



T.C.
MERSİN NİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREMENSTRUEL SENDROM TEDAVİSİNDE
VİTEX AGNUS CASTUS VE ETİNİL ÖSTRADIOL-
DROSPİRENON ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.MUSTAFA KAPLANOĞLU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.MERAL ABAN

MERSİN - 2006



T.C.
MERSİN NİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREMENSTRUEL SENDROM TEDAVİSİNDE
VİTEX AGNUS CASTUS VE ETİNİL ÖSTRADIOL-
DROSPİRENON ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.MUSTAFA KAPLANOĞLU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.MERAL ABAN

MERSİN - 2006

TEŞEKKÜR

Hekimlik gibi diğer insanların hayatını kendi hayatının üzerinde tutan ve yaşamını insanlara adayan bir mesleği seçmiş ve bu konuda uzmanlık hakkını kazanmış olmaktan gurur duymaktayım. Meslek seçimim ve hayatımın her anda varlıkları ile bana güç veren aileme sonsuz Őükranlarımı sunuyorum. Meleki eğitimim her basamağında katkısı bulunan, bize gerçek anlamda hekimliğin ne olduğunu hissettiren ve yaptıkları ile bizleri kendine hayran bırakan değerli hocam Prof.Dr.Saffet DİLEK'e ömrümün sonuna kadar minnettarım. Asistanlığım boyunca benim için benden çok aba sarfeden hocam Prof.Dr.Meral ABAN'a teşekkür ediyorum. Mesleki eğitimim boyunca tüm deneyim ve igileri ile yanımda olan her an ve bıkmadan bizim için çalıőan Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD öğretim üyeleri Doç.Dr.Gürkan YAZICI, Doç.Dr.Özlem PATA, Yrd.Doç.Dr.C.Ekrem TOK, Yrd.Doç.Dr.Murat ARSLAN, Yrd.Doç.Dr.T.Umut K. DİLEK ve Yrd.Doç.Dr.Devrim TOK'a teşekkürü borç biliyorum. İş arkadaşılığının ötesinde bana kardeş olan her sıkıntılı ve mutlu anımda beni yalnız bırakmayan tüm asistan arkadaşlarıma bana olan yardımlarından dolayı teşekkür ediyorum

Dr.Mustafa KAPLANOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Etiyopatogenez	10
A) Gonadal Hormonların PMS Etiyopatogenezindeki Yeri	11
A1) Ovulasyon sonrası Hormonal Değişim ve Premenstruel Sendrom	11
A2) Gonadal Hormonlar ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAA) sistemi	11
A3) Gonadal Hormonlar ve Kortikotropin Serbestleştirici Hormon	12
A4) Gonadal Hormonlar ve Nörotransmitter İlişkisi	13
B) Nörotransmitterlerin PMS Etiyopatogenezindeki Yeri	14
B1) Serotonin Sistemi	14
B2) GABA Sistemi	14
B3) Noradrenalin Sistemi	15
B4) Endojen Opiadlar ve PMS	15
B5) Genetik Temel ve PMS	15
Tedavi Seçenekleri	15
1) Ovulasyon Supresyonu	16
2) Serotonerjik Antidepresanlar	18
3) Antipsikotikler	19
4) Diğer Tedavi Seçenekleri	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
İstatistiksel Analiz	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	38
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	53
ŞEKİLER VE RESİMLER DİZİNİ	55
TABLolar DİZİNİ	56

ÖZET

Premenstruel sendrom, menstruel siklusun geç luteal fazında meydana gelen, tahmin edilebilir fiziksel ve duygulanım semptomları ile karakterize olan siklik bir bozukluktur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte tedavisinde birçok tedavi protokolü uygulanmaktadır.

Bitki meyvesi ekstresi olan vitex agnus-castus ve yeni düşük doz kombine tip oral kontraseptif olan etinil östradiol-drospirenon'un premenstruel sendrom tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir. Ancak vitex agnus-castus ve etinil östradiol-drospirenon'un premenstruel sendrom tedavisinde etkinliği plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmamıştır.

PMS semptomları nedeni ile tedavi öncesi ardarda gelen 2 semptomatik menstruel siklus izleminden sonra DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 edit; Tanısal ve İstatistiksel Tanısal El Kitabı 4. sürüm) kriterlerine göre premenstruel sendrom tanısı alan 120 hastaya random olarak vitex agnus-castus, etinil östradiol-drospirenon ve plasebo 3 ay süreyle verildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fiziksel ve duygusal belirtilerindeki değişimler karşılaştırıldı. Değerlendirmede VAS (Visual analog skala) kullanıldı.

Vitex agnus-castus ve etinil östradiol-drospirenon grupları ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık vardır ve genel premenstruel sendrom semptomlarında daha etkinlerdi. Vitex agnus-castus ve etinil östradiol-drospirenon'un etkinliği, premenstruel sendrom semptomlarının tedavisinde benzerdi ancak şişkinlik ve konsantrasyon zorluğunda Vitex agnus-castus daha etkinken etinil östradiol-drospirenon ağlama ataklarında daha etkindir.

Vitex agnus-castus ve etinil östradiol-drospirenon, premenstruel sendrom tedavisinde eşit etkinlikte kullanılabilir. Vitex agnus-castus'un yan etki insidansı etinil östradiol-drospirenon'dan daha az olduğundan dolayı premenstruel sendrom tedavisinde vitex agnus-castus, etinil östradiol-drospirenon'a tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Etinil östradiol-drospirenon; Etkinlik; Premenstruel Sendrom; Vitex agnus-castus

ABSTRACT

Ethinyl Estradiol-Drospirenon versus Vitex Agnus-Castus Extract in Efficacy of the Treatment of Premenstrual Syndrome

Premenstrual syndrome is a cyclic disorder characterized by predictable mood and physical symptoms that occur in the late luteal phase of the menstrual cycle. The etiology of premenstrual syndrome remains unknown but several treatment protocols are being used in treatment of premenstrual syndrome.

Extracts of the fruits of chaste tree, vitex agnus-castus, and new low dose combine type oral contraceptive, ethinyl estradiol-drospirenone, are declared effective in treatment of premenstrual syndrome. But the effectivity of vitex agnus-castus and ethinyl estradiol-drospirenone are not compared by placebo controlled in premenstrual syndrome treatment.

Due to PMS symptoms, after the consecutive two months symptomatic menstrual cycle of persecution; 120 patients, who are diagnosed as premenstrual syndrome by DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 edit) criteria, are randomized treated by vitex agnus-castus, ethinyl estradiol-drospirenone and placebo three month duration. The physical and affective symptoms of patients are compared before and after treatments. VAS (Visual analog scale) was used in the evaluation.

There was statistically significant difference between vitex agnus-castus and ethinyl estradiol-drospirenone groups with placebo and more effective for general premenstrual syndrome symptoms. The efficacy of vitex agnus-castus and ethinyl estradiol-drospirenone was similar in the treatment of premenstrual syndrome symptoms but vitex agnus-castus more effective for bloating and concentration difficulties while ethinyl estradiol-drospirenone was more effective for crying attacks.

Vitex agnus-castus and ethinyl estradiol-drospirenone can be used equally effective in premenstrual syndrome treatment. The side effect incidence of vitex agnus-castus was lower than ethinyl estradiol-drospirenone due to vitex agnus-castus can be preferred than ethinyl estradiol-drospirenone in premenstrual syndrome treatment.

Key words: ethinyl estradiol-drospirenone; Efficacy; Premenstrual Syndrome; Vitex agnus-castus

GİRİŞ VE AMAÇ

Premenstruel Sendrom (PMS), reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %80'inde değişik derecelerde gözlenen ve kadınların hayat kalitelerini bozan önemli bir sağlık problemidir. Subjektif şikâyetlerin geniş bir yelpazede olması, hastalara göre semptom tipleri ve yoğunluklarının çok farklılık göstermesi ve nedeninin halen tam olarak açıklığa kavuşmaması, etkin bir tedavi programının geliştirilmesini engellemektedir.^{1,2} Yaşam stiline değişikliğe yönelik önerilerden çeşitli alternatif tıbbi yöntemlerine kadar pek çok tedavi seçenekleri sunulmuş ve belirli dereceye kadar etkinlikleri saptanmıştır.³⁻⁵ PMS'lu kadınların yaklaşık %35'i tedavi için başvurmakta ve hayatlarının herhangi bir döneminde bu tedavi seçeneklerinden en az birisini kullanmaktadır.

Birçok çalışmada, farklı kombine tip oral kontraseptifler (kt-OKS) ve bitkisel bir ürün olan vitex agnus-castus (VAC)'un PMS semptomlarının tedavideki etkinlikleri araştırılmış ve değişen oranlarda başarı elde edilmiştir. Ancak literatürde, VAC ile bir yeni kuşak düşük doz kt-OKS olan etinil östradiol-drospirenon (EE-Drs)' un plasebo kontrollü etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 th; Tanısal ve İstatistiksel Tanısal El Kitabı 4. sürüm) kriterlerine göre PMS tanısı alan hastalarda, VAC ve EE-Drs'un etkinliklerinin plasebo ve birbirleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Premenstruel Sendrom (PMS), üreme çağındaki kadınlarda menstruasyondan yaklaşık 1 hafta önce başlayan ve menstruasyon başlaması ile azalır, menstruasyon sonlanmadan geçen ruhsal veya fiziksel bir takım sıkıntılara ve gerginliklere verilen isimdir.⁶ Semptomların geç luteal fazda gözlenmeleri nedeniyle premenstruel sendrom tanımı kullanılmıştır. PMS semptomları, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %80'inde gözlenmektedir ancak kadınların sadece %3 ila %18'inde bu semptomlar günlük aktiviteyi etkileyecek kadar hayat kalitesini bozmaktadır.⁷⁻⁹ Çoğu fizyolojik ve psikolojik sistemi ilgilendiren semptomların sayısı 300'ün üzerindedir ancak irritabilite, depresif duyu durumu, anksiyete, karın bölgesinde şişkinlik, baş ağrısı, meme hassasiyeti en sık karşılaşılan semptomlar arasındadır.^{8,10-12}

Premenstruel disforik bozukluk (PMDD, Premenstrual Dysphoric Disorder) ise özellikle psikolojik semptomların yoğunlukta olduğu PMS'u tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve kronik psikolojik bozukluklar olan depresyon, panik atak ve anksiyete ile karıştırılmaması gerekir. Ancak PMS hastalarının yarısında hayatlarının değişik evrelerinde depresyon anamnezi bulunmaktadır.¹³⁻¹⁷

PMS/PMDD tanı kriterleri⁶, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Tanısal ve İstatistiksel Tanısal El Kitabı 4. basım, 1994)'de belirtilmiştir. Daha önceleri MRS (Menstruation-Related Syndrome; Menstruasyon-İlişkili Sendrom) olarak adlandırılan PMS, 2000 yılında ACOG (American College Obstetrics and Gynecology; Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji) tarafından PMS olarak kabul edilmiş, tanı kriterleri belirlenmiştir.¹⁸ PMS/PMDD tanısında kullanılan DSM-IV ve ACOG tanı kriterleri tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Premenstruel sendrom tanısında DSM-IV ve ACOG tarafından bazı ana şartlar konulmuştur. Bu şartlar; siklusun belli fazlarında semptomların oluşması, siklus içerisinde semptomsuz dönemlerin olması, semptomların günlük fonksiyonları kötü yönde etkilemesi olarak sıralanabilir.^{10,19}

Tablo 1 Premenstruel disforik bozukluk (PMDD) premenstruel Sendrom (PMS) tanı kriterleri (DSM-4) (Mental hastalıkların Tanısal ve istatistik El Kitabı)

A) Semptomların mens başlamadan yaklaşık bir hafta önce başlaması ve semptomların mens başladıktan birkaç gün sonra sonlanması ve aşağıdaki Semptomlardan en az beş tanesi olmalı ancak ilk 4 semptomdan en az bir Tanesi bu semptomlardan biri olmalı

- 1) Depresif duygu hali ve disfori
- 2) Anksiyete veya gerginlik
- 3) Duygulanımda değişkenlik
- 4) Huzursuzluk
- 5) Genel aktivitelere ilgide azalma
- 6) Konsantrasyon zorluğu
- 7) Belirgin enerji eksikliği hissi
- 8) İştah değişimleri, aşırı yeme, yeme alışkanlık değişimi
- 9) Uykusuzluk ya da aşırı uyuma
- 10) Duygulanmada aşırılık
- 11) Diğer fiziksel semptomlar, meme hassasiyeti, şişkinlik, v.b

B) Semptomlar okul, iş ve günlük aktiviteleri etkilemeli

C) Diğer hastalıkların şiddetlendiği zaman etkilenmemeli

D) A, B, C de tanımlanan özellikleri sağlamalı ve en az ardı ardına gelen 2 mens döneminde tekrarlamalıdır

PMS, Premenstruel Sendrom

PMDD, Premenstruel Disforik bozukluk

DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

Tablo 2 ACOG'a göre PMS tanı kriterleri

A) Önceki 3 menstruel siklüsde mens başlamadan 5 gün önceki dönemde duygusal ve somatik semptomlardan 1 veya daha fazlasının gözlenmesi

Duygusal

Depresyon

Sinirli davranış

İritabilite

Anksiete

Konfüzyon

Sosyal çekilme

Somatik

Meme hassasiyeti

Karın şişliği

Baş ağrısı

Eksteremitelerde şişlik

B) Semptomların mens başlangıcından itibaren 4 gün içerisinde rahatlama ve en az siklüsün 13 günü tekrarlamaması

C) Semptomların hiçbir farmakolojik veya hormonal tedavi veya ilaç veya alkol kullanımı olmadan olması

D) İleriye yönelik incelemelerde semptomların en az 2 siklus boyunca gözlenmesi

E) Hastaların semptomlar nedeni ile sosyal ve ekonomik olarak zarar görmesi

Etiyopatogenez

PMS, uzun zamandır bilinmesine ve etiyolojiye yönelik uzun çalışmalara rağmen halen belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda pek çok fizyopatolojik mekanizma ileri sürülmüş ve bunlara yönelik tedaviler planlanmıştır. En fazla ilgi odağı olan fizyopatolojik mekanizma gonadal hormonlar, onların metabolitleri ve nörohormon ve nörotransmitterlerle olan ilişkileridir. Gonadal hormonların metabolitleri ve özellikle bunların menstruel siklüs içerisinde olan dalgalanmaları mevcut semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca gonadal hormon metabolitlerinin, merkezi nörotransmitterler üzerine olan etkilerinin daha iyi anlaşılması ve merkezi sinir sisteminde bulunan nörotransmitter patolojilerinde benzer klinik bulguların olması etiyolojide santral nörotransmitterlerin de yer aldığı fikrini doğurmuştur.

A) Gonadal Hormonların PMS Etiyopatogenezindeki Yeri:

A.1) Ovulasyon sonrası Hormonal Değişim ve Premenstruel Sendrom

Premenstruel şikâyetlerin anovulatuvar kadınlarda olmaması, etiyojide ovulasyon sonrası olan hormonal değişimlerin suçlanmasına, tedavide de ovulasyon supresyonuna yönelmeye neden olmuştur.²⁰ Bazı çalışmalarda, östrojen-progesteron veya bazı metabolitlerinin özellikle ovulasyon sonrasında normal kadınlara göre farklı seviyelerde olduğu iddia edilse de²¹, bu gözlem sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir.²²⁻²⁴ Ayrıca ovulasyonda rollerinden dolayı gonadotropinlerin pulsatil sekresyonu üzerinde çalışılmış, PMS'lu kadınlarda luteinizan hormon (LH) ve korpus luteum haberleşmesinde bir bozukluk olabileceği ileri sürülmüştür. LH'ya yeterli corpus luteum cevabının olmadığı ve buna bağlı olarak ovulasyon sonrası beklenen progesteron seviyesine ulaşamadığı ileri sürülmüştür.²⁵⁻²⁷

Serum östrojen ve progesteron düzeyleri ile semptomların çeşitliliği ve şiddeti arasında bağlantı olduğunu iddia eden çalışmalar bulunmaktadır.^{23,28-31} Buna çalışmalara göre; progesteron semptomların çeşitliliği, östrojen ise semptomların şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.²⁸⁻³¹ Ancak östrojen ve progesteron düzeylerinin, PMS'lu kadınlar ve normal kadınlar arasında geniş bir benzerlik göstermesi nedeniyle PMS ve serum östrojen-progesteron seviyeleri arasında bir ilişki konusunda fikir birliği oluşmamıştır.³²

A.2) Gonadal Hormonlar ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron (RAA) Sistemi

RAA sistemi, vücut sıvı elektrolit dengesinin ayarlamasından sorumludur. Bu sistemin pek çok aşaması, gonadal hormonların etkisi altındadır. Menstruel siklus içerisinde gonadal hormonların serum seviyelerinde oluşan dalgalanmalar, RAA sistemi aracılı su tuz tutulumuna bağlı semptomların oluşumunda rol oynayabilmektedir.

Östrojen karaciğerde angiotensinojen sentezini ve ACE (Angiotensin Converting Enzyme; Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) aktivitesini artırarak son basamak olan adrenal bezden aldosteron salınımını uyarır.³³ Diğer yandan progesteron, aldosteron ile reseptör düzeyinde yarışır ve antimineralokortikoid aktivite gösterir.³³ Farmakolojik olarak progesteronun etkilerinin daha iyi

anlaşılması ile beraber yeni kuşak progesterinler geliştirilmiştir. Bu yeni kuşak progesterinlerde Tablo 3’ de gösterildiği gibi androjenik etkiler daha az; antiandrojenik, antimineralkortikoid ve progesteragenik etkileri ise daha belirgindir. Bu nedenle, PMS tedavisinde kullanılan drospirenon gibi yeni nesil progesteronlarda, antimineralkortikoid aktiviteye bağlı olarak su tutulumuna bağlı şikâyetler en düşük seviyededir.^{34,35}

Tablo 3 Progesterinlerin farmakolojik özellikleri

Progesterinler	Farmakolojik aktiviteleri			
	Progesteragenik	Antiandrojenik	Antimineralkortikoid	Androjenik
Progesteron	+	(+)	+	-
Drospirenon	+	+	+	-
Norgestimat	+	-	-	(+)
Levonorgestrel	+	-	-	(+)
Desogestrel	+	-	-	(+)
Noretindron	+	-	-	(+)
Siproteron asetat	+	+	-	-

+, belirgin etkili

(+), terapötik dozlarda etkisi belirgin değil

-, etkisiz

A.3) Gonadal Hormonlar ve Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

PMS’da saptanan diğer bir endokrin sistem anormalliği, CRH (Corticotrophin Releasing Hormone; Kortikotropin Serbestleştirici Hormon) düzeyinde dalgalanmalar ve buna bağlı olduğu düşünülen duygulanım değişiklikleridir. Menstrüel siklusta gonadal hormon düzeylerindeki dalgalanmalar, CRH seviyesini etkilemektedir. PMS hastalarında da siklusun geç luteal ve menstrüel dönemi serum CRH seviyesinde azalma saptanmış ve PMS semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynadığı fikri ileri sürülmüştür.³⁶

Ancak endorfin seviyelerinde meydana gelen değişimlerinde CRH salınımını etkilemesi nedeni ile siklus içerisinde saptanan CRH seviye değişimlerinde hangi yolağın daha önemli olduğu tartışma konusudur.

A.4) Gonadal Hormonlar– Nörotransmitter İlişkisi

Östrojen, santral sinir sistemi üzerindeki etkisini bazı nörotransmitterler üzerinden nörotransmitterlerin seviyesi veya reseptörlerinin duyarlılıklarını değiştirerek gerçekleştirir.¹¹

Östrojen, postsinaptik serotonin reseptör sayısını ve serotonin gerilimini artırarak ve serotonin yapımını uyararak serotonerjik cevabı güçlendirir.³⁷⁻⁴¹ Ayrıca serotonin yıkımından sorumlu olan MAO (monoamin oksidaz) enzim sistemi aktivitesinde azalmaya neden olur.⁴² Sonuç olarak östrojenin serotonin sistemi üzerine net etkisi agonisttir. Benzer şekilde östrojenin, kolinerjik sistem üzerine olan etkisi de agonisttir. Preoptik alanda amigdalada, horizontal diagonal nukleus, frontal korteks ve hipokampusda asetil kolin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan asetilkolin transferaz enziminin aktivitesini artırır.^{40,43} Östrojen ayrıca hipotalamusda bulunan nöronlarda asetilkoline olan cevabı güçlendirir. Östrojenin agonist etkili olduğu diğer nörotransmitter norepinefrin ve santral sinir sisteminde sedatizan işlev gören gama-amino-butirik-asit (GABA) dır.^{40, 44,45}

Östrojen, yukarıda bahsedilen nörotransmitterlerin aksine, dopaminin etkinliğini azaltan bir etki gösterir. Santral dopamin aktivitesinde oluşan azalma serum PRL artışına neden olmaktadır. Ancak PMS hastalarında serum PRL seviyeleri incelendiğinde normal kadınlardan farklı olmadığı saptanmıştır.⁴⁶ PMS hastalarında serum prolaktin (PRL) seviyesinin normal sınırlar arasında olduğu⁴⁶, buna karşın PRL'e duyarlılık değişiminin bireyden bireye farklılık gösterdiği düşüncesi, özellikle meme şikâyeti olan hastalarda dopamin agonisti ilaçların tedavide kullanılma fikri doğmuştur. Bu amaçla bromokriptin ve kabergolin kullanıma girmiştir ve değişen derecelerde yarar sağlamıştır.⁴⁵⁻⁴⁸

Östrojen santral sinir sistemi üzerinde diğer etkileri de; özellikle hipotalamusda yeni dentritik sinaps oluşumunu uyarma, hipokampus bölgesinde dentritik sinaps yoğunluğunda artma, nörotropik mediatörleri ekspresyonunu uyarma, aksonal regenerasyonu ve sinaptogenezi uyarma olarak sayılabilir.^{39,40,43,47-53}

Östrojenin pek çok sistemde uyarıcı özelliğinin aksine progesteron ve bazı aktif metabolitleri, santral sinir sisteminde inhibitör özellik gösterir ve başlıca etkileri anksiyolitikdir. Progesteronun bir ara metaboliti olan allopregnanolon ve 5 α dihidroksi progesteron, anksiyolitik etkilerinin en fazla hissedildiği progesteron metabolitleridir. GABA üzerine olan agonist etkileri, progesteron ve metabolitlerinin bu anksiyolitik etkilerinden sorumludur.⁵³ PMS hastalarında saptanan bu metabolitlerin düşük seviyelerinin PMS semptomlarının oluşmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.^{29,54-57} Progesteronun diğer aktif metabolitleri anksiyolitik etkileri bulunan pregnenolon ve pregnenolon sülfattır.⁵⁵ Bu nörosteroidlerin yüksek seviyeleri PMS de şiddetli semptomlarla beraberdir.^{29,55,57-63} Ancak santral sinir sisteminde progesteron ve metabolitlerinin başlıca etkisi anksiyolitikdir. Bu nedenle PMS sağaltımında progesteronun kullanılma fikrini doğurmuş ancak yeterli klinik başarı sağlanamamıştır.⁵⁴

B.Nörotransmitterlerin PMS Etiyopatogenezindeki Yeri

B.1.Serotonin Sistemi

Gonadal hormonlarla beraber PMS ve PMDD etiyojisinde rol oynadığı düşünülen diğer bir faktör de nörotransmitter seviye ve duyarlılık değişimleridir. Serotonin ise üzerinde en çok çalışılan nörotransmitterdir. Serotonin sisteminin menstrüel siklus fazlarında değişiklik gösterdiği bilinmektedir.⁶⁴ PMS'lu kadınlarda, geç luteal faz sırasında, trombositlerde serotonin geri-alımında belirgin bir azalma saptanmıştır.^{65,66} Ayrıca, kan serotonin seviyeleri orta ve geç luteal fazda kontrol grubundan düşük seviyede bulunmuştur.⁶⁷⁻⁶⁹ Gonadal hormon ve serotonin sistem değişimlerinin siklusun yaklaşık aynı dönemlerine uyması, PMS etiyojisinde bu iki sistemin ortak etkisinin önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir.^{6,64-72}

B.2.GABA Sistemi

GABA santral sinir sisteminde anksiyolitik özelliktedir GABA'nın düşük aktivitesi, bipolar bozukluklar ve depresyon-anksiyete ile ilişkilendirilmiştir.^{73,74} PMS olmayan kadınlarda midfoliküler fazdan luteal faz sonuna kadar serum GABA seviyesinde artış gözlenir. PMS'lu kadınlarda ise olması gereken bu

artış gözlenememiştir.³ Bu nedenle GABA-erjik bir ajan olan alprazolam PMS tedavisinde denenmiş ve başarılı yanıt alınmıştır. Ancak tedavide plasebodan anlamlı farkı olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur.^{32,75-79}

B.3.Noradrenalin Sistemi

PMS'da üzerinde en çok çalışılan nörotransmitterlerden bir tanesi de noradrenalinidir.⁸⁰ Çeşitli çalışmalarda PMS hastalarında α -2 reseptör seviyesinde ve trombosit imidazolin bağlanma kapasitesinde anlamlı artış saptanmıştır. Reseptördeki bağlanma kapasitesindeki artış semptomatik luteal faz boyunca devam eder. Foliküler fazda bağlanmadaki artışın düzeyi ile luteal fazda saptanan semptomların şiddeti korale bulunmuştur.^{81,82} Ancak şu ana kadar yapılan norepinefrin (NE) üzerine yapılan çalışmalarda PMS'un klinik kullanımında istatistiksel olarak plaseboya üstünlüğü çok küçük gruplar dışında saptanmamıştır.⁴⁵

B.4.Endojen Opiatlar ve PMS

PMS etyopatogenezinde üzerinde çalışılan diğer bir nokta, menstrual siklus dönemlerindeki endojen opioid aktivitesinde olan değişimlerdir. Endojen opioid aktivitenin en yoğun olduğu bölge hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenidir. Bu eksen içerisinde GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone; Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) üzerine inhibitör etki ile gonadotropin salınımını düzenlerler. PMS hastalarında saptanan luteal fazda opioid aktivitesindeki azalma, opioidlerin, GnRH üzerinden gonadal hormon ve CRH seviyelerini etkileyerek PMS patogenezinde rol oynayabileceği fikrinin ileri sürülmesine neden olmuştur.^{83,84} PMS hastalarının pek çoğunda, luteal fazda daha belirgin olmak üzere tüm siklus boyunca düşük β -endorfin seviyesi saptanmıştır ancak değerler PMS olmayan kadınlarla sıklıkla örtüşmektedir.⁸⁵⁻⁸⁹ Opiat antagonisti olan naltrekson ile yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir.^{87,90-92}

C) Genetik Temel ve PMS:

PMS etyopatogenezindeki diğer bir önemli nokta genetik temeldir. Yapılan geniş vaka serilerinde anne-kız premenstruel semptomları arasında yüksek berabelik bulunmuştur.^{93,94} Ancak spesifik genetik noktalar saptanamamıştır. Annelerinde özellikle sinirlilik, iritabilite gibi semptomu

bulunan kızlarda % 69,8 oranında aynı semptomların gözleendiği, bu semptomları bulunmayan annelerin kızlarında da bu semptomların % 62,5 oranında gözlenmediği saptanmıştır.⁹⁵ Daha güçlü ilişki ikizler arasında yaşanmaktadır. İkizler arasında semptomların beraber görülme oranı, monozigot ve dizigot ikizler arasında belirgin fark göstermemekle beraber % 75 olarak bildirilmiştir.⁹⁶

PMS/PMDD gelişiminde çeşitli çevresel faktörler önemli yer tutmaktadır.^{97,98} Ancak bu etkenler sonucu oluşan semptomlar daha çok depresyon grubuna dahildir ve ortamdan etkenin kaldırılması veya terapilerle semptomlar kaldırılabilir.

Tedavi Seçenekleri

Etyolojisinin tam olarak açıklığa kavuşmamasına rağmen çeşitli tedavi seçenekleri PMS de başarı ile kullanılmaktadır. PMS/PMDD de etkin tedavi seçenekleri tablo 4’de ana başlıklar halinde sunulmuştur.⁹⁹

Tablo 4 PMS/PMDD de kullanılan tedavi seçenekleri

Serotonerjik Antidepressanlar	Ovulasyon Supresyonu	Antipsikotikler	Non-farmakolojik	Diğer
Fluoksetin	GnRH analogları	Alprazolam	Yaşam stil değişimi	Vitex agnus-castus
Sertlain	Danazol	Buspiron	Sosyal destek	Bromokriptin
Paroksetin	Oral Kontraseptifler		Davranış terapileri	Spiranolakton
Sitalopram	Transdermal Östrojen			Kabergolin
Venlafaksin				

1) Ovulasyon Supresyonu

Ovulasyon supresyonu, PMS/PMDD tedavisinde yüksek hasta yanıtı ile etkin tedavi seçenekleri arasında yer alır. Şikâyetlerin geç luteal fazda belirgin olmasından dolayı PMS etiopatogenezine yönelik çalışmalar ovulasyon ve sonrasında olan hormonal değişimler üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan pek çok çalışma ovulasyon sonrasında progesteron ile östrojen dengesinin östrojen lehine bozulduğunu göstermiştir. Özellikle santral progesteron ve metabolitlerinin PMS hastalarında PMS olmayan kadınlara oranla düşük seviyede olduğu saptanmıştır.¹⁰⁰ Bu nedenle ovulasyon supresyonu yolu ile bu

hormonal değişimin önüne geçilip semptomlarda rahatlamaya neden olunabileceği düşünölmüştür.

Premenstruel sendrom tedavisinde ovulasyon supresyonu için kullanılan başlıca ilaçlar; GnRH analogları, kt-OKS, danazol olarak sıralanabilir. GnRH analogları plazma östrojen ve progesteron düzeylerini menopozal dönem seviyelerine getirerek “medikal oofektomi” oluşturur ve PMS tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.^{4,68,100-102} Bireyler arasında olabilecek gonadal hormonlardaki dalgalanmalara olan aşırı duyarlılık, GnRH analogları tedavisi ile oldukça rahatlama sağlar ve semptomların tekrarlama oranı azaltır.¹⁰³ Danazol bu amaçla kullanılan diğer bir ajandır. Antigonadotropik etkisinden yararlanan danazol, 200 mg / gün dozunda hastaların yarısında ovulasyonu baskılamaktadır.¹⁰⁴ Bir yandan gonadotropinlerin salınımını azaltır diğer yandan da ovulasyonu baskılayarak ovulasyon sonrası olacak gonadal hormon dalgalanmasına izin vermezler. Ancak özellikle androjenik yan etki profili nedeni ile kullanım alanı sınırlıdır.¹⁰⁴

Ovulasyon supresyonu amaçlı kullanılan diğer bir seçenek ise kt-OKS'lerdir. OKS içerisinde bulunan progesteronun antimineralokortikoid ve antiandrojenik niteliği PMS tedavisinde klinik yanıtını belirler.¹⁰⁵ Yeni kuşak bir progestin olan drospirenon içeren kt-OKS'lerin yüksek antimineralokortikoid ve antiandrojenik etkileri (Tablo 3) PMS tedavisinde başarı ile kullanılmalarına sebep olmuştur. Drospirenone oral olarak kullanılır ve biyoyararlanımı % 75 – 85 dir ve zirve serum değerine 60 – 90 dakika sonra ulaşır. Oral alımdan sonra yaklaşık yarı ömrü 35 dakikadır. Tüm metabolitleri hormonal olarak inaktiftir ve esas atılım yolu böbreklerdir. Metabolizması sitokrom P 450 tarafından etkilenmez. Drospirenon seks hormon bağlayıcı protein ve kortikoid bağlayıcı proteine bağlanmaz, serumda bulunan diğer proteinlere bağlanır ve serbest bölümü serum değerinin % 5 i civarındadır.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Eski kuşak progestin olan levonorgesterel ile drospirenon içeren kt-OKS'lerin PMS'de etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda, drospirenon içeren kt-OKS'lerin levonorgesterel'e oranla kilo alma gibi mineralokortikoid aktiviteye bağlı şikâyetlerde daha anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır.¹¹⁰ Diğer yandan Parsey ve ark yaptığı plasebo kontrollü, çok merkezli olarak

yürütülen çalışmada, drospirenon içeren kt-OKS'lerin plaseboya oranla PMS/PMDD semptomlarının tedavisinde daha etkin olduğu saptanmıştır.¹¹¹ Semptomlarda yaklaşık %50 oranında rahatlama sağladığı saptanmıştır. Graham ve ark¹¹² yaptığı değerlendirmede trifazik OKS lerin kullanımı ile PMS semptomlarında belirgin rahatlama sağladığı belirtilmiştir. Ancak meme şikayetleri üzerine plasebodan istatistiksel olarak üstünlüğü saptanamamıştır. Özellikle yeni kuşak progesteronların kullanıma sunulmasıyla PMS tedavisinde kt-OKS lerin etkinliği artmıştır. Pearlstein ve ark¹¹³ yaptığı çok merkezli, çiftkör, plasebo kontrollü çalışmada drospirenon içeren kt-OKS ile PMS semptomlarında %61.7 oranında düzelleme sağlanırken plasebo grubunda oran % 31.8 oranında gerçekleşmiştir (P < 0.009). Apter ve ark¹¹⁴ yaptığı toplam 6 ay süren çalışmada da drospirenon içeren kt-OKS lerin özellikle sıvı tutulumuna bağlı somatik semptomlarda plaseboya oranla rahatlama sağladığı saptanmıştır. Bu sonuç drospirenonun antimineralokortikoid aktivitesine bağlanmıştır. PMS/PMDD tedavisinde kt-OKS nin etkinliğinin değerlendirildiği diğer bir çalışma da Freeman ve ark¹⁰⁹ tarafından yapılan randomize ve plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmadır. 22 PMS semptomunun yer aldığı çalışmada kt-OKS nin özellikle iştah, akne ve sıvı tutulumuna bağlı semptomların tedavisinde plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu saptanmıştır.

2) Serotonerjik Antidepresanlar

PMS/PMDD tedavisinde serotonerjik antidepresanların tüm üyeleri etkin bir şekilde kullanılmıştır.^{115,116} Tedaviye hastaların yaklaşık % 60'ında yeterli yanıt alınırken yanıt alınamayan hasta gruplarında serotonin dışı nörotransmitterler veya sistem anormallileri sorumlu tutulmuştur.^{6,117-123} SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors; Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörleri)'lar içerisinde özellikler fluoksetin ve sertralin'in devamlı kullanımı ile PMS tedavisi üzerinde çalışılmış hem fiziksel hemde psikolojik semptomlarda plaseboya oranla düzelleme saptanmıştır.¹²⁴ Ayrıca PMS hastalarında fluoksetin¹²⁵, sitalopram¹²⁰, sertralin¹²⁶⁻¹²⁸ ve klomipramin¹²⁹'in luteal fazda kullanımı PMS tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak cinsel fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır.

3) Antipsikotikler

Antipsikotik ilaç grubunda üzerinde en çok çalışılan grup GABA-erjik ilaç grubudur. GABA-erjik ilaçlar (alprazolam) PMS etiyopatogenezinde GABA'nın yerinden dolayı denenmiş belli hasta grupları dışında bu grup ilaçlardaki yeterli klinik yanıt alınamamıştır.⁷⁶

4) Diğer Tedavi Seçenekleri

Semptomatik tedavi PMS de çeşitli alt gruplarda bir tedavi seçeneği oluşturur. Baskın şikâyeti mastalji olan hastalarda bromokriptin ve kabergolin, şişkinlik ve sıvı retansiyon bulguları olan hastalarda bir diüretik olan spiranolakton, epilepsi benzeri atakları olan hastalarda karbamazepin seçilmiş alt grup hastalarda uygulanabilecek diğer tedavi seçeneklerini oluşturur.⁶

Santral dopaminerjik etkisi bulunan bir bitki ürünü olan vitex agnus-castus, PMS/PMDD tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.¹³⁰⁻¹³¹ Vitex agnus castus bitki ekstresidir.¹³³ Hastaların pek çoğunun tedavide bitkisel ürünleri tercih etmesi, PMS/PMDD tedavisinde bu ürünün zaman ilerledikçe daha fazla sıklıkta kullanılmasına neden olmuştur. VAC, gonadotropinler üzerine corpus luteuma benzer etkinlik gösterir.¹³⁴ Etkin madde olarak stres altında dopamin aracılığı ile prolaktin salınımını düzenler ve bu etkisini gonadotropinlerden bağımsız olarak yapar.^{135,136} Santral opioid reseptörüne bağlanarak gonadotropinler ve diğer stres hormonları üzerine etkinlik gösterir.¹³⁷ Schellenberg ve ark¹³⁸ tarafından yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmada hastaların semptomlarında %52 oranında rahatlama sağladığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Wuttke ve ark¹³⁹ yaptığı prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmada PMS semptomlarının rahatlatılmasında plasebodan daha etkin olduğu saptanmıştır. Ancak meme şikâyetlerinde olan rahatlama diğer PMS'nin diğer şikâyetlerinden daha belirgindir. Berger ve ark¹⁴⁰ yaptığı vitex agnus-castusun PMS semptomlarının tedavisindeki etkinliğini inceleyen plasebo kontrollü çalışmada hastaların VAS değerlerinde plaseboya oranla ortalama %42,5 azalma saptanmıştır.

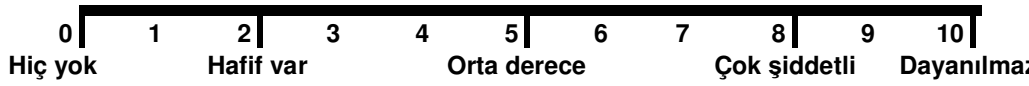
PMS tedavisinde kullanılan diğer seçenekler ise günlük olarak kullanılan kalsiyum, magnezyum ve çeşitli vitaminlerdir. Çeşitli psikosomatik hastalıklarla

ilişkili olduğu saptanan bu faktörlerin PMS tedavisinde sınırlı sayıda çalışma dışında plasebodan etkin olduğunu gösterilememiştir.⁶ Thys-Jacobs ve ark yaptığı çalışmada kalsiyum karbonat 1000–1200 mg/gün dozunda ortalama 3 siklus sonrasında özellikle sıvı tutulumuna bağlı semptomlarda rahatlama sağladığı bildirilmiştir.^{141,142} Ortalama 2 siklus luteal faz 200 mg veya 360 mg/gün magnezyum kullanımı ile semptomlarda belirgin azalma saptandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{143–144} Diyete özellikle B6 vitaminin 100 mg/gün dozunda eklenmesi ile PMS semptomlarının rahatlatılmasında orta derecede yarar sağlandığına dair çalışmalar vardır.^{145–148}

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD polikliniğine Ocak - Temmuz 2005 tarihleri arasında, premenstruel dönemde olan şikâyetler nedeni ile başvuran 18 – 40 yaş arası 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı ve çalışmayı yapan ekip tarafından Helsinki İyi Klinik Uygulama Bildirgesi imzalandı. Onay alınma esnasında hasta bilgilendirme formu, çalışmada kullanılacak VAS (Visual Analog Skala) formu (Tablo 5) ve etik kurul onam formu etik kurula sunuldu.

Tablo 5 Visuel Analog Skala Değerlendirme Formu

VAS DEĞERLENDİRME FORMU		
Hasta Adı-Soyadı: _____		Tarih: ___ / ___ / 2005
Hastanın Grubu: _____		
		
ŞİKÂYETİNİZ HANGİ SEVİYEYEDENİ ?		
Semptomlar	Tedavi başlangıcı VAS	Tedavi sonu VAS
Depresif duygulanım		
Anksiyete		
Ağlama atakları		
Şişkinlik		
Kramp		
Halsizlik		
İştah		
Tatlı yeme isteği		
Uykusuzluk		
Baş dönmesi		
Bulantı		
Koordinasyon		
Meme şikâyeti		
Cinsel aktivite isteği		

Çalışmaya dahil edilen 120 hasta PMS tanısı için DSM-IV tanı kitabında bulunan kriterler kullanıldı. PMS tanısı alan hastaların başvuru anında sosyal ve klinik verileri kaydedildi. Hastaların ilk başvuru anında tam kan sayımı, tam idrar tahlili, serum biyokimyası, gebelik testi ve troid fonksiyon testleri istendi. Her hastaya jinekolojik muayene yapılarak benzer şikâyetlere sebep olabilecek patolojiler ekarte edildi. Bu incelemeler esnasında hastalardan adet 21. gün serumları alınarak ovulasyon değerlendirildi. İlave olarak hastalar depresyon, panik bozukluğu gibi PMS ile karışabilecek psikiyatrik hastalıkların dışlanması amacı ile psikiyatri polikliniği tarafından değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme veya çalışmadan çıkarılma kriterleri ise ek medikal hastalığının olması, düzensiz adet görme, gebelik, süt verme döneminde olma, eş zamanlı herhangi bir hormonal tedavi kullanma, kullanılan ilaçlara karşı aşırıduyarılık, histerektomi veya over cerrahisi geçirmiş olma, tedaviyi uygun şekilde kullanmama olarak belirlendi. DSM-IV tanı kriterlerine göre PMS tanısı konulan hastalarda PMS nin şiddetinin değerlendirmesi için VAS değerlendirme formu kullanılarak mevcut hastalığın derecesi belirlendi. Sorgulanmada kullanılan VAS skalası örneği Tablo 5'de gösterilmiştir.

Randomizasyon çalışma başlangıcında yapıldı. Çalışma tek merkezce takip edilen, prospektif, plasebo kontrollü olarak plânlandı ve takip edildi. Çalışma başlatılmadan önce çalışma 3 grup olarak ve her grupta 40 hasta olacak şekilde plânlandı. Hastaların dağıtılma sıralaması belli bir amaca yönelik olmayan VAC, EE-Drs ve plasebo sıralaması ile belirlendi. Hastalar, DSM IV tanı kriterlerine göre seçildikten sonra poliklinik başvurusu sırasına göre sırası ile üç gruba dağıtıldı. Çalışmaya alınan hastalardan 40 hastaya EE 30 µg ve 3 mg Drs, 40 hastaya vitex agnus-castus 20 mg, 40 hastaya plasebo verileceği planlandı. EE-Drs içeren preparat (Yasmin®) toplam 21 adet tablet içermekteydi ve hastalar adetinin ilk günü başlamak üzere 21 gün alıp 7 gün ilaçsız ara dönem olacak şekilde 3 ay kullanmaları önerildi. VAC (Agnucaston®) ise 30 adet tablet içermekteydi ve adetinin ilk günü başlamak üzere kesinti vermeden 3 ay boyunca alması önerildi. Hastalara ilaçları random olarak belirlenmiş sıraya göre bir doktor tarafından reçete edildi.

Hastaların semptomatik değerlendirilmesi, başka bir doktor (M.K.) tarafından yapıldı.

Çalışmaya dahil edilmeden önce her hastada PMS tanısı, 2 ay izlem ile doğrulandı. Çalışma 2 ay tedavi öncesi, 3 ayda tedavi süresi olmak üzere toplam 5 ay olarak plânlandı.

Hastaların değerlendirilmesi, mevcut daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan ve PMS hastalarının en fazla şikâyet ettiği 15 semptom için yapıldı. Semptomların başka psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olmadığı psikiyatri polikliniği değerlendirmesi sonrasında doğrulandı. Hastaların semptomlarının şiddetinin derecesinin saptanmasında VAS formu kullanıldı (Tablo 5).¹⁴⁶ 10 cm uzunluğunda olan bu formda, semptomların şiddetinin derecesi “hiç yok” ile “şiddetli” arasını birer cm ara ile yerleştirildi (0= hiç yok, 10= şiddetli). Değerlendirme, hastanın şikâyetlerinin en yoğun olduğu dönemde yapıldı. Doktor tarafından hastaya şikâyetinin derecesini form üzerinde belirtmesi istendi ve aynı doktor tarafından belirtilen semptomunun şiddetinin derecesi forma kaydedildi. Hastalar verilen 3 aylık tedavi bitiminden sonraki ilk menstruasyon döneminin başlangıcında tekrar değerlendirilmek üzere çağrıldı. Tedavi öncesi semptomların şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılan yöntem ile hastalar tekrar değerlendirildi. Hastaların en son değerlendirilmesi aynı doktor tarafından yapıldı. Tedavi süresince olan ve ilaçlara bağlı olduğu düşünülen yan etkiler ayrı bir form olarak dolduruldu. Bu form aynı doktor tarafından yan etkiler hastalara sorularak “var” veya “yok” şeklinde cevaplama usulünde dolduruldu.

İstatistiksel Analiz:

Hastaların demografik özelliklerin gruplararası değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testlerinden yararlanılmıştır.

Analizin ilk aşamasında grup içi değişimi incelemek amacıyla VAC, EE-Drs ve plasebo gruplarının her biri için grup içinde depresyon, gerginlik, anksiyete, ağlama nöbetleri, şişlik, kramp, halsizlik, iştah artması, tatlı yeme isteğinde olan artış, uyku düzen değişimi, baş dönmesi, bulantı, koordinasyonsuzluk, meme hassasiyeti, cinsel istek değerlerinin tedavi

öncesi ve sonrası dönemlerdeki değerleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bu amaçla iki bağımlı grup karşılaştırma testlerinden Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır.

Analizin ikinci aşamasında depresyon, gerginlik, anksiyete, ağlama nöbetleri, şişlik, kramp, halsizlik, iştah artması, tatlı yeme isteğinde olan artış, uyku düzen değişimi, baş dönmesi, bulantı, koordinasyonsuzluk, meme hassasiyeti, cinsel istek değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası farkları alınmıştır. Elde edilen bu değerlerin VAC, EE-Drs, plasebo grupları arasındaki farklılığını incelemek amacı ile çoklu bağımsız grup karşılaştırma testlerinden Kruskal-Wallis Testlerinden yararlanılmıştır.

Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise ortalama (\pm) standart sapma olarak tablo halinde verilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 ve Statistica 6.1 paket programlarında yapılmıştır. Analiz sonucunda $P < 0.05$ ise sonuç anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

VAC, EE-Drs ve plasebo grubu olarak planlanan ve toplam 120 hastanın dahil edildiği çalışmaya hasta gruplarının uyumu ve devamı tamdı. Hastaların çalışmaya kabulü esnasında kaydedilen demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, ilk adet yaşı, menstruel siklus ve menstruasyon süreleri) incelendiği zaman gruplararası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$). Grupların demografik özellikleri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6 Grupların demografik özellikleri

	VAC (n=40)	EE-Drs (n=40)	Plasebo (n=40)	P değeri*
Yaş (ortalama \pm SD)	24,5 \pm 4,2	27,7 \pm 6,2	28,9 \pm 5,3	$P > 0.05$
Boyu (cm) (ortalama \pm SD)	164,4 \pm 5,4	161,8 \pm 4,7	165,1 \pm 4,9	$P > 0.05$
Vücut ağırlığı(kg) (ortalama \pm SD)	62,9 \pm 5,2	62,8 \pm 4,2	60,3 \pm 5,2	$P > 0.05$
İlk adet yaşı (yıl) (ortalama \pm SD)	11,2 \pm 2,2	10,8 \pm 1,5	10,4 \pm 2,3	$P > 0.05$
Ailesinde PMS olan(%)	82,5	78,7	85,1	$P > 0.05$
Siklus süresi (gün)(ortalama \pm SD)	28,2 \pm 2,5	27 \pm 2,2	27,3 \pm 1,65	$P > 0.05$
Menstruasyon süresi (gün) (ortalama \pm SD)	4,1 \pm 0,8	4,3 \pm 1,1	4,5 \pm 1,0	$P > 0.05$

* Kruskal-Wallis Testinde istatistiksel anlamlılığı gösterir $P < 0.05$

VAC, Vitex agnus-castus

EE-Drs, Etinil östradiol-drospirenon

Hastalar PMS'de en sık rastlanılan ve çalışmalarda en fazla kullanılan 15 semptom açısından VAS kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS değer farkları dikkate alınarak yapıldı. Sonuçlar tablo 6'da bulguların şematik görünümü Şekil 1a ve 1b'de gösterilmiştir.

Hastaların tedaviye olan yanıtlarının değerlendirilmesi 2 aşamada yapıldı. İlk aşamada her grup kendi içerisinde belirlenen semptomlar üzerine tedavi etkinliği açısından anlamlılığı incelendi. Değerlendirmenin ikinci aşamasında ise her semptom için grupların tedavi etkinlikleri birbiri ile karşılaştırıldı ve en etkin tedavi seçeneğinin saptanması amaçlandı.

Değerlendirmenin ilk aşamasında; VAC grubunda belirlenen semptomlar içerisinde toplam 13 semptom (depresif duygu durumu, gerginlik, anksiyete, şişkinlik, kramplar, halsizlik, iştah artması, tatlı yeme isteğinde olan artış, uykusuzluk, baş dönmesi, koordinasyon kaybı, meme

şikâyetleri ve cinsel istekte azalma) için tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı ($P < 0.05$). Ancak VAC grubunda ağlama atakları ve bulantı şikâyeti üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzelme olmadığı saptandı ($P > 0.05$). EE-Drs grubunda, kramplar ve bulantı şikâyeti dışında kalan 13 semptomda (depresif duygu durumu, gerginlik, anksiyete, şişkinlik, ağlama atakları, halsizlik, iştah artması, tatlı yeme isteğinde olan artış, uykusuzluk, baş dönmesi, koordinasyon kaybı, meme şikâyetleri ve cinsel istekte azalma) istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($P < 0.05$). Plasebo grubunda ise cinsel istekte azalma ve anksiyete şikâyeti dışında kalan semptomlarda (depresif duygu durumu, gerginlik, şişkinlik, kramplar, ağlama atakları, halsizlik, iştah artması, tatlı yeme isteğinde olan artış, uykusuzluk, baş dönmesi, koordinasyon kaybı, bulantı, meme şikâyetleri) istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı ($P < 0.05$).

Değerlendirmenin ikinci aşamasında; grupların tedavi etkinlikleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Depresif duygu durumu, gerginlik, tatlı yeme isteğinde olan artış, baş dönmesi ve kramp şikâyetleri tedavi başlangıç ve tedavi sonu VAS değerlerinin incelenmesinde, gruplararası tedavinin etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($P > 0.05$, Tablo 6, Şekil 1a-b). Anksiyete, ağlama atakları, şişkinlik, halsizlik, iştah artışı, uykusuzluk, bulantı, koordinasyon kaybı, meme şikâyetleri ve cinsel isteksizlik şikâyetleri tedavi başlangıç ve tedavi sonu VAS değerlerinin incelenmesinde, gruplararası tedavinin etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. ($P < 0.05$, Tablo 6, Şekil 1a-b) Bu farklılık; anksiyete, halsizlik, iştah artması, uykusuzluk, meme şikâyetleri ve cinsel isteksizlik şikâyetlerinin tedavisi üzerine olan etkileri VAC ve EE-Drs grubunda eşit olduğu ve heriki grubun tedavi etkinlilerinin plasebo grubuna oranla istatistiksel anlamda daha iyi olduğu saptandı ($P < 0.05$). Ağlama atakları şikâyeti üzerine en etkin tedavi seçeneği EE-Drs grubu olarak saptandı. Etkinlik bakımından bu grubu plasebo grubu izlemiştir. VAC ise ağlama atakları şikâyeti üzerine en az etkinlikle tedavi seçeneği olarak belirlendi. Şişkinlik şikâyeti üzerine en etkin tedavi VAC grubunda saptandı. EE-Drs ve plasebo grupları tedavi etkinliği bakımından VAC'dan daha düşük

etkinlik gücüne sahip ancak aralarında belirgin etkinlik farkı olmadığı saptandı ($P > 0.05$). Bulantı şikâyeti üzerine en etkin tedavi yanıtı plasebo grubunda alındı. EE-Drs ve VAC grupları tedavi etkinliği bakımından plasebo'dan daha düşük etkinlik gücüne sahip ancak aralarında belirgin etkinlik farkı olmadığı saptandı. Koordinasyon kaybı şikâyeti üzerine en etkin tedavi seçeneği VAC ve plasebo grubu olarak saptanmıştır. VAC ve plasebo grubu arasında istatistiksel anlamda tedavi etkinliği açısından fark saptanmamıştır ($P > 0.05$). EE-Drs grubunun koordinasyon kaybı şikâyeti üzerine olan etkisi diğer gruplara oranla daha düşük seviyededir.

Hastaların şikâyetlerine yönelik tedavi seçiminde verilecek ilaçların etkiliklerinin yanı sıra mevcut yan etkileride önemli rol oynamaktadır. Yaptığımız çalışmada saptanan yan etkiler ve çalışma boyunca bu yan etkileri gösteren hasta sayıları Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7 Saptanan yan etkiler

	VAC (n=40)	EE-Drs (n=40)	Plasebo (n=40)
Kusma (%)	4 (10%)	12 (30%)	1 (2.5%)
Baş ağrısı (%)	2 (5%)	6 (15%)	1 (2.5%)
Halüsinasyon (%)	1 (2.5%)	0	0
Akne (%)	0	0	0
Eritomatöz döküntü (%)	0	1 (2.5%)	0
Adetler arası kanama (%)	0	10 (25%)	0

VAC, Vitex agnus-castus

EE-Drs, Etinil östradiol-drospirenon

n, grupların hasta sayısını ifade eder

Tablo 8 Grupiçi ve gruplararası visual analog skala değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	VAC (n=40)			EE-Drs (n=40)			Plasebo (n=40)			Gruplararası P değeri [¥]
	Tedavi öncesi VAS*	Tedavi sonrası VAS	P değeri [†]	Tedavi öncesi VAS	Tedavi sonrası VAS	P değeri	Tedavi öncesi VAS	Tedavi sonrası VAS	P değeri	
Depresif duygu durumu	4,35±1,18	2,10±0,54	0.0001	5,12±1,06	3,42±0,87	0.0003	4,75±1,12	3,07±0,47	0.0003	0.0549
Gerginlik	4,42±1,10	2,65±0,62	0.0001	4,85±1,13	2,62±0,58	0.0001	4,92±0,94	3,12±0,64	0.0001	0.3574
Anksiyete	4,37±1,16	2,85±0,69	0.0000	4,25±1,21	2,52±0,50	0.0040	3,87±1,13	3,42±0,54	0.0510	0.0000
Ağlama atakları	2,22±0,69	2,17±0,67	0.5270	4,32±1,09	2,62±0,66	0.0000	3,27±0,67	2,57±0,54	0.0000	0.0000
Şişkinlik	6,12±1,26	3,70±1,06	0.0000	4,15±1,18	2,55±0,84	0.0001	4,50±1,03	3,00±0,55	0.0001	0.0009
Kramp	3,10±0,81	2,40±0,63	0.0003	3,42±1,15	3,05±0,78	0.0690	3,02±0,99	2,27±0,67	0.0000	0.1474
Halsizlik	4,55±1,13	2,75±0,74	0.0000	4,65±1,44	2,52±0,59	0.0002	4,02±1,04	3,15±0,42	0.0001	0.0000
İştah	5,97±1,27	3,22±0,86	0.0000	5,57±1,50	3,27±0,45	0.0001	5,95±1,31	4,77±0,89	0.0002	0.0000
Tatlı yeme isteğinde artış	6,02±1,52	3,70±0,93	0.0005	5,70±1,36	3,00±0,50	0.0003	5,87±1,18	3,82±0,67	0.0003	0.1093
Uykusuzluk	4,40±1,10	2,80±0,68	0.0001	4,20±1,09	2,90±0,63	0.0004	3,50±1,10	3,12±0,68	0.0480	0.0001
Baş dönmesi	2,90±0,87	2,17±0,67	0.0007	3,55±0,84	2,67±0,61	0.0003	3,07±1,20	2,60±0,63	0.0027	0.2725
Bulantı	3,05±0,90	2,62±0,80	0.0121	4,22±1,18	3,82±0,54	0.0470	4,20±1,15	2,80±0,51	0.0001	0.0002
Koordinasyon kaybı	4,35±1,05	2,65±0,83	0.0001	4,07±1,04	3,35±0,53	0.0001	4,70±1,22	3,17±0,50	0.0001	0.0005
Meme şikâyeti	6,15±1,31	3,50±0,93	0.0001	5,75±1,25	3,10±0,63	0.0000	5,62±1,31	4,10±0,74	0.0000	0.0033
Cinsel isteksizlik	1,62±0,54	2,05±0,59	0.0005	1,82 ±0,63	2,25±0,58	0.0060	2,42± 0,95	2,22±0,42	0.1960	0.0079

[†] Wilcoxon Signed Ranks Testde grupiçi istatistiksel anlamlılığı ifade eder P < 0.05

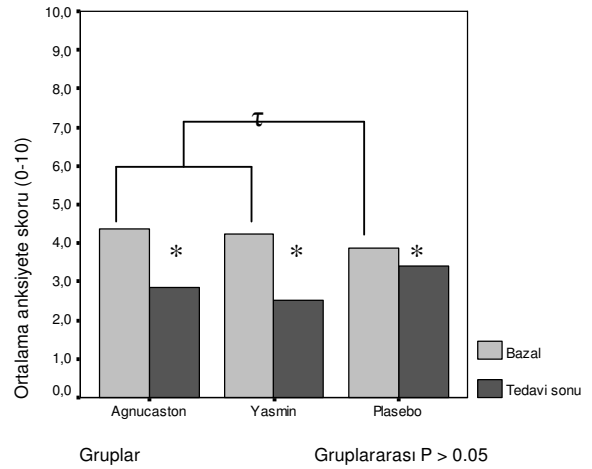
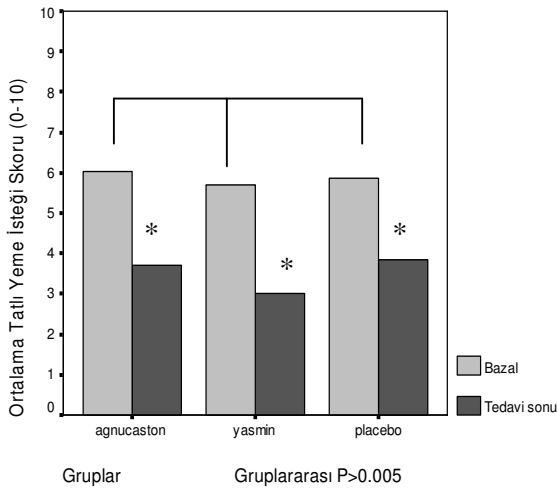
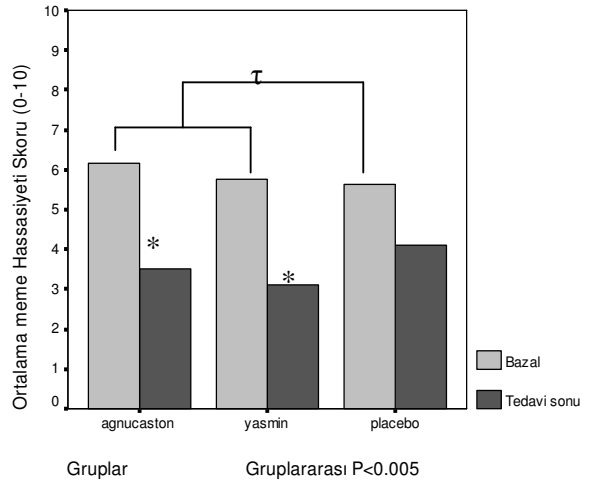
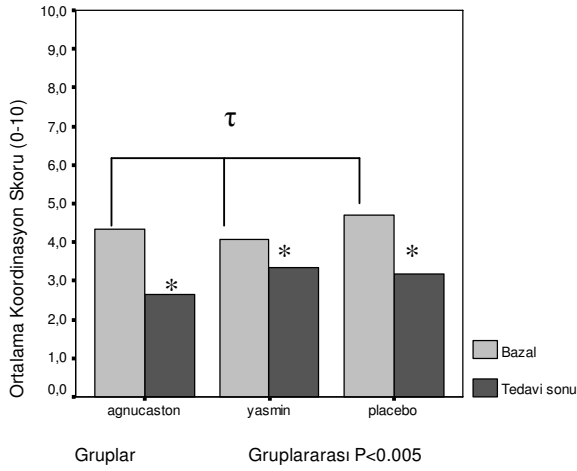
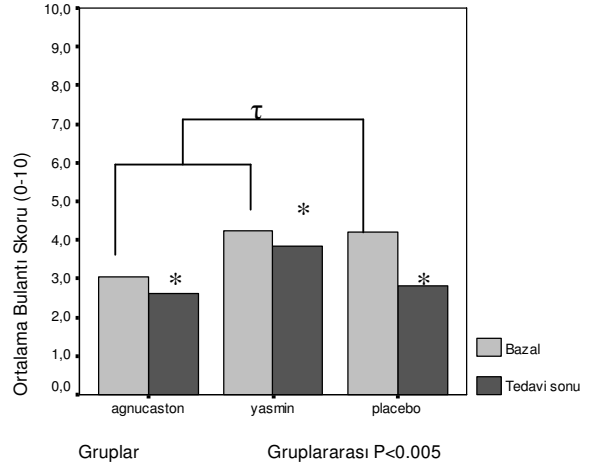
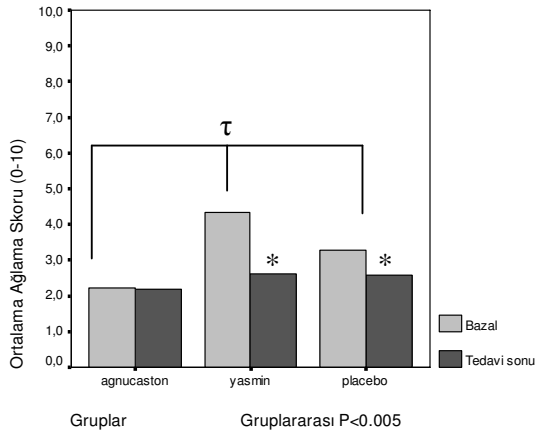
[¥] Kruskal-Wallis Testde gruplararası istatistiksel anlamlılığı ifade eder P < 0.05

* Visual analog scale değeri

EE-Drs, Etilin östradiol-drospirenon

VAC, Vitex agnus-catus

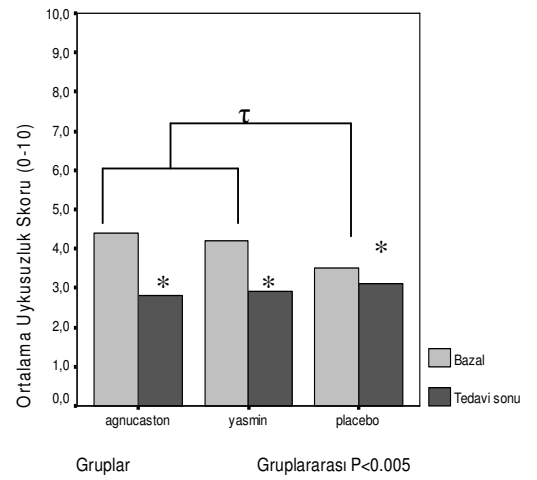
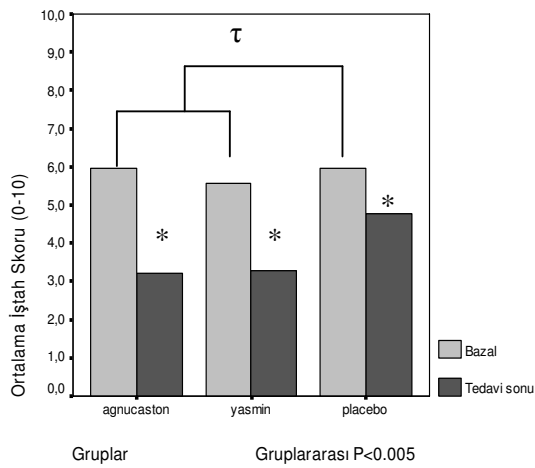
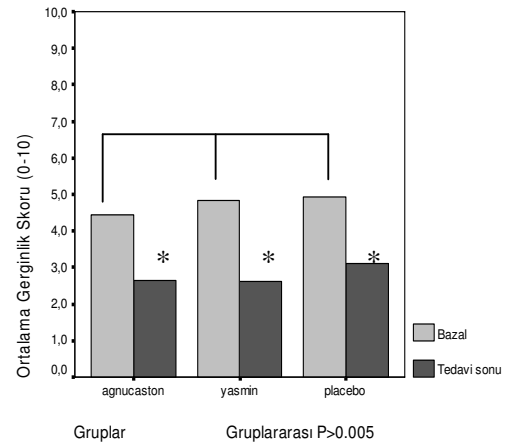
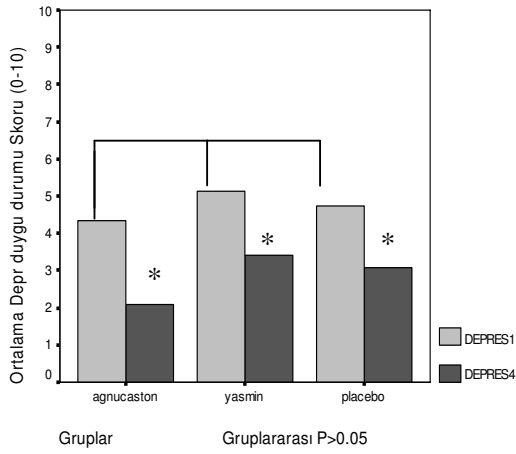
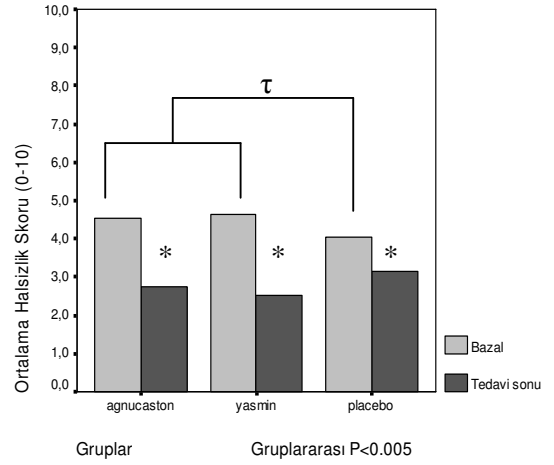
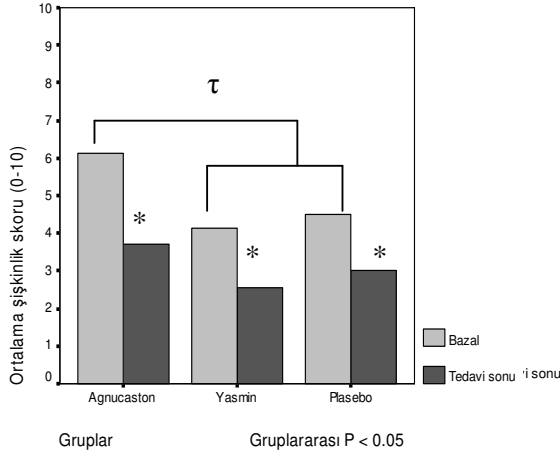
VAS, Visual Analog Skala



Şekil 1a: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS değerlerine göre grup içi ve gruplararası değerlerin istatistiksel anlamlılığının incelenmesi

τ Kruskal-Wallis Testde gruplararası istatistiksel anlamlılığı ifade eder < 0.05

* Wilcoxon Signed Ranks Testde grup içi istatistiksel anlamlılığı ifade eder < 0.05



Şekil 1b:Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS değerlerine göre grup içi ve gruplararası değerlerin istatistiksel anlamlılığının incelenmesi

τ Kruskal-Wallis Testde gruplararası istatistiksel anlamlılığı ifade eder P< 0.05

* Wilcoxon Signed Ranks Testde grup içi istatistiksel anlamlılığı ifade eder P< 0.05

TARTIŞMA

Kadınların %80'inden fazlası PMS semptomlarından yakınmaktadır. Tedavisinde pek çok ilaç denenmiş ancak belli gruplar dışında plasebodan üstünlükleri saptanamamıştır. Biz, bu çalışmamızda, bir bitki ürünü olan vitex agnus castus ile oral kontraseptif olan EE-Drs'nun PMS tedavisindeki etkinliğini değerlendirip sonuçları da plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

Östrojen ve progesteron yapılı olan kt-OKS'lerin, PMS tedavisindeki etkinlikleri birçok çalışmada araştırılmıştır. İlk çalışmalarda, kt-OKS'ler, içeriklerindeki eski kuşak progestinlerin yüksek androjenik etkileri nedeniyle bazı premenstruel şikâyetlerin şiddetlenmesine neden olmuşlardır. Ancak drospirenon gibi yeni kuşak progestinlerin, ek olarak aldosteron-antagonist etkileri olması nedeniyle PMS'un somatik semptomları üzerine de etkin olabileceği iddia edilmiştir. Sangthawan ve ark¹¹⁰ drospirenon ve eski kuşak progestin olan levonorgestrelin PMS semptom tedavisinde etkinliğini karşılaştırmıştır. Toplam 6 ay süren çalışmada premenstruel, menstruel ve postmenstruel fazda gözlenen 18 PMS semptomu açısından hastalar değerlendirildi. Tüm semptomlar içerisinde genel etkinlik bakımından aralarında belirgin farklılık saptanmamasına karşın, şişkinlik ve kilo alma şikâyetleri üzerine drospirenonun daha etkin olduğunu gözlemişlerdir.

Drospirenon içeren kt-OKS'lerin kullanıldığı diğer bir çalışmada Yonkers ve ark¹⁴⁵ yaptığı 450 hastanın yer aldığı prospektif, randomize, çok merkezli, çift kör çalışmadır. Toplam 5 ay süren çalışmanın ilk 2 ayı hastaların değerlendirmesi son 3 ayı ise tedavi süreci olarak belirtilmiştir. En sık rastlanan PMS semptomları tedavi öncesi ve sonrası skorlarında azalmaya bakılarak değerlendirilmiştir. Toplam PMS semptomlarında tedavi sonu drospirenon içeren kt-OKS kullanım kolunda skorlarda % 50 oranında azalma saptanırken plasebo grubunda % 36'lık bir azalma saptanmıştır. Drospirenon ile sağlanan bu azalma özellikle fiziksel semptomlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Brown ve ark¹⁴⁶ yaptığı çalışma literatürde dikkat çeken diğer bir çalışmadır. Ortalama 3 siklus kullanılan pek çok çalışmanın aksine 13 siklus gibi uzun bir tedavi süresinde drospirenon içeren kt-OKS'lerin tedavideki etkinliği değerlendirilmiştir. PMS'un depresif duygu durumu gibi negatif semptomlarında ve sıvı tutulumuna bağlı olan semptomlarda düzelme sağlarken koordinasyon kaybı semptomunda etkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak drospirenon grubunda

PMS hastalarının en çok şikâyet ettikleri konuların başında yer alan iştah artışında beklenen azalmanın aksine iştahta artma saptanmıştır. Diğer bir randomize plasebo kontrollü çalışma da Freeman ve ark¹⁴⁷ tarafından yapılmıştır. En yaygın 22 PMS semptomunun değerlendirildiği çalışmada, plaseboya göre tüm semptom skorlarında drospirenon içeren grupta istatistiksel anlamda daha fazla azalma saptanmıştır. Bir önceki çalışmanın aksine iştah üzerine plaseboya göre VAS değerlerinde daha fazla azalmaya neden olmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada ise genel tedavi etkinliği bakımından taranan PMS semptomlarında plasebo grubuna oranla EE-Drs grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak düzelme saptandı ($P < 0.05$). Bu sonuç, önceki pek çok çalışmalarla da doğrulanmaktadır.^{146,147} Ancak şişkinlik şikâyeti, tatlı yeme isteğinde artış, gerginlik, kramp, baş dönmesi ve depresif duygu durumu değerleri açısından EE-Drs grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel anlamda fark saptanamadı ($P > 0.05$). Meme hassasiyeti, koordinasyon kaybı, iştah değişimleri, halsizlik, anksiete, ağlama atakları, uykusuzluk, bulantı, cinsel isteksizlik şikâyetlerinde EE-Drs istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($P < 0.05$). Bu şikâyetler üzerine EE-Drs daha etkindi. Ancak elde ettiğimiz bazı sonuçlar, daha önce yapılan çalışmalardaki bulgularla çelişmektedir. İlk olarak; yapılan plasebo kontrollü pek çok çalışmada drospirenonun şişkinlik gibi sıvı tutulumuna bağlı şikâyetler üzerine plasebodan daha etkin olduğu saptanmıştır ve bu etki drospirenonun antimineralokortikoid aktivitesine bağlanmıştır. Ancak yaptığımız çalışmada, şişkinlik şikâyeti üzerine EE-Drs grubu ile plasebo grubu arasında etkinlik açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. Meme şikâyetleri sıvı tutulumu ile ilişkili olan diğer PMS şikâyetini oluşturmaktadır. Ancak şişkinlik şikâyetinden farklı olarak sıvı tutulumunun yanı sıra serum PRL düzeyi ve bireysel PRL duyarlılığı da bu şikâyetin derecesini etkilemektedir. EE-Drs tedavisinin şişkinlik gibi sıvı tutulumuna bağlı şikâyette rahatlama sağlamaması ancak meme şikâyetlerinde düzelme saptanması ek fizyopatolojik mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak kesin mekanizma belli değildir. Anksiete şikâyeti üzerine EE-Drs grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı ve EE-Drs grubu daha etkindi. Bu etkisi drospirenonun progesteron benzeri santral sinir sisteminde direk sedatif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genel iştah artmasının yanında özellikle tatlı yeme isteğinde artış PMS hastalarının anamnezinde hemen dikkat

çekmektedir. Çalışmamızda iştahta belirgin azalma saptanırken tatlı yeme isteğinde plasebodan belirgin fark saptanmamıştır.

Çalışmada PMS tedavisinde kullandığımız diğer bir üründe VAC'dı. Yapısal olarak seks hormonlarına benzeyen bir bitkisel üründür. Etki mekanizmasının dopamin aracılığı ile prolaktin salınımını stres karşısında düzenlemesi olduğu iddia edilmektedir.¹⁴⁸ Etkisini özellikle ön hipofizde bulunan dopamin reseptörlerine bağlanarak yapar. Bunun yanında kolinerjik reseptörler, östrojen reseptörleri ve opioid reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir ancak bunların PMS etkinliğindeki rolü halen sorgulanmaktadır.¹⁴⁸ Opiad reseptörleri aracılığı ile olan etkisi, GnRH salınımı inhibe ederek dolaylı yoldan gonadotropin ve seks steroidlerinin siklus içerisinde olan dalgalanmalarını azaltmak olarak açıklanabilir.¹⁴⁸

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda PMS semptomları üzerine olan etkinliği şikâyetlerde %46,5 ile % 55,5 arasında düzelme ile bildirilmiştir.^{135,137} Özellikle PRL üzerine olan muhtemel etkisi nedeni ile mastodini şikâyeti olan hastalarda % 50 ye yakın oranda rahatlama sağlaması tercih sebebi iken ilerleyen zamanda PMS'un pek çok semptomu üzerine etkili olduğunun saptanması bu ürünün yaygın kullanım alanı bulmasına neden olmuştur.¹³⁵

VAC'un PMS tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak plasebo kontrollü sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Schellenberg R¹³⁵ tarafından yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmada genel anlamda VAC kullanımı ile PMS semptomlarında % 52 oranında rahatlama sağlanmıştır. Plasebo grubunda bu oran % 24 olarak saptanmış ve bu sonuç ışığında VAC'ın PMS tedavisinde plasebodan daha etkin olduğu sonucu istatistiksel olarak da doğrulanmıştır. Özellikle huzursuzluk, baş dönmesi ve ağrısı, meme hassasiyeti şikâyetlerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Bu semptomlarda olan etkisi santral opioid reseptörler ve prolaktin üzerine olan etkisine bağlanmıştır. Ancak şişkinlik şikâyeti gibi sıvı tutulumuna bağlı olan semptomlarda plasebodan etkinlik bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. VAC'un klinik kullanımı ile ilgili diğer bir çalışma da Berger ve ark¹³⁷ tarafından yapılan prospektif, çok merkezli olarak planlanan ve 2 ayı tedavi öncesi, 3 ayı tedavi süresi ve 3 ayda tedavi sonrası olmak üzere toplam 8 ay süren çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarında, VAC'ın kullanımı ile tüm semptomlarda yaklaşık %50 azalma saptanmıştır. Tedavi sonrası dönemde yapılan izlemde ise bu düzelmenin ilk

siklus sonrasında geri döndüğü gözlenmiştir. Laboratuvar incelemelerinde ise serum PRL seviyelerini etkilememiştir. VAC kullanımı ile baş ağrısı ve dönmesi, davranış değişiklikleri, sıvı tutulumu bulguları üzerine belirgin etkileri saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan bulgular daha önce yapılan çalışmalardan farklılıklar içermektedir. Öncelikle sıvı tutulumuna bağlı olan semptomlarda diğer pek çok çalışmanın aksine belirgin azalma saptanmıştır. Ancak bu sonucu açıklayacak kesin mekanizma açıklanamamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada ise PMS semptomları üzerine olan etkinlikte VAC kullanılan hasta grubunda plasebo grubuna oranla semptomlarda istatistiksel olarak daha anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır ($P < 0.05$). Özellikle anksiyete, ağlama atakları, şişkinlik, halsizlik, iştah değişimleri, uykusuzluk, bulantı, meme şikâyetleri ve cinsel isteksizlik şikâyetleri üzerine olan etkinliği daha belirgindir. Şişkinlik gibi sıvı tutulumuna bağlı olan semptomlarda VAC, plaseboya oranla daha etkindir ($P < 0.05$). Bu sonuç diğer çalışmalarla da doğrulanmıştır.¹³⁷ Ancak etkinliğinin olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur.¹³⁵ Meme şikâyetleri üzerine etkinliğinde plasebo grubundan istatistiksel olarak daha anlamlı düzelme olduğu saptandı ($P < 0.05$). Tedavi öncesinde serum PRL seviyelerinde farklılık saptanmasa da hastalarda mevcut olabilecek PRL'e duyarlılık farklılığının bu etkinliğe neden olabileceği düşünülmektedir. VAC kullanılan grupta tatlı yeme isteğinde artış, koordinasyon kaybı, depresif duygu durumu, gerginlik, kramp, baş dönmesi şikâyetlerinde düzelme plasebodan istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı ($P > 0.05$).

Yaptığımız çalışmanın diğer bir basamağını VAC ve EE-Drs'nin etkinliklerinin karşılaştırılmasıydı. Daha önce PMS tedavisinde bu iki ilacın etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulunmaması nedeni ile sonuçlar dikkat çekicidir. Sonuçlar değerlendirildiğinde heriki grubunda PMS tedavisinde etkin olarak kullanılabilmesi gözlemlendi. Çalışmada değerlendirilen semptomlar içerisinde şişkinlik ve koordinasyon kaybı şikâyetlerinde VAC'ın EE-Drs'den daha etkin olduğu saptandı ($P < 0.05$). Ağlama atakları üzerine EE-Drs'un VAC'dan istatistiksel anlamda daha etkin olduğu saptandı ($P < 0.05$). Diğer değerlendirilen PMS semptomlarında tedavi etkinliği bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamıştır ($P > 0.05$).

Sonuç olarak, PMS tedavisi kişisel semptomlar ve hasta seçimi temel alınarak bireyselleştirilmelidir. Genel etkinlik bakımından, VAC ve EE-Drs,

plasebodan daha etkin saptansa da aralarında semptomlara etki bakımından belirgin fark bulunmamaktadır. Baskın şikâyeti şişkinlik ve koordinasyon kaybı olan hastalarda, VAC'ın daha etkin olması nedeni ile tedavide ilk tercih olarak VAC denenebilir. EE-Drs, ağlama atakları üzerine daha etkili olması nedeni ile bu semptomun belirgin olduğu hastalarda ilk tercih olarak denenebilir. Ancak hastalara bu tedavi seçenekleri sunulurken yan etki profilini dikkate alınmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

PMS, kadınların yaklaşık %80' ini etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Subjektif şikâyetlerin geniş bir yelpazede olması, hastalara göre semptom tipleri ve yoğunluklarının çok farklılık göstermesi ve nedeninin halen tam olarak açıklığa kavuşmaması, etkin bir tedavi programının geliştirilmesini engellemektedir.

Yaptığımız bu çalışmada; yapılan değerlendirmelerle PMS tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış VAC ve EE-Drs'nin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Toplam 120 hastanın değerlendirmeye alındığı ve her grupta 40 hastanın yer aldığı çalışmaya hasta uyumu ve devamı tamdı. Çalışma 2 ay tedavi öncesi izlem ve 3 ay tedavi süresini içeren toplam 5 ayda tamamlandı. Hastalar PMS da en sık rastlanan 15 semptom açısından VAC, EE-Drs ve plasebo grubuna ayrılarak tedavideki etkinlikleri değerlendirildi. Değerlendirmede VAS skalası kullanıldı. Değerlendirmeye alınan 15 PMS semptomu içerisinde EE-Drs grubunda kramp ve bulantı şikayeti, VAC grubunda ise ağlama atakları ve bulantı şikayeti dışında kalan semptomlarda istatistiksel anlamda düzelme saptandı ($P < 0.005$). Heriki grupta PMS tedavisinde plaseboya göre daha etkindi. VAC grubunda PMS şikayetleri VAS değerlerinde % 33.66 oranında azalma saptanırken EE-Drs grubunda bu oran % 32.94 olarak gerçekleşti ve aralarında tedavi etkinliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$). Plasebo grubunda ise PMS semptomları tedavi sonrası VAS değerlerinde % 23 oranında azalma saptandı.

VAC ve kt-OKS'nin ayrı ayrı plasebo ile karşılaştırmasını içeren pek çok çalışma literatürde mevcuttur. Bu çalışmaların ortak noktası plaseboya oranla şikâyetlerde belirgin düzelme sağladığıdır. Ancak bu seçeneklerin PMS tedavisi aşamasında, birbirleri ile karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle yaptığımız çalışma ve sonuçları önem taşımaktadır. Yapılan tüm değerlendirmeler sonucunda PMS semptomları üzerine her iki grupta etkinlik açısından benzer ve farklı olduğu noktalar vardır. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar maddeler halinde değerlendirilecek olursa:

1. VAC ve EE-Drs'un her ikisi de plasebodan daha anlamlı olarak PMS semptom VAS skorlarında azalmaya neden olmuştur (EE-Drs grubunda % 32.94, VAC grubunda %33.66, plasebo grubunda %23)

2. Depresif duygu durumu, gerginlik, anksiyete, halsizlik, iştah değişimleri ve meme şikâyetleri gibi semptomlar üzerinde her iki grup arasında etkinlik açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.
3. şişkinlik ve koordinasyon kaybı şikâyetlerinde rahatlama açısından VAC, EE-Drs'den daha anlamlıdır (şişkinlik şikayetinde VAC grubunda %34.64, koordinasyon kaybında ise %39.08 oranında azalma saptanmıştır. EE-Drs grubunda ise %28.55 ve %17.69 olarak gerçekleşmiştir).
4. Ağlama atakları üzerine EE-Drs'lerin VAC'dan daha etkin olduğu saptanmıştır (EE-Drs grubunda VAS değerlerinde %39.35 oranında azalmaya karşın VAC grubunda %22.25 oranında azalma saptanmıştır).
5. Her ne kadar tedavi sũresi boyunca hastalar tarafında her iki grup ilada dũzenli olarak kullanılsa da, hastaların bir bitkisel ũrũn olması ve daha az yan etki profili nedeni ile VAC'u EE-Drs'e oranla daha rahat kullanabildikleri gũzlenmiřtir. Ancak her iki ilaçla ilgili tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek ciddi yan etkiye rastlanmamıştır.

PMS'nin etiyolojisi her ne kadar net olarak ortaya konulmasa da bu alanda çeşitli tedavi seçenekleri denenmektedir. Bu seçeneklerin plasebo ile karşılaştıran pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen birbirleri ile olan karşılaştırmalarını içeren sınırlı sayıda çalışma vardır. Hastaların mevcut şikâyetlerine en uygun tedavinin sunulması, bu tip çalışmaların yapılması ile sağlanacaktır. Yaptığımız bu çalışma, şikâyete yũnelik tedavi seçiminin değerlendirilmesi açısından ũnem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 1995. 37, 434–441.
2. Halbreich U. Premenstrual syndromes: closing the 20th century chapters. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999. 11, 265–270.
3. Halbreich U, Petty F, Yonkers K, Kramer GL, Rush AJ, Bibi KW. Low plasma gammaaminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1996.153, 718–720.
4. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SC. The premenstrual Syndrome. Effects of “medical ovariectomy”. *N. Engl. J. Med.* 1984. 311, 1345-1349.
5. Steiner M, Steinberg S, Stewart D et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. 1995. *N Eng J Med Jun* 8;332(23):1529-34
6. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn L. The prevalence, impairment, impact, and burden of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003. 28:53, 1-23.
7. Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom and France. *Journal of Womens Health & Gender-Based Medicine* 1999. 8, 1043–1052.
8. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: Attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992. 45, 377–392.
9. Wittchen, HU., Becker, E., Lieb, R., Krause, P., 2002. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine* January 32, 119–132.
10. Halbreich U. Menstrually related disorders—towards interdisciplinary international Diagnostic criteria. *Cephalalgia* 1997a. 17 (Suppl. 20), 1–4.

11. Halbreich U, Endicott J, Schacht S, Nee J. The diversity of premenstrual changes as reflected in the Premenstrual Assessment Form. *Acta Psychiatr Scand* 1982;65, 46–65.
12. Freeman EW. Premenstrual syndrome: current perspectives on treatment and etiology. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 1997. 9, 147–153.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, third ed American Psychiatric Press 1994 Inc, Washington, DC.
14. De Ronchi D, Muro A, Marziani A, Rucci P. Personality disorders and depressive symptoms in late luteal phase dysphoric disorder. *Psychother Psychosom* 2000;69, 27–34.
15. Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999. 56, 418–424.
16. Fava M. Comorbid anxiety and depression among patients with late luteal phase dysphoric disorder. *J Anxiety Disord* 1992;6, 325–335.
17. Zorzdrager A, De Keyser J. Premenstrual exacerbations of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998. 65, 279–280.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2000. *Premenstrual Syndrome*, Vol. 15. ACOG, Washington, DC.
19. Halbreich U. Menstrually related changes and disorders: conceptualization and diagnostic considerations. *Neuropsychopharmacology* 1993. 9, 25–29.
20. Hammarback S, Ekholm UB, Backstrom T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991. 125, 132–137.
21. Hammarback S, Backstrom T, Holst J, von Schoultz B, Lyrenas S. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1985;64, 393–397.
22. Backstrom T, Sanders D, Leask R, Davidson D, Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1983. 45, 503–507.

23. Halbreich U, Endicott J, Goldstein S, Nee J. Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiatr Scand* 1986. 74, 576–586.
24. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, Galloway DS, Roy-Byrne P, Andersen R, Merriam GR. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1988. 158, 5–11.
25. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993. 76, 1123–1127.
26. Lewis LL, Greenblatt EM, Rittenhouse CA, Veldhuis JD, Jaffe RB. Pulsatile release patterns of luteinizing hormone and progesterone in relation to symptom onset in women with premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1995. 64, 288–292.
27. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology* 1990. 15, 269–277.
28. Redei E, Freeman ED. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1995. 20, 259–267.
29. Wang M, Seippel L, Purdy RH, Backstrom T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81, 1076–1082.
30. Dhar V, Murphy BE. Double-blind randomized crossover trial of luteal phase oestrogens (Premarin) in the premenstrual syndrome (PMS). *Psychoneuroendocrinology* 1990. 15:489–493.
31. Seippel L, Backstrom RN. Luteal-Phase Estradiol Relates to Symptom Severity in Patients with Premenstrual Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 83, No. 6:1988-92
32. Halbreich U. Treatment of premenstrual syndromes with progesterone antagonists (e.g., RU-486): political and methodological issues. *Psychiatry* 1990. 53, 407–409.

- 33.Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996. 61, 166–171.
- 34.Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate EE-Drs, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000. 61, 105–111.
- 35.Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996.54, 243–251.
- 36.Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med* 1998. 129, 229–240.
- 37.Halbreich U. Gonadal hormones, reproductive age, and women with depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000. 57, 1163–1164.
- 38.Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 1995. 37, 434–441.
- 39.Matsumoto A, Arai Y, Osanai M. Estrogen stimulates neuronal plasticity in the deafferented hypothalamic arcuate nucleus in aged female rats. *Neurosci Res* 1985. 2, 412–418.
- 40.McEwen BS, Alves SE, Bulloch K. Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology* 1997. 48. Suppl 7, S8–S15.
- 41.Dickinson SL, Curzon G. 5-Hydroxytryptamine-mediated behavior in male and female rats. *Neuropharmacology* 1986. 25, 771–776.
- 42.Chakravorty SG, Halbreich, U. The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. *Psychopharmacol Bull* 1997. 33, 229–233.
- 43.Wolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992. 12, 2549–2554.
- 44.Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985. 89, 484–490.
- 45.Halbreich, U., Piletz, J.E., Carson, S., Halaris, A., Rojansky, N., 1993b. Increased imidazoline and alpha 2 adrenergic binding in platelets of women with dysphoric premenstrual syndromes. *Biol Psychiatry* 34, 676–686.

46. Casper RF, Patel-Christopher A, Powell AM. Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Mar;68(3):608-12.
47. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ, Hays SE, Rubin RT. Plasma prolactin and severe premenstrual tension. *Psychoneuroendocrinology.* 1984;9(1) :29-35.
48. Kaleli S, Aydın Y, Erel CT, Colgar U. Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia in premenopausal women with lisuride maleate: a double-blind placebo controlled randomized study. *Fertility and Sterility* vol. 75, no. 4, April 2001
49. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Clinically-relevant basic sciences studies of gender differences and sex hormones effects. *Psychopharmacol Bull* 1998. 34, 251–259.
50. Singh M, Meyer EM, Simpkins JW. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1994. 644, 305–312.
51. Singh M, Meyer EM, Simpkins JW. The effect of ovariectomy and oestradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 1995. 136, 2320–2324.
52. Birge S. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997. 48 (Suppl. 7), S36–S41.
53. Ohkura T, Teshima Y, Isse K. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flow in postmenopausal women. *Menopause* 1994. 2, 13–18.
54. Schechter D. Estrogen, progesterone, and mood. *J Gend Specif Med* 1999. 2, 29–36.
55. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids 1992. *Faseb J* 6, 2311–2322.
56. Britton KT, Koob GF. Neuropharmacology 1998. Premenstrual steroids? *Nature* 392, 869–870.
57. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet & Gynecol* 1997.90, 709–714.
58. Bickova M, Dibbelt L, Hill M, Hampl R, Starka L. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Hormone & Metabolic Research* 1998. 30, 227–230.

- 59.Hommer DW, Matsuo V, Wolkowitz O, Chrousos G, Greenblatt DJ, Weingarter H et al. Benzodiazepine sensitivity in normal human subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1986 43: 542-551)
- 60.Ball DM, Glue P, Wilson S, Nutt DJ. Pharmacology of saccadic eye movements in man: 1. Effects of the benzodiazepine receptor ligands midazolam and flumazenil. *Psychopharmacology (Berl)* 1991: 105:361–367.
- 61.Sundstrom I, Backstrom T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1998a 23, 73–88.
- 62.Sundstrom I, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have decreased saccadic eye velocity compared to control subjects. *Biological Psychiatry* 1998b. 44, 755–764.
- 63.Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(23): 13512-13517)
- 64.Kouri EM, Halbreich U. State and trait serotonergic abnormalities in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull* 1997. 33, 767–770.
- 65.Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988.24, 225–233.
- 66.Steege JF, Stout AL, Knight DL, Nemeroff CB. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992. 167, 168–172.
- 67.Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987. 70, 533–537.
- 68.Borenstein JE, Brown CS, Chuong CJ, Dickerson V, Endicott J, Freeman EW et al. An evidence-based approach to the management of premenstrual syndrome 2003: Report of findings of a modified Delphi panel. Lynx Health Inc, Los Angeles.

69. Halbreich U, Bancroft J, Dennersteil L, Endicott J, Faccinetti F, Genazzani A et al. Menstrually Related Disorders: points of consensus, debate, and disagreement. *Neuropsychopharmacology* 1993a. 9 (13-15), 17–29 discussion.
70. Miner C, Brown E, McCray S, Gonzales J, Wohlreich M. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo- controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002. 24, 417–433.
71. Halbreich U. Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997b. 95, 169–176.
72. Meltzer HY, Lowry MT. The serotonin hypothesis of depression. 1987. Raven Press, New York.
73. Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B, Morselli PL, Bartholini G. The GABAergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989. 13, 341–351.
74. Petty F, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG, Rush AJ. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology* 1993. 9, 125–132.
75. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky MP. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995. 274, 51–57.
76. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1990. 47, 270–275.
77. 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.
78. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2002. 59, 851–858.
79. Sundstrom I, Nyberg S, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997b. 17, 370–381.
80. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual

- dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999. 56, 932–939.
- 81.Gurguis GNM, Yonkers KA, Blakeley JE, Phan SP, Rush J. Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder: II. Neutrophil 2-adrenergic receptors: G3 protein coupling, phase of menstrual cycle and prediction of luteal phase symptom severity. *Psychiatry Res* 1998b. 79 , 31–42.
- 82.Metz A, Stump K, Cowen PJ, Elliott JM, Gelder MG, Grahame-Smith DG. Changes in platelet alpha 2-adrenoceptor binding post partum: possible relation to maternity blues. *Lancet* 1983. 1, 495–498.
- 83.Halbreich U, Endicott J. Possible involvement of endorphin withdrawal or imbalance in specific premenstrual syndromes and postpartum depression. *Med Hypotheses* 1981 7, 1045–1058.
- 84.Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet & Gynecol* 1981. 139, 85–104.
- 85.Chuong CJ, Coulam CB, Kao PC, Bergstralh EJ, Go VL. Neuropeptide levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1985. 44, 760–765.
- 86.Giannini AJ, Martin DM, Turner CE. Beta-endorphin decline in late luteal phase dysphoric disorder. *Int J Psychiatry Med* 1990. 20, 279–284.
- 87.Tulenheimo A, Laatikainen T, Salminen K. Plasma beta-endorphin immunoreactivity in premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987.94,26–29.
- 88.Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Periovulatory beta-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1994. 83, 755–760.
- 89.Bloch M, Schmidt PJ, Tobin MB, Rubinow DR. ACTH and beta-endorphin over the menstrual cycle in women with PMS and controls. *Biol Psychiatry* 1996. 39, 648–649.
- 90.Rapkin AJ, Shoupe D, Reading A, Daneshgar KK, Goldman L, Bohn Y et al. Decreased central opioid activity in premenstrual syndrome: luteinizing hormone response to naloxone. *Journal of the Society For Gynecologic Investigation*1996. 3, 93–98.
- 91.Facchinetti F, Martignoni E, Sola D, Petraglia F, Nappi G, Genazzani AR. Transient failure of central opioid tonus and premenstrual symptoms. *Journal of Reproductive Medicine* 1988. 33, 633–638.

- 92.Facchinetti F, Fioroni L, Martignoni E, Sances G, Costa A, Genazzani AR. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1994. 56, 418–422.
- 93.Kendler KS, Silberg JL, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in the aetiology of menstrual, premenstrual and neurotic symptoms: a population- based twin study. *Psychol Med* 1992d. 22, 85–100.
- 94.Van den Akker OB, Stein GS, Neale MC, Murray RM. Genetic and environmental variation in menstrual cycle: histories of two British twin samples. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1987. 36, 541–548.
- 95.Glick H, Endicott J, Nee J. Premenstrual changes: are they familial? *Acta Psychiatr Scand* 1993. 88, 149–155.
- 96.Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry* 1993. 162, 481–486.
- 97.Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1993. 23, 157–162.
- 98.Studd JWW, Smith RNJ. Estrogens and Depression in Women. *Menopause. The Journal of the North American Menopause Society* 1990. 1, 33–37.
- 99.Mitwally MF, Kahn LS, Halbreich U. Pharmacotherapy of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder: current practices. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002. 3, 1577–1590.
- 100.Sundstrom I, Nyberg S, Bixo M, Hammarback S, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999. 78, 891–899.
- 101.Mortola, J.F., Girton, L., Fischer, U., 1991. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 72, 252A–252F. 318.
- 102.Brown, C.S., Ling, F.W., Andersen, R.N., Farmer, R.G., Arheart, K.L., 1994. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 84, 779–786.

103. Backstrom, T., 1995. Symptoms related to the menopause and sex steroid treatments. *Ciba Foundation Symposium* 191, 171–186.
104. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicality (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril* 1991. 56, 1066–1069.
105. Kahn LS, Halbreich U. Oral contraceptives and mood. *Expert Opin Pharmacother* 2001. 2, 1367–1382.
106. Heithecker R. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2000. 5 (Suppl. 3), 256–264.
107. Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenopausal symptoms. *J. Reprod. Med.* 2002. 47, 14–22.
108. Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antimineralocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2000. 5 (Suppl. 3), 25–33.
109. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (EE-Drs)[®] in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2002. 7 (Suppl. 3), 25–33.
110. Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 71 (2005) 1-7
111. Parsey, K.S., Pong, A., 2000. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 61, 105–111.
112. Graham C.A, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res.* 1992 Apr;36(3):257-66
113. Pearlstein T.B, Bachmann G.A, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005 Dec;72(6):414-21. Epub 2005 Nov 2

114. Apter D, Boros A, Boumgarthner W, Melis GB et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. 2003 Eur J Contracept Reprod Health Care. Mar;8(1):37-51
115. Cohen L, Miner C, Brown E, Freeman E, Halbreich U, Sundell K et al. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. Obstet Gynecol 2002. 100, 435–444.
116. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 2002. 100, 1219–1229.
117. Steiner, M., Steinberg, S., Stewart, D., et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. N. Engl. J. Med. 1995. 332, 1529–1534.
118. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E. et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. JAMA 1997. 278, 983–988.
119. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. Neuropsychopharmacology 1995. 12, 167–176.
120. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? J. Clin Psychopharmacol. 1998.18, 390–398.
121. Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. Acta. Psychiatr. Scand. 1992. 85, 39–47.
122. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: A systematic review. Lancet 2000.356 (9236), 1131–1136.

123. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A for the PMS/PMDD Research Group Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001a;10, 561–569.
124. Pearlstein TB, Halbreich U, Bartzar ED, Brown CS, Endicott J, Frank E. Et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with Sertraline or placebo. *J. Clin. Psychiatry* 2000;61, 101–109.
125. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol. Bull.* 1997;33, 771–774.)
126. Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J. Clin. Psychiatry* 1997. 58, 399–402.
127. Jermain DM, Preece CK, Sykes RL, Kuehl TJ, Sulak PJ. Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch. Fam. Med.* 1999. 8, 328–332.
128. Young SA, Hurt PH, Benedek DM, Howard RS. 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.
129. Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1993. 9, 133–145.
130. Sondheimer S J. Etiology of premenstrual syndrome. In: Smith S, Schiff I, eds. *Modern management of premenstrual syndrome*. New York: Norton Medical Books, 1994:46-54.
131. Du Mee C. *Vitex agnus castus*. *Aust J Med Herbalism* 1993;5:63-5.
132. Lauritzen C, Reuter HD, Reppes R, Böhnert KJ, Schmidt U. (1997) Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus-castus* – controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 4:183–189
133. Brickell C ed. *Royal Horticultural Society encyclopaedia of plants and flowers*. London: Dorling Kindersley, 1989
134. Du Mee C. *Vitex agnus castus*. *Aust J Med Herbalism* 1993;5:63-5.7 Hobbs C. The chaste tree: *Vitex agnus castus*. *Pharm History* 1991;23:19-24.

135. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. Vitex agnus castus—Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie [Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study]. *Drug Res* 1993;43:752-6.
136. Carroll BJ, Steiner M. The psychobiology of premenstrual dysphoria: the role of prolactin. *Psychoneuroendocrinol* 1978;3:171-80.
137. Brugisser R, Burkard W, Simmen U, Schaffner W. Untersuchungen an Opioid-Rezeptoren mit Vitex agnus-castus L. In: Meier B, Hoberg E, eds. Agni-casti-fructus—Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit. *Z Phytotherapie* 1999;20:140-58.
138. Schellenberg R for The Study Group. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001. 322: 134-137)
139. Wuttke W, Gorkow S, Jarry H. Dopaminergic compounds in Vitex agnus-castus. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Darmstadt: Steinkopff, Verlag, 1995:81-9.
140. Berger D, Schaffer W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of vitex agnus castus L. Extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000. 264: 150-153),
141. Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med* 1989; 4:183-9.
142. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444-52.
143. Walker AF, DeSouza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health* 1998;7:1157-65.
144. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177-81.

145. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.

146. London RS, Bradley L, Chiamori NY. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double-blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr* 1991;10:494-9.

147. Streiner DL, Streinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C. The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord.* 1999 Jun; 53(3):29-73

148. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *ObstetGynecol* 2005 Sep;106(3):492-501.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5 HT 1	5 Hidroksitriptamin 1
ACE	Angiotensine Converting Enzyme (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim)
ACOG	American Collage Obstetrics and Gynecology (Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji)
COMT	Catechol-O-Methyl Transferase (Katekol-O-Metil Transferaz)
CRH	Corticotropin Releasing Hormone (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (Mental Hastalıklar tanısal ve değerlendirme el kitabı 4. sürüm)
EE-Drs	Etinil Estradiol-Drospirenon
FSH	Follicle Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon)
GABA	Gama-aminobutyric acid (Gama-aminobutirik asid)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HPG	Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
HRT	Hormon Replacement Therapy (Hormon Replasman Tedavisi)
kt-OKS	kombine tip- Oral Kontraseptif
LH	Luteinizing Hormone (Luteinize Edici Hormon)
MAO	Mono-amin Oksidaz
NE	Norepinefrin
OKS	Oral Kontraseptif
PAF	Premenstrual Assesment Form (Premenstruel Değerlendirme Formu)
PMDD	Premenstrual dysphoric disorder (Premenstruel Disforik Bozukluk)

PMS	Premenstruel Sendrom
PRL	Prolaktin
RAA	Renin-Anjiotensin-Aldosteron
SSRI	Selective Serotonine Re-uptake İnhibitors (Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörü)
VAC	Vitex Agnus-castus
VAS	Visual Anolog Scale Visual Anolog Skala

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 a (Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS değerlerine göre grup içi ve gruplararası değerlerin istatistiksel anlamlılığının incelenmesi)29
Şekil 1 b (Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS değerlerine göre grup içi ve gruplararası değerlerin istatistiksel anlamlılığının incelenmesi)30

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 Premenstruel disforik bozukluk (PMDD) premenstruel Sendrom (PMS) tanı kriterleri (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th)9
Tablo 2 ACOG'a göre PMS tanı kriterleri10
Tablo 3 Progestinlerin farmakolojik özellikleri12
Tablo 4 PMS/PMDD de kullanılan tedavi seçenekleri16
Tablo 5 Visuel Anolog Skala Değerlendirme Formu21
Tablo 6 Grupların demografik özellikleri25
Tablo 7 Saptanan yan etkiler27
Tablo 8 Grup içi ve gruplararası visual analog skala değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi28