

PREMENSTRUEL DİSFORİK BOZUKLUKTA YENİLİKLER

The latest developments in premenstrual dysphoric disorder

Ali Saffet Gönül¹, İptisam İpek Müderris²

Özet: Premenstruel disforik bozukluk (PDB), menstrual siklusun geç luteal döneminde belirgin depresif mizaç, anksiyete, labil duygulanım ve günlük aktiviteye karşı ilginin azalması ile karakterizedir. Bu semptomlar menstruasyonun başlamasından hemen sonra tamamen kaybolur ve en azından geçmiş bir yıl boyunca düzenli olarak siklusların çoğunda ortaya çıkmıştır. PDB, daha sık rastlanan ve semptomların karakteristik paterni ve şiddeti bakımından farklı olan "Premenstruel sendrom"dan tefrik edilebilir. Kadınların yaklaşık %3-%5'i PDB teşhis kriterlerini karşılayabilir. Tedavi hususunda bir fikir birliği olmamakla beraber, yeni çalışmalar Fluoxetine ve Alprazolam'ın böyle hastalar için faydalı olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Premenstruel disforik bozukluk, Progesteron, Östrojen, Serotonin, Gamma amino butirik asit

Summary: Premenstrual dysphoric disorder (PDD) is characterized by some behavioral changes such as markedly depressed mood, marked anxiety, marked affecting lability, and decreased interest in daily activities during the late luteal phase of menstrual cycle. These symptoms disappear completely shortly after the onset of menstruation and have regularly occurred in most menstrual cycles at least in the past year. PDD can be distinguished from the more common syndrome "Premenstrual syndrome" which differs from PDD in its characteristic pattern of symptoms and severity. Approximately 3%-5% of women may meet the criteria for PDD. Although there is no consensus on the treatment, recent studies have indicated that the treatment with Fluoxetine or Alprazolam may be beneficial to the patients with PDD.

Key Words: Premenstrual dysphoric disorder, Progesterone, Estrogen, Serotonin, Gamma amino butiric acid

Tanımlama

Kadınların âdet dönemleri ve bu dönemlerle ilgili değişiklikler, çok eski çağlardan bugüne insanlığın dikkatini çekmiştir. Periyodik olarak gelişen bu olaydan önce başlayan ve daha sonra âdet görme ile geçen bir takım şikayetler için Hipokrat başağrısı ve ağırlık hissinden oluşan hastalık tarifini uygun görmüştür (1). Modern tıpta ilk defa 1931 yılında Frank, menstruasyondan 2 hafta önce başlayan ve daha sonra menstruasyon ile kaybolan bir takım fiziksel ve psikiyatrik belirtilerden oluşan "premenstruel sendrom"u tarif etmiştir (2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Psikiyatri. Araş.Gör.Dr.¹, Kadın Hastalıkları ve Doğum.
Y.Doç.Dr.².

Geliş tarihi: 15 Mart 1996

Frank'in ilk tanımından günümüze, yaklaşık yüzelli değişik semptomun bu sendromda görülebileceği değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Önemli bir husus da, bir kısım kronik mental hastalığı olan ve bu dönemlerde şikayetleri artan kadınların, sadece menstruasyon döneminden önce şikâyeti olan kadınlardan ayrılmasının gerekliliğidir. Bunun üzerine DSM III'ü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III) düzeltmek amacı ile oluşturulan komite, DSM III-R 'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III-Revised) bu hastalığın tanımlanması ve diğer mizaç bozukluklarından ayırt edilmesi amacı ile bu hastalığa ait tanı kriterlerini oluşturmuştur. Komite bu sendroma luteal devrede görülmesi ve mizaç bozuklukları ile seyretmesinden dolayı "Geç Luteal Dönem Disforik Bozukluk" adını vermiş

ve daha fazla araştırılması gereken hastalıklar sınıfı içine dahil etmiştir (3). 1994 yılı içinde yayınlanan DSM IV'te de bu sendrom yine aynı sınıfın içine dahil edilmiş, ancak ismi "Premenstrual Disforik Bozukluk (PDB)" şeklinde değiştirilmiştir (4).

Teşhis

Over fonksiyonları normal olan ve şikâyetleri DSM IV tanı kriterlerini karşılayan her kadın bu teşhisi alabilir (Tablo 1). Adet görmeyen ancak over fonksiyonları ve hormon seviyeleri normal olan kadınlarda da PDB teşhisi konmuştur (5). DSM IV son bir yıl içinde luteal dönemde, en az beş belirtinin olmasını ve bu belirtilerin menstruasyon ile azalmasını ve folliküler dönemde görülmemesini şart koşmuştur. Freeman (6) tarafından yapılan araştırmada en sık görülen semptomlar depresyon %56, irritabilite %48, anksiyete %36, mizaç değişiklikleri %26, baş ağrısı %23 olarak

bulunurken, Mortola (7) en sık belirtilen şikâyetleri halsizlik, irritabilite, şişme hissi, anksiyete ve gerginlik hissi, memelerde hassasiyet, mizaçta labilite ve depresyon olarak tespit etmiştir. Bu araştırmaya katılanlar affektif şikâyetlerinin, fiziksel şikâyetlerinden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Teşhis için önemli olan diğer bir nokta da hastaların şikâyetlerini prospektif olarak tespit etme ihtiyacıdır. Birçok kadının menstruasyon öncesi olan şikâyetlerinin doktora başvurduktan birkaç gün sonra kendiliğinden düzelmesi veya takiplerinde luteal devre dışında da şikâyetlerinin olması bu tespiti şart kılmıştır (8,9). Birçok günlük prospektif semptom tayin çizelgesi araştırmalarda kullanılmaktadır. Bunların en önemlileri "Günlük Puanlama Formu", "Vizüel Analog Skala" ve "Premenstruel Tecrübelerin Takvimi"dir (7-9). Ancak bu skalaları değerlendirme konusunda tam bir fikir birliği mevcut değildir. İstatistiksel yöntemler kıyaslandığında sonuçlar arasında %15-45 arasında fark mevcuttur (10).

Tablo I. Premenstruel disforik bozukluk için araştırma kriterleri(4)

A. Son bir sene içinde menstruel siklusların çoğunluğunda aşağıdaki semptomların beş veya daha fazlasının luteal devrenin son haftasında olması ve folliküler devrenin başlaması ile azalması, postmenstruel dönemde olmaması gerekmektedir. Bu beş belirtinin en az bir tanesi ilk dört belirtiden biri olmalıdır:

1. Belirgin depresif mizaç, umutsuzluk hissi, veya kendini aşağılayıcı düşünceler
2. Belirgin anksiyete, gerginlik, uçurumun kenarında olma hissi
3. Belirgin affektif labilite (aniden üzüntülü veya ağlamaklı olma)
4. Sürekli belirgin sinirlilik, irritabilite veya insanlar arası ilişkilerde bozulma
5. Günlük aktivitelere ilgi azalması
6. Konsantre olmada zorlanma
7. Çabuk yorulma, halsizlik, enerji azlığı hissi
8. İştahta değişiklik; fazla yeme veya belirli yiyecekleri arama
9. Çok uyuma veya uykusuzluk
10. Kontrolün kaybedileceği hissi
11. Fiziksel belirtiler; memelerde hassasiyet veya şişme, baş ve eklem ağrıları, şişkinlik hissi

B. Bu belirtiler günlük okul, iş veya sosyal aktiviteleri belirgin derecede bozmalıdır.

C. Bu belirtiler diğer bir başka psikiyatrik hastalığın alevlenmesi şeklinde olmamalıdır.

D. A, B ve C kriterleri günlük prospektif değerlendirme ile en az iki birbirini takip eden siklus döneminde tespit edilmiştir. (Teşhis bu tespitten önce de konulabilir.)

Epidemiyoloji

Affektif hastalıklar için yapılan epidemiyolojik çalışmalar hayat boyu bu tip hastalıkların prevalansının yaklaşık %7.8 olduğunu bildirmektedir. Kadınlar erkeklere göre 2 kat daha fazla affektif hastalık prevalansı göstermektedir (%10.2/%5.2) (11). Bu tip hastalıklar yaşın ilerlemesi ile azalmakla beraber en sık olarak 30-34 ve 18-29 yaşları arasında görülmektedir. Bu yaşlarda kadınların hastalanma oranları yaklaşık %15.3 ile %10.6'dır (11). Kadınların yaklaşık %75'i adet öncesi şikayetlerinin olduğunu bildirmiş ise de günlük puanlama formları ile değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalarda bu oran % 3.4 ve %4.6 olarak bildirilmiştir (12). DSM IV, bu oranın %3-5 arasında olduğunu belirtirken, bu tanı kriterlerini doldurmasa dahi yardım arayışına yönelebilecek kadar rahatsız olanların oranını %20-50 arasında bildirmiştir (4). Premenstrual disforik bozukluk tanısı alan kadınların yaklaşık %45'inde, hayatları boyunca başka bir affektif hastalık geçirdikleri tespit edilmiştir (13,14). Bu oran günlük puanlama yapmayan çalışmalarda ise %65 civarında bildirilmiştir (15,16). En sık görülen affektif hastalık ise major depresyondur ve özellikle bu tip hastalarda postpartum depresyon oranının yüksekliği dikkat çekmiştir (13,17). PDB üzerine yapılan iki çalışmadan bir tanesinde sekiz senelik takip sonucunda tanının değişmediği ve hastalığın devam ettiği bulunurken, diğerinde ise iki sene sonra bazı hastaların ilaç kullanmadıkları halde şikâyetlerinde zaman içinde azalma olduğu bulunmuştur (18,19).

Genetik çalışmalar, PDB'den muzdarip olan monozygot ikizlerin, diziyot ikizlere göre konkordans oranının daha yüksek olduğunu bildirmektedir (20,21). Yazarlar bu konkordans sıklığını altta yatan karakter (nörotisizm), aynı çevre ve toplumda yaşama ve biyolojik olaylara olan ortak yakınlık ile açıklamaktadır. PDB tanısı alan kadınlarda karakter özelliklerini araştıran çalışmalarda ilk bulgular nörotizmin kontrollere göre daha fazla olduğu lehine ise de MMPI ile yapılan çalışmalarda II.eksenden daha belirgin I. eksen tanı kriterlerini dolduran semptomlar beyan edilmiş ve çalışmaya katılanların büyük bir kısmında karakter özellikleri normal sınırlar içinde bulunmuştur (22,23,24). Bazı hayat olaylarının, semptomların belirginleşme-

sinde etkili olduğu tespit edilmiştir; bunlar annede de PDB olması, günlük yapılan egzersizin az olması, genç yaş ve çok çocuk sahibi olma gibi faktörlerdir (25,26). Bunlar içinde en belirgin olarak tespit edileni annede de aynı rahatsızlığın olması; beklenenin aksine günlük stresin çok az etkisi olduğu ortaya çıkmıştır (27). PDB tanısı alan kadınlarda kontrollere göre yasa dışı ilaç ve alkol kullanımının daha fazla olduğu da bildirilmiştir (28).

Nöroendokrinolojik değişiklikler

Bu hastalığın menstruasyonla olan ilişkisi yüzünden araştırmacılar özellikle hormonlar üzerinde durmuşlardır. Belirtiler korpus luteumun oluşması ile başlamasına rağmen progesteron seviyesi zirveye ulaştıktan ancak beş-altı gün sonra kişinin semptomları maksimum şiddete ulaşmakta, östradiolün ovulasyon öncesi yüksek seviyesinde olduğu zaman dilimi kişinin kendini en iyi hissettiği dönem olmaktadır (29). Ovulasyonun gerçekleşmediği sikluslarda ise hastanın şikâyetleri olmamaktadır (30). Diğer yandan bu hastalıktan muzdarip olan ancak menopoz döneminde PDB şikâyetleri ortadan kalktıktan sonra, östrojen-progesteron replasman tedavisine alınan kadınların, tıpkı normal ovulasyon oluyor gibi sıkıntıları tekrar yaşamaya başladıkları bildirilmiştir (31,32). Yıllardır yapılan çalışmalar, hormonların seviyeleri ile ilgili değişik bilgileri bize sunmuş, ancak şimdiye kadar belirgin bir sonuca varılamamıştır. Bunların bir kısmı düşük luteal progesteron seviyesini desteklerken, bir kısmı da hem östrojenin hem de progesteronun luteal devrede daha yüksek olmasının semptomlara yol açtığını ileri sürmüş olmalarına rağmen, hormonal değişiklikleri, kontrol değerlerinden farklı bulmayan çok sayıda araştırmacı da mevcuttur (29,31-34). Bu konuda elde edilmiş olan ilginç bir bulgu, suni olarak yaratılan menstruasyona rağmen semptomların devam etmiş olmasıdır (35). Bütün bu çalışmalar sonucunda PDB belirtileri gösteren kadınların hormonlara veya hormonal değişikliklere daha hassas oldukları sonucuna varılabilir. Progesteron ve merkezî sinir sistemindeki metabolitleri Gama Amino Butirik Asit (GABA-A) reseptörlerine agonist etki gösterirler (36). Bu mekanizma ile progesteronun sedatif ve antiepileptik etkisi açıklanabilir (37). Öte yan-

dan östrojenin epilepsi eşiğini düşürdüğü de bilinmektedir. Petit mal epilepsi hastası olan kadınların takibinde de epileptik deşarjların periyodik olarak luteal devrenin sonunda, progesteronun azalması ile ortaya çıktığı tespit edilmiştir (38). Artık modern psikiyatride bir takım mizaç bozukluklarının epilepsi benzeri modellerle açıklanmaya çalışılması ve tedavide antikonvulsif kullanılması bu çalışmaların önemini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda depresyonda olduğu gibi "biyolojik marker"lar aranmış ise de, bu konuda henüz bir başarı elde edilememiştir. Bazal tiroid, 24 saatlik kortizol ritmi ve kortizol supresyon testinde PDB hastaları ile kontroller arasında fark bulunamamış, ancak Schmidt'in yaptığı bir çalışmada sadece küçük bir grubun tiroid releasing hormone (TRH) stimülasyona tiroid stimule edici hormon (TSH) cevabı anormal bulunmuştur (39-41). Diğer yandan serotonerjik antidepressan ilaçların tedavideki başarısı nedeniyle yapılan çalışmalarda luteal devrede tüm kan serotonin seviyesinde ve trombosit serotonin alınımında belirgin azalma tespit edilmiştir (42,43). PDB tanısı ile takip edilen kadınlardan luteal dönemde alınan serumun ratlarda sinapslardan serotonin geri alınımını inhibe ettiği görülmüştür (44). Serotoninin prekürsörü olan triptofan ile yapılan çalışmalarda, bu aminoasidin merkezi sinir sistemine girişinde bir problem olmamasına rağmen, hastalarda triptofan infüzyonuna kör cevaplar tespit edilmiştir (45,46). Ooforektomi yapılan ratlarda progesteron verilmesi sonucu limbik sistemde serotonin metabolizmasının hızlandığı tespit edilmiştir (47). Hastaların luteal devrede alınan beyin- omirilik sıvısı (BOS) örneklerinde bir noradrenalin metaboliti olan 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) seviyesi yüksek bulunurken, foliküler evrede platelet MAO aktivitesi düşük bulunmuş ve iki çalışmanın sonuçları luteal devrede artmış noradrenerjik aktivite lehine yorumlanmıştır (48,49).

Yapılan araştırmalar PDB tanısı almış kadınların anksiyete eşiklerinin düşük olabileceği ve bu eşiğin menstruasyon öncesi daha da düşmüş olabileceğini göstermiştir (50,51). Bugün artık normal kadınların bile anksiyete eşiklerinin menstruasyon öncesinde, sonrasına göre daha düşük olduğu kabul edilmektedir (52) Yeni yapılan çalışmalar bu

teşhisi alan kadınların laktat infüzyonu yapılması ile luteal devrede belirgin olmak üzere kontrollere göre daha çabuk panik nöbet geçirdikleri tesbit edilmiştir (53,54). Bu çalışmalardan birinde, hastaların hiçbirinde daha önce geçirilmiş panik nöbet mevcut olmadığı bildirilmiştir (54).

Tedavi

PDB hastalarının tedavisine günlük semptomları değerlendirme formu verilmesi ile zaten başlamış olur. Bu form sayesinde hasta, şikâyetlerinin ciddiye alındığını ve tedavi sürecine kabul edildiğini hisseder. Bu form değerlendirilirken ayırcı tanı yapılmalıdır. Düşünülmesi gerekenler tiroid hastalıkları, altta yatan ancak premenstruel dönemde artan psikiyatrik hastalıklar, polikistik over hastalıkları ve endometriozisdir. PDB hastalarının tedavilerindeki bir özellik de, plaseboya olan %40 oranındaki yüksek cevaptır (55). Birçok klinisyen hastaların şikâyetlerinin yaşadıkları günlük strese, davranış paternlerine ve karakterlerine bağlı olduğunu düşündükleri için, bu yönde tedaviler denemişlerdir. Davranışçı ve kognitif tedavilere ek olarak diyet ve egzersiz programları uygulanarak hastaların şikâyetlerinde belirgin oranda azalma bildiren çalışmalar mevcuttur (56-58). Bu çalışmalarda diyet olarak kompleks karbonhidratlar ve düzenli egzersizler önerilmiştir. Diyetle kısıtlanması gereken önemli içecekler anksijenik etkisi bilinen kahve ve çay olarak bildirilmiştir.

Östrojenin, triptofan metabolizmasını hızlandırdığı keşfedildikten sonra, bu metabolizma için gerekli olan B6 vitamininin eksikliği olabileceği düşünülmüş ve hastalara B6 vitamini verilmiş, ancak minimal bir iyileşme gözlenmiştir (59). Ancak şu unutulmamalıdır ki, uzun dönem B6 vitamini kullanımı periferik nöropatiye yol açabilir. Diğer vitaminler de eksiklikleri yönünden incelenmiş, fakat belirgin bir sonuca ulaşılamamıştır. Buna rağmen multivitamin komplekslerinin plaseboya göre üstün oldukları bulunmuştur (60). Magnezyum preparatlarının tedavide etkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen, sadece bir kaç çalışmada eritrosit magnezyum düzeylerinin düşüklüğü bildirilmiştir (61,62).

Hormonlar üzerine çok sayıda çalışma olduğu halde, hormonlarla belirgin tedavi protokolü oluşturulamamış ve net sonuçlar elde edilememiştir. Bir kısım çalışmalar progesteron veya östrojen kullanmaların fayda gördüklerini belirtmesine rağmen, aksi sonuçları bildiren çalışmalar da mevcuttur (63-65). Progesteron eklenmesinin etkisinin olmadığı yaygın şekilde kabul edilirken, östrojen ve danazol verilmesinin ise anovulasyon ile semptomların azalmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür (64,65). Yeni yayınlarda oral trifazik kontraseptiflerin, premenstruel ödemi ve memelerdeki hassasiyeti azalttığı ancak mizaç ile ilgili semptomlar üzerine etkili olmadığı bildirilmektedir (66). Monofazik ve trifazik oral kontraseptiflerin başlangıçta etkili olmalarına rağmen, 4. siklustan sonra etkili olmadıkları da gözlenmiştir (67). Bir çalışmada da oral kontraseptiflerle semptomların ağırlaştığı bildirilmiştir (68). Hormonlar üzerinden yapılan diğer bir tedavi ise "medikal ooforektomi"dir. GnRH (Gonodotropin Releasing Hormone) agonistleri ile yapılan tedaviler olumlu sonuçlar vermiştir (69,70). Her ne kadar ilk siklusta bazı fiziksel semptomlar alevlenmiş ise de, 3 aylık takiplerde özellikle fiziksel belirtilerde ve nisbeten mizaç ile ilgili semptomlarda azalma bulunmuştur. Ancak östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen osteoporoz gibi belirtileri en aza indirmek için sonradan eklenen östrojen ve progesteron, belirtilerin tekrar alevlenmesine neden olmuştur (71). İyatrojenik olarak oluşturulan menopozun ortaya çıkarabileceği osteoporoz, sıcak basması, hirsütizm akılda bulundurulmalı ve özellikle danazol kullanırken bu yan etkilerin şiddeti nedeniyle hastaların tedaviyi bırakma riski dikkate alınmalıdır. Tedavide en son seçenek hastalara histerektomi ve ooforektomi yapılmasıdır (72).

Her ne kadar birçok çalışmada kontrollerle hastalar arasında prolaktin seviyeleri bakımından bir fark bulunmamış ise de, yüksek prolaktin seviyesi bulunan çalışmalara dayanılarak, hastalara verilen prolaktin antagonisti bromokriptinin-mizaç ve iritabilite üzerine etkisi olduğu bildirilmiş, ancak daha sonra ki çalışmalar belirgin düzelmenin sadece somatik şikâyetlerde olduğunu göstermiştir (73,74).

Klonidin, merkezî sinir sisteminde alfa-2 adrener-

jik presinaptik reseptör agonistidir. PDB teşhisi alan hastalarda tespit edilen yüksek noradrenjik aktiviteyi engellemek amacı ile klonidin verilmiş ve plaseboya üstün bulunmuştur (75). PDB etyolojisinde yer alan ancak bugüne kadar tam olarak netleşmeyen folliküler devre sonundan menstruasyon dönemine kadar, kontrollere göre daha az artan beta-endorfin düzeyinin bir opioid yoksunluğu oluşturabileceği teorisini dikkate alarak, hastalara siklusun 9. ile 18. günleri arasında verilen "naltrexone", özellikle dikkat eksikliği ve negatif affect üzerine olumlu etki sağlamıştır (76,77). Mizaç ile ilgili belirtiler klinisyenleri mizaç stabilizatörlerinden lityumun etkilerini bu hastalarda araştırmaya yöneltmiş, ancak plaseboya göre bir üstünlük gösterilememiştir (78). Geçtiğimiz seneler içinde anti-depresan ilaçlarla gerçekleştirilen başarılı tedaviler literatürde yer almaya başlamıştır. Bunlar içinde en çok tekrarlanan spesifik bir serotonin geri alım inhibitörü olan "fluoxetine" ile yapılan çalışmalardır (79,80). Bu çalışmalarda kullanılan doz 20 mg/gün şeklindedir. Bazı çalışmalarda ilaç sadece luteal devrede verilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Diğer bir antidepresan olan "clomipramine" ile yapılan bir çalışmada antidepresan doza (25-75mg/gün) ulaşmaya gerek kalmadan başarılı sonuçlar gözlenmiştir (81). Serotonin salınımını arttıran ve geri alınımını bloke eden bir ilaç olan "fenfluramine" ile yapılan bir çalışmada plasebo ile sağlanana göre depresyon ve anksiyete semptomlarında daha belirgin bir düzelme tespit edilmiştir (82). Serotonin ile ilgili diğer bir ilaç olan 5-HT1A parsiyel agonisti "buspiron" ile yapılan tedavi denemesi de başarılı sonuçlar vermiştir (83). Son yıllarda oldukça başarılı sonuçlar verdiği bildirilen "alprazolam" ile yapılan bir çift kör çalışma, bu ilacın plaseboda daha üstün olmadığını bildirmiş ise de, bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç olduğu da kabul edilmektedir (63,84,85). Alprazolam'ın üstün olduğunu bildiren çalışmalarda sadece luteal devre ile tüm siklus döneminde alınan Alprazolam arasında fark olmadığı ileri sürülmüştür (63,84).

Sonuç

Menstruel siklusun geç luteal döneminde belirgin depressif mizaç, anksiyete, labil duygulanım ve

günlük aktiviteye karşı ilginin azalması ile karakterize bir sendrom olan premenstruel disforik bozukluğun semptomları menstruasyonun başlamasından hemen sonra tamamen kaybolur. Teşhis için bu semptomların en azından geçmiş bir yıl boyunca düzenli olarak siklusların çoğunda görülmüş olması gereklidir. PDB daha sık rastlanan ve semptomların karakteristik patterni ve şiddeti bakımından farklı olan "Premenstruel sendrom"dan tefrik edilmelidir. Genel kadın popülasyonunda %75'lere varan sıklıkta premenstruel dönemde

davranış değişiklikleri bildirilirken, kadınların ancak %3-%5'i PDB teşhis kriterlerini karşılamaktadır. Yapılan araştırmalarla bu rahatsızlıktan muzdarip olan kadınların diğerlerine göre hormonal değişikliklere daha hassas oldukları anlaşılmıştır. Bu hassasiyetin altında muhtemel bir genetik yatkınlık mevcuttur. Tedavi hususunda şimdiye kadar bir fikir birliği sağlanamamış olmakla beraber, yeni çalışmalar serotonin (Fluoxetine) ve GABA üzerinden etkili (Alprazolam) ilaçların böyle hastalar için faydalı olabileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Simon H. *Mind and madness in ancient Greece*. Ithaca, NY Cornell University Press 1978, pp 273.
2. Frank RT. *The hormonal causes of premenstrual tension*. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1931; 26:1053-1058.
3. Spitzer RL, Severino SK, Williams JBW, et al. *Late luteal phase dysphoric disorder and DSM III-R*. *Am. J Psychiatry* 1989; 146:892-897.
4. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 th ed)*. American Psychiatric Association, Washington DC 1994, pp 715-718.
5. Blackström T, Boyle H, Baird DT. *Persistence of symptoms of premenstrual tension in hysterectomized women*. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:530-536.
6. Freeman EW, Sondheimer S, Weinbaum PJ, et al. *Evaluating premenstrual symptoms in medical practice*. *Obstet Gynecol* 1985; 65:500-505.
7. Mortola JF, Girton L, Beck L., et al. *Diagnosis of premenstrual by a simple, prospective and reliable instrument: The calendar of premenstrual experiences*. *Obstet Gynecol* 1990; 76:302-307.
8. Endicott J, Halbreich U. *Retrospective reports of premenstrual changes : Factor affecting conformation by daily ratings*. *Psychopharmacol Bull* 1982; 18:109-112.
9. Rubinow DR, Roy-Byrne P, Hoban MC, et al. *Prospective assesment of menstrually related mood disorders*. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 684-686.
10. Hurt SW, Schnurr PP, Severino SK, et al. *Late Luteal Phase Dysphoric Disorder in 670 women evaluated for premenstrual complaints*. *Am J Psychiatry* 1992; 142:525-530.
11. Weisman NM. *Affective disorders*. In Robin LN, Regier DA (eds). *Psychiatric disorders in America*. Newyork The Free Press 1991, pp 53-57.
12. Rivera-Tovar AD, Frank E. *Late luteal phase dysphoric disorder in young women*. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1634-1636.
13. DeJong R, Rubinow DR, Roy-Byrne P, et al. *Premenstrual mood disorders and Psychiatric illness*. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1359-1361.
14. Halbreich U, Endicott J, Nee J. *Premenstrual Depressive changes*. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:515-542.
15. Diamond SB, Rubinstein AA, Dunner DL, et al. *Menstrual problem in women with primary affective illness*. *Compr Psychiatry* 1976; 17: 541-548.
16. Endicott J, Halbreich U, Schacht S. et al. *Premenstrual changes and affective disorders*. *Psychosom Med* 1981; 43:519-529.
17. Oltea MW, Schlechte JA, Lewis DA et al. *Prospective study of postpartum bules* *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 801-806.
18. Metcalf MG, Braiden V, Livesey JH. *Symptom cyclicality in women with the premenstrual sendrome: A eight year follow up study*. *J Psychosom Res* 1992; 36 237-241.
19. Van Der Ploeg HM, Lodder EB. *Longitudinal measurement in the diagnosis of the premenstrual syndrome*. *J Psychosom Res*

- 1993; 37:33-38
20. Condon JT. The Premenstrual syndrome: A twin study. *Br J Psychiatry* 1993; 162:481-486.
 21. Dalton K, Dalton ME, Guthrie K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins. *BMJ* 1987; 295: 1027-1028.
 22. Taylor RJ, Fordyce ID, Alexander DA. Relationship between personality and premenstrual symptoms: a study in five general practices. *Br J Gen Pract* 1991; 41:55-60.
 23. Palmer SA, Lambert MJ, Richard RL. The MMPI and premenstrual syndrome: profile fluctuations between best and worst times during menstrual cycle. *J Clin Psychol* 1991; 47:215-220.
 24. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, et al. Prevalence of axis I and II disorders in women with late luteal phase disorder. *J Affect Disord* 1990; 20:129-134.
 25. Freeman WE, Sondheimer SJ, Rickels K. Effects of medical history factors on symptom severity in women meeting criteria for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1988; 72:236-239.
 26. Wilson CA, Turner CW, Keye WR. Firstborn adolescent daughters and mothers with and without premenstrual syndrome. *J Adolesc Health* 1991; 12:130-137.
 27. Beck LE, Gervirtz R, Mortola JF. The predictive role of psychosocial stress on symptom severity in premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1990; 52:536-540.
 28. Chuong CJ, Burgos DM. Medical history in woman with premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1995; 16(1):21-27.
 29. Backström T, Sanders D, Leask RM, et al. Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle; hormone levels and their relationship to premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1983; 45:503-508.
 30. Hammerback S, Ekholm UB, Backström T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with premenstrual syndrome. *Acta Endocrinol* 1991;125:132-137.
 31. Hammarback S, Backström T, Holst J, et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestrone postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:515-520.
 32. Magos AL, Brewster F, Sing R, et al. The effect of norethisterone in postmenopausal woman on estrogen therapy : A model for premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:1290-1296.
 33. Bancroft J, Sanders D, Warner P, et al. The effects of oral contraceptives on mood and sexuality : A comparison triphasic and combined preparations. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1988; 7:1-6.
 34. Hammerback S, Damber J-E, Backström T. The relationship between symptom severity and hormone changes in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:125-130.
 35. Schmidt PJ, Lynnette K, Nieman LK, et al. Lack of effect induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1174-1179.
 36. Naftolin F, Ryan K. The metabolism of androgens in central neuroendocrine tissues. *J Steroid Biochem* 1975; 6:993-997.
 37. Backström T, Zetterlund B, Blom S, et al. Effects of continuous progesterone infusion on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurologica Scand* 1984; 69:240-245.
 38. Backström T. Neuroendocrinology of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:612-628.
 39. Casper RF, Patel-Christopher N, Powell AM. Thyrotropine and prolactin releasing hormone in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:608-612.
 40. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Burne PP, et al. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 1993; 76:671-674.
 41. Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Gwirtsman H, et al. Cortisol response to dexamethasone in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychobiology* 1986; 159:1536-1540.
 42. Ashby CR, Carr LA, Cook CL, et al. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual

- syndrome. *Biol Psychiatry* 1988; 24:225-233.
43. Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, et al. Whole blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987; 70:533-537.
 44. Ashby CR, Carr LA, Cook CL, et al. Inhibition of serotonin uptake in brain rat synaptosomes by plasma from patient with premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1992; 31:1169-1171.
 45. Bancroft J, Cook A, Davidson D, et al. Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-Tryptofan in woman with premenstrual mood changes. *Psychol Med* 1991; 21:305-312.
 46. Rapkin AJ, Reading AE, Woo S, et al. Tryptofan and neutral amino acids in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 199; 165:1830-1833.
 47. Gee K. Steroid modulation of the GABA/benzodiazepine receptor-linked chloride ionophore. *Molecular Neurobiology* 1988; 2:291-296
 48. Ashby CR, Carr LA, Cook C, et al. Effect of plasma from premenstrual syndrome and control patients in human platelet and rat brain synaptosome monoamine oxidase B activity. *Neuropsychobiology* 1992, 25:121-125.
 49. Parry BL, Gerner RH, Wilkins JN, et al. CSF and endocrine studies of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5:127-137.
 50. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics and related conditions: An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993,50:306-317.
 51. Halbereich U, Edincott J, Goldstein S, et al. Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Arch Gen Psychiatry*1986,74:576-586.
 52. Fishman SM, Carr DB, Beckett A, et al. Hypercapnic ventilatory response in patients with panic disorder before and after alprazolam treatment and pre- and postmenstrual women. *J Psychiatr Res* 1994, 28:165-170.
 53. Fachinetti F, Romano G, Fava M, et al. Lactate infusion induces panic attacks in patients with premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1992; 54:288-296.
 54. Sandberg D, Endicott J, Harrison W, et al. Sodium lactate infusion in late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1993; 46:79-88.
 55. Bancroft J, Backström T. Premenstrual syndrome. *Clin Endocrinol* 1985; 22:313-336.
 56. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med* 1983,28:464-466.
 57. Pearlstein TB, Rivera-Tovar A, Frank E, et al. Nonmedical management of late luteal phase dysphoric disorder. *Journal of Psychotherapy practice and Research* 1992; 1:49-55.
 58. Christiensen AP, Oei TP. The efficiency of cognitive behaviour therapy in treating premenstrual dysphoric changes. *J Affect Disord* 1995; 33:57-63.
 59. William MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res* 1985,13:174-179.
 60. London RS, Bradley L, Chiamori NY. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in woman with premenstrual syndrome: A double blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr* 1991,10:494-498.
 61. 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(6):452-455.
 62. Fachinetti F, Borela P, Sances G, et al. Oral magnesium succesfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; 78:177-181.
 63. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. A double blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274: 51-57.
 64. Freeman EW. Progesterone therapy for premenstrual syndrome. In: Smith S, Schiff I (eds), *Modern management of premenstrual syndrome*. New York, Norton 1993, pp 52-160.
 65. Watson NR, Studd JWW. The use of estrogen in the treatment of premenstrual syndrome.

- In: Smith S, Schiff I (eds), *Modern management of premenstrual syndrome*. New York Norton 1993, pp 137-151.
66. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992; 36:257-266.
 67. Backström T, Hansson-Malmströnn Y, Lindhe BA, et al. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: A randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 1992;46:253-268.
 68. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993; 37:195-202.
 69. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, et al. The premenstrual syndrome: Effects of "medical oophorectomy". *N Engl J Med* 1984; 311:1345-1349.
 70. Hammarback S, Backström T. Induced anovulation as treatment of premenstrual tension syndrome. A double blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. *Acta Obstet Gynecol* 1988; 67:159-164.
 71. Mortola JF, Girton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:252A-252F.
 72. Metcalf MG, Braiden V, Livesay JH, et al. The premenstrual syndrome: Amelioration of symptoms after hysterectomy. *J Psychosom Res* 1992; 36:569-584.
 73. Yistalo P, Kauppila A, Puolakka J, et al. Bromocriptine and norethistrone in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1982; 59:292-298.
 74. Meden-Vrtovec H, Vujic D. Bromocriptine in the management of premenstrual syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992; 19:242-248.
 75. Giannini AJ, Sullivan B, Sarachene J, et al. Clonidine in the treatment of premenstrual syndrome: a subgroup study. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:62-63.
 76. Chuong CJ, Coulam CB, Bergstralh EJ, et al. Clinical trial of naltrexone in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1988; 72:332-336.
 77. Giannini AJ, Melemis SM, Martin DM, et al. Symptoms of premenstrual syndrome as a function of beta endorphin: two subtypes. *Biol Psychiatry* 1994; 18: 321-327.
 78. Steiner M, Haskett RF, Osmun JN, et al. Treatment of premenstrual syndrome with lithium carbonate. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61:96-100
 79. Pearlstein TB, Stone AB. Long term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 332-335.
 80. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, et al. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine : A double blind, placebo controlled, crossover study. *Obstet Gynecol* 1992; 80:339-344.
 81. Sundbland C, Modigh K, Andersch B, et al. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria. A placebo controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:39-47.
 82. Brezezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, et al. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intake and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol* 1990; 76:296-301.
 83. Rickels K, Freeman E, Sondheimer S. Buspirone in treatment of premenstrual syndrome (letter). *Lancet* 1989; 1:1777.
 84. Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, et al. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: Results of a double blind, placebo controlled, randomized crossover trial study. *Obstet Gynecol* 1987; 70:37-43.
 85. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome: A double blind, placebo controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:467-473.