Prostaglandin inhibitörleri
11. Bromokriptin
12. İlisterektomi, Oferektomi
13. İmmunoterapi

10'unda ise bu semptomlar ağır seyretmektedir. Çeşitli değişik kültürlerde yapılan çalışmalar, her kültürde semptomlara rastlandığını, ancak semptom prevalansının alt gruplara göre değiştiğini göstermiştir (10). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1981'de yaptığı bir çalışmada, tüm kültürlerdeki kadınlarda, premenstruel fiziki rahatsızlık %55 ile %70, olumsuz mizaç değişiklikleri ise %23 ile %10 oranlarında bulunmuştur. 1972'de Janiger ve arkadaşlarının, Türk, Yunan, Japon, Nijeryalı, Kızılderili ve beyaz Amerikalı kadınlar arasında yaptığı ve semptomların sayısını ve ağırlığını skorlamaya tabii tuttuğu bir çalışmada, Türk kadınlarda en yüksek, Japon kadınlarda ise en düşük premenstruel skorlar saptanmıştır (10).

**Genetik Faktör:** Monozigot ikizlerden her ikisinde de PMS semptomları, normal populasyona göre sık görülmektedir. Dizigot ikizlerde ise kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında belirgin bir fark saptanmıştır (1). Finli annelerde adolesan çağındaki kızları arasında, premenstruel semptomlar açısından çok belirgin şekilde yüksek bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, PMS'da ailesel geçiş ve genetik faktörün mevcut olduğu görüşünü desteklemektedir.

**Yaş Faktörü:** Yaş ve PMS hakkındaki literatür bulguları çelişkilidir. Bazı otörler yaş ile PMS arasında negatif bir korelasyondan söz etmekte (örneğin

genç kadınların PMS'a daha yatkın olduğu şeklinde), diğer bazıları ise, yaş ilerledikçe PMS sıklığının arttığını savunmaktadır. Son olarak, Van Keep ve I <• hert, PMS oluşumunda yaşa bağlı farklılıklar görülmediğini, ancak subtiplerinin yaşlara göre dağılımının farklı olduğunu göstermişlerdir (1, 3, 6, 10)

**Diğer Faktörler:** PMS ile yüksek parite oranı, toksemi, alkolizm ve ev dışında çalışma arasında pozitif korelasyon saptanırken, evlilik durumu, eğitim seviyesi, ırk ile herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (1,10).

**Etyoloji:** PMS etyolojisini açıklamaya yönelik teoriler, sosyal, psikolojik ve biyolojik tabanlara dayandırılmaktadır. Ancak PMS etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. En son olarak da biyo-psiko-sosyal bir model üzerinde durulmaktadır (1,11,12) (Tablo 6'ya bakınız)

**Psikiyatrik Teori:** Paulson, PMS'un şiddetiyle bozulmuş aile içi ilişkiler ve menarş ile menstruasyona karşı negatif tutumlar gibi psikolojik faktörler arasında dinamik bağlantıları destekleyen olumlu bulgular saptanmıştır, daha sonra Bernsted ve arkadaşları, PMS'un kadının kendi benliğini kabullenmesi ve saygı duymasıyla ilgili problemleri yansıttığını ileri sürmüşlerdir (1,3).

PMS'un psikososyal bazını destekleyen diğer bir görüşte Ruble tarafından ortaya atılmıştır. PMS'de görülen sıvı retasyonunun şiddeti üzerinde duran bir görüş ileri sürmüştür (1).

Mizaç bozukluğu bulunan hastaları değerlendiren klinisyetiler, çoğu kez mensin başlangıcından önce, afektif bozukluklarda belirgin artış olduğunu vurgulamaktadır. Postpartum depresyon ile PMS insidansı arasında korelasyon bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, utripolar afektif bozukluğu olan hastalarda yaklaşık %65 oranında premenstruel depresyon saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda, premenstruel sizaç bozukluğu saptanan hastalarda, yaşamın herhangi bir döneminde psikiyatrik hastalık oluşma prevalansı %45 olarak bulunmuştur. Kişisel veya ailesel psikiyatrik hastalık hikayesi bulunan kadınlar, diğerlerine göre PMS'a daha yatkın bulunmuştur. Bir görüşe göre, premenstruel affektif değişiklikler, genetik predispozisyonu olan kadınlarda, sensitize edici uyarım görevi yapmakta ve sonuçta majör affektif epizodların ortaya çıkışında, gelişiminde ve seyrinde etkili olmaktadır. Tersine, erken yaşta ortaya çıkan affektif epizodlar da, menstruasyonla ilişkili bir affektif bozukluk niteliğini gösterebilir (1,3,11,12,13).

**Endokrin Teorisi:** PMS etyolojisinde etkili olduğu düşünülen çeşitli hormonlar vardır. Bunlar, ovarian hormonlar, prolaktin, insülin, tiroksin, gona-

dotropinler, kortizol, growth hormon ve testosteron(14).

Ostrojen/Progesteron: Menstruel siklus, ova-dan hormonların salgılanmasına bağlı olduğu için, PMS'de de bunların etkili olabileceği düşünülmüştür. PMS'u ilk kez 1931'de tanımlayan Frank, PMS'un östrojen artışıyla özdeş olduğundan öylesine emindi ki, hormon salınımını azaltmak için, radyasyonla indüklenmiş ooferektomi yapmayı bile düşünmüştü. Diğer bir fikir, PMS semptomlarının, progesteron sekresyonunu takib ettiği idi. 1938'de isreal, östrojen/Progesteron oranındaki bir dengesizliğin, PMS'u ortaya çıkaracağını ileri sürmüştür. Düşük progesteron teorisi şu açıklamalara dayanmakta idi: 1—Progesteronun, SS üzerine direkt sédatifetkiye sahip olduğu, dolayısıyla eksikliğinde irritable, anksiyete ve agresivite oluşacağı, 2— Progesteronun ayrıca distal renal tubuluslarda aldosteronla kompetitif antagonizmaya girerek sodyum ve su ekskresyonunu artırdığı, yani eksikliğinde su ve Na retansiyonu olacağı.

Kandaki ovadan hormon düzeylerinin ölçülmesi, bu tablonun aydınlatılmasında yetersiz kalmıştır. Bazı araştırmacılar, luteal fazda normalden düşük progesteron düzeyini göstermeyi PMS'li kadınlarda başarmışlardır. Diğer kontrollü çalışmalarda luteal fazda östrojen ve progesteron düzeyinde belirgin farklılık saptanmamıştır. Çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalardan bazılarında PMS tedavisinde progesteronla başarılı olunamamıştır. Östrojen düzeyleriyle ilgili mevcut bilgiler de tatmin edici değildir ve luteal fazda östrojen düzeyinde farklılık gösterilmemiştir. Bununla birlikte şu sebeplerden dolayı ovadan hormon teorisi üzerinde durulmaya devam edilmektedir: 1— Periferik hormon düzeyleri, SSS'indeki düzeyleri tam olarak yansıtmayabilir. 2— Östrojen ve progesteron reseptörleri beyinde mevcuttur. 3— Serebrospinal sıvıdaki ovadan hormon düzeyleri ölçülebilir. 4— Ovarian hormonlar SSS'deki elektrik aktiviteyi değiştirir. 5— Depresif semptomların ve affektif bozuklukların alevlenmesi menstruel siklusla yakından ilişkilidir (1,2,8,23).

Prolaktin: PMS ile prolaktinin bağlantısı olduğu nu düşündüren çeşitli sebepler vardır: 1— Prolaktinin göğüsler üzerine direkt etkisi vardır ve bu yüzden göğüslerle ilgili semptomlardan sorumlu olabilir. 2— Stresle ilişkili bir hormondur. 3—, Na, su ve K retansiyonunu artırır. Gerçekten de, çeşitli çalışmalar PMS'li kadınlarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, plazma prolaktin konsantrasyonunda değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte çalışmaların çoğunluğu semptomatik ve kontrol grupları arasında gerçekte farklılıklar olmadığını göstermektedir. Ancak, şöyle yada böyle, prolaktin-

nin, PMS'deki semptomlarla ilgisi olduğu düşünülmektedir (1,2).

Tiroksin: Brayshaw ve ark. PMS'li kadınlarda %94 oranında tiroid disfonksiyonu olduğunu göstermiş ve levotiroksin ile bunların %65'inde PMS semptomları tümüyle kaybolmuştur.

Bununla birlikte Roy-Bryne ve arkadaşları normal kadınlarda PMS'li kadınlar arasında bazal ve stimüle edilmiş tiroksin değerleri arasında belirgin fark bulunamamıştır (1).

Hipoglisemik Teori: 1925'lerin başında Okey ve Robb menses sırasında glukoz testi eğrisinde düzleşme ve gecikmiş hipoglisemi göstermişlerdir. Daha sonra başka araştırmacılar da bu bulguyu teyid etmişlerdir. Diğer bir ilginç bulgu da foliküler fazda luteal fazla karşılaştırıldığında, dolaşan monositlerdeki insülin reseptörü konsantrasyonunun iki katına çıktığıdır. Bu bulgu sınırlı da olsa premenstruonda karbonhidrat toleransında artma olabileceğini bu nedenle bazı kadınlarda özellikle tatlı gıdalara karşı iştah artışı olduğunu açıklayabilir (1,16). 1990'da Denicof ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda ise, menstruel siklus safhasında glukoz toleransında görülen farklılıkların, PMS'dan sorumlu olamayacağı vurgulanmaktadır (4,7).

Diğer Hormonlar: PMS ile kortizol, growth hormon, testosteron, luteleştirici hormon, veya folikül stimule edici hormon arasında herhangi belirgin bir korelasyon bulunamamıştır. Endokrin teorilerin popülerliğini korumasına karşın, PMS için kesin bir endokrin sebep bulunmadığı söylenebilir. Ancak PMS'de normal hormon düzeylerinde anormal cevaplar olduğu görüşünde destek görmektedir (1,14).

Sıvı Retansiyonu Teorisi: Greenhill ve Fred, ovarian steroidlerin etkisiyle oluşan sodyum retansiyonunu PMS'a yol açan tek mekanizma olduğu teorisin ortaya atan ilk araştırmacılarıdır (1). Pek çok kadında premenstruel dönemde bir miktar kilo artışı ve ödem olduğu bilinmektedir. Bu fenomen şu mekanizmalarla açıklanabilir: 1—Renin-angiotensin—aldosteron aksisi. 2— Antidiüretik hormon. 3— Na ve su retansiyonu olmadan meydana gelen sıvı değişiklikleri.

1— Renin—anjiotensin—aldosteron: Normal menstruel siklusa renin, anjiotensin 2 ve aldosteron düzeyleri yükselebilir. Bu etkiler muhtemelen progesteronun natriüretik etkisi sonucu distal renal tubuluslarda aldosteronu bloke etmesiyle meydana gelir. Bununla birlikte PMS'li kadınlarla kontrol grupları arasında yapılan çalışmalarda aldosteron düzeyleri arasında belirgin farklılık görülmemiştir (1,2,4,14).

2—ADII: 1941'de Pendegrass ve ark. ADEİ un PMS'a yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Posterior hipofiz radyasyona tabi tutulmasından sonra, 8 kadından 4'ünü başarıyla tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Bazı premenstruel ödem vakalarında ADİf düzeylerinde artış olduğunu gösteren yeni çalışmalar vardır (1,4).

3— Na ve su Retansiyonu olmaksızın sıvı değişiklikleri teorisi: Wank ve arkadaşları kapiller filtrasyonda, suyu kutanöz damarlara etkisiyle premenstruel artış olduğunu göstermişlerdir. Son olarak da Olian ve ark. premenstruuda koloid ozmotik plazma basıncında azalma olduğunu ve bunun interstisiyel aralığa net bir sıvı infiltrasyonu artışına yol açtığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, bu değişikliklerin total vücut-protein kitlesinde azalmadan ileri geldiğini ve luteal fazda ortaya çıkan bir plazma protein metabolizması değişikliğinin ekstrasvasküler sahaya sıvı çekilmesine yol açtığını ileri sürmüşlerdir (1).

Endorfin teorisi: Reid, Yen Halbreick ve Endicott, PMS'ım luteal fazda oluşan endorfin düzeyindeki değişimlerden kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu teori şu nedenlerle destek gömlektedir. 1— Opiatların kesilme sendromlarından bazıları PMS'u taklit etmektedir. 2— Endorfin intravenöz olarak verildiğinde prolaktin düzeyini yükseltmektedir. 3— Tavşan ve farelerde endorfin verilmesini takiben ADII salınım] olmaktadır. 4— Naloksan PMS'ı kadınlarda tabloyu kötüleştirmekte, normal kadınlarda ise yüksek dozlarda semptomlar ortaya çıkmaktadır. 5— Naloksan, uzun süre aç ve susuz bırakıldıktan sonra, yiyecek ve su verilen hayvanlarda bile iştah ve susuzluk hissini yok etmektedir. Bunlarla birlikte endorfin teorisini direkt olarak destekleyen herhangi bir kanıt yoktur. PMS'da endorfin sekresyonunun azaldığı ileri sürülmüştür, fakat yapılan bir çalışmada PMS'ı hastalarda foliküler ve luteal faz arasında plazma beta endorfin düzeyi açısından belirgin fark bulunamamış; bir diğer çalışmada da luteal fazda, foliküler faza göre azalma olduğu gösterilmiştir (1,2,4,6,12,14).

Serotonin Teorisi: Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, serotoninergik fonksiyonu azaltan ilaçların irritabilite, davranış değişiklikleri ve sosyal çekilmeye yol açtığı gösterilmiştir. PMS'ı vakalarda premenstruuda serotonin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü belirlenmiştir. Bu bulgu PMS etyolojisinde serotonin metabolizmasındaki bir değişikliğin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (1,14).

Prostaglandin Teorisi: PMS semptomları birçok sistemden kaynaklandığı için nonproduktif organlara ait belli semptomları oluşturan prostaglandin etkileri etyolojide suçlanmakta ve prostaglandin inhibitörleri ile özellikle somatik semptomlar yok edilmekte veya azaltılmaktadır. Ancak, PMS ile prostaglandinlerin ilişkili olduğu bulgus, ikincil derecede önem taşımakta ve daha ileri inceleme gerektirmektedir (1,2,4,14,15).

Vitaminler: Literatürde, A, B6 ve E vitaminleri ile PMS arasında bağıntı olduğuna dair bulgular mevcuttur. B6 vitaminin etyolojide düşünülmesi şu yönden mantıklıdır: B6, serotonin ve prostaglandin sentezinde bir kofaktör görevi yapar. Östrojen en azından bir oral kontraseptif olarak vücut piridoksin depolarını boşaltır. Oral kontraseptif tedavisi sırasında oluşan depresyon, irritabilite gibi semptomlar PMS ile benzerlik gösterir ve piridoksin tedavisiyle düzeltilebilir. Bununla birlikte ölçülebilir bir vitamin eksikliği yoksa, piridoksin eksikliğini PMS için bir etyolojiden çok bir yardımcı ve katkı faktörü olarak düşünmek daha mantıklı görülmektedir (1,3, 4,14).

Ovarian Enfeksiyon Teorisi: Toth, asemptomatik servikal enfeksiyon için doksisisiklin tedavisi alan on PMS'lı kadında iyileşme bildirilmiştir. Onun hipotezine göre semptomatik bakteriel kolonizasyon hormonal etkileri değiştirmekte ve böylece PMS'a yol açmaktadır. Ancak kontrol grubuyla yapılan çalışmada, tedavi grubuna göre plazma östrodiol ve progesteron düzeyleri, farklı bulunmamıştır (1).

Mantarların Aşırı Çoğalma Teorisi: Bu teoriye göre oral kontraseptifler veya antibiyotikler birer predispozan faktör olarak rol oynayıp, bakteriyel florayı azaltmakta ve sonuç olarak barsaklarda aşırı bir candida üremesi olmaktadır. Candida tarafından oluşturulan toksinler abzorbe edilerek immün sistem supresyonu gibi bir çok probleme yol açmaktadır. Sonundada besin alerjisi, diare, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, PMS gibi medikal problemler ortaya çıkabilmektedir (1).

Bu teorilerden başka, literatürde, biyolojik ritimde meydana gelen değişikliklerin ve artmış fizyolojik stresin, PMS semptomlarını alevlendirdiği yolunda kanıtlar mevcuttur (10,12,13,16,17). Günlük streslerin ve olumsuz yaşam koşulu oluşturan değişikliklerin, premenstruel davranış değişikliği, negatif affekt, performans düşüklüğü, ağrı ve su retansiyonunu artırıcı yönde etki yaptığı bildirilmektedir (12). Ayrıca, luteal faz sırasında, strese karşı fizyolojik duyarlılığın arttığını, kalp hızı, kan basıncı, adrenokortikal aktivite ve epinefrinle norepinefrinin

idrarla atılımını takip ederek kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (16).

Tedavi; PMS tedavisine en uygun yaklaşımın etyolojisinde düşünülen temele uygun olarak, hiopsiko sosyal komponentler taşıması gerektiği kabul edilmektedir (1) (Tablo 7'ye bakınız). Her şeyden önce hasta ve alisenin eğitilmesi, menstruasyon ve menstrual siklusla ilgili korku, uygunsuz beklenti, tepki ve inanışların elimine edilmesi, yaşam biçimi, meslek, aile ilişkileri ve cinse! yaşama ait düzenlemeler, semptomların kontrol altında tutulması için gereklidir (1). PMS semptomlarını sayı ve şiddet olarak azaltmaya yardımcı olmak üzere şu nonspesifik sağlık önlemleri alınabilir: Kafein, alkol, sigara kullanımının azaltılması veya sonlandırılması; kilonun, ideal vücut ağırlığına düşürülmesi; ödem ve sıvı retansiyonunu önlemek yönünden, en azından premenstruel dönemde diyetteki tuzun azaltılması; strese direnci artırıcı ve relaksasyon sağlayıcı egzersiz, vb. diğer yöntemlerin düzenli uygulanması; vitamin ve proteinden zengin, basit karbonhidratlardan fakir bir günlük diyet uygulanması. Yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle davranış ve mizaç değişiklikleriyle seyreden PMS vakalarında koşullu ve düzenli egzersiz ile kendi kendine yapılan relaksasyon cevabı çalışmalarının, semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (5,16,18). Relaksasyon cevabı denen spesifik davranışçı tedavi tipi üzerinde sıkça durulmakta, psikoterapi, hipnoterapi, kognitif terapi veya destekleyici grup terapinin de eşit düzeyde yararlı olabileceği ve bu yöntemlere ilişkin ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (16). Ayrıca uyku bozukluğu ve depresif mizaç ile iştah değişikliklerinin belirgin olduğu PMS vakalarında, uyku depresyonu ve fototerapinin %80 oranında başarılı terapotetik oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (12,17), Uyku deprivasyonu tedavisi ile akut antidepresan bir cevap elde edildiği, bu PMS'li hastalarda, plazma prolaktin düzeylerinde düşme saptandığı belirlenmektedir.

PMS'un psikolojik semptomlarının medikal tedavisinde, alprozolam, belladona alkaloidleri, lityum ve verapamil sıklıkla kullanılmaktadır. Trisiklik anti depresanlardan monoamin oksidaz inhibitörlerinden bahsedilmekle birlikte, tedavi sonuçlarıyla ilgili yeterli bilgi yoktur (13,18). Bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, alprozolam (Xanax)'in, sinirsel gerginlik, mizaç dalgalanmaları, irritabilité, halsizlik, unutkanlık, tatlılara karşı iştah artışı, abdominal kramplar, ödem ve baş ağrısı şikayetlerini giderdiği bildirilmiştir (1,8,13). Bir başka çalışmada belladonna alkaloidleri, ergotamin ve fenobarbital kombine kullanılmış, plasebo kontrolü ile etkili bulunmuş, çift kör çalışmada da, sinirlilik, halsizlik ve göğüs semptomların giderdiği kanıtlanmıştır (1,18).

Lityum, ağır affektif semptomlarla giden PMS vakalarında önerilmekte ve çeşitli çalışmalar sonucu etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bunlar, plasebo kontrolsüz, tek kör çalışmalardır, plasebo kontrollü çalışmalar ise pek ümit verici değildir. Ancak yine de predominant semptomu depresyon olan ve sosyal yaşantıyı etkileyecek derecede ağır seyreden vakalarda, lityumun denenmesi yerinde olabilir (1 (2,8,13,18).

Verapamil, bir kalsiyum kanal blokörü olup, panik ve anksietenin belirgin olduğu PMS vakalarında etkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (1).

Bunların dışında, PMS semptomları genellikle ovulasyonu süren kadınlarda mevcut olduğu için, anovulatuvar bir siklus oluşturarak PMS tedavisi yapılabilmektedir. Bunun için de, oral kontraseptifler, danakrin (Danazol), gonadotropin releasing hormon analogları kullanılmaktadır (1,4,6,8,18).

Oral kontraseptifler, PMS semptomları üzerinde 4 şekilde etkili olabilir: 1— Semptomları gidebilir. 2— Semptomları sınırlandırabilir. 3— Hiçbir değişiklik oluşturmaz. 4— Özellikle genç yaş gruplarında semptomları kötüleştirir (1,4,8,18). Danakrin zayıf bir androjen türevi olup, esas olarak endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır. PMS'da kullanılması sonucu özellikle göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, ağrı ve gerginliği giderdiği, irritabilité, ansiete ve letarjiyi azalttığı veya yok ettiği bildirilmektedir. Ancak, kilo artışı, kusma, iskelet ve kas ağrıları, akne, hirsutizm gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (1,2,6). 1990'da Dersko tarafından yapılan bir çalışmada, PMS ile birlikte endometriozis veya kistik mastitisi bulunan hastalarda, danazolün mükemmel bir ilaç olduğu, ancak major semptomu depresyon veya ansiete olan hastalarda danazolün tavsiye edilmeyeceği bildirilmiştir (6). Pek çok otör, danazol tedavisinin en az 6, en çok 9 ay kullanılmasını, dirençli vakalarda danazolün terapotik etkisinin ooferektomi yapılarak devamlı kılınmasını önermektedir (1).

Gonadotropin releasing hormon agonistleri puberté prekoks, endometriozis ve miyonılarda kullanılmakta, hipofizer gonadotropin sekresyonu regülasyonunu etkileyerek, anovulasyon ve amenoreye yol açmaktadır. Bu ilaçların PMS semptomlarını düzelttiğini bildiren çalışmalar mevcuttur, ancak bunlar kontrollü çalışmalar değildir (1,18).

Progesteron preparatlarının PMS tedavisinde kullanımı 35 yıldır denenmektedir. Ancak rektal veya intramuskuler yoldan verilen preparatlarla ya da çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla progesteronun etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Negatif sonuç ve-

ren çalışmaların sebebi olarak, yetersiz doz, takip sıklığının yetersizliği, ilaçsız geçen sürenin veya ilaç atılımı için ayrılan sürenin yetersizliği, kötü hasta seçimi ve semptomların saptanması için uygunsuz teknikler kullanılması gösterilmektedir. Dolayısıyla PMS tedavisinde progesteronun yeri de kesinleşmiş değildir (1,2,8,18).

Kontrollü çalışmalarda, subkutan yerleştirilen östrodiol preparatlarının PMS semptomlarını giderdiği bilinmektedir.

Piridoksin ve eşekotu yağı ile yapılan nutrisyonel tedaviden söz edilmektedir. Plasebo kontrolü olmayan çalışmalarda piridoksinin olumlu terapötik etkileri bildirilirken, plasebo kontrollü çalışmalarda çelişkili sonuçlar verilmektedir. Eşekotu yağı, gama linoloik asit ve E vitamininden zengindir. Linoloik asit, bir prostaglandin E prekürsörü olup, prolaktinin doküetkilerini zayıflattığı bilinmektedir. E vitamini ise, doymamış yağ asitlerinden toksik peroksidlerin oluşumunu önler. Bunlarla yapılan tedavi, depresyon ve mastaljiyi gidermekte deniyor ve plasebo kontrollü çalışmalarda PMS semptomlarını genel olarak azalttığı bildirilmektedir (1,8,18).

PMS'de kullanılan diğer tedaviler arasında, diüretikler, bromokriptin prostaglandin inhibitörleri yer almaktadır (1) (8) (18).

Spirolakton dışındaki diüretikler plasebo kontrollü çalışmalarda plasebodan daha etkili bu-

lunmamıştır. Bir aldosteron antagonisti olan spiro-nolakton ise, psikolojik semptomları ve kilo alımını azaltmada kontrollü çalışmalarda etkili bulunmuştur (1,2,8,18). Bromokriptin (Parlodel), bir dopamin agonisti olup özellikle mastalji şikayeti baskın olan PMS'lerde yararlı bir ilaç olarak görülmektedir (1,2,18). Prostaglandin inhibitörleri de, özellikle hal-sizlik, baş ağrısı ve diğer genel vücut ağrıları gibi somatik semptomlarla mizaç dalgalanmaları ve iritabilite gibi ruhsal bazı semptomların giderilmesinde etkili bulunmuştur (1,18). Mefenamik asit ve naproksen sodyumla yapılan ve %80 olumlu sonuç aldığı bildirilen çalışmalar literatürde mevcuttur (1) (15). Histerektomi, ooferektomi ve immün terapidenden literatürde söz edilmektedir (18,19).

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Premenstruel sendrom son yıllarda önem kazanan ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı ve tedavi kriterlerinin evrensel ve homojenize nitelik kazanması ile bu konudaki çalışmalar da daha objektif olarak değerlendirilebilecektir. PMS tanısı almış hasta potansiyelinin hiç de azımsanmayacak sayıda olduğu düşünülürse, konuyla ilgili somut sonuçlar içeren tarama ve çalışmalarla, yararlı terapötik yaklaşımların edinilmesi kanımızca son derece gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Lurie S, Borenstein R. The Premenstruel Syndrome. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1990; 45(4):220-28.
2. True RL, Goodner SM and Burns EA. review of Etiology and Treatment of Premenstruel syndrome. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985; 19(10):714-22.
3. Ghadirian AM, Kamaraju LS. Premenstruel Mood Changes in Affective Disorders. *Canada Medical Association Journal* 1987; 136(10): 1027-32.
4. O'Brien PMS. The Premenstruel Syndrome (A Review) *The Journal of Reproductive Medicine* 1985; 30(2): 113-26.
5. Prior JC, Vigna Y BA, RN. Conditioning Exercise and Premenstruel Syndromes. *The Journal of Reproductive Medicine* 1987; 32(6):423-8.
6. Dersko CM. Role of danazol in Relieving The Premenstruel Syndrome. *The Journal of Reproductive Medicine* 1990; 35(supl):97-102.
7. Denicof KD, Hoban CM, Grover GN, P.N, M.S.N Rubinow. Glucose Tolerance Testing in Women with Premenstruel Syndrome, *American Journal of Premenstruel Syndrome Psychiatry* 1990; 147(4):477-80.
8. Harrison W, Sharpe L, Edictoot J. Treatment Premenstruel Symptoms. *General Hospital Psychiatry* 1985; 7(1):54-65.
9. Spitzer RL, Severion SK, Williams JBW D.S.W and Parry BE. Late Luteal Phase Dysphoric Disorder & DSM-III-R. *American journal of Psychiatry* 1989; 146(7):982-6.
10. Logule CM Moss RH. Premenstruel Symptoms: Prevalance & Risk Factors. *Psychosomatic Medicine* 1986; 48(6):388-414.
11. Premenstruel Syndrome. Psychological Factors Affecting Physical Conditions (Psychosomatik Disorders) Chapter 25, *TextBook of Psychiatry* T985; 11174.
12. Premenstruel Syndrome. Description & Chronobiologic Aspects. *Biological Rhythms in Psychiatry*, Chapter 66 *Psychopharmacology* 680-683-185.
13. Premenstruel Syndrome, obstetrics & gynecology, *Medical Psychiatry* 1985; 619-22.
14. Strickler RC. Endocrine Hypotheses for the Etiology of Premenstruel Syndrome. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 1987; 30(2):377-85.

15. Facehinetti F, Fioriraii L, Saucés G, Romano G, Nappi G, Genazzani AR. Naproxin Sodium in the Treatment of Premenstruel Syndrome-A Placebo-Controlled Study. *Gynecology oteltric Investigation* 1989; 28(4):205-8.
16. Goodale IL, Domar AD, Benson H. Alleviation of Premenstruel Syndrome Symptoms With the Relaxation Response. *Obstetnc & Gynecology* 1990; 8(1):81-7.
17. Parry B. Sleep, Mood & the Meastmel cycle. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1990; 8(1):81-7.
18. Keye WR, Jr. Medical Treatment of Premenstruel Syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry* 1985; 30(7):4«3-8.
19. Casper RP, Hearn MP. The Effect of Hysterectomy & Bilateral Oophorectomy in Women With Severe Premenstruel Syndrome. *American Journal of obstetrics & Gynecology* 1990; 162(1): 105-9.
20. Both-orthman, Bubinow Hoban et al. Menstmel Cycle Phase-Related Changes in Appetite in Patients With Premenstruel Syndrome & in Control Subjects. *American Journal of Psychiatry* 1988; 145(5):628-31.
21. Severino SK, Hurt Swand Shindledecker RD. Spectral Analysis of Cyclic Symptoms in Laie Luteal Phase Dysphoric Disorder. *American Journal of Psychiatry* 1989; 146(9):1155-60.
22. Schreiner-Engel P, Schiavi RC. Lifetime Psychopathology in Individuals With Low Sexual Desire. *The Journal of Nervous & Mental Disease* 1986; 174(11):646-51.
23. Hammarback S, Torbjöm B, Holst J, Scholutz B von & Lyrenoss. Cylical Mood Clianges As In The Premensture] Tension Syndrom During Sequential Estrogen-Progestagen Postmenapausal Replacement Therapy. *Acta Obstelrica & Gynecologica Scandinavina* 1985; 64(5):393-7.