

**EDİTÖR**

*Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU*

**KADIN  
HASTALIKLARI  
VE DOĞUM**

*Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler*

**MART  
2025**

**İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız**  
**Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel**  
**Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı**  
**Editör • Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU**

**Birinci Basım • Mart 2025 / ANKARA**

**ISBN • 978-625-388-276-1**

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.  
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan  
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

**Gece Kitaplığı**

**Adres:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt  
**No:** 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

[www.gecekitapligi.com](http://www.gecekitapligi.com)  
[gecekitapligi@gmail.com](mailto:gecekitapligi@gmail.com)

**Baskı & Cilt**  
Bizim Buro  
**Sertifika No:** 42488

**Kadın Hastalıkları  
ve Doğum Alanında  
Araştırmalar ve  
Değerlendirmeler**

**Mart 2025**

Editör:  
Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU



# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

### DİSMENORE

*Alihan TIĞLI, Güzide Ece AKINCI .....1*

## BÖLÜM 2

### HİPERPROLAKTİNEMİ

*Nazlı ŞENER, Erdem GÜRKAN.....27*

## BÖLÜM 3

### PREMENSTRÜEL SENDROM

*Güzide Ece AKINCI, Erdem GÜRKAN .....49*

## BÖLÜM 4

### GEBEDE MULTİVİTAMİN DESTEĞİ

*Sevim Tuncer CAN.....71*



# BÖLÜM 1

## DİSMONERE

*Alihan TIĞLI - Güzide Ece AKINCI*

1 Dr.Öğr.Üyesi. Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, atigli@bandirma.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9404-4869

2 Op. Dr. Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, gece-akincigmail.com, ORCID:0000-0003-2782-1143

## 1.GİRİŞ

Dismenore “dysmenorrhea” eski Yunancadan köken alan ağrı, acı anlamına gelen “dys-” menstrüasyon anlamında “meno-” akıŐ anlamındaki “-rrhea” kelimelerinin birleŐiminden türetilmiŐtir. Dismenore adolesan çağdan menopoza kadar görülebilen menstrüasyondan hemen önce ya da menstrüasyon sırasında hissedilen Şiddetli kramp Őeklide ağrıları tanımlar. Bazı kadınlarda hafif düzeyde hissedilirken diğer kadınlarda sosyal ve çalışma hayatını etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkabilir. Özellikle adolesan dönemdeki genç kadınlarda en sık görülen jinekolojik Őikyetlerin başında gelmektedir. Dismenore patolojik bir sebep olmadan görülebileceği gibi önemli bir jinekolojik hastalığın ilk belirtisi de olabilir. Bu sebeple özellikle Şiddetli dismenoreler altta yatan patolojilerin tanısı için mutlaka dikkatli bir Şekilde değerlendirilmelidir. Tedavisinde varsa altta yatan patolojinin ortadan kaldırılması eğer saptanabilen bir sebep yoksa analjezik ilaçlarla hayat kalitesinin arttırılması sağlanmalıdır. Bu bölümde dismenorenin tanımı, eŐitleri, tanısı ve tedavisi ile ilgili güncel bilgiler paylaŐılmıŐtır.

## 2.TANIMLAR

Dismenore: Genel anlamda kadınlarda ağrılı menstrasyonu tanımlar. Menstrasyondan hemen önce ya da menstrüasyon sırasından görülen tekrarlayan kramp tarzında Şiddetli alt karın ağrısıdır. Tüm dünyada sıklığı ile ilgili deđiŐik oranlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda yetişkin kadınlarda %15-75 arasında dismenore prevalansı saptanmıştır (Harlow ve Ephross 1995). Genç kadınlarda ise prevalansı %90'lara kadar ulaŐabilmektedir (Parker ve ark., 2010). Dismenorenin etyolojisine göre iki tipi mevcuttur. Primer Dismenore (PD), herhangi bir pelvik patoloji olmadan gözlenen dismenoredir. Sekonder dismenore (SD) ise altta yatan bir pelvik patolojiyle birlikte görülen dismenoredir.

## 3.PRİMER DİSMENORE

Genellikle adolesan dönemde baŐlayıp yetişkin döneme kadar srebi-len ve herhangi bir pelvik patoloji olmadan gözlenen dismenoredir (Lentz ve ark., 2012). Sıklıkla genç yaş ve adolesan hastalığıdır. Prevalansı %60-91 oranında olduğu düşünülmektedir (Hong ve ark., 2014). Görülme sıklığına rağmen bu kadınlardan yaklaşık %15'i PD tedavisi almaktadır (Klein ve Litt 1981). PD'nin özellikle ergenlik dönemindeki kızlarda, sosyal aktivite ve hareket kısıtlılığına yol açarak eğitim devamlılığında aksamalara neden olmaktadır (Hillen ve ark., 1999). Bu sebeple genç kızlardaki düşük tedavi oranının, bu hasta grubunun PD açısından taranmasının ve tedavilerinin planlanmasının önemini göstermektedir. Ayrıca bazı ülkelerde dismenore



şikayetlerini dile getirilmesi hala toplumsal bir tabu olmaya devam etmektedir. PD özellikle genç adolesan kızlarda sık görülmesi ve ağrıların normal karşılanması nedeniyle okullardaki sağlık eğitim programlarıyla ergen kızların dismenore konusunda bilgilendirilmesi tedaviye ulaşım açısından faydalı olacaktır.

PD parçalı ve fazla kanamalı anovulatuvar sikluslarla birlikte görülebilse de genel olarak sıklıkla ovulatuvar sikluslarla daha şiddetli olarak gözlenir. Genç kızların yaklaşık %18-45'i ilk menstrüasyondan 2 yıl sonra düzenli ovulatuvar siklusa ulaşırken 4 yılın sonunda bu oran %80'lere çıkmaktadır (Hertweck 1992). Bu nedenle ilk adetten 5 yıl içinde PD sıklığında artış gözlenir.

### 3.1.Etyoloji ve Risk Faktörleri

PD etyolojinde rol alan faktörler günümüzde halen net olarak açıklanamamaktadır. Yapılan çalışmalarda endometrial prostaglandin E2 (PGE2) ve prostaglandin F2 alfa (PGF2) seviyelerinin yüksek bulunması, PGE2 ve PGF2 alfa'nın aşırı endometrial sekresyonunun etyolojide etkin olduğu görüşünü desteklemektedir (Willman ve ark., 1976). Prostaglandinler (PG), araşidonik asit kaskatı ile siklooksijenaz (COX) yoluyla sentezlenir. Luteal fazda en yüksek seviyesine ulaşan progesteron gebelik gerçekleşmediğinde korpus luteumun dejenerasyonu ile hızla düşer ve endometrial dökülmeye bağlı lizomal enzimlerin açığa çıkmasına (fosfolipaz A2) ve araşidonik asit artışına böylece PG artışına neden olur (Iacovides ve ark., 2015). Yüksek PG'ler aritmik, düzensiz ve yüksek amplitütlü uterus kontraksiyonlarına sebep olarak intra uterin basıncı artırır ve ağrı şiddetinde artışa yol açar (Dawood 2006). Ayrıca vazokonstriksiyona bağlı gelişen iskemi ve artan anaerob metabolitler uterustaki ağrı sinirlerinin hipersensitizasyonuna ve böylece ağrıya yol açar (Bernardi ve ark., 2017). PG sentez inhibitörlerinin dismenorenin analjezi tedavisinde etkin olması da bu görüşü desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada uterin arter doppler incelemesinde PD'si olan kadınlarda uterin arter direnci olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Altunyurt ve ark., 2005).

Literatürde PD'nin risk faktörlerini için çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Otoritelerin üzerinde uzlaştığı risk faktörlerin başında yaş gelmektedir. Yaş ve PD arasındaki ilişki ters orantılıdır. Yaş ilerledikçe PD şiddetinde azalma görülmektedir. Dismenoreik aile öyküsü olan kadınlarda PD riski artmaktadır. Bununla birlikte parite sayısı arttıkça PD'nin azaldığı görülmektedir. Oral kontraseptif kullanımının PD'den koruyucu etkisi gözlenirken anormal uterin kanama gibi menstrüasyon bozukluklarının varlığında PD'ninde attığı gözlenmektedir. Yine yoğun stres ile PD arasında pozitif ilişki vardır. İş ve sosyal hayatta yoğun strese maruz kalan kadınlarda PD

sıklığı artmaktadır. Bununla birlikte sigara ve alkol kullanımı, rahim içi araç varlığı, menarj yaşı gibi değişkenlerle PD arasında ilişki net olarak kurulamamıştır (Ju ve ark., 2014).

### 3.2.Klinik

Tipik olarak kramp tarzında alt batin ağrısıdır. Ağrı genellikle adetten 24-48 saat önce başlar ve adet sonrası en fazla 72 saat kadar devam eder (Proctor ve Farquhar 2006). Ağrı adetle bağlantılı ve yaygın hassasiyetle birlikte olabilir. Lokalize ağrı PD’de beklenmeyen bir bulgudur. PD’de alt batin ağrısına ek olarak sistemik, gastrointestinal, üriner ve psikolojik semptomlar eşlik eder. Baş ağrısı, uyuşukluk, yorgunluk, memede hassasiyet, pelvik bölgede baskı hissi, sırt ve diz ağrısı, miyalji, artralji, ekstremitelerde şişlik ve terleme en sık görülen sistemik semptomlardır. İştah değişiklikleri, kabızlık, bulantı, kusma ve şişkinlik PD’ye eşik eden gastrointestinal bulgulardandır. Ayrıca riner sistemde sık idrara çıkma isteği de ağrıya eşlik edebilir (Proctor ve Farquhar 2006; Calis ve ark., 2019). PD’de görülen psikolojik semptomlar nörolojik bozuklukların genetik aktarımı sonucu ortaya çıktığı yönünde görüşler mevcuttur bu da hem PD’nin hem de birlikte görülen psikolojik semptomların ailesel geçişini izah edebilir (Jones ve ark., 2016). Aksiyete, huzursuzluk, gerginlik, depresyon ve sinirlilik hali PD’ye eşlik eden en sık semptomlardır (Matthewman ve ark., 2018). Çalışmalar psikolojik ve somatik semptomların PD’li kadınlarda 3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (Latthe ve ark., 2006). Yakın zamanda Barboza ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada orta veya şiddetli PD olan kadınlarda orta şiddette baş ağrısı, hafif ishal, orta şiddetli mide bulantısı, sinirlilik, iştah değişikliği, karında şişkinlik hissi, meme ağrısı, daha duygusal hissetme, konsantrasyon bozukluğu, artan anksiyete ve bel ağrısı görüldüğü tespit edilmiştir (Barbosa ve ark., 2024). Özellikle ergenlerden şiddetli PD’si olanların uykuya başlama ve uyku verimliliğinde bozulmalar gibi uyku kalitesinin düştüğü gözlenmiştir (Woosley ve Lichstein 2014). Bu klinik bulgulara bağlı olarak PD ve eşlik eden sekonder semptomlar özellikle adolesanlarda kısa süreli eğitim aksamalarına, fiziksel ve psikolojik olarak yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır (Azurah ve ark., 2013).

### 3.3.Tanı

PD bir dışlama tanısıdır. Diğer pelvik patolojiler ekarte edildikten sonra tanısı konulabilir. Özellikle SD’yi dışlamak için dismenorenin ve menstrüasyonun değerlendirmesi ile aile öyküsünü de kapsayan detaylı bir anamnez tanı için ilk basamaktır. Tanı konulmadan önce alınan anamnez ş soruların cevabını içermelidir.

*Menstrüasyon geçmişi ve düzeni:* Menarş yaşı, menstrüasyon süresi, son iki menstrüasyonun ilk günleri arasındaki süre.

*Semptomlar:* Semptomların ilk görüldüğü zaman ve yıllar içindeki değişimi, semptomların menstrüasyon zamanı ile ilişkisi, menstrüasyonla birlikte bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, sırt ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi sistematik ya da anksiyete, sinirlilik ve konsantrasyon bozukluğu gibi psikolojik semptomların varlığı, semptomların eğitim ya da sosyal hayat üzerine olumsuz etkileri, ilaç kullanımının semptomların şiddeti üzerine etkisi.

*Cinsel hayat:* cinsel olarak aktif olup olmadığı, cinsel olarak aktifse kullanılan doğum kontrol yöntemi ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü.

Dikkatli ve detaylı bir anemnezle birlikte yapılan fizik muayene ile primer dismenore tanısı ve tedavi planlaması yapılabilir (Şekil 1). Fizik muayenede tipik olarak hastaların menstrüasyon dönemi dışında belirgin bir şikayeti yoktur. Menstrüasyon döneminde alt batın bölgesinde lokalize olmayan yaygın bir ağrı ve hassasiyet görülmesi PD için tipiktir. Şiddetli olmayan ve analjezi tedaviye yanıt veren dismenore olgularında pelvik muayene endikasyonu yoktur (ACOG 2018).

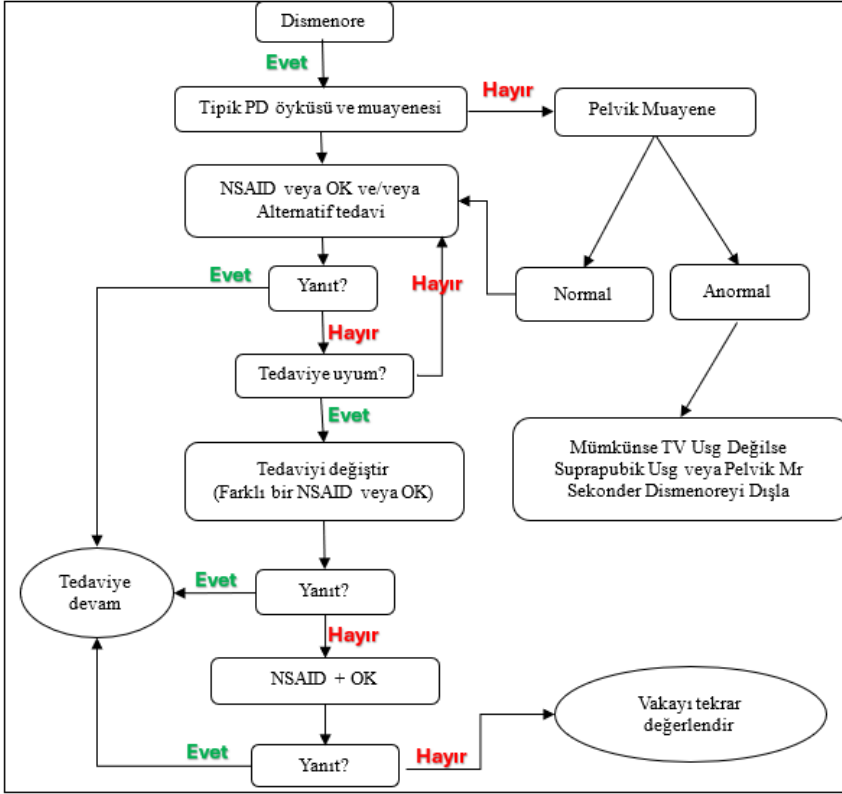
### 3.4. Ayırıcı Tanı

Daha önce de bahsedildiği gibi PD tanısı için diğer nedenleri dışlamak gereklidir. Ayırıcı tanıda düşünülmeleri gereken sebepler daha çok SD'ye ait nedenlerdir. Ayırıcı tanıya gidilecek hastaların büyük çoğunluğu anamnez ve muayene sırasında belirlenebilir. Tüm jinekolojik hastalıklarda olduğu gibi tanıya gitmeden önce gebelik mutlaka ekarte edilmelidir.

Anatomik anormallikler özellikle menarşla birlikte başlayan dismenorede akla getirilmelidir. Çünkü PD için genellikle ovulatuvar bir siklus gereklidir. Bu da menarştan yaklaşık 1-2 yıl sonrasında gözlenir. Bu sebeple menstrüasyon kanamasının vajenden çıkışına engel olan tüm genital sistem patolojileri menarşla birlikte başlayan dismenorede görülebilir. En sık neden imperfore hymendir. Diğer mülleryen kanal birleşme anomalileri de tıkaçıcı sebeplerle dismenore nedeni olabilir. Hikâyeden tanıya gidilememiş ve tedaviye yanıt vermeyen adolesanlarda mutlaka hymen muayenesi ve pelvik USG yapılmalıdır.

Anatomik nedenler dışında endometriozis, pelvik enflamatuvar hastalığı, kabızlık ve irritable barsak sendromu gibi gastrointestinal hastalıklar ve psikolojik faktörlerde PD'yi taklit edebilir (Shim ve ark., 2024).

Şekil 1: Primer dismenore tanısı ve tedavi planlaması



### 3.5. Tedavi

PD'nin tedavisinde asıl amaç ağrının tamamen giderilmesinden ziyade adet ağrılarının tolere edilebilir ve hastanın sosyal hayatına devam edebileceği şiddete indirmektir. Özellikle genç yaştaki PD vakalarında hastanın ve ailelerin ilaç kullanımına karşı önyargıları olabilmektedir. Bu sebeple medikal tedavi öncesi düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri denenebilir. Her ne karar literatür bilgileri bu konuda çelişkili olsa da ağır olmayan egzersizin dismenoreyi azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (Matthewman ve ark., 2018). Başka bir çalışmada egzersizin progesteron seviyelerini artırarak dismenore semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (Kannan ve ark., 2019). Bunun yanında topikal ısı kullanımı da yaygın olarak kullanılan ağrı tedavilerindedir. Tam bir görüş birliği olmasa da faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Akin ve ark., 2001). Özetle hem egzersiz hem lokal ısı uygulanmasının etkinliği konusunda tartışmalar devam etmekle birlikte her ikisinin de yan etkisi olmaması hatta egzersizin bilinen faydalarından ötürü PD tedavisi için özellikle ilaç kullanımından imtina eden hastalarda primer tedavi olarak denenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte vitamin B, D ve E vitaminleri veya omega-3

yağ asitleri takviyelerin PD tedavisinde etkinliğini gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır (ACOG 2018).

**3.5.1.NSAİD:** Hastanın tıbbi öyküsünde NSAİD alerjisi ya da kullanılması için bir kontraendikasyon yoksa PD tedavisinde ilk seçenektir. Özellikle hastanın kontrasepsiyon ihtiyacı yoksa orta ve şiddetli dismenorede tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. Yapılan birçok çalışmada NSAİD'lerin dismenorede etkinliği %70-90 arasında bulunmuştur (Marjoribanks ve ark., 2010). NSAİD'ler dismenorenin tedavisinde en yaygın kullanılan ve maliyeti düşük ilaçlardır. Etkilerini siklooksijenazı inhibe ederek böylece prostaglandin üretimini engelleyerek gösteriler (Lentz ve ark., 2012). NSAİD'lerin arasında birbirlerine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yoktur. Kullanım yaygınlığı ve etkisi oldukça yüksek olsa da istenmeyen etkileri göz ardı edilmemelidir. Özellikle gastrointestinal ve nörolojik yan etkilerin takibi tedavi süresince önemlidir (Oladosu ve ark., 2018). NSAİD'lerden maximum etkiyi almak için tahmini menstrüasyon tarihinden 24-48 saat önce başlanması, menstrüasyon sonrası 72 saate kadar kullanılmalı ve kullanım zaman aralıklarına uyulmalıdır (Tablo 1). Gastrointestinal etkilerden korunmak için yemekle birlikte alınması önerilir (Duggan ve ark 2010). İstenen yanıt alınamayan durumlarda başka bir grup NSAİD'ye geçilebilir (Osayande ve Mehulic 2014). Fakat ısrarlı NSAİD yanıtınsızlığında hormonal tedavi seçeneği düşünülmelidir.

Etken Madde	Başlangıç Dozu	İdame Dozu	Maximum Doz
İbuprofen	400mg 600mg 800mg	6x400mg veya 4x600mg veya 3x800mg	2400mg/gün
Naproksen sodyum	550mg	4x250mg veya 6x250mg	1375mg/gün
Mefenamik asit	500mg	4x250mg	1000mg/gün
Selekoksib	400mg	2x200mg	600mg/gün

*Tablo 1 NSAİD kullanımı*

**3.5.2.Hormonal Tedavi:** Hormonal kontraseptifleri içerir, özellikle kontrasepsiyon arzusu olan kadınlarda PD tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilirler. NSAİD'leri tolere edemeyen veya yanıt alınamayan hastalarda sıradaki tedavi seçeneğidir (Burnett ve Lemyre 2017). Hormonal kontraseptifler ovulasyonu ve endometrial proliferasyonu baskılayarak prostaglandin sentezini engelleyerek semptomları azalttığı gösterilmiştir (Harel 2012). Kombine oral kontraseptifler, transdermal implantlar, levonorgestrel içeren rahim içi araçlar ve depo medroksiprogesteron asetat gibi seçenekler mevcuttur. Hormonal tedavi seçilirken hastanın kişisel isteği,

olası yan etkiler ve hastanın yandaş hastalıkları değerlendirilerek hasta ve hekim tarafından ortak karar verilmelidir. Dünya genelinde en sık kullanılan yöntem estrojen ve progesteronu birlikte içeren kombine oral kontraseptiflerdir (KOK). Yapılan çalışmalarda ciddi dismenorede oldukça etkili olduğu belirtilmekle beraber ne kadar hastaların sadece dismenore tedavisi için KOK kullandığı bilinmemektedir (Lindh ve ark 2012).

NSAID'ler ile hormonal kontraseptiflerin birbirine üstünlüğünü gösteren geniş kapsamlı bir çalışma yoktur. NSAID ve hormonal kontraseptifler ayrı ayrı kullanımında tedavi başarısız olmuşsa her iki ilacın kombine kullanılması tercih edilebilir (Osayande ve Mehulic 2014). Ayrıca şiddetli PD tedavisinde hormonal kontraseptifler ve NSAID'ler birlikte başlanabilir.

**3.5.3.Parasetamol:** NSAID'ler ve hormonal kontraseptifleri tolere edemeyen hastalarda 3. seçenek olarak kullanılabilir. Prostaglandin sentezi üzerine etkisi zayıf olduğu için PD'de NSAID'ler ve KOK'lara göre düşük etkinliğe sahiptir (Sharghi ve ark., 2019). Fakat yine de düşük gastrointestinal yan etkileri nedeniyle hafif dismenorelerde tercih edilebilir (Dawood ve ark., 2007).

**3.5.4.Farmakojik olmayan tedaviler:** *Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu:* Cilt üzerine yapıştırılan elektrotlarla yüksek ya da düşük frekansta elektrik akımları vererek çalışan invazif olmayan bir tedavi seçeneğidir (Bai ve ark 2017). PD tedavisinde yüksek frekansta daha etkili olduğu gösterildiği için daha çok yüksek frekansta kullanılmaktadır (Peng ve ark 2019). Her ne kadar yan etki profili düşük ve PD'de etkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa da primer tedavi olarak seçilmesi için daha fazla literatür katkısına ihtiyaç duyulmaktadır.

Akupunktur, bitkisel preparatlar ve yoga bazı çalışmalarda dismenorede iyileşme göstermiştir, ancak özellikle adolesanlar için mevcut kanıtlar bunlarında tamamlayıcı ve alternatif tedavi seçeneği olarak desteklememektedir (Harel 2012).

### 3.5.5. Cerrahi tedaviler

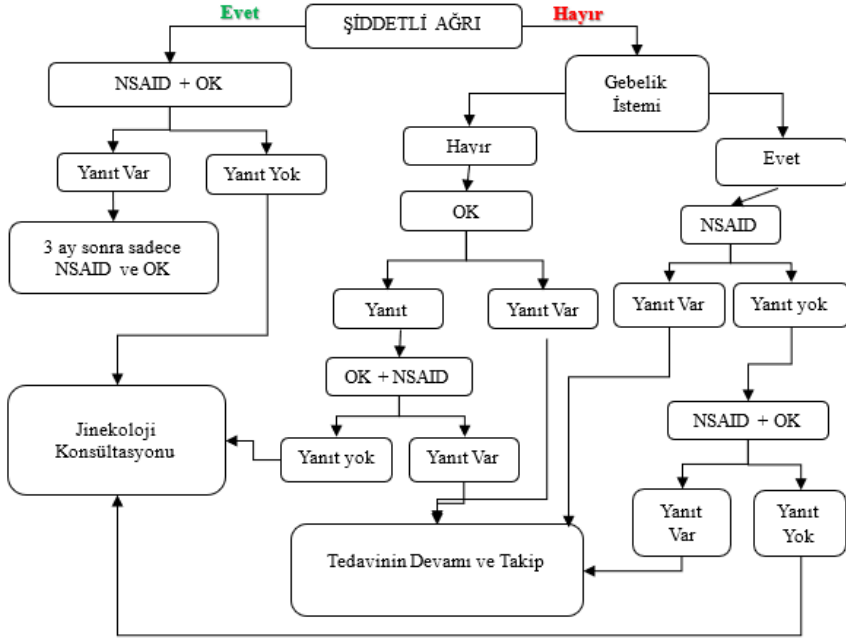
Presakral nörektomi (PSN), laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA), histerektomi seçeneklerini içerir. PD hastaları genel olarak genç ve ergen hastalar olduğu için cerrahi seçenek genellikle önerilmemektedir. Çok nadir durumlarda kontrol edilemeyen şiddetli PD'lerde son seçenek olarak düşünülebilir (Parra-Fernández ve ark., 2020). Hem LUNA hem

PSN de pelviste afferent ağrı sinirlerinin ablasyonu yolu ile ağrı azalsa da PD tedavisinde etkinliği hala tartışma konusudur (Proctor ve ark., 2005). PD'li hastalarda histerektomi tedavi seçeneği olmaktan oldukça uzaktır.

PD'nin farmakolojik tedavisinde hastanın tıbbi öyküsü ve kontrasepsiyon istemi tedavi yönetiminin belirleyicisidir. Tedavi algoritması şekil 2 de gösterilmiştir.

### 3.6.Takip

PD çoğunlukla ergen hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi sırasında gerekli hallerde muayeneye psikiyatrik danışmanlık, ebeveynlerin değerlendirmesi dahil edilebilir. Tedavisi planlanan hasta mutlaka 3-6 ay arasında kontrole çağrılmalıdır. Mevcut tedaviden yarar gören hastalara tedavinin devamı, tedaviye yanıtız hastalarda ise tekrar klinik değerlendirme ile gerekirse kombine tedaviye başlanmalı veya kullanılan NSAID grubu değiştirilmelidir. Israrlı tedaviye yanıtız vakalarda mutlaka jinekolojik muayene, USG ve pelvik MR ile hasta tekrar değerlendirilmelidir.



Şekil 2: Primer dismenorede farmakolojik tedavi şeması

### 4.SEKONDER DİSMENORE

Dismenore semptomları PD ile benzer olsa da her zaman altta yatan bir patolojinin eşlik ettiği dismenore şeklidir. Tüm dismenorelerin yaklaşık %10'u SD'dir (ACOG 2018). SD ilk menstrüasyonla başlayabileceği gibi

ilerleyen yaşlarda da sonradan ortaya çıkabilir. PD'den farklı olarak ağrıya eşlik eden başka semptomlarda gözlenir. Anormal uterin kanama, vajinal akıntı, disparoni sıklıkla eşlik eden ve altta yatan patolojiye bağlı olarak görülebilen en sık semptomlardır. SD ağrısı sıklıkla yaşla birlikte şiddetlenme ve primer tedaviye yanıt vermemesiyle dikkat çeker (Heitmann ve ark., 2014). Ağrının özellikleri sıklıkla PD benzerdir bu nedenle dismenore dışındaki semptomların sorgulanması ve jinekolojik muayene SD yönetimi için önemlidir.

#### 4.1.Etyoloji

SD'nin altta yatan jinekolojik veya nadir de olsa jinekolojik olmayan nedenlere bağlı oluşur. Kadınlarda en sık SD nedenleri endometriozis ve adenomyozisdir (Shafir ve ark., 2018). Diğer jinekolojik ve jinekolojik olmayan SD nedenleri tablo 2 de özetlenmiştir.

Jinekolojik Nedenler	Non-Jinekolojik Nedenler
Endometriozis	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Adenomyozis	Huzursuz bağırsak sendromu
Miyomlar	Uteropelvik bileşke tıkanıklığı
Over kistleri	Psikojenik bozukluklar
Uterin ve Pelvik Yapışıklıklar	
Kronik pelvik inflamatuvar hastalık	
Obstrüktif endometrial polipler	
Konjenital obstrüktif müllerian malformasyonlar	
Servikal stenoz	
Rahim içi araç	
Pelvik konjesyon sendromu	

Tablo 2: sekonder dismenore nedenleri

#### 4.2.Klinik

Klinik bulguları da altta yatan hastalığın klinik semptomlarına paraleldir. SD her ne kadar ileri yaş kadın hastalığı olarak görülse de adolesanlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır. NSAID ve hormonal kontraseptif



tedaviye yanıtızsız hastaların mutlaka jinekolog tarafından değerlendirilip SD nedenleri araştırılmalıdır.

SD'nin etyolojisine göre kliniğinde farklılar gözlenmektedir. Bu bölümde sık görülen SD nedenleri ve klinik özelliklerine değinilecektir.

**4.2.1.Endometriozis:** Endometrial bezlerin ve stromanın uterus boşluğunun dışında bulunmasıdır. En sık overlerde gözlenir. Genel popülasyondaki sıklığı net olarak bilinmese de üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'u etkilediği düşünülmektedir. Dismenore şikayeti ile başvuran genç kadınlarda ise görülme sıklığı ortalama %60'dır (Hirsch ve ark., 2020). Endometriozis etyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir fakat otoriteler tarafından kabul görmüş bazı güçlü hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerden en çok kabul gören retrograd menstrüasyondur (Dovey ve Sanfilippo 2010). Fakat bu hipotezle açıklanamayan endometriozis vakalarının görülmesi üzerine bu vakalardan, ektopik endometrial hücrelerin kaynağı olabilecek mezotel, müllerian kalıntıları, kemik iliği kök hücreleri ve embriyonik kalıntılar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca lenfatik yayılma da literatürde tartışılan teorilerdendir. Sonuç olarak genel görüş tek bir sebepten ziyade birçok etyolojik faktörün birleşmesi ile endometriozis oluştuğu yönündedir (Vercellini ve ark., 2014). Endometriozisde görülen pelvik ağrı, inflamatuvar mediyatörlerinin artışı ve endometriozis odaklarının yol açtığı nörolojik işlev bozukluğu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Anaf ve ark., 2000).

Endometriozise bağlı SD tipik olarak yıllar ilerledikçe şiddetlenir ve hastaların %63'ünde hem menstrüasyonda hem de menstrüasyon dışı zamanlarda gözlenir. Sadece menstrüasyonda ağrı görülen hastaların oranı yaklaşık %28'dir. Endometriozis odaklarının yerleşim yerine göre mevcut ağrıya disparoni, gastrointestinal ağrı, anormal uterin kanama, üriner sistem semptomları ve daha az sıklıkla vajinal akıntı da eşlik edebilir (Laufer ve ark., 1997).

**4.2.2.Adenomyozis:** Endometrial bezlerin ve stromanın myometriyumda bulunmasıdır. Tıpkı endometriozis gibi patogenezi hakkında çeşitli teoriler mevcut olsa da kesin sebebi bilinmemektedir (Zhai ve ark., 2020). Adenomyozisin kesin tanısı patolojik olarak koyulduğu için toplumsal sıklığı net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda histerektomi yapılmış kadınlarda %9-62 gibi geniş bir aralıkta adenomyozis tespit edilmiştir (Upson ve Missmer 2020). Genellikle ileri yaş SD sebebidir. Adenomyozis ilişkili SD'de genellikle sıklık olmayan kronik ağrı, anormal uterin kanama ve yoğun menstrüasyon kanaması görülür (Li ve ark., 2014).

**4.2.3.Miyomlar:** Myometriumun düz kas hücreleri ve fibroblastlarından kaynaklanan benign tümörlerdir. Görülme sıklığının belirlenmesi zor

olsa da kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik neoplazmlardır (Baird ve ark., 2003). Adolesanlarda oldukça nadirdir. Genellikle 35 yaş üstü kadınlarda sık görülür ve ileri yaş SD'ye sebep olur. Miyomların büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olmak üzere kitlesel semptomlar, siklik olmayan pelvik ağrı, disparoni SD'den daha baskın olarak hissedilen semptomlar olabilir. Ayrıca miyomlarla birlikte şiddeti artan dismenore genellikle yoğun menstrüasyon kanamasıyla birlikte görülür (Lippman ve ark., 2003).

**4.2.4. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID):** Kadınlarda uterus, fallov tüpleri ve overlerin tamamını ya da bir kısmını kapsayan akut, kronik veya subklinik enfeksiyonlardır. Komplike vakalarda endometrit, salpanjit, ooforit, peritonit, perihepatit ve tuba-ovaryen abse gibi farklı klinik tablolarla gözlenebilir. Vakaların yaklaşık %85'inde cinsel yolla bulaşan hastalık etkenleri veya bakteriyel vajinozis ile ilişkilidir. Geri kalan kısmı ise enterik ve solunum sistemi patojenlerinin genital sisteme kolonizasyonu ile ilişkilidir (Brunham ve ark 2015). PID, sıklıkla 15-25 yaş arası genç kadınlarda görülür. Özellikle akut vakalardaki ağrının dismenoreden ayrımı zor değildir. PID'de ağrı menstrüasyonla birlikte veya hemen sonrasında başlasa bile siklik değil sürekli dir. Özellikle akut PID'de ağrı akut batına neden olabilecek kadar fazla olabilir. Disparoni neredeyse vazgeçilmez bulgudur. İlerlemiş vakalarda cinsel ilişkiye giremeyecek kadar kötüleşebilir (Korn ve ark 1998). SD'nin diğer nedenlerinden farklı olarak PID hastalarında ek olarak pürülan vajinal akıntı, ateş, titreme görülebilir. Ayrıca anormal uterin kanama da bu semptomlara eşlik edebilir.

**4.2.5. Genital sistem konjenital anomalileri:** Etyolojisinden bağımsız olarak menstrüasyon sırasındaki kanamanın vajenden atılmasının önüne geçen bütün obstrüktif konjenital anomaliler SD'ye yol açabilir. Bu hastaların muayenelerinde uterus normalden büyük ve çoğunlukla muayenede hassastır.

*Konjenital Hymen Anomalileri:* Hymendeki açıklığın miktarına göre klinikte değişiklik olabilir. Hymenin tamamen kapalı olduğu imperfore hymen vakalarında SD'ye ek olarak hastalar primer amenoreiktir. Hymenin kısmi kapalı olduğu durumlarda hastanın az da olsa menstrüasyon kanamaları görebileceği gibi tamamen asemptomatik olabilirler. Bu hastaların tanısı genelde cinsel ilişkiye girememe nedeniyle başvurduklarında konulabilir. Her iki hymenel anomalide de kan ve mukus ürünlerinin vajenden atılmaması nedeniyle pelvik inflamatuvar hastalıklara ve tuba overyen abseye yol açabilir (Tardieu ve ark., 2018).

*Vajinal ve servikal anomaliler:* Klinikleri imperfore hymen ile benzerdir. Vajinal agenezi, vajinal septum, Vajinal agenesi (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) ve servikal stenoz bu anomalilerden en sık gözlenenleridir. Bu hastalarda imperfore hymende olduğu gibi çoğunlukla

primer amenore, SD ve hemato/piyohematokolpoz ile başvururlar. Longitudinal vajinal septum, tipik olarak septat uterus ve uterus didelfis gibi uterus anomalileriyle ilişkilidir. Hastalar genellikle dismenoreye ek olarak cinsel ilişkide zorlanma şikayeti ile başvururlar. Vajinal septumun uzunluğuna göre klinik tablo değişebilir, uterus serviks hatta üriner sistem anomalilerin ekartasyonu için ileri inceleme önemlidir (Louden ve ark., 2015).

**4.2.6.Overyen kitleler:** Endometriozis dışındaki overyen kitlelerde SD nedeni olabilir. Bunun yanı sıra kitlenin büyüklüğüne bağlı olarak bazı semptomları da kliniğe eşlik edebilir. Ayrıca kitlenin torsiyonuna bağlı olarak bu hastalar menstrüasyon döneminden bağımsız olarak akut batınla başvurabilirler.

**4.2.7.Rahim içi araç kullanımı:** RİA özellikle uygulanmasının ardından ilk 6 ay içinde daha sık olmak üzere yoğun menstrüasyonla birlikte SD'ye neden olabilirler (Morgan 2006). RİA'nın intrauterin kavite de yerinin belirlenmesi için servikste iplerinin görülmesi gerekli hallerde ultrasonografi değerlendirilmelidir.

**4.2.8.Jinekolojik olmayan nedenler:** SD en sık gastrointestinal sistem hastalıklarından inflamatuvar bağırsak hastalığı ve huzursuz bağırsak sendromuyla birlikte gözlenir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında SD'ye ek olarak kanlı ishal veya sulu dışkılama öyküsü, büyüme geriliği, kilo kaybı veya ateşle birlikte gözlenir (Bharadwaj ve ark., 2015). Huzursuz bağırsak sendromunda ise hastalarda kabızlık, ishal ve karın ağrısı gözlenir. Bu hastalara kilo kaybı beklenen bulgu değildir.

Jinekolojik olmayan SD nedenleri içinde tanısı en zor olanı psikolojik bozukluklara bağlı olan nedenlerdir. SD hastalarında muayene ve genitoüriner sistem incelemesinin normal olması, özellikle ağrının ruh hali semptomları ve psikososyal stres faktörleriyle ilişkili olması beklenir.

### 4.3.Tanı

**4.3.1.Öykü:** SD tanısı için jinekolojik anamnez ilk tanı yöntemi olmalıdır. Alınan jinekolojik öyküde PD'den uzaklaşılması ile SD tanısı için detaylı değerlendirme vajinal muayene ve gerektiğinde ileri görüntüleme ve laboratuvar tetkiklerine başvurulmalıdır. Hastanın dismenore öyküsünde aşağıdaki bulgulardan birisinin bulunması halinde SD açısından detaylı değerlendirilmelidir.

- 25 yaşından sonra başlaması
- Anormal uterin kanamayla birlikte gözlenmesi
- Disparoni
- Pelvik ağrının orta hat ya da suprapubik bölge dışında tariflenmesi

- Bulantı, kusma, ishal baş ve sırt ağrısının gözlenmemesi
- Daha önce dismenore tedavisinden yeterli yanıt alınamaması
- Ağrı şiddetinin yıllar içinde artması
- Pelvik bölgede ele gelen kitle
- Beraberinde ateş eşlik etmesi
- Kronik pelvik ağrı ve psikiyatrik hastalık yks
- Her ne kadar yukarıdaki bulgular SD'yi düşündürse de imperfore hymenin genç yaşlarda bulgu vermesi gibi istisnai durumların da olabileceği göz ardı edilmemelidir.

**4.3.2.Fizik muayene:** ykden elde edilen bulgular sonrası SD'den şüphelenmesi halinde hasta jinekolojik muayene edilmelidir. Özellikle adolesanlarda ilk yapılması gereken hymen kontrolüdür. Hymen açıklığının tam ya da kısmı olarak olmadığı durumlarda imperfore hymen teşhisini koymak zor olmayacaktır. Bu hastalarda hymen tam ya da kısmı olarak kapalı olduğundan vajen de biriken kan ve hematokolpoz nedeniyle hymende mavi mor refle görülür. Diğer konjenital birleşme anomalilerinde hasta cinsel olarak aktif değilse fizik muayene ile tanı koymak zor olabilir. Cinsel aktif kadınlar için vajen serviks ve bi-manuel muayene ile SD etyolojisi hakkında fikir sahibi olmak mümkün olabilir. Vajinal septum, servikal stenoz ve uterin servikal ve vajinal anomalilerin tanıları için jinekolojik muayene önemlidir. Yine muayenede görülen pürülan endoservikal akıntı servikal hareketlerde ağrı, adneksial hassasiyet ve yüksek ateş pelvik inflamatuvar hastalık veya tuba-overyen abseyi düşündürür (Workowski ve Bolan 2015). Vajinal bi-manuel muayenede pelvik nodülarite, kalınlaşma veya fokal hassasiyet, uterosakral ligamanın asimetrik tutulumu sonucu servikal pozisyonda meydan gelen değişmeler, servikal stenoz ve adnekslerde ele gelen ağrılı kitle endometriozisde görülebilen bulgularıdır (Propst ve ark., 1998). Asimetrik uterus büyüklüğü miyoma uteriye düşündürürken total olarak büyümüş uterus ile daha çok adenomiyozisde karşılaşılmaktadır

**4.3.3.Laboratuvar testleri ve görüntüleme:** Jinekolojik muayene sonrası endikasyon görülen hastalarda uygun laboratuvar testleri tanıda yardımcı olabilir. PID n tanısı olan hastalarda vajinal sürüntüden n.gonore ve clamidya testlerinin yapılması, hemogram ve CRP gibi enfeksiyon belirteçlerinin bakılması hem tanı hem de tedavinin takibinde faydalı olacaktır. Ayrıca endometriozis ya da overyen kitle şüphesi olan hastalarda uygun tümör markerlarının tetkiki de tanıda yönlendirici olabilir.

Görüntüle yöntemi olarak transvajinal usg bir jinekoloğun vazgeçilmezidir. Bu sayede overyen kaynaklı endometriozis, overyen abse, ve overyen neoplaziler yüksek duyarlılıkla tespit edilebilir. Ayrıca tubalarda

olabilecek hidrosalpinks ve pyosalpinks gibi patolojiler de tespit edilebilir. Yine uterusu ait leomyom gibi kitlelerle uterus konjenital anomalilerin tespit edilebilir. Transvajinal usg'nun uygun olmadığı durumlarda suprapubik usg de transvajinal kadar duyarlılığı yüksek olmasa da faydalı olacaktır. Endometriuma, over kisti, apse, over neoplazisi, hidrosalpinksler, leiomyoma ve uterus anomalilerini tespit etmede oldukça hassastır (Anitha ve ark., 2024). Fakat adenomyosiz tanısındaki gücü maalesef sınırlıdır. Her ne kadar adenomyosiz tanısı için belirli ultrasonografi tanı kriterleri belirlenmiş olsa da ultrasonografi ile kesin tanısı için görüş birliği yoktur (Kobayashi ve Imanaka 2024). Ayrıca transvajinal usg pelvik endometriozis implantları tespit etmesi oldukça zordur.

Ultrasonografi ile tanı zorluğu yaşandığında ya da şüpheli olgularda MR/CT başvurulabilecek diğer görüntüleme yöntemleridir. Tanı konulamayan uterin anomalilerde, adenomyosizde, sınırları net olarak ayırtılemeyen leomyomlarda ve kökeni belirlenemeyen pelvik kitlelerde tanıya yardımcı olur. Fakat tecrübeli ellerde yapılmış bir transvajinal usg ile benzer tanı değerine sahip olduğu unutulmamalıdır (Shehzadi ve ark., 2024).

**4.3.4.Laparoskopi:** SD'de tanısal laparoskopi oldukça nadir gerekli olur. Genellikle dismenorenin altta yatan sebebi dikkatli bir öykü, muayene ve görüntüleme yöntemiyle koyulabilir. Yine de tanısı konulamamış ve tedaviye yanıt alınamayan kronik ağrılarda endometroid implantların varlığının tespiti veya tedavi için endike olabilir. Bu gibi durumlarda hastanın yaşı doğurganlık isteği ve cerrahi müdahalenin olası riskleri değerlendirilerek yapılması önerilir.

#### 4.4.Tedavi

SD'nin tedavisi aslında altta yatan hastalığın tedavisine dayanmaktadır. SD'ye sebep olan yandaş hastalığın neden olduğu semptomlarda tedavi edilmez. Bu nedenle her SD'nin tedavisi de kendine özgü olmalıdır ve altta yatan hastalığın tedavi planlamasıyla birlikte yürütülmelidir.

*Endometriozis:* Tedavi yöntemleri değişken olup literatürde tedavilerin birbirlerine üstünlüğü kanıtlanmadığından tedavi seçimi semptom şiddetine, hastanın ilaç maruziyeti ve dozajı konusundaki tercihlerine, ilaç yan etkilerine, tedavi etkinliğine, doğum kontrol ihtiyaçlarına ve tedavinin ulaşılabilirliğine göre hastayla birlikte kararlaştırılmalıdır. Hem medikal tedavi hem de cerrahi tedavi bir seçenek olarak sunulmalı avantajları ve dezavantajları hasta ile paylaşılmalıdır (Becker ve ark., 2022). Hastanın şikayeti sadece SD ise tedavide PD detaylı bahsedilen NSAID ve hormonal kontraseptifler ile başlanması uygun olacaktır. Tedaviden yanıt alınamayan hastalarda [elagolix](#), [relugolix](#) gibi GnRH antagonistleri denenebilir. Bu antagonistler reseptöre rekabetçi bir şekilde bağlanarak hipofizden gonadotropin hormon üretimini hızla baskılar ve hipoöstrojenik bir durum

yaratır (Bedaiwy ve ark., 2017). Sıcak basması, gece terlemeleri, anaf-laksi, ürtiker ve anjiyo ödem dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar nadir olarak görülebilse de endometriozis bağlı ağrıyı %70-80 civarında azalttığı gözlenmiştir (Becker ve ark., 2024; Agarwal ve ark., 2020). Birinci basamak tedaviye yanıt alınmadığında bir diğer seçenekte nafarelin, löprolid, buserelin, goserelin ve triptorelin gibi GnRH agonistleridir. Yapılan geniş bir meta analizde GnRH agonistlerinde ağrıyı azaltmada diğer yöntemler kadar etkili olduğu bulunmuştur (Brown ve ark., 2010).

Endometriozis medikal tedavisinin pelvik organlara zarar verme, ameliyat sonrası yapışıklık oluşumu ve olası over dokusu kaybına bağlı over rezervi azalma riskini ortadan kaldırdığı gibi operasyonda görülemeyebilecek mikroskopik implantları tedavi etme gibi avantajları mevcuttur. Fakat endometriomalar, mevcut yapışıklıklar ve infertilite üzerine kanıtlanmış bir etkisi yoktur. Ayrıca ilaç yan etkileri ve tedavi bırakıldığındaki yüksek nüks oranları da medikal tedavinin dezavantajları arasındadır.

Cerrahi müdahale histolojik tanı sağlar, pelvik kistlerin veya malignite açısından endişe verici özelliklere sahip kitlelerin değerlendirilmesine olanak tanır ve endometroid implantları yok ederek ağrıyı azaltır. Tıbbi tedavi kontraendike ise, tedaviye rağmen devam eden şiddetli ağrı veya malignite şüphesi varsa ve obstrüktif (GIS veya üriner sistem) semptomlar varsa cerrahi düşünmekte fayda olabilir (Becker ark., 2022; ASRM 2014&2015). Cerrahi planlanan hastalarda kapsamı hastanın yaşı ve fertilité arzusu göre belirlenmelidir. Konservatif cerrahi isteyen ve fertilité arzusu olan hastalarda mümkünse total eksizyonla endometroid odakların çıkarılması ablasyona göre ağrı kliniği açısından daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir (Becker ve ark., 2022). Fertilitésini tamamlamış organ korunması talebi olmayan özellikle 45 yaş üstü hastalarda histerektomi de kesine yakın tedavi ve düşük nüks oranları nedeniyle bir seçenek olarak hastaya sunulmalıdır. Histerektomiyle birlikte overlerin total olarak alınması endometriozise bağlı re-operasyon oranlarını oldukça düşürmektedir (Shakiba ve ark 2008).

*Adenomyozis:* Tedavi SD şikayetleri ve yoğun menstrüasyon kanamasının birlikte tedavisini içermelidir. Tedavide ilk seçenek olarak her iki semptomunda önüne geçebilecek olan NSAID tercih edilebilir. İdeal koşullarda ikinci seçenek levonorgestrel içeren rahim içi araçlardır. Yoğun kanamalarda özellikle 52mg levanorgestrel içeren RİA'ların oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (Bragheto ve ark., 2007). Yine yapılan çalışmalarda hem dismenore tedavisinde hem de artmış uterus boyutunun azaltılmasında etkili olduğu görülmektedir (Fong ve Singh 1999). Levonorgestrel RİA adenomyozise bağlı dismenore ve yoğun kanama tedavisinde oldukça etkili olsa da RİA'nın atılması (%16) ve hasta uyumsuzluğu ya da yan etkilerin intolerasyonu sonucu erken çıkarılması (%18) gibi handikapları

nedeniyle ek tedavilere ihtiyaç olabilir (Sheng ve ark., 2009). Oral kontraseptif ilaçlar, GnRH agonist ve antagonistleri de diğer tedavi seçenekleri olarak kullanılabilir fakat bu tedavilerin etkinliği levonorgestrel RİA'lar kadar yüksek değildir (Shaaban ve ark., 2015). Paritesini tamamlamış ve çocuk arzusu olmayan ve birinci basamak tedaviden yanıt alınmayan hastalarda adenomiyozis nedeni dismenorenin kesin tedavisi için histerektomi uygun bir seçenek olabilir. Özellikle diffüz adenomiyozisin kesin tedavisi için tek seçenektir. Cerrahi tedavide uterusun korunmasını isteyen ya da histerektomi kontrendikasyonu olan hastalara uterin arter embolizasyonu bir seçenek olarak umut vadetmektedir. Bazı çalışmalarda dismenore ve yoğun menstrüasyon kanamaları açısından olumlu sonuçlar alınmıştır (Bruijn ve ark., 2017). Çocuk istemi olanlarda ise adenomiyozisin tüm uterusu difüz olarak kaplamadığı fokal adenomiyozisli hastalarda uterus koruyucu rezeksiyonlar denebilir (Kho ve ark., 2021). Fakat bu yöntemin diffüz adenomiyozisde uygulanması hala araştırma aşamasındadır.

*Pelvik İnflamatuvar Hastalık:* PID tanısı konulan hastalarda ayrıca değerlendirilmesi gereken başka bir noktada hastanın yatarak tedavi ihtiyacı olup olmadığıdır. Yüksek ateş, bulantı kusma, gebelik, pelvik abse şüphesi, oral intolerans, tedaviye uyumsuz hastaların yatarak tedavisi uygun olacaktır. Hem ayakta hem yatarak uygulanabilecek tedavi şekilleri tablo 3'te özetlenmiştir.

	1.seçenek	2.seçenek	3.seçenek
Yatarak tedavi	seftriakson 1x1gr iv doksosiklin 2x100mg po metronidazol 2x500mg po	Sefoksitin 4x2gr iv doksosiklin 2x100mg po	Sefotetan 2x2gr iv doksosiklin 2x100mg po
Ayakta tedavi	Seftriakson 1x 500mg im doksosiklin 2x100mg po metronidazol 2x500mg po	14 gün 14 gün 14 gün	

*Tablo 3 PID yatarak ve ayakta tedavi şeması*

Yatarak tedavi 24-48 saat boyunca devam edilir klinik iyileşme görüldükten sonra 14 günlük idame oral tedavi olarak doksosiklin 2x100mg po ve metronidazol 2x500mg po ile hasta taburcu edilip ayakta takibi yapılabilir.



*Genital Sistemin Konjental Anomalileri:* SD'ye neden olan patolojileri tedavisi hemen her zaman cerrahidir. İmperfore hymen de hymenotomi vajinal transvers ve longitudinal septumda septum rezeksiyonu, tkalı rudimenter horn uterusu laparoskopik horn eksizyonu uygulanabilecek tedavi yöntemleridir. Servikal stenoz saptanan hastalarda ise hegar bujileri ile servikal dilatasyon ile SD'nin tedavisi için uygun yöntemdir.

*Overyen veya Uterin Pelvik Kitleler:* Kitlelerin boyutu semptomları ve büyüme eğilimi ve malignite Őphesine bağlı olarak cerrahi ile kitle eksizyonu doğru tedavi yaklaşımı olacaktır. Paritesini tamamlamış hastalara histerektomi ve gerekli durumlarda bilateral salpingooferektomi seçeneği hastalara sunulmalıdır.

Gastrointestinal sistem hastalıkları ve psikiyatrik bozukluklar gibi jinekolojik nedenler haricinde gelişen SD de mevcut hastalığın tedavisi için ilgili branş hekimlerinin görüşlerine başvurmak ve tedavi plan ve takibi aından faydalı olacaktır.

## 5.SONUÇ

Dismenore nedeni ne olursa olsun hem sosyal hem eğitim hem de iş hayatını etkileyebilen önemli bir sağlık sorudur. Adolesanlarda sık görülmesi ve çoğu kez ağrının menstrüasyonun bir parçası olarak görülüp kabullenilmesi nedeniyle tedavide gecikmeler yaşanabilmektedir. Bu nedenle eğitim programları ile dismenore hakkında gençlerin bilgilendirilmesi bu hastalara ulaşımı ve tedavilerinin planlanmasını sağlayabilir. Dismenore sıradan bir menstrüasyon ağrısı olabileceği gibi çok ciddi bir jinekolojik sorunun ilk belirtisi de olabilir. Primer dismenorenin öykü ve basit fizik muayene ile tanısı konulabilir. Tipik bulguları olan hastalar için ilk aşamada ek muayene tetkik ve görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. NSAİD veya hormonal tedavi ile takibe alınabilirler. Atipik semptomları olan ve takip-te tedaviye yanıt vermeyen dismenoresi olan hastalar sekonder dismenore ekartasyonu için jinekolojik muayene edilmeli, gerekli durumlarda ek tetkik ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Sekonder dismenorede tedavi altta yatan patolojiye göre belirlenmelidir. Dismenore tedavisiyle altta patolojinin tedavisi birlikte planlanmalıdır. Tedavi planlamasında hem medikal hem de varsa cerrahi seçenekler hastaya sunulmalı, tedavi şekline hastanın yaşı, fertilitate arzusu, ilaç reaksiyon öyküsü ve cerrahi riskler gibi diğer faktörlerde değerlendirilerek hastayla birlikte karar verilmelidir.



## KAYNAKLAR

- ACOG Committee Opinion No. 760 Summary: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. (2018). *Obstetrics and gynecology*, 132(6), 1517–1518. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002981>
- Agarwal, S. K., Soliman, A. M., Pokrzywinski, R. M., Snabes, M. C., & Coyne, K. S. (2020). Clinically Meaningful Reduction in Dyspareunia Is Associated with Significant Improvements in Health-Related Quality of Life Among Women with Moderate to Severe Pain Associated with Endometriosis: A Pooled Analysis of Two Phase III Trials of Elagolix. *The Journal of Sexual Medicine*, 17(12), 2427–2433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.08.002>
- Akin, M. (2001). Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstetrics and Gynecology*, 97(3), 343–349. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01163-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01163-7)
- Altunyurt, S., Göl, M., Altunyurt, S., Sezer, O., & Demir, N. (2005). Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *The Journal of reproductive medicine*, 50(4), 251–255.
- Anaf, V., Simon, P., El Nakadi, I., Fayt, I., Buxant, F., Simonart, T., Peny, M. O., & Noel, J. C. (2000). Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(8), 1744–1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1744>
- Anitha, S., Aishwarya, E., Rao, S. L., Ismath, F., & Suhitha, G. (2024). AA retrospective observational study in assesment of role of sonography in adnexal masses and its histopathological correlation in tertiary care centre. *Medical Research Archives*, 12(4).
- Azurah, A. G. N., Sanci, L., Moore, E., & Grover, S. (2013). The quality of life of adolescents with menstrual problems. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 26(2), 102-108.
- Bai, H. Y., Bai, H. Y., & Yang, Z. Q. (2017). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrheal. *Medicine*, 96(36), e7959.
- Baird, D. D., Dunson, D. B., Hill, M. C., Cousins, D., & Schectman, J. M. (2003). High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(1), 100–107
- Barbosa-Silva, J., Avila, M. A., De Oliveira, R. F., Dedicacão, A. C., Godoy, A. G., Rodrigues, J. C., & Driusso, P. (2024). Prevalence, pain intensity and symptoms associated with primary dysmenorrhea: a cross-sectional study. *BMC Women S Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02878-z>
- Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., . . . Yazbeck, C. (2022). ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*, 2022(2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

- Becker, C. M., Johnson, N. P., As-Sanie, S., Ferreira, J. C. A., Abrao, M. S., Wilk, K., . . . Giudice, L. C. (2024). Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Human Reproduction*, 39(3), 526–537. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead263>
- Bedaiwy, M. A., Alfaraj, S., Yong, P., & Casper, R. (2017). New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 107(3), 555–565. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.025>
- Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., Reis, F. M., & Petraglia, F. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research*, 6.
- Bharadwaj S, Barber MD, Graff LA, Shen B. Symptomatology of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease during the menstrual cycle. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Aug;3(3):185-93. doi: 10.1093/gastro/gov010. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25788484; PMCID: PMC4527267.
- Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception*. 2007 Sep;76(3):195-9. doi: 10.1016/j.contraception.2007.05.091. Epub 2007 Jul 27. PMID: 17707716
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;2010(12):CD008475. doi: 10.1002/14651858.CD008475.pub2. PMID: 21154398; PMCID: PMC7388859.
- Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2039-48. doi: 10.1056/NEJMra1411426. PMID: 25992748.
- Burnett, M., & Lemyre, M. (2017). No. 345-primary dysmenorrhea consensus guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(7), 585-595.
- Calis KA, Dang DK, Kalantaridou SN, Erogul M. New York (NY): Medscape; 2019. Dysmenorrhea: practice essentials, background, pathophysiology [Internet] [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/253812-overview>.
- Dawood M. Y. (2006). Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstetrics and gynecology*, 108(2), 428–441. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c>
- Dawood, M. Y., & Khan-Dawood, F. S. (2007). Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2 $\alpha$  in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(1), 35-e1.
- de Bruijn AM, Smink M, Hehenkamp WJK, Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Boekkooi F, Reuwer PJHM, Van Rooij WJ, Lohle PNM. Uterine Artery Embolization

- for Symptomatic Adenomyosis: 7-Year Clinical Follow-up Using UFS-Qol Questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Sep;40(9):1344-1350. doi: 10.1007/s00270-017-1686-1. Epub 2017 May 17. PMID: 28516272; PMCID: PMC5541078
- Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):420-8. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181dbdc61. PMID: 20436319
- Duggan, K. C., Walters, M. J., Musee, J., Harp, J. M., Kiefer, J. R., Oates, J. A., & Marnett, L. J. (2010). Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen. *Journal of biological chemistry*, 285(45), 34950-34959
- Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1999 Sep;60(3):173-5. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00075-x. PMID: 10640162.
- Harel, Z. (2012). Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(15), 2157-2170
- Harlow SD Ephross SA, Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health, *Epidemiol Rev*, 1995, vol. 17 2(pg. 265-286).
- Heitmann RJ, Langan KL, Huang RR, et al. Premenstrual spotting of  $\geq 2$  days is strongly associated with histologically confirmed endometriosis in women with infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):358.e1-358.e6
- Hertweck S. P. (1992). Dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 19(1), 129-149
- Hillen, T. I., Grbavac, S. L., Johnston, P. J., Straton, J. A., & Keogh, J. M. (1999). Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 25(1), 40-45. [https://doi.org/10.1016/s1054-139x\(98\)00147-5](https://doi.org/10.1016/s1054-139x(98)00147-5)
- Hirsch M, Dhillon-Smith R, Cutner AS, Yap M, Creighton SM. The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Dec;33(6):623-630. doi: 10.1016/j.jpag.2020.07.011. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32736134.
- Hong Ju, Mark Jones, Gita Mishra, The Prevalence and Risk Factors of Dysmenorrhea, *Epidemiologic Reviews*, Volume 36, Issue 1, 2014, Pages 104-113, <https://doi.org/10.1093/epirev/mxt009>.
- Iacovides, S., Avidon, I., & Baker, F. C. (2015). What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Human reproduction update*, 21(6), 762-778
- Jones, A. V., Hockley, J. R., Hyde, C., Gorman, D., Sredic-Rhodes, A., Bilsland, J., ... & Scollen, S. (2016). Genome-wide association analysis of pain severity

in dysmenorrhea identifies association at chromosome 1p13. 2, near the nerve growth factor locus. *Pain*, 157(11), 2571-2581.

Ju, H., Jones, M., & Mishra, G. (2014). The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiologic reviews*, 36(1), 104-113.

Kannan P, Cheung KK, Lau BW. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Med Hypotheses*. 2019 Feb;123:50-54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.12.011. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30696591

Kho KA, Chen JS, Halvorson LM. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Adenomyosis. *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):177-178. doi: 10.1001/jama.2020.26436. PMID: 34255015.

Klein, J. R., & Litt, I. F. (1981). Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics*, 68(5), 661–664

Kobayashi, H., & Imanaka, S. (2024). Understanding ultrasound features that predict symptom severity in patients with adenomyosis: a systematic review. *Reproductive Sciences*, 31(2), 320-331.

Korn, A. P., Hessol, N. A., Padian, N. S., Bolan, G. A., Donegan, E., Landers, D. V., & Schachter, J. (1998). Risk factors for plasma cell endometritis among women with cervical *Neisseria gonorrhoeae*, cervical *Chlamydia trachomatis*, or bacterial vaginosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(5), 987–990. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70536-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70536-8)

Latthe, P., Mignini, L., Gray, R., Hills, R., & Khan, K. (2006). Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *Bmj*, 332(7544), 749-755.

Laufer, M. R., Goitein, L., Bush, M., Cramer, D. W., & Emans, S. J. (1997). Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 10(4), 199-202.

Lentz, G. M., Lobo, R. A., Gershenson, D. M., & Katz, V. L. (2012). *Comprehensive gynecology e-book*. Elsevier Health Sciences

Li X, Liu X, Guo SW. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Feb;40(2):485-94. doi: 10.1111/jog.12211. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24148010.

Lindh, I., Ellström, A. A., & Milsom, I. (2012). The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhoea: an epidemiological study. *Human reproduction*, 27(3), 676-682.

Lippman, S. A., Warner, M., Samuels, S., Olive, D., Vercellini, P., & Eskenazi, B. (2003). Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertility and sterility*, 80(6), 1488–1494. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)02207-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)02207-6).

- Louden ED, Awonuga AO, Gago LA, Singh M. Rare Müllerian Anomaly: Complete Septate Uterus with Simultaneous Longitudinal and Transverse Vaginal Septa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Dec;28(6):e189-91. doi: 10.1016/j.jpag.2015.04.012. Epub 2015 May 9. PMID: 26376072
- Marjoribanks, J., Proctor, M., Farquhar, C., & Derks, R. S. (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. The Cochrane database of systematic reviews, (1), CD001751. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751.pub2>
- Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):255.e1-255.e20. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.001. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29630882.
- Morgan KW. The intrauterine device: rethinking old paradigms. *J Midwifery Womens Health*. 2006 Nov-Dec;51(6):464-70. doi: 10.1016/j.jmwh.2006.06.008. PMID: 17081937.
- Oladosu, F. A., Tu, F. F., & Hellman, K. M. (2018). Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(4), 390-400
- Osayande, A. S., & Mehulic, S. (2014). Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *American family physician*, 89(5), 341-346.
- Parker MA Sneddon AE Arbon P, The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers, *BJOG*, 2010, vol. 117 2(pg. 185-192)
- Parra-Fernández, M. L., Onieva-Zafra, M. D., Abreu-Sánchez, A., Ramos-Pichardo, J. D., Iglesias-López, M. T., & Fernández-Martínez, E. (2020). Management of primary dysmenorrhea among university students in the South of Spain and family influence. *International journal of environmental research and public health*, 17(15), 5570
- Peng, W. W., Tang, Z. Y., Zhang, F. R., Li, H., Kong, Y. Z., Iannetti, G. D., & Hu, L. (2019). Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. *Neuroimage*, 195, 396-408.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):927-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012. Epub 2014 Mar 13. Erratum in: *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):498. PMID: 24630080
- Proctor, M. L., Latthe, P. M., Farquhar, C. M., Khan, K. S., & Johnson, N. P. (2005). Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. The Cochrane database of systematic reviews, 2005(4), CD001896. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001896.pub2>

- Proctor, M., & Farquhar, C. (2006). Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *Bmj*, 332(7550), 1134-1138
- Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):568-70. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00188-5. PMID: 9757893.
- Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, Abd El Aal DE. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2015 Oct;92(4):301-7. doi: 10.1016/j.contraception.2015.05.015. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071673
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30017581
- Shakiba, K., Bena, J. F., McGill, K. M., Minger, J., & Falcone, T. (2008). Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstetrics & Gynecology*, 111(6), 1285-1292.
- Sharghi, M., Mansurkhani, S. M., Larky, D. A., Kooti, W., Niksefat, M., Firoozbakht, M., ... & Jouybari, L. (2019). An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA assisted reproduction*, 23(1), 51
- Shehzadi, Z., Jadoon, F., Aquil, H., Kayani, A., Khan, S. A., Khan, J., ... & Farooq, A. (2024). DIAGNOSTIC ACCURACY OF TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSING ADENOMYOSIS, TAKING MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS AS GOLD STANDARD. *Pakistan Journal of Radiology*, 34(1).
- Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*. 2009 Mar;79(3):189-93. doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.004. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19185671.
- Shim, J. Y., Laufer, M. R., King, C. R., Lee, T. T. M., Einarsson, J. I., & Tyson, N. (2024). Evaluation and Management of Endometriosis in the Adolescent. *Obstetrics and gynecology*, 143(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005448>
- Tardieu SC, Appelbaum H. Microperforate Hymen and Pyocolpos: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018 Apr;31(2):140-142. doi: 10.1016/j.jpag.2017.08.006. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28838865.
- Upson K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):89-107. doi: 10.1055/s-0040-1718920. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33105509; PMCID: PMC7927213

- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):261-75. doi: 10.1038/nrendo.2013.255. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24366116
- Willman, E. A., Collins, W. P., & Clayton, S. G. (1976). Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 83(5), 337–341. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00839.x>
- Woosley, J. A., & Lichstein, K. L. (2014). Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep. *Behavioral Medicine*, 40(1), 14-21
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015 Aug 28;64(33):924. PMID: 26042815; PMCID: PMC5885289.
- Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):129-143. doi: 10.1055/s-0040-1716687. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33032339; PMCID: PMC7932680.





# BÖLÜM 2

## HİPERPROLAKTİNEMİ

*Nazlı ŞENER - Erdem GÜRKAN*

1 Dr.Öğr.Üyesi. Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, nsener@bandirma.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3931-9452

2 Op. Dr. Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, mderdem.gurkan@gmail.com ORCID: 0000-0003-3269-3086

## 1.GİRİŞ

Prolaktin (PRL) ön hipofiz bezindeki laktotrop hücrelerden salgılanan, kadınlarda ana görevi doğumdan sonra süt üretimi olan hormondur. Prolaktin hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH gibi hormonlara negatif etki göstererek üreme fonksiyonunu etkiler. Hiperprolaktinemi çoğunlukla kadınlardaki hipotalamo-hipofizer aksın en yaygın görülen disfonksiyonudur. Hiperprolaktineminin genel popülasyonda görülme oranı %0,4'tür. Bu oran hiperprolaktinemiye özgü semptomları olan kadınlarda artmaktadır. Galaktorezi olan kadınlarda %25, amenorezi olan kadınlarda %9, amenore ve galaktorezi olan kadınlarda ise %70'e çıkmaktadır (Serri et al., 2003). Hiperprolaktinemi fizyolojik ve patolojik sebepler nedeniyle gelişebilir.

PRL, 23 kDa moleküler ağırlığa sahip 199 amino asitlik bir proteindir. PRL geni kromozom 6'da (6p22.3) bulunur ve 6 ekzon ve 4 introndan oluşur. Son yapısı büyüme hormonu (GH) ve insan plasental laktojeni (HPL) ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Fosforilasyon, sülfatlama, deamidasyon ve glikozilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlar çeşitli PRL izoformlarının oluşmasına neden olur. PRL homo ve heterodimerize olma eğilimindedir. Makroprolaktinler, PRL ve IgG antikorlarının (>150 kDa) komplekslerinden oluşmaktadır (Saleem et al., 2018).

## 2.HİPERPROLAKTİNEMİ NEDENLERİ

Hiperprolaktineminin fizyolojik kaynaklı nedenleri; gebelik, koitus, emzirme, egzersiz ve strestir. Farmakolojik nedenler ise antidepresanlar, antipsikotikler, östrojen(oks), antiemetikler, antihistaminikler, antihiper-tansifler, opioidler ve dopamin inhibitörleridir. Patolojik kaynaklı olanlar travma, kraniyal ve hipotalamik radyasyon, hipofiz cerrahileri, makroprolaktinemi, hipofizit, hipotalamik tümörler (kraniofarinjioma, menenjioma, germinom), hipotalamik metastazlar ve prolaktinomalardır (Auriemma et al., 2023). İskoçya'da 1993'ten 2013'e kadar 32.289 hiperprolaktinematik kişiyi kapsayan retrospektif bir çalışmada, gebelikle ilişkili olmayan grupta en belirgin nedenin ilaca bağlı hiperprolaktinemi (%45,9) olduğu, bunu hipofiz bozuklukları (%25,6), makroprolaktinoma (%7,5) ve hipotiroidizmin (%6,1) takip ettiği sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, vakaların %15'i idiyopatik olarak kabul edilmiştir (Soto-Pedre et al., 2017).

### 2.1.Fizyolojik Nedenler

Çoğu laboratuvarında prolaktin seviyesinin üst sınırı 25 ng/ml olarak kabul edilmektedir. Serum prolaktin konsantrasyonu gebelikte, emzirme sırasında meme başı stimülasyonuna cevap olarak, egzersiz ve stres ile artar. Fizyolojik sebepler genel olarak prolaktin düzeyini az miktarda artırır.

Gebelik sırasında, laktotrop hücrelerin diffüz nodüler hiperplazisi nedeniyle hipofiz bezi iki katına çıkar. Bu nedenle, hipofiz bezinin metabolik ve besinsel ihtiyaçları da artar. Serumdaki PRL seviyeleri gebelik sırasında kademeli olarak artar, ancak miktar değişir ve doğumda yaklaşık 200 ng/mL'lik maksimum konsantrasyonlara ulaşır. Amniyotik sıvıdaki PRL seviyeleri, anne veya fetal kandakinden 100 kat daha yüksektir (Chahal & Schlechte, 2008).

Gebelikte prolaktin seviyesinin artmasının sebebi serum östrojen düzeyindeki artıştır. Serum prolaktin artış miktarı östrojen etkisiyle oluşan laktatrop hücre hiperplazisinin derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Doğumdan 6 hafta sonra östrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak serum prolaktin düzeyi genellikle normale dönmektedir.

Meme ucu uyarımı ayrıca, dopaminerjik nöronları inhibe eden ve böylece PRL salgısını artıran oksitosin sentezinin ve salgılanmasının artmasına neden olur. Meme ucundaki duyuşal sinirler, afferent sinyali omuriliğe taşır ve buradan vagus siniri aracılığıyla arkuat ve paraventriküler çekirdeklere ulaşarak dopamin salınımını engeller. Meme ucu uyarımı ayrıca oksitosin sentezinin ve salgılanmasının artmasına neden olur ve bu da dopaminerjik nöronları engeller ve böylece PRL salgılanmasını artırır. PRL üretimi, emzirmeden sonra geçici olarak artar ve 300 ng/mL'ye kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşır (Karayazi Atıcı et al., 2021).

Prolaktin düzeyi fiziksel, psikolojik her türlü strese artmaktadır. Stres etkisi ile serum prolaktin düzeyindeki artış çok fazla olmamakla birlikte prolaktin düzeylerinin 100 µg/L'ye kadar değerlere çıkabildiği görülmüştür ancak sorumlu mekanizma tam olarak açıklanmamıştır. Stres kaynaklı dopamin ve serotonin değişikliklerinin PRL salınımını uyararak hiperprolaktinemiye katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Egzersiz, PRL'yi aktivitenin yoğunluğu ve süresiyle orantılı bir büyüklükte artırır. PRL'de yükselme hem aerobik hem de anaerobik egzersizden sonra gözlemlenmiştir ancak en fazla aralıklı antrenman gibi yüksek yoğunluklu anaerobik egzersizlerde görülmüştür. PRL'nin zirvesinin egzersizden hemen sonra gerçekleştiği düşünülmektedir ve bu nedenle, PRL ölçümü için kan örneği alınmadan önce en az 30 dakika boyunca yoğun egzersizden kaçınılması önerilir. Egzersiz kaynaklı hiperprolaktineminin mekanizması tam olarak açıklanmamıştır (Hackney et al., 2016; Melmed et al., 2011).

## 2.2.Patolojik Nedenler

Prolaktinomalar en sık görülen hipofizin hormon salgılayan tümürüdür. Tüm hipofiz tümörleri arasında görülme oranı %40 'tır ve kadınlarda daha sık görülür. 16 ila 48 yaş arasındaki kadınlarda en yüksek prevalansa sahiptir. Prolaktinomalar makroprolaktinoma (>1 cm) ve mikroprolaktinoma(<1 cm) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Mikroprolaktinomaların görülme oranı tüm prolaktinomaların %90'dır (Taşdelen & Durmaz Ceylan, 2019). Prolaktinoma genel olarak benign bir hastalık olmasına rağmen hipofiz tümörünün kitle etkisine bağlı baş ağrısına, görme alanı bozukluğuna ve hipopituitarizme yol açabilir. Prolaktin yüksekliği kilo alımı, gecikmiş puberte, hipogonadizme, infertiliteye, galaktoreye, osteopeni veya osteoporozaya yol açabilir. Diğer semptomları oligo-amenore, vajinal kuruluk ve depresyondur (Chanson & Maiter, 2019). Çoğu prolaktinoma sporadik olarak görülür, ama nadiren (%5) kalıtsal olarak ortaya çıkar. Prolaktinomalar, tip 1 multipl endokrin neoplazide (MEN1) en sık görülen hipofiz tümürüdür ve AIP (aril hidrokarbon reseptör etkileşimli protein) mutasyonları nedeniyle ailevi izole hipofiz adenomunda (FIPA) ikinci en sık görülen tümördür (Reeves et al., 2018). Prolaktinomalar çoğunlukla benign olmasına rağmen, nadiren de olsa malign olup metastaz yapabilirler (Walker et al., 1993).

Serum prolaktin düzeyi adenomunun boyutuna göre değişkenlik göstermektedir. Mikroprolaktinomalar için PRL genellikle 100 ila 200 µg/L'dir, ancak uç değerler mevcuttur. Brezilya'da 444 mikroprolaktinoma hastasının dahil edildiği hiperprolaktinemi çok merkezli çalışmasında, serum PRL değerleri 32 ila 525 µg/L arasında değişkenlik göstermekte, ortalama PRL değeri 165 µg/L'dir (Vilar et al., 2008). Mikroprolaktinomlu hastalarda PRL düzeyleri 150 ila 500 ng/mL arasında değişirken, makroprolaktinomlarda 250 ila 1000 ng/mL'nin üzerindedir. Dev prolaktinomlu hastalarda PRL düzeyleri 10.000 ng/mL'yi aşabilir (Shimon et al., 2016;Espinosa et al., 2016).

## 2.3.Farmakolojik Nedenler

Birçok ilaç hiperprolaktinemiye sebep olabilir. Psikotropik ilaçlar dopamin etkilerini antagonize ederek hiperprolaktinemiye neden olur. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve bazı trisiklik antidepresanlar (TCA) gibi antidepresanlar da hiperprolaktinemiye neden olabilir. Diğer ilaçlar arasında benzodiazepinler, prokinetikler, antiemetikler, östrojenler, antihipertansifler, H2 antagonistleri, antikönlülzanlar ve opiatlar bulunur. Çoğu durumda, ilaç kaynaklı hiperprolaktinemi hafiftir. PRL seviyelerini 200 ng/mL'ye kadar çıkardığı

bildirilen risperidon ve amisülpirid dışında 100 ng/mL'yi geçmez (Melgar et al., 2016).

Antipsikotik ilaçlar, ilaca bağlı hiperprolaktineminin en sık sebebidir. Bu ilaçlar seçici olmayan dopamin reseptör antagonistleri olarak görev yapar ve dört dopamin yolunun tümüne etki eder. Negatif ve pozitif psikotik semptomlar üzerindeki terapötik etkiler, mezolimbik bölgede dopamin D2 ve D4 reseptörlerinin bağlanması yoluyla ortaya çıkarken, yan etkiler, striatal alanda (ekstrapiramidal etkiler) ve hipotalamik infundibular sistemde (hiperprolaktinemi) D2 blokajı aracılığıyla ortaya çıkar.

Antipsikotik ilaçların sınıflandırılması prolaktin yükseltme yeteneklerine göre yapılabilir: klasik antipsikotikler geleneksel olarak "prolaktin yükseltici" iken, en yeni sınıf genellikle "prolaktin koruyucu"dur. Nöroleptik tedavi gören 422 psikotik hastayı kapsayan bir çalışma, antipsikotik tedavinin hiperprolaktinemi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, klasik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda hiperprolaktineminin yaygınlığının yeni sınıf ile tedavi edilen gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Plazma prolaktin düzeylerinin doza bağlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir(Montgomery et al., 2004;Smith et al., 2002).Ancak klasik antipsikotiklerin düşük günlük dozları bile önemli yükselmelere neden olabilir (Wieck & Haddad, 2002).

SSRI'lara bağlı hiperprolaktinemi nadir olarak görülmektedir. SSRI grubu ilaçlar prolaktin seviyesini az miktarda arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada günde 20 mg paroksetin kullanımının serum prolaktin düzeyini arttırmadığı,1 hafta kullanımdan sonra serum prolaktin düzeyinin az miktarda arttığı,3 hafta sonra normale döndüğü ya da çok az miktarda yüksekliğin devam ettiği gösterilmiştir (Cowen & Sargent, 1997). Yapılan başka bir çalışmada uzun süreli floksetin kullanan hastaların, prolaktin serum plazma seviyelerinin ortalamasının, aynı hastalığa sahip tedavi almayan hastalardan farklı olmadığı görülmüştür. SSRI grubu ilaçlar hiperprolaktinemi açısından klinik önem taşınmamaktadır (Meltzer et al., 1997).

Hiperprolaktinemiye sebep olan birçok ilaç bulunmaktadır. Metoklopramid ve domperidol gastrik motilite için kullanılan ilaçlardır. Antipsikotiklere benzer etki ile dopamin D2 reseptör antagonisti olarak etki göstererek serum plazma prolaktin seviyesini arttırmaktadır. Antihipertansif ilaç olarak kullanılan metildopa, son zamanlarda kullanımı azalmakla birlikte, dopamin sentezini inhibe ederek gastrik motilite ilaçları gibi etki gösterir ve serum prolaktin düzeyini artırır. Kalsiyum kanal blokörlerinden yalnızca verapamil serum prolaktin düzeyini arttırmaktadır. Verapamilin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

## 2.4. Diğer Nedenler

Prolaktin reseptör genindeki (PRLR) germline fonksiyon kaybı mutasyonu, prolaktin insensivitesine neden olarak ailesel hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Ailesel hiperprolaktinemisi olan hastaların bir kısmında serum prolaktin düzeyi yüksek olup klinik tablo oluştururken, bir kısmında serum prolaktin düzeyi normal aralıkta olup, klinik tablo oluşturmamaktadır.

Açıklanabilen herhangi bir neden olmaksızın serum prolaktin düzeyinin 20-100ng/ml olmasına idiyopatik hiperprolaktinemi denir. Bu hastaların çoğunda mikroadenom olmasına rağmen görüntülemelerde tespit edilememektedir. Hastaların serum prolaktin düzeyleri yıllar içinde çok az değişmektedir. Yapılan bir çalışmada, 59 hasta ortalama 6,5 yıl boyunca pitüiter adenom tespit edebilmek için takip edilmiş, sadece 1 hastada tespit edilmiş ve hastaların %20 sinde son ölçümde serum prolaktin düzeyinin normale döndüğü görülmüştür (Sluijmer & Lappohn, 1992).

Östrojen prolaktin sekresyonunu arttırmaktadır. Östrojen reseptörüne bağlandıktan sonra açığa çıkan östrojen cevap elementi hipofizdeki laktotrof hücrelerde bulunan prolaktin genine bağlanarak prolaktin sekresyonunu sağlar. Gebelikteki gibi yüksek östrojen serum prolaktin düzeyini arttırmaktadır. Oral kontraseptiflerde bulunan östrojen miktarı ise hiperprolaktinemiye neden olmayacak kadar düşüktür.

Hipotiroidisi olan hastaların çoğunda serum prolaktin düzeyi normal değerlerdedir. Bazı vakalarda hipotirodiye yanıt olarak artan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) prolaktin salgılanmasında artışa neden olmaktadır. Hipotiroidi hormon replasman tedavisi ile düzeltildiğinde prolaktin düzeyleri normale dönecektir.

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) ve makroprolaktinemide prolaktin atılımı azaldığı için hiperprolaktinemiye neden olur. Kronik diyalize giren kadınların %50-70'inde hiperprolaktinemi bildirilmiştir. Hemodiyalize ihtiyaç duymayan KBY hastalarında ise hiperprolaktinemi daha az görülür. Aslında, farmakolojik nedenler hariç tutulduğunda, hafif ila orta dereceli KBY'de bildirilen hiperprolaktinemi sıklığı %18'dir. Serum kreatinin ve PRL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir (Hou et al., 1985).

Makroprolaktinemi prolaktinin IgG antikoruna bağlanması ile oluşur. Büyük prolaktin polimeri prolaktin reseptörü ile etkileşime giremez. Prolaktin fazlalığının biyolojik olarak etkisi görülmez. Makroprolaktineminin doğrudan olmasa da dolaylı olarak önem taşımaktadır. Yanlış tanı koyularak prolaktin fazla salınmasını engellemek için tedavi verilir. Makroprolaktinemiden şüpheleniliyorsa laboratuvara haber verilmeli ve

numune değerlendirilmeden önce polietilen glikol ile çökeltilme işlemi yapılmalıdır. Makroprolaktinemi prolaktin fazlalığının çoğunu oluşturuyorsa spesifik bir tedaviye gerek yoktur. Göğüs duvarı yaralanmalarında emme ile aynı nörolojik mekanizma ile prolaktin artışı olmaktadır.

### 3.HİPERPROLAKTİNEMİ SEMPTOM VE BULGULARI

Hiperprolaktinemi sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda tipik semptomları nedeniyle tespiti kolaydır. Hiperprolaktinemi semptomları premenopozal ve postmenopozal kadınlarda farklılık göstermektedir. 804 hastanın dahil edildiği bir meta analizde, adet düzensizliği (%74,3) hiperprolaktineminin en sık görülen semptomu olarak bulunmuştur (Khan et al., 2025).

#### 3.1. Premenapozal Kadınlar

Premenapozal kadınlarda hiperprolaktinemi hipogonadizme neden olduğu için infertilite, oligomenore, amenoreye ve daha az sıklıkla galaktoreye sebep olur. Hiperprolaktinemisi olan 30-44 yaş arası 104 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada %48 infertilite, %39 baş ağrısı, %29 oligomenore tespit edilmiştir. Galaktore %24 oranında görülerek en az saptanan semptom olmuştur (Bayrak et al., 2005).

Gebelik dışlandığında, amenorenin %10-20 si hiperprolaktinemi kaynaklıdır. Hiperprolaktinemisi olan hastalarda amenore görülme mekanizması, gonadotropin relasing hormon (GnRH) salınımının inhibisyonu yoluyla, FSH ve LH salgılanmasının inhibisyonu ile olur. Premenapozal kadınlarda hiperprolaktinemi ilişkili hipogonadizm semptomları hiperprolaktineminin miktarı ile ilişkilidir. Serum prolaktin düzeyi 100 ng/ml nin üzerine çıktığında hipogonadizm ile ilişkisi belirgindir. Normalden az östrojen salgılanması sonucunda amenore, sıcak basması ve vajinal kuruluk görülür. Serum prolaktin düzeyi 50-100ng/ml arasında olması (orta prolaktinemi) oligore ve amenoreye sebep olur. Serum prolaktin düzeyi 20-50ng/ml arasında olması (hafif prolaktinemi) yetersiz progesteron salgılanmasına, menstrüel döngüde luteal fazın kısalmasına neden olur (Corenblum et al., 1976). Ayrıca hafif prolaktinemide menstrüel siklusta bozulma olmadan da infertilite görülebilir.

Son çalışmalarla prolaktinin birçok metabolik süreçte yer alan bir hormon olduğu görülmüştür. Yüksek prolaktin serum konsantrasyonunun uzun vadeli sonuçları kardiyovasküler sistem hastalığı riskinin daha yüksek olması, lipid profilindeki bozukluklar ve immünolojik sistemle ilişkilidir. Hiperprolaktinemi kemik yoğunluğunun (BMD) azalmasına neden olur. Yüksek serum prolaktin seviyeleri osteopeni veya/veya osteoporoz

riskinin artmasına yol açar. BMD'nin azalması hiperprolaktinemi tarafından indüklenen hipoöstrojenizmden ve ayrıca prolaktinin kemik üzerindeki doğrudan olumsuz etkisinden kaynaklanır. Prolaktinoma ile ilişkili hiperprolaktinemi önemli ölçüde (fonksiyonel hiperprolaktinemiye daha fazla) osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıkları riskini artırır (Kostrzak & Męczekalski, 2015).

Premenopozal kadınlarda hiperprolaktinemi galaktoreye sebep olabilir. Fakat çoğu premenopozal hiperprolaktinemisi olan kadında galaktore görülmez. Galaktore olan çoğu kadının da prolaktin seviyesi normal olarak görülür.

### 3.2.Postmenopozal Kadınlar

Postmenopozal kadınlarda hipogonadizm ve hipoöstrojenizm zaten mevcut olduğundan hiperprolaktinemi bu durumu değiştirmez. Galaktore nadir olarak görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda hiperprolaktinemi laktotrof adenomun çok büyümesi sonucu baş ağrısı, görmede bozulma, konvulzyon, rinore gibi normal dışı durumlarda ya da başka bir nedene bağlı manyetik rezonans görüntülemesi yapılırken insidental olarak tespit edilebilir.

## 4.TANI

Oligomenore, amenore, galaktore, infertilite ve hipogonadizm semptomları hiperprolaktineminin potansiyel semptomlarıdır. Bu semptomları olan hastaların serum prolaktin düzeyleri ölçülmelidir.

Mevcut kılavuzlar serum PRL'nin günün herhangi bir saatinde alınabileceğini belirtmektedir (Melmed et al., 2011). Egzersiz ve meme ucu stimülasyonu testten en az 30 dakika önce önlenmelidir. Genellikle, kadınlarda normal PRL seviyeleri  $<25 \mu\text{g/L}$ 'dir (Casanueva et al., 2006), ancak sonuçları teste özgü referans aralıklarına göre yorumlamak önemlidir ve ayrıca menopoz öncesi/sonrası durumu dikkate almak önemlidir. Normalin üst sınırının üzerindeki tek bir PRL değeri, kan örneklemesinin aşırı venipunktur stresi olmadan yapılması koşuluyla hiperprolaktineminin doğrulanması için yeterli olabilir (Melmed et al., 2011). Ancak, özellikle hafif yükselmiş PRL vakalarında şüphe varsa, örnekleme 15 ila 20 dakikalık aralıklarla tekrarlanabilir.

TRH, L-dopa, nomifensin ve domperidon kullanılarak yapılan prolaktin salgılanmasının dinamik testleri, hiperprolaktinemi tanısı için tek bir serum prolaktin örneğini ölçmekten daha üstün değildir (Mancini et al., 2008). Dinamik testler şu anda hiperprolaktinemi tanısını koymak için kullanılmamaktadır.



500 ng/ml'den yüksek bir prolaktin seviyesi bir makroprolaktinoma için tanısaldır (Vilar et al., 2008). 250 g/litreden yüksek bir prolaktin seviyesi genellikle bir prolaktinoma varlığını gösterse de risperidon ve metoklopramid gibi ilaçların kullanımı, adenom tespit edilemeyen hastalarda 200 g/litrenin üzerinde prolaktin yükselmesine neden olabilir (Kearns et al., 2000).

Asemptomatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda makroprolaktin açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir. Daha büyük prolaktin formları (makroprolaktin) daha az biyoaktif ve hiperprolaktineminin tipik semptomları olmadığında makroprolaktinemiden şüphelenilmelidir (Glezer et al., 2006). Makroprolaktin tanısını koyabilmek için polietilen glikol ile çöktülmesi gerekmektedir. Hiperprolaktinemisi olan hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %40'ında makroprolaktinemi tespit edilmiştir (Donadio et al., 2007). Makroprolaktinemi hiperprolaktineminin yaygın nedenlerinden biri olduğundan, makroprolaktin için rutin tarama, gereksiz tanı testlerini ve tedaviyi ortadan kaldıracaktır (Gibney et al., 2005).

Prolaktinomalar için, serum prolaktin seviyeleri genellikle tümör boyutuna paraleldir ve serum prolaktin değerinin 250 g/litreden yüksek olması prolaktinomayı düşündürmelidir. Makroprolaktinomalar (çapı 10 mm) tipik olarak 250 g/litreden yüksek prolaktin seviyeleriyle ilişkilidir. Serum prolaktin seviyeleri ile tümör boyutu arasındaki bu ilişki her zaman tutarlı değildir (Mancini et al., 2008). Bu tutarsızlığın olası bir nedeni, iki bölgeli immünoradyometrik testte yüksek serum prolaktin konsantrasyonlarının antikoru doyurmasıyla gözlemlenebilen bir test artefaktı olan kanca etkisidir (Hook efekt). Bu nedenle, artefakt olarak düşük sonuçlar elde edilir. Prolaktin değerleri beklendiği kadar yüksek olmadığında, olası bir kanca etkisinin üstesinden gelmek için testin 1:100 serum örneği seyreltmesinden sonra tekrarlanması önerilmektedir. Alternatif olarak, prolaktin ilk antikora bağlandıktan sonra, ikinci antikor eklenmeden önce fazla bağlanmamış prolaktini ortadan kaldırmak için bir yıkama yapılabilir. Bu adım olası bir kanca etkisini ortadan kaldıracak ve makroprolaktinoma ile disfonksiyonel makroadenom arasında ayırım yapılacaktır (Gibney et al., 2005; Barkan & Chandler, 1998).

Hastada hiperprolaktinoma tespit edildikten sonra detaylı bir anamnez almamız gerekmektedir. Gebelik, ilaç kullanımı (antipsikotik ilaçlar, antidepressan ilaçlar, verapamil, estrogen gibi), hipotiroidi semptomları, böbrek hastalığı ve kitleye bağlı oluşabilecek görme bozuklukları baş ağrısı gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Hipotiroidisi olan hastalarda tedavi verilip tiroid fonksiyon testleri normale döndüğünde tekrar serum prolaktin seviyelerine bakılmalıdır. Eğer ilaca bağlı yükseklik düşünüyorsak kullandığı ilacı mümkünse 48-72 saat kestikten sonra tekrar ölçüm yapılmalıdır.

Fiziksel muayenede görme alanı muayenesi, göğüs duvarı yaralanması açısından değerlendirilmelidir.

Laboratuvar ve görüntüleme testleri; hipotiroidi, böbrek yetmezliği ve hipopituitarizme yönelik testler yapılmalıdır.

Hiperprolaktinemi varlığında serum prolaktin düzeyinden bağımsız olarak tanı koyulamayan her hastaya hipotalamo-hipofizer kontrastlı ya da kontrastsız Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) yapılmalıdır. Gadolinyumlu hipofiz MRI (manyetik rezonans görüntüleme) altın standart yaklaşımdır (Casanueva et al., 2006). MRI görüntülemesinde hipotalamo-hipofizer alan normalse ve hiperprolaktinoma için başka bir sebep bulunamıyorsa tanı idiyopatik hiperprolaktinemidir. Bu sendromun dışında görüntülemede görünemeyecek kadar küçük bir mikroadenom da olabilir.

## 5.TEDAVİ

Hiperprolaktinemi tedavisi, hiperprolaktineminin nedeni belirlendikten sonra, tedavinin gerekliliğine göre planlanmalıdır. Tedavi seçenekleri izlem, medikal tedavi, cerrahi ve radyoterapidir.

Laktotrof adenoma (prolaktinoma)lar asemptomatikse tedaviye gerek yoktur. Prolaktinomalarda tedavi endikasyonu tümör boyutunun etkilerine (hipopituitarizm, görme alanı bozuklukları, baş ağrısı) ve hiperprolaktinemi semptomlarına (amenore, oligomenore, infertilite, osteopeni, osteoporoz) bağlı planlanır. Semptomatik prolaktin salgılayan mikroadenomlar veya makroadenomlara sahip hastalarda prolaktin seviyelerini düşürmek, tümör boyutunu küçültmek ve gonadal işlevi geri kazandırmak için dopamin agonist tedavisi önerilmektedir. Prolaktin serum düzeylerini düşürmede ve hipofiz tümörlerinin küçülmesindeki başarısı nedeniyle kabergolin, dopamin agonistlerine arasında ilk tercih olarak önerilmektedir.

### 5.1.Medikal Tedavi

Hiperprolaktinemisi olan çoğu hastaya (makro-mikroprolaktinoması olanlar dahil) dopamin agonist tedavisi önerilmektedir. Bu ilaçlar hem serum prolaktin konsantrasyonunu azaltırlar hem de çoğu prolaktinomanın boyutunu küçültürler (Vance et al., 1984; Wang et al., 2006) .

Hiperprolaktinemisi olan çoğu hastaya başlangıç tedavisi olarak kabergolin verilmektedir. Bromokriptin daha az etkinliğe sahip olması ve yan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Pergolid kalp kapak hastalıklarına neden olduğu için tercih edilmemektedir.

**Bromokriptin:** Bromokriptin 25 yıl önce prolaktinoma için ilk tercih edilen ilaç olarak klinik pratiğe girdi(Vance et al., 1984; Molitch et al.,

1985). Bromokriptin-mesilat, D2 reseptör agonisti ve D1 antagonisti özelliklerine sahip yarı sentetik bir ergot türevidir. Nispeten kısa bir yarı ömre sahiptir, bu nedenle genellikle günde iki veya üç kez alınır, ancak bazı hastalarda günde bir kez alınması etkili olabilir. Genellikle, terapötik dozlar 2,5–15 mg/gün aralığındadır ve çoğu hasta 7,5 mg veya daha azıyla başarılı bir şekilde tedavi edilir. Ancak, direnç gösteren hastalar için 20–30 mg/gün kadar yüksek dozlar gerekebilir. Mikroprolaktinomalar için, bromokriptin hastaların %80 ila %90'ında serum PRL seviyelerini normalleştirmede, gonadal işlevi geri kazandırmada ve tümör kitlesini küçültmede başarılıdır. Makroprolaktinomalar için, serum PRL seviyelerinin normalleşmesi ve tümör kitlesinin küçülmesi, düşük dozlarda verildiğinde bile bromokriptin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %70'inde meydana gelir; hastaların çoğunda görme alanı kusurları iyileşir (Colao et al., 2002). Çoğu hastada, baş ağrısı ve görme alanı kusurları, bromokriptin ilk uygulamasından sonra önemli ölçüde iyileşir, serum PRL seviyelerinin normal değerlere gelmesinden önce bile gonadal ve cinsel işlevde iyileşme olur. Prolaktinomalar genellikle bromokriptine duyarlı olsada bu ilaç genellikle bu hipofiz adenomlarını “iyileştirmez” ve tedavinin kesilmesi sıklıkla tekrarlayan hiperprolaktinemiye neden olur. Bromokriptin ile PRL normalizasyonu ayrıca kemik yoğunluğunda artış sağlar (Klibanski & Greenspan, 1986). Bromokriptin prolaktinomaları tedavi etmek için özellikle de hamile kalmak isteyen genç kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Kabergolin:** Kabergolin, prolaktinomaların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir D2 seçici agonistidir. Kabergolin, D2R için yüksek afiniteye sahip sentetik bir ergot türevidir ve haftada 2-3 kez oral yoldan, 0,5 mg ile 4 mg arasında değişen toplam dozlarda uygulanır. Tedavi genellikle haftada üç kez 0,25-0,5 mg ile başlatılır ve doz, PRL normalizasyonuna kadar her 2-3 ayda bir artırılır (Melmed et al., 2011). Kabergolin ile tedavi edilen mikroprolaktinomalı hastaların %90'ından fazlasında PRL değerleri normalleşirken, makroprolaktinomalarda yanıt oranı yaklaşık %70'tir. PRL seviyeleri, tedavinin başlamasından iki hafta sonra düşmeye başlar. PRL seviyesi 6 ng/mL'nin altında olduğu ve MRI'da tümör olmadığı sürece, iki yıllık başarılı tedaviden sonra ilaç kesilebilir. Hastaların yaklaşık %70'inde hiperprolaktinemi tekrarlasa da bu tekrarlar sıklıkla hafif ve sadece biyokimyasal olup, klinik açıdan fazla bir etkisi olmadığından, Dopamin antagonistinin (DA) yeniden başlatılması her zaman gerekli değildir (Souteiro & Karavitaki, 2020; Espinosa-Cárdenas et al., 2020; Sosa-Eroza & Espinosa-Cárdenas, 2023). Kabergolin güvenlidir ve iyi tolere edilir. Başlıca yan etkileri mide bulantısı, kusma, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. DA ile tedavi edilen prolaktinoma hastalarında dürtü kontrol bozukluğu (DKB) gelişimi konusunda bazı endişeler ortaya çıkmıştır. DKB daha önce DA ile tedavi edilen Parkinson hastalığı olan hastalarda bildirilmiştir ve

bu hastalarda nefes nefese kalma, kompulsif kumar oynama ve alışveriş gibi takıntılı davranışlar ile hiperseksüalite gibi şikayetler bildirilmiştir. Bu DKB semptomlarından en az biri DA ile tedavi edilen prolaktinoma hastalarının %25-50'sinde bildirilmiştir (Almalki et al., 2024).

459 hiperprolaktinematik kadında yürütülen çok merkezli, randomize, 24 haftalık bir çalışmada, kabergolin kullananların %83'ünde PRL seviyeleri normale dönerken, bromokriptin kullananlarda bu oran %59 olmuştur. Yumurtlama döngüleri ve gebelikler kabergolin kullananların %72'sinde, brokriptin kullananların %52'sinde kaydedilmiştir ve kabergolin kullananlarda yan etkiler daha az sıklıkta, daha az şiddetli ve daha kısa süreli olmuştur(Webster et al., 1995). 455 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, kabergolin tedavisi alan 425 hastanın %86'sında PRL seviyelerini normalleştirdiği (idiyopatik hiperprolaktinemi veya mikroprolaktinoma olan 244 hastanın %92'si ve makroprolaktinoma olan 181 hastanın %77'si); %13'ünde yan etkiler görüldüğü ancak yalnızca %4'ü yan etkiler nedeniyle kabergolin tedavisini bıraktığı görülmüştür(Verhelst et al., 1999). Yapılan başka bir çalışmada Kabergolinle 12-24 aylık tedavi alan vakaların %80'inden fazlasında başlangıç tümör boyutunda %20'den fazla küçülme olduğu ve vakaların %26-36'sında tümör kitlesinin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Kabergolinin bromokriptine göre üstünlüğü Di Sarno ve ark. tarafından yapılan karşılaştırmalı retrospektif bir çalışmayla desteklenmiştir(Sarno et al., 2001). Bu verilere dayanarak, kabergolin tedavisinin makroprolaktinomalarda ilk seçenek olduğu görülmektedir. Kabergolin diğer dopamin agonistlerinden daha az yan etkiye sahiptir. Şu anda, kabergolin prolaktinomaların tedavisinde kesinlikle en etkili bileşiktir ve uzun vadeli tedavi rejimlerine hasta uyumu çok iyidir.

**Pergolid:** Pergolid, uzun etkili D2 ve D1 agonist özelliklerine sahip sentetik bir ergolin türevidir. Bu dopamin agonisti, bromokriptinden yaklaşık 100 kat daha güçlüdür ve tek bir dozdan sonra 24 saate kadar PRL salgılanmasını baskılar, günde bir kez alınması hiperprolaktinemisinin etkili bir şekilde kontrol edilmesini sağlar(Lemberger et al., 1980;L'Hermite & Debusschere, 1982). Açık etiketli, randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, Lamberts ve Quik, bromokriptin ve pergolidin serum PRL seviyelerini düşürmede ve tümör küçülmesini sağlamada eşit derecede etkili olduğunu bildirdi; her iki ilaçla birlikte bulantı, baş dönmesi, kusma, baş ağrısı ve kan basıncında düşüş gibi yan etkilerin yüksek oranda görüldüğü bildirildi(Lamberts & Quik, 1991).

**Quinqolid:** Kinagolid, spesifik D2 reseptör aktivitesine sahip bir nergot oral dopamin agonistidir. Birkaç çalışma, hiperprolaktinemisi olan kadınlarda günde bir kez uygulanan kinagolid tedavisinin PRL seviyelerini ve tümör boyutunu azalttığını ve gonadal disfonksiyonu hafiflettiğini, böy-

lece doğurganlığı geri kazandırdığını göstermiştir(Vance et al., 1990;Di Sarno et al., 2000).

DA direnci, haftada 3 mg'ı aşan kabergolin dozlarına rağmen tümör boyutunda %50'den fazla bir azalma olmaması ve PRL seviyesinin normale dönmemesi olarak tanımlanır, ancak bazı yazarlar 4 mg'ı kesme noktası olarak kabul eder. Bu tür bir dirençten sorumlu mekanizma, D2R'nin azalmış ekspresyonudur(Vroonen et al., 2012). Agresif prolaktinoma ve nadir görülen PRL salgılayan karsinom vakalarında, alkilleyici bir ajan olan temozolomid bir miktar başarıyla kullanılmıştır(Souteiro & Karaviti, 2020).

## 5.2.Cerrahi Tedavi

İşlevsel olmayan hipofiz adenomları veya hiperprolaktinemi ile ilişkili diğer adenomları olan hastalarda ve tıbbi tedavinin başarısız olduğu veya zayıf tolere edildiği hastalarda endikedir. Optimum tıbbi tedaviye direnç veya tolerans durumlarında da cerrahi endikedir. Optik kiazmaya baskı yapan tümörler için cerrahi dekompresyon gerekebilir. 2021'de yapılan tek merkezli bir çalışmada, mikroprolaktinoma için transsfenoidal cerrahi (TSC)'nin ana endikasyonu hasta tercihiydi (%42), bunu dopamin agonistlerine karşı intolerans (%27), dopamin agonistlerine karşı direnç (%20) ve kombine intolerans ve direnç (%12) takip ediyordu(Giese et al., 2021).

Deneyimli bir beyin cerrahı tarafından gerçekleştirilen transsfenoidal cerrahi (TSC), mikroprolaktinomlu hastaların %93'üne ve seçilmiş makroprolaktinomlu hastaların %75'inde başlangıçta normoprolaktinemi sağlayabilir. 2005 ve 2021 yılları arasındaki literatür taramasında, normoprolaktinemi oranları mikroprolaktinomlarda %82 ve makroadenomlarda %44'tür. Ancak, bu remisyonlar kısa ömürlü olabilir ve prolaktin serum seviyelerinin cerrahi olarak normalleştirilmesinden sonra hastaların %20'lik bir kısmında hiperprolaktinemi tekrarlar. Bu oran mikroprolaktinomlu hastalarda %10'dan, makroprolaktinomlu hastalarda %25'e kadar değişmektedir(Petersenn et al., 2023). Prolaktinomaların transsfenoidal rezeksiyonu ile en iyi sonuçlar, en fazla deneyime sahip merkezlerle sınırlıdır. Bir çalışmada, prolaktinomalarda görülen cerrahi kür oranı, kısa vadede iyi olsa da uzun vadeli takip sırasında azaldığı görülmüştür.

## 5.3.Radyasyon Tedavisi

Radyasyon tedavisi kabergoline dirençli prolaktinomaların, çok büyük makroadenomlu hastalarda kitlenin transsfenoidal cerrahi sonrası küçültülmesinden sonra kalan tümörün yeniden büyümesini önlemek için kullanılmaktadır. Makroadenomlu hastaların tedavisinde ilk tercih olarak

önerilmediği gibi mikroadenomlu hastaların tedavisinde de yeri yoktur. Çünkü laktotrof adenomlarının %90'ı dopamin agonistlerine yanıt verir ve geri kalanların çoğu cerrahi müdahale ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir, radyasyon tedavisinin genel amacı dopamin agonist tedavisine ve cerrahi müdahaleye rağmen kalan büyük adenomun büyümesini kontrol altına almaktır. Tıbbi olarak dirençli tümörlerde cerrahi sonuçlarla radyasyon tedavisini karşılaştıran yeterince kontrollü çalışma yoktur. Cerrahi olarak çıkarılan prolaktin salgılayan tümörlerin %7-50'si tekrarlar (Losa et al., 2002). Tümörün rekürren büyümesini kontrol etmede etkili olabilir (Losa et al., 2002; Serri et al., 1983). Ancak, PRL'nin normalleşmesi hastaların yalnızca üçte birinde görülmektedir ve maksimum etkilerin görülmesi için 20 yıla kadar süre gerekebilir (Melmed et al., 2011; Molitch, 2014; Vilar et al., 2018). Radyasyon tedavisinde hipopituitarizm, nadiren kranial sinir hasarı ve ikinci tümör oluşumu gibi yan etkiler görülmektedir. Rapor edilen serilerde, tek doz veya çoklu fraksiyonlu radyasyon tedavisinin hastaların %89 ila %100'ünde tümör büyümesini kontrol etmede etkili olduğu görülmektedir. Radyasyon tedavisi hiperprolaktinemi üzerinde oldukça değişken etkilere neden olur. Genel olarak hastaların %50'sinde yalnızca radyasyon tedavisiyle prolaktin seviyeleri normale döner, radyasyona yanıt vermeleri daha uzun yıllar alır ve çoğu vaka bir dopamin agonisti eklenerek yönetilir (Tsang et al., 1996; Sheehan et al., 2011; Erridge et al., 2009). Radyoterapinin komplikasyonları arasında geçici mide bulantısı, halsizlik, tat ve koku kaybı, tedavi sırasında ve hemen sonrasında radyasyon portallarında saç dökülmesi ve optik sinire olası hasar ve nörolojik işlev bozukluğu sayılabilir (Casanueva et al., 2006).

#### 5.4. Gebelikte Tedavi

Mikroprolaktinoma olan hastalarda gebelik tanısı koyulduğunda, adenom büyümesi açısından önemli bir risk olmadığından DA kesilebilir. Makroprolaktinoma hastalarında gebe kaldıklarında adenomun büyümesi açısından gerçek bir risk vardır ve bu nedenle DA'nın devam ettirilmesi önerilir. Gebelik sırasında makroprolaktinoma büyüme riski, daha önce hipofiz tümörünü için ameliyat olan kadınlarda oldukça azdır (73). Gebelik sırasında hem bromokriptin hem de kabergolin kullanımının, materno-fetal sonuçlar açısından güvenliğine ilişkin yeterli çalışma yapılmıştır (Maiter, 2016) (Prencipe et al., 2024). Pituitary Society'nin son kılavuzlarında gebelik doğrulanır doğrulanmaz mikroprolaktinoma ve intrasellar makroprolaktinoma hastalarında DA'ların kesilmesi önerilmektedir. Ancak, büyümeye devam eden/invaziv makroadenom durumunda DA tedavisine devam etmesi önerilmektedir (Petersenn et al., 2023).

Bromokriptin hamile kadınlarda daha fazla çalışılmış olsa da Kabergolin daha iyi tolere edilebilir olduğu doğurganlığı geri kazandırmada daha etkili olduğu görülmektedir. Bugüne kadar, literatürde kabergolin ile tedavi edilen 950'den fazla kadında gebelik tanımlanmıştır ve kendiliğinden düşük, erken doğum, çoklu gebelik veya neonatal malformasyon sıklığında artış görülmemiştir(Sant' Anna et al., 2020). Yaklaşık 230 çocuğun fetal kabergoline maruz kalmasından sonra 12 yaşına kadar takip edildiği takip çalışmalarında fiziksel veya gelişimsel anormallikler tanımlanmamıştır(Glezer & Bronstein, 2020). Hem Bromokriptin hem de kabergolin plasenta bariyerini geçer. Avrupa'da yapılan bir çalışmada hem Bromokriptin hem de kabergoline maruz kalan kadınlarda, maruz kalmayan kadınlara kıyasla gebelik kaybı ve erken doğumda önemli bir artış tanımlanmıştır(-Hurault-Delarue et al., 2014). CAB'nin ilk trimesterden sonra kullanılmaya devam edilmesi ile erken doğum, konjenital malformasyonlar veya nörogelişimsel değişiklikler arasında bir ilişki bulunamamıştır(Sant' Anna et al., 2020)

Dopaminerjik tedaviyle gebe kalan ve daha önce cerrahi veya radyasyon tedavisi görmemiş olan seçilmiş makroadenomlu hastalarda, özellikle tümör invaziv ise veya optik kiazmaya bitişikse, hamilelik boyunca dopaminerjik tedaviye devam etmek faydalı olabilir. Mikroadenomlu veya intrasellar makroadenomlu hastalarda gebelik sırasında rutin hipofiz MR'nın kullanılması, görme alanı bozulması gibi tümör büyümesine dair klinik bir kanıt olmadığı sürece önerilmemektedir.

## 6.SONUÇ

Hiperprolaktinemi, etiyolojik çeşitlilik etkisinden kaynaklanan, hastaların yaşam kalitesi ve cinsel/üreme fonksiyonu üzerinde tanısal ve terapötik bir zorluk teşkil eden karmaşık bir endokrin bozukluktur. Gereksiz tanısal çalışma ve tedaviden kaçınmak için hiperprolaktinemi etiyolojisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirmesi gereklidir. Hiperprolaktineminin nedenleri arasında prolaktinomalar, ilaçlar, KBY ve hipotiroidizm gibi sistemik hastalıklar bulunur. Bununla birlikte, fizyolojik nedenler de akılda tutulmalıdır. Prolaktinomaların tedavisi öncelikle DA kullanımına dayanmaktadır. Ancak, özellikle refrakter veya dirençli hiperprolaktinemi vakalarında tedavi sonuçlarını optimize etmede zorluklar devam etmektedir. Hiperprolaktinemi bir ilaçtan kaynaklandığında, mümkün olduğunda bunların kesilmesi gereklidir. Bu klinik açıdan önemli hastalık üzerindeki güncel araştırmalar, özellikle hiperprolaktineminin altında yatan etiyolojiyi tespit etmek ve yenilikçi tanı ve tedavi yöntemlerinin araştırılması açısından önemlidir.



## KAYNAKÇA

- Almalki, M. H., Alsuraikh, M. A., Almalki, E., Aziz, F., Almazrouei, R., AlDahmani, K. M., Alshahrani, F., Alaqeel, M., Mahzari, M., & Ekhzaimy, A. (2024). Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated pituitary adenomas: a cross-sectional multicenter study. *Pituitary*, 27(2). <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01383-2>
- Auriemma, R. S., Pirchio, R., Pivonello, C., Garifalos, F., Colao, A., & Pivonello, R. (2023). Approach to the Patient With Prolactinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(9), 2400–2423. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad174>
- Barkan, A. L., & Chandler, W. F. (1998). Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: The pitfall of the “high-dose hook effect”: Case report. *Neurosurgery*, 42(4). <https://doi.org/10.1097/00006123-199804000-00126>
- Bayrak, A., Saadat, P., Mor, E., Chong, L., Paulson, R. J., & Sokol, R. Z. (2005). Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility*, 84(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.102>
- Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., Brue, T., Cappabianca, P., Colao, A., Fahlbusch, R., Fideleff, H., Hadani, M., Kelly, P., Kleinberg, D., Laws, E., Marek, J., Scanlon, M., Sobrinho, L. G., Wass, J. A. H., & Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 65(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
- Chahal, J., & Schlechte, J. (2008). Hyperprolactinemia. *Pituitary*, 11(2), 141–146. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0107-5>
- Chanson, P., & Maiter, D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 33, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Colao, A., di Sarno, A., Pivonello, R., di Somma, C., & Lombardi, G. (2002). Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. In *Expert Opinion on Investigational Drugs* (Vol. 11, Issue 6). <https://doi.org/10.1517/13543784.11.6.787>
- Corenblum, B., Pairedeau, N., & Shewchuk, A. B. (1976). Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstetrics and Gynecology*, 47(4).
- Cowen, P. J., & Sargent, P. A. (1997). Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: Evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *Journal of Psychopharmacology*, 11(4). <https://doi.org/10.1177/026988119701100410>
- Di Sarno, A., Landi, M. L., Marzullo, P., Di Somma, C., Pivonello, R., Cerbone, G., Lombardi, G., & Colao, A. (2000). The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment



- of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 53(1). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01016.x>
- Donadio, F., Barbieri, A., Angioni, R., Mantovani, G., Beck-Peccoz, P., Spada, A., & Lania, A. G. (2007). Patients with macroprolactinaemia: Clinical and radiological features. *European Journal of Clinical Investigation*, 37(7). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01823.x>
- Erridge, S. C., Conkey, D. S., Stockton, D., Strachan, M. W. J., Statham, P. F. X., Whittle, I. R., Grant, R., Kerr, G. R., & Gregor, A. (2009). Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiotherapy and Oncology*, 93(3). <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.011>
- Espinosa, E., Sosa, E., Mendoza, V., Ramírez, C., Melgar, V., & Mercado, M. (2016). Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*, 52(3). <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0791-7>
- Espinosa-Cárdenas, E., Sánchez-García, M., Ramírez-Rentería, C., Mendoza-Zubieta, V., Sosa-Eroza, E., & Mercado, M. (2020). High biochemical recurrence rate after withdrawal of cabergoline in prolactinomas: is it necessary to restart treatment? *Endocrine*, 70(1). <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02388-0>
- Gibney, J., Smith, T. P., & McKenna, T. J. (2005). The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(7). <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2234>
- Giese, S., Nasi-Kordhishti, I., & Honegger, J. (2021). Outcomes of Transsphenoidal Microsurgery for Prolactinomas-A Contemporary Series of 162 Cases. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 129(3). <https://doi.org/10.1055/a-1247-4908>
- Glezer, A., & Bronstein, M. D. (2020). Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. In *Pituitary* (Vol. 23, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5>
- Glezer, A., Soares, C. R. J., Vieira, J. G., Giannella-Neto, D., Ribela, M. T. C. P., Goffin, V., & Bronstein, M. D. (2006). Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3). <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1831>
- Hackney, A. C., Davis, H. C., & Lane, A. R. (2016). Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise. *Frontiers of Hormone Research*, 47. <https://doi.org/10.1159/000445147>
- Hou, S. H., Grossman, S., & Molitch, M. E. (1985). Hyperprolactinemia in Patients With Renal Insufficiency and Chronic Renal Failure Requiring Hemodialysis or Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 6(4). [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(85\)80181-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(85)80181-5)

- Hurault-Delarue, C., Montastruc, J. L., Beau, A. B., Lacroix, I., & Damase-Michel, C. (2014). Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: A pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(2). <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3210-z>
- Karayazi Atıcı, Ö., Govindrajan, N., Lopetegui-González, I., & Shemanko, C. S. (2021). Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. In *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 114). <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.10.005>
- Kearns, A. E., Goff, D. C., Hayden, D. L., & Daniels, G. H. (2000). Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 6(6). <https://doi.org/10.4158/EP.6.6.425>
- Khan, A. A., Sharma, R., Ata, F., Khalil, S. K., Aldien, A. S., Hasnain, M., Sadiq, A., Bilal, A. B. I., & Mirza, W. (2025). Systematic review of the association between thyroid disorders and hyperprolactinemia. In *Thyroid Research* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13044-024-00214-7>
- Klibanski, A., & Greenspan, S. L. (1986). Increase in Bone Mass after Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 315(9). <https://doi.org/10.1056/nejm198608283150903>
- Kostrzak, A., & Męczekalski, B. (2015). Hyperprolactinaemia and bone mineral density. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 39(230).
- Lamberts, S. W. J., & Quik, R. F. P. (1991). A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 72, Issue 3). <https://doi.org/10.1210/jcem-72-3-635>
- Lemberger, L., Crabtree, R., & Callaghan, J. T. (1980). Pergolide, a potent long-acting dopamine-receptor agonist. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 27(5). <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.91>
- Levine, S., & Muneyyirci-Delale, O. (2018). Stress-induced hyperprolactinemia: Pathophysiology and clinical approach. *Obstetrics and Gynecology International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9253083>
- L'Hermite, M., & Debusschere, P. (1982). Potent 48 hours inhibition of prolactin secretion by pergolide in hyperprolactinaemic women. *Acta Endrologica*, 101(4). <https://doi.org/10.1530/acta.0.1010481>
- Losa, M., Mortini, P., Barzagli, R., Gioia, L., & Giovanelli, M. (2002). Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: Early results and long-term outcome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(7). <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8645>

- Maiter, D. (2016). Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Annales d'Endocrinologie*, 77(2). <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.001>
- Mancini, T., Casanueva, F. F., & Giustina, A. (2008). Hyperprolactinemia and Prolactinomas. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (Vol. 37, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.013>
- Melgar, V., Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, M. J., Cuenca, D., Ramírez, C., & Mercado, M. (2016). Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. In *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social* (Vol. 54, Issue 1).
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. A. H. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 96, Issue 2). <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Meltzer, H., Bastani, B., Jayathilake, K., & Maes, M. (1997). Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 17(1). [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00280-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00280-1)
- Molitch, M. E. (2014). Management of medically refractory prolactinoma. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 117, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1270-8>
- Molitch, M. E., Elton, R. L., Blackwell, R. E., Caldwell, B., Chang, R. J., Jaffe, R., Joplin, G., Robbins, R. J., Tyson, J., Thorner, M. O., Blackwell, R. E., Vitek, J. J., Duvall, E. R., Kline, L. B., Chang, R. J., Goodman, L., Carlson, H. E., Jaffe, R., Schriock, E. D., ... Hoffman, J. C. (1985). Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60(4). <https://doi.org/10.1210/jcem-60-4-698>
- Montgomery, J., Winterbottom, E., Jessani, M., Kohegyi, E., Fulmer, J., Seamonds, B., & Josiassen, R. C. (2004). Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: Association with typical and atypical antipsychotic treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(11). <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1108>
- Petersenn, S., Fleseriu, M., Casanueva, F. F., Giustina, A., Biermasz, N., Biller, B. M. K., Bronstein, M., Chanson, P., Fukuoka, H., Gadelha, M., Greenman, Y., Gurnell, M., Ho, K. K. Y., Honegger, J., Ioachimescu, A. G., Kaiser, U. B., Karavitaki, N., Katznelson, L., Lodish, M., ... Melmed, S. (2023). Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(12). <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00886-5>
- Prencipe, N., Bona, C., Cuboni, D., Berton, A. M., Bioletto, F., Varaldo, E., Aversa, L. S., Sibilla, M., Gasco, V., Ghigo, E., & Grottoli, S. (2024). Prola-

- ctin-secreting tumors, dopamine agonists and pregnancy: a longitudinal experience of a tertiary neuroendocrine center. *Pituitary*, 27(3). <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01384-1>
- Reeves, S., Sugita, E., Baldeweg, S. E., & Howard, R. (2018). Management of antipsychotic related hyperprolactinemia in older people: Can we extrapolate from existing guidance? In *International Journal of Geriatric Psychiatry* (Vol. 33, Issue 12). <https://doi.org/10.1002/gps.4989>
- Saleem, M., Martin, H., & Coates, P. (2018). Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. In *Clinical Biochemist Reviews* (Vol. 39, Issue 1).
- Sant' Anna, B. G., Musolino, N. R. C., Gadelha, M. R., Marques, C., Castro, M., Elias, P. C. L., Vilar, L., Lyra, R., Martins, M. R. A., Quidute, A. R. P., Abucham, J., Nazato, D., Garmes, H. M., Fontana, M. L. C., Boguszewski, C. L., Bueno, C. B., Czepielewski, M. A., Portes, E. S., Nunes-Nogueira, V. S., ... Glezer, A. (2020). A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*, 23(2). <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z>
- Sarno, A. Di, Landi, M. L., Cappabianca, P., Salle, F. Di, Rossi, F. W., Pivonello, R., Somma, C. Di, Faggiano, A., Lombardi, G., & Colao, A. (2001). Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(11). <https://doi.org/10.1210/jc.86.11.5256>
- Serri, O., Chik, C. L., Ur, E., & Ezzat, S. (2003). Diagnosis and management of hyperprolactinemia. In *CMAJ. Canadian Medical Association Journal* (Vol. 169, Issue 6). <https://doi.org/10.1097/01.pgo.0000873448.25270.f8>
- Serri, O., Rasio, E., Beauregard, H., Hardy, J., & Somma, M. (1983). Recurrence of Hyperprolactinemia after Selective Transsphenoidal Adenectomy in Women with Prolactinoma. *New England Journal of Medicine*, 309(5). <https://doi.org/10.1056/nejm198308043090505>
- Sheehan, J. P., Pouratian, N., Steiner, L., Laws, E. R., & Vance, M. L. (2011). Gamma knife surgery for pituitary adenomas: Factors related to radiological and endocrine outcomes: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 114(2). <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091635>
- Shimon, I., Sosa, E., Mendoza, V., Greenman, Y., Tirosh, A., Espinosa, E., Popovic, V., Glezer, A., Bronstein, M. D., & Mercado, M. (2016). Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 19(4). <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0723-4>
- Sluijmer, A. V., & Lappohn, R. E. (1992). Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility*, 58(1). [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55139-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55139-5)

- Smith, S., Wheeler, M. J., Murray, R., & O'Keane, V. (2002). The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(2). <https://doi.org/10.1097/00004714-200204000-00002>
- Sosa-Eroza, E., & Espinosa-Cárdenas, E. (2023). Long-term Discontinuation of Dopamine Agonist Treatment in Patients with Prolactinomas Revisited. In *Archives of Medical Research* (Vol. 54, Issue 8). <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102893>
- Soto-Pedre, E., Newey, P. J., Bevan, J. S., Greig, N., & Leese, G. P. (2017). The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PRO-LEARS). *Clinical Endocrinology*, 86(1). <https://doi.org/10.1111/cen.13156>
- Souteiro, P., & Karavitaki, N. (2020). Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? In *Pituitary* (Vol. 23, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00987-3>
- Taşdelen, M., & Durmaz Ceylan, Ş. (2019). An interesting hormon and interesting disease: hyperprolactinemia and prolactinoma. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(4). <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.466911>
- Tsang, R. W., Brierley, J. D., Panzarella, T., Gospodarowicz, M. K., Sutcliffe, S. B., & Simpson, W. J. (1996). Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiotherapy and Oncology*, 41(1). [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(96\)91807-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(96)91807-1)
- Vance, M. L., Evans, W. S., & Thorner, M. O. (1984). Drugs five years later. Bromocriptine. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 100, Issue 1).
- Vance, M. L., Lipper, M., Klibanski, A., Biller, B. M. K., Samaan, N. A., & Molitch, M. E. (1990). Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Annals of Internal Medicine*, 112(9). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-9-668>
- Verhelst, J., Abs, R., Maiter, D., Van Den Bruel, A., Vandeweghe, M., Velkeniers, B., Mockel, J., Lamberigts, G., Petrossians, P., Coremans, P., Mahler, C., Stevenaert, A., Verlooy, J., Raftopoulos, C., & Beckers, A. (1999). Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(7). <https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810>
- Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J. L., Araujo, L. A., Azevedo, M. F., Boguszewski, C. L., Casulari, L. A., Neto, M. B. C. C., Czepielewski, M. A., Duarte, F. H. G., Faria, M. D. S., Gadelha, M. R., Garmes, H. M., Glezer, A., Gurgel, M. H., Jallad, R. S., Martins, M., Miranda, P. A. C., Montenegro, R. M., ... Bronstein, M. D. (2018). Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the neuroendocrinology department of the Brazilian society of endocrinology and me-

tabolism. In *Archives of Endocrinology and Metabolism* (Vol. 62, Issue 2). <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032>

- Vilar, L., Freitas, M. C., Naves, L. A., Casulari, L. A., Azevedo, M., Montenegro, R., Barros, A. I., Faria, M., Nascimento, G. C., Limas, J. G., Nóbrega, L. H., Cruz, T. P., Mota, A., Ramos, A., Violante, A., Lamounier Filho, A., Gadelha, M. R., Czepielewski, M. A., Glezer, A., & Bronstein, M. D. (2008). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 31(5), 436–444. <https://doi.org/10.1007/BF03346388>
- Vroonen, L., Jaffrain-Rea, M. L., Petrossians, P., Tamagno, G., Chanson, P., Vilar, L., Borson-Chazot, F., Naves, L. A., Brue, T., Gatta, B., Delemer, B., Ciccarelli, E., Beck-Peccoz, P., Caron, P., Daly, A. F., & Beckers, A. (2012). Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: A multicenter study of 92 patients. *European Journal of Endocrinology*, 167(5). <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0236>
- Walker, J. D., Grossman, A., Anderson, J. V., Ur, E., Trainer, P. J., Benn, J., Lowy, C., Sonksen, P. H., Plowman, P. N., Lowe, D. G., Doniach, I., Wass, J. A. H., & Besser, G. M. (1993). Malignant prolactinoma with extracranial metastases: A report of three cases. *Clinical Endocrinology*, 38(4). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00523.x>
- Wang, A. T., Mullan, R. J., Lane, M. A., Hazem, A., Prasad, C., Gathaiya, N. W., Fernández-Balsells, M. M., Bagatto, A., Coto-Yglesias, F., Carey, J., Elraiyah, T. A., Erwin, P. J., Gandhi, G. Y., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2006). Treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-33>
- Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., Ferrari, C. I., Ismail, I., & Scanlon, M. F. (1995). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. In *ACOG Current Journal Review* (Vol. 8, Issue 2). <https://doi.org/10.1056/nejm199410063311403>
- Wieck, A., & Haddad, P. (2002). Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. In *British Medical Journal* (Vol. 324, Issue 7332). <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7332.250>

# BÖLÜM 3

## PREMENSTRÜAL SENDROM

*Güzide Ece AKINCI - Erdem GÜRKAN*

1 Op. Dr., Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, gece-akincigmail.com, ORCID:0000-0003-2782-1143

2 Op. Dr., Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, mderdem.gurkan@gmail.com ORCID:0000-0003-3269-3086

## 1.GİRİŞ

### 1.1.PMS'nin Tanımı ve Yaygınlığı

Premenstrüel sendrom (PMS), menstrüel döngünün ikinci yarısında ve menstrüasyonun ilk birkaç gününde tekrarlayan fiziksel ve/ veya davranışsal semptomların varlığı ile karakterizedir. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) tanı manüelinde, premenstrüel disforik bozukluğun (PMDB) daha hafif bir formu olarak tanımlanmıştır.(American Psychiatric Association, 2022) PMS semptomlarının şiddeti kadınların günlük yaşamlarını ve yaşam kalitelerini etkilemektedir. PMS'in global prevalansı yapılan çalışmalarda %47,8 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %3-8'inde ise şiddetli PMS semptomlarından bahsedilmektedir.(Modzelewski et al., 2024) Küresel hastalık yükü 2019 çalışmasına göre yapılan bir analizde, 1990'dan 2019'a PMS vaka sayıları, %46,5 oranında artmış olarak bulunmuştur.(Liu, Li, Wang, & Zhang, 2024) Türkiye'deki prevalansı ile ilgili, 6890 kadını inceleyen bir meta-analizde, genel PMS prevalansı %52,2 bulunmuş olup, lise öğrencilerinde prevalans %59, üniversite öğrencilerinde ise %50,3 olarak raporlanmıştır.(Erbil & Yücesoy, 2023) Akdeniz ülkeleri, İzlanda, Kenya, Yeni Zelanda, Asya ve Ortadoğu'da yapılan çeşitli çalışmalarda PMS oranları benzer olarak bulunmuştur. (RAJA, FEEHAN, STANTON, & McGEE, 1992)(Monagle et al., 1993)(Sveinsdóttir & Marteinsdóttir, 1991)(Rupani & Lema, 1993) 2011 yılında yayınlanan, farklı kıtalardan 7226 kadının dahil edildiği bir çalışmada, PMS semptomlarının sıklığının ülkelere göre değişmediği ancak PMS tanımının bilinirliğinin değiştiği gösterilmiştir.(L., P., & K., 2011) Mevcut istatistikler dünyada adet gören kadınların yaklaşık yarısının menstrüasyona bağlı semptomlardan etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenle tanı ve tedavi ile ilgili çalışmaların toplum üzerinde önemi aşikardır.

### 1.2.PMS'in Tarihsel Süreçteki Yeri

Düzenli adet gören birçok kadında, ovulasyon ile menstrüasyon arasında fiziksel, psikolojik ve davranışsal değişiklikler görülebilir. Bu değişiklikler tarihsel olarak ilk kez 1931'de Horney tarafından "premenstrüel gerginlik" olarak tanımlanmıştır.(Kelman, 1967) Benzer tarihte Frank'da aynı tanımları kullanarak premenstrüel semptomların ilk modern klinik tanımını yapmıştır.(Frank, 1931) Benzer tarihte, benzer tanımlamalar yapan bu iki araştırmacı bu durumu farklı bakış açılarıyla ele almıştır. Horney, bir psikoanalist olarak bu semptomların kadın cinselliğinin toplumsal kısıtlamalarının bir dışavurumu olarak değerlendirirken, bir jinekolog olan Frank ise östrojen birikimi ile ilişkili olduğu üzerinde durmuştur. Bu iki araştırmacının ayrıldığı diğer bir nokta da Frank tüm bu semptomları patolojik olarak değerlendirirken Horney mood değişikliklerinin ve iritabilitenin



sağlıklı kadınlarda da görülebildiğinden, bu sürecin patolojik olmadığını savunmaktadır.

Frank çalışmasında, yorgunluk, irritabilite, ağrı atakları ve konsantrasyon kaybı gibi minör semptomlar yaşayan, daha ağır, ağrıya bağlı yatak istirahati gerektiren düzeyde ciddi semptomlar gösteren kadınlar ve sistemik bulgular gösterenler olmak üzere üç ayrı hasta grubu üzerinde durmaktadır. Bu çalışma, tarihsel olarak, şiddetli semptomlar gösteren ve sistemik bulguları olan kadınların tedavileri için belki de ilk basamaktır. 1953'te Grene ve Dalton'un yayınında ise ilk kez "premenstrüel sendromdan" bahsedilmiştir.(Greene & Dalton, 1953) Bu çalışma, menstrüasyonun lüteal fazındaki değişiklikleri ve medikal tedavi önerilerini içeren bir kilometre taşı olarak değerlendirilebilir.

### 1.3.PMS'nin Kadınların Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri

PMS, geniş bir semptom yelpazesi ile prezante olur. Bu semptomların sıklığı ve şiddeti, psikolojik, fiziksel, sosyal ve gündelik aktiviteler açısından kadınları etkileyerek yaşam kaliteleri üzerinde önemli rol oynar. Dünya sağlık örgütü, yaşam kalitesini, bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemleri bağlamında, hedefleri, standartları ve kaygılarıyla ilişkili olarak yaşamdaki konumlarına dair algıları olarak tanımlar. Ayrıca, yaşam kalitesinin; çevre, başkalarıyla ilişkiler, bağımsızlık, fiziksel ve ruhsal sağlık ile etkilendiğini belirtmiştir.(World Health Organization, 2012)

Emosyonel ve psikolojik etkileri: Araştırmalar, PMS ilişkili emosyonel semptomların, genellikle en şiddetli semptomlar olduğunu göstermektedir. 2022'de yapılan bir çalışmada şiddetli PMS semptomları olan kadınlarda stres ve yaşam kalitesinde azalma daha sık görülmektedir. PMS semptomlarına bağlı günlük sorumluluklarını yerine getirebilme becerilerini ciddi şekilde engellediği raporlanmıştır.(Branecka-Wozniak, Cymbaluk-Ploska, & Kurzawa, 2022)

Fiziksel sağlık sorunları: PMS semptomları yaşayan kadınlarda yaşam kalitesi orta seviyede olarak raporlanmıştır. Karın ağrısı ve yorgunluk gibi belirtiler günlük aktiviteleri engellediği gibi üretkenliği de azalttığı çalışmalarla ortaya konmuştur.(Branecka-Wozniak et al., 2022),(Dilbaz & Aksan, 2021) Fiziksel sağlık alanı puanları, orta ve şiddetli PMS'si olanlarda, semptomları olmayan ya da hafif olanlara kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür.(Vishwakarma, Deo, Mahour, Jaiswar, & Agrawal, 2022)

PMS'nin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmasına rağmen semptomların şiddetiyle medikal yardım alma ihtiyacı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Birçok kadın sağlık uzmanlarının yerine yakınlarından yardım istemektedir.(Vishwakarma et al., 2022) Bu durum, farkındalık ve

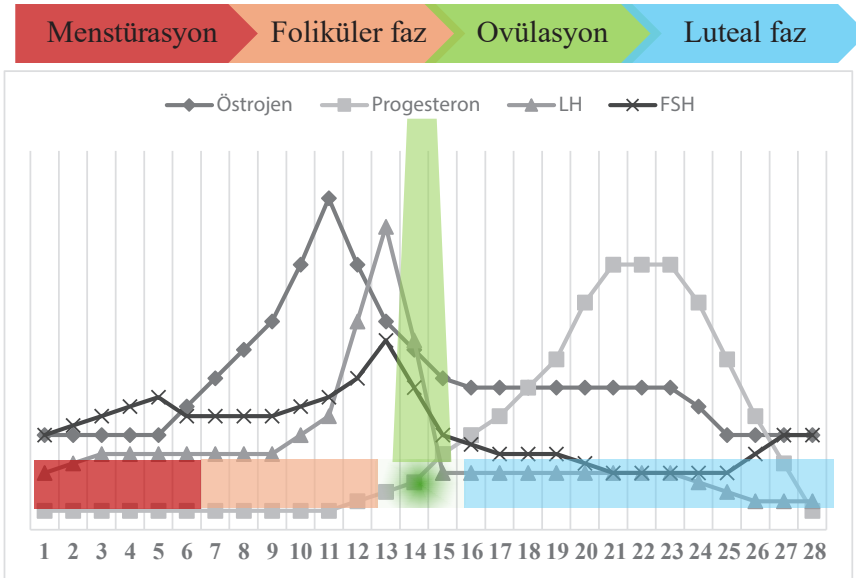
destek konusunda üzerinde çalışılması gereken bir boşluğu da göstermektedir.

## 2. ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

### 2.1.Hormonal Faktörler (östrojen, progesteron)

PMS etiolojisinde gonadal steroidler önemli bir yer tutar. Menstrüel döngüde hormon düzeyleri Grafik 1’de gösterilmiştir. Östrojen ve progesteron döngü boyunca dalgalanır ve progesteron luteal fazda artış gösterir. PMS’de ortaya çıkan duygudurum semptomlarının indüksiyonu, luteal fazda artan progesteron maruziyeti ve menstürasyon ile bu progesteronun çekilmesi ile ilişkilidir.(Hammarbäck, Bäckström, Hoist, von Schoultz, & Lyrenäs, 1985)OrgametrilR 5 mg/-day Amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks gibi biliş ve duygudurum ile ilgili beyin bölgelerinde östrojen ve progesteron reseptörlerine rastlanmıştır. PMS semptomlarının esas nedeninin, ovaryan steroidlerin siklik değişimlerinden ziyade hormonların bireysel reseptör cevabı olduğu düşünülmektedir.

Hormonal faktörlerin PMS etiolojisindeki yeri, GnRH agonistleri ile yapılan medikal ooforektomi sonucu dramatik olarak azalan semptomlar gösteren vaka serileri ile kanıtlanmıştır. (Budeiri, Li Wan Po, & Dornan, 1994; Schmidt et al., 2017) Ayrıca, oral kontraseptiflerin PMS’nin jinekolojik semptomlarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.



Grafik 1 Menstrüel döngüde hormon düzeyleri

## 2.2.Nörotransmitter Dengesizlikleri (serotonin, dopamin)

PMS ilişkili semptomlar beyinde bazı nörotransmitterler ile ilişkilendirilmiştir. En çok ilişkili bulunan iki nörotransmitter sistemi, GABAerjik ve serotonerjik sistemlerdir. Bunun yanında, opioid sistem ile ilişkisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Döngünün periovuluar ve premenstrüal evrelerinde periferal beta-endorfin seviyelerinde farklılıklar gözlenmesine rağmen provakatif testler bu bulguları doğrulayamamıştır.(Chuong & Hsi, 1994) Bu bağlamda, PMS etiolojisindeki merkezi sistem duyarlılık hipotezi, bu nörotransmitterler üzerine kurulmuştur. Bu hipotez, gonadal steroidlerin normal değişikliklerine aşırı duyarlılık durumunun PMS semptomlarına neden olduğunu öngörmektedir.

Duygudurum kontrolünde ilk akla gelen serotonerjik sistem de PMS semptomları ile ilişkili bulunmuştur. Anksiyete, agresyon, ağrı, uyku ve yeme bozuklukları gibi PMS semptomları serotonerjik sistem ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, bir serotonin prekürsörü olan triptofanın anti-depresan gibi davrandığı ve akut eksikliğinin premenstrüal semptomları alevlendirdiği gösterilmiştir.(Sundström et al., 1999) Temelde, beyindeki serotonerjik aktivitenin de östrojen başta olmak üzere, gonadal steroidlerden etkilendiği bilinmektedir. PMS etiolojisinde serotoninin (5-hidroksitriptofan, 5-HT) rolü üzerine yapılan çalışmalarda PMS tanılı hastalarda kandaki serotonin düzeyleri düşük, beyin omurilik sıvısındaki 5-HT metabolitleri yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca, 5-HT agonisti fenfluraminin PMS semptomlarını azalttığı, antagonisti olan metergolinin ise arttırdığı gösterilmiştir.(Ayhan, Altuntaş, Üzümcü, & Erbaş, 2024; Eriksson, Alling, Andersch, Andersson, & Berggren, 1994; Pearlstein, Steiner, & Ph, 2012; Roca et al., 2002; Türkçapar & Türkçapar, 2011)

Ovulasyondan sonra, allopregnanolon gibi progesteron metabolitleri oluşur ve bunlar gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma, GABA reseptör konfigürasyonunu değiştirip santral sinir sisteminde inhibisyon yaratarak anksiyete ve duygudurum bozukluğu gibi PMS semptomlarının etiolojisinde rol oynar.(Nappi et al., 2022; Rapkin & Akopians, 2012; Tiranini & Nappi, 2022) Özellikle GABA<sub>A</sub> reseptörünün pozitif modülatörü olan allopregnanolonun paradoksal yan etki yaratarak emosyonel değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir.(Bixo, Johansson, Timby, Michalski, & Bäckström, 2018)

## 2.3.Beslenme ve Yaşam Tarzı Faktörleri

Davranışsal risk faktörleri, özellikle sigara kullanımı ve vücut yağ oranında artış PMS'li kadınlarda sıklıkla rastlanır. Yapılan bir çalışmada, sigara kullanımı PMS ve PMDB ile ilişkili bulunmuştur ve PMDB'li hastalarda PMS tanılılara göre daha yakın ilişkilidir. (Choi & Hamidovic,

2020) Bertone-Johnson ve ark. yaptığı çalışmada, vücut kitle indeksindeki (VKİ) her 1kg/m<sup>2</sup> artışın, PMS riskinde %3 artışa sebep olduğu bulunmuştur. Yaş, sigara kullanımı ve fiziksel aktivite gibi faktörleri benzer olan kadınlarda, VKİ >27.5 kg/m<sup>2</sup> olanlar VKİ < 20kg/m<sup>2</sup> olanlara göre daha yüksek PMS riskine sahiptir.(Bertone-Johnson, Hankinson, Willett, Johnson, & Manson, 2010) Alkol kullanımı da PMS’de risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle ağır içiciler, hafif içici ve alkol kullanmayan kadınlara kıyasla daha riskli gruptadır.(Fernández, Saulyte, Inskip, & Takkouche, 2018) Bunlar dışında, egzersiz yapmanın PMS semptomlarını azaltması üzerine birçok çalışma yapılsa da kesin bir kanıya henüz varılamamıştır. (Nappi et al., 2022)

## 2.4.Diğer Tıbbi Durumlar

Travmatik bozukluklar, anksiyete bozukluğu, depresyon (özellikle post partum depresyon) PMS için risk faktörü olarak görülmektedir. Bunların yanında, yeme bozuklukları ve migren de PMS komorbiditeleri arasında yer almaktadır.(Nappi et al., 2022)

## 3.KLİNİK BULGULAR

PMS, literatürde kadınların günlük yaşamlarını etkileyebilecek 150’den fazla semptom ile ilişkilendirilmiştir. Tablo 1’de en sık karşılaşılan semptomlar gösterilmiştir. Tüm bu semptomlar luteal fazda ortaya çıkıp menstrüasyon ile çözülmektedir.

Tablo 1 PMS’te sık görülen semptomlar

Psikolojik semptomlar	Fiziksel semptomlar	Günlük hayata etkiler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libido düşüklüğü</li> <li>• İştah değişiklikleri</li> <li>• İrritabilite</li> <li>• Konsantrasyon güçlüğü</li> <li>• Yalnız hissetme</li> <li>• Depresif düşünceler</li> <li>• Duygudurum değişiklikleri</li> <li>• Gerginlik ve anksiyete</li> <li>• ağlama atakları</li> <li>• İnsomnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memelerde hassasiyet</li> <li>• Şişkinlik</li> <li>• Karın ağrısı</li> <li>• Baş ağrısı</li> <li>• Yorgunluk</li> <li>• Eklem ağrıları</li> <li>• Kilo alımı</li> <li>• akne oluşumu</li> <li>• Kabızlık/Diyare</li> <li>• Alkol intoleransı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iş sorumluluklarını yerine getirememe</li> <li>• sosyal iletişimde zorluk</li> <li>• sosyal aktivitelerden kaçınma</li> <li>• tahammülde azalma</li> <li>• okul/iş başarısında azalma</li> <li>• Okula/işe gidememe</li> </ul>

Belirtilerin şiddeti ve süresi hastadan hastaya değişkenlik gösterse de sinirlilik hali ve irritabilite en ağır duygusal semptomlar olarak kabul edilmektedir. Özellikle, etkilenen kadınların sosyal ve iş hayatlarında işlevsellik kaybı yaratması bunda etkilidir.(Schmelzer et al., 2015) 254 ka-

dının katıldığı bir çalışmada, katılımcıların %86,4'ü iritabilite, %70,9'u yorgunluk, %61,8'i depresyon, %61,8'i baş ağrısı, %59,1'i memede hassasiyet ve %54,5'i karın ağrısı semptomlarının premenstrüel varlığını doğrulamıştır.(Nogueira & Pinto e Silva, 2000) Semptomların hiçbiri PMS'ye özgü olmadığından birçok hastalıkla ayırıcı tanısının yapılması önemlidir.

#### 4.TANI

PMS tanısı için, tipik semptomlar ve bu semptomların zamanlaması önemlidir. Tanı sürecinde medikal hikayesi, fizik muayene, günlük semptom takibi ve semptomlara sebep olabilecek diğer organik patolojileri dışlayacak laboratuvar tetkikleri kullanılabilir. Bir diğer önemli nokta da değerlendirmelerin foliküler faz sırasında yapılmasıdır. (O'Brien et al., 2011)

Hastalıkların uluslararası sınıflaması, baskı 10'da (ICD-10) premenstrüel sendrom, luteal faz sırasında meydana gelen ve adet 3. Gününden sonra gerileyen fiziksel, psikolojik veya davranışsal değişikliklerin bir kombinasyonudur.(World Health, 2019) ACOG'a göre PMS tanısı, luteal faz sırasında ortaya çıkan ve menstrüasyon ile çözülen, kadının performansında bozukluğa neden olan en az bir duygusal ve bir somatik semptom varlığında konur. (Tablo 2) Tanı ve semptomları değerlendirmek için günlük sorun şiddeti kaydı (DRSP) gibi standardize prospektif anketler önerilir. (Grafik2) (Endicott, Nee, & Harrison, 2006; Kaur, 2019)

Tablo 2 PMS tanı Kriterleri

Duygusal Semptomlar	Somatik Semptomlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Öfke patlamaları</li> <li>•Anksiyete</li> <li>•Konfüzyon</li> <li>•Depresyon</li> <li>•İritabilite</li> <li>•İçer dönüklük</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Abdominal şişkinlik</li> <li>•Baş ağrısı</li> <li>•Memelerde hassasiyet</li> <li>•Kas ve eklem ağrıları</li> <li>•Kilo alımı</li> <li>•Ekstremitelerde şişkinlik</li> </ul>

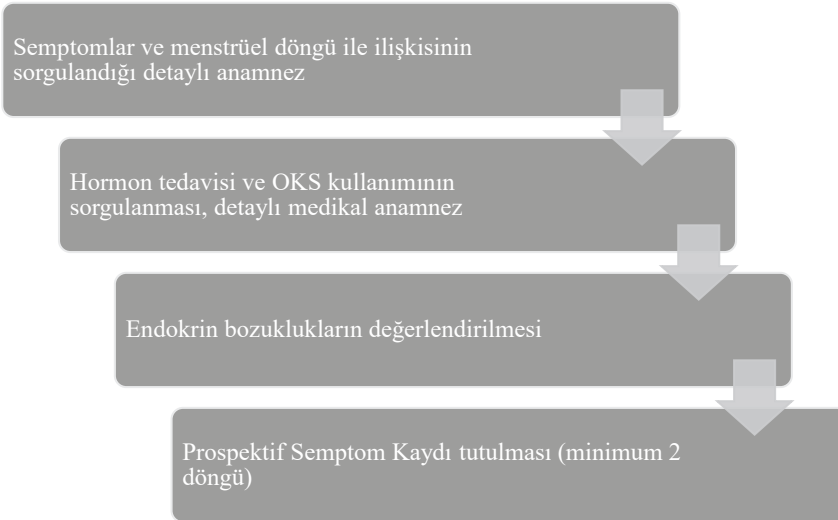
PMS tanısı koyulmadan önce bir dizi tetkik ve muayene gereklidir. Hastanın tariflediği semptomların menstrüel döngü ile sıklık bir ilişki göstermesi gerektiğinden ilk değerlendirme menstrüel döngü anamnezi ile başlar. Düzensiz döngüleri olan kadınlarda gebelik testi, TSH, prolaktin ve FSH ilk yapılması gereken biyokimyasal tetkiklerdir. TSH, aynı zamanda duygudurum üzerine etkisi olan hiper ve hipotiroidizm'in ekartasyonunda yardımcı olur. Ayrıca, diğer duygudurum bozukluklarının ayırıcı tanısının yapılması da önemlidir, DSRP bunun için yardımcı olabilir. PMS ayırıcı tanısındaki durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 PMS ayırıcı tanısındaki durumlar

PMS ayırıcı tanısı
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afektif bozukluk</li> <li>• Anemi</li> <li>• Anoreksiya ve bulimia</li> <li>• Kişilik bozuklukları</li> <li>• Madde kullanımı</li> <li>• OKS kullanımı</li> <li>• Dismenore</li> <li>• Endometriosis</li> <li>• Perimenopoz</li> <li>• Kronik hastalıklar (Diyabet, tiroid bozuklukları,..)</li> </ul>

Hastanın kullandığı ilaçlar da sorgulanmalıdır. Örneğin, oral kontraseptif (OKS) kullanımı PMS ile yakından ilişkili bulunmuştur, bazı yayınlarda OKS'ler PMS tedavisi için bir yöntem olarak gösterilirken, bazı yayınlarda ise PMS semptomlarını tetikleyen bir sebep olarak bulunmuştur. (Akoku, Vukugah, Tihnje, & Nzubepie, 2020; Czajkowska, Hanzel, Słomska, & Skrzypulec-Plinta, 2016; Kaur, 2019; Ma & Song, 2023)

Tablo 4 PMS tanı şeması



**Daily record of severity of problems**

Please print and use as many sheets as you need for at least two FULL months of ratings.

Name or initials: \_\_\_\_\_ Month/year: \_\_\_\_\_

Each evening note the degree to which you experienced each of the problems listed below. Put an "x" in the box which corresponds to the severity:  
 1 = not at all, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = moderate-severe, 5 = severe, 6 = extreme

Enter day (Monday = "1", Thursday = "5", etc) > \_\_\_\_\_  
 Mark starting by entering "1" > \_\_\_\_\_  
 Mark ending by entering "1" > \_\_\_\_\_  
 Begin rating on correct calendar day > \_\_\_\_\_

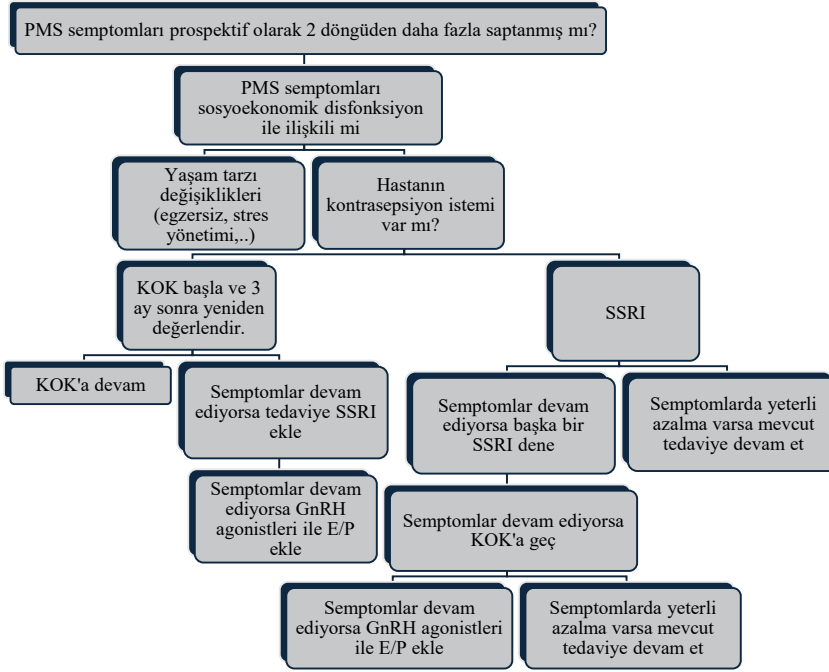
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1. Felt depressed, sad, "down", or "flat" or felt hopeless; or felt worthless or guilty																															
2. Felt anxious, nervous, "nerved up" or "on edge"																															
3. Had mood swings (i.e. suddenly feeling sad or fearful) or was sensitive to rejection or feelings were easily hurt																															
4. Felt angry, or irritable																															
5. Had less interest in usual activities (work, school, friends, hobbies)																															
6. Had difficulty concentrating																															
7. Felt lethargic, tired, or fatigued; or had lack of energy																															
8. Had increased appetite or overate; or had cravings for specific foods																															
9. Slept more, took naps, found it hard to get up when intended; or had trouble getting to sleep or staying asleep																															
10. Felt overwhelmed or unable to cope; or felt out of control																															
11. Had breast tenderness, breast swelling, bloated sensation, weight gain, headaches, joint or muscle pain, or other physical symptoms																															
At work, school, home, or in daily routine, at least one of the problems noted above caused reduction of productivity or efficiency																															
At least one of the problems noted above caused avoidance of or less participation in hobbies or social activities																															
At least one of the problems noted above interfered with relationships with others																															

Grafik 2 DRSP semptom takip anketi (Kimberly A Yonkers & Casper, 2024)

## 5. TEDAVİ

PMS tedavisindeki birincil amaç semptomları azaltarak işlev kaybını minimuma indirmektir. Bunun için birçok tedavi modalitesi tanımlanmıştır: Yaşam tarzı değişiklikleri, bilişsel davranışçı terapi ve ilaçlar (OKS/SSRI). PMS semptomlarının tedavisi için yaklaşım algoritması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: PMS tedavi algoritması



### 5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Alternatif Takviyeler

Stres yönetimi PMS ilişkili hem psikolojik hem de fiziksel semptomların giderilmesinde faydalıdır. (İbrahim, Yousef, Abo Elainin, & Osman, 2020; Şener Çetin & Şolt Kırca, 2023; Trivedi, Patel, & Jain, 2024) Bir çalışmada, farkındalık temelli stres azaltma (MBSR) gibi stres azaltma tekniklerinin PMS'nin afektif semptomlarında anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir. (Şener Çetin & Şolt Kırca, 2023) Bunun yanında, stres kontrolünün fizyolojik semptomlar üzerine de faydalı olduğu düşünülmektedir. Stres kontrolünün fizyolojik etkilerini inceleyen bir araştırmada nefes egzersizleri ve yürüyüşün etkileri, serum kortizol seviyeleri, dinlenme durumundaki kalp hızı ve solunum sayısı ve abdominal ağrının kantitatif değerlendirmeleri ile test edilmiş ve PMS'nin fizyolojik semptomlarında azalma saptanmıştır. (İbrahim et al., 2020) Ayrıca, yoga ve yüzme gibi egzersizlerin de faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Abic, Dag-Canatan, Er-Korucu, & Aksoy-Can, 2024; Maged et al., 2018; Ranga & Dev, 2024) there was a highly significant difference between the study and control groups regarding anxiety (0 vs. 5 PMS semptomlarını azalttığı düşünülen kalsiyum, çinko, vitamin B6 ve magnezyum üzerine çalışmalar olsa da plaseboya karşı etkinliği tartışmalıdır. (Robinson, Ferreira, Iacovou, & Kellow, 2024) lower quality of life, and decreased work productivity.



Despite the availability of medical treatment options, women are seeking alternative interventions because of concerns of harmful side effects and limited evidence of efficacy associated with pharmacological treatments. To date, high-quality research investigating the effects of dietary and nutrient intervention on PMS is limited. **OBJECTIVE:** This systematic review investigated the effect of nutritional interventions on the psychological symptoms of PMS. **DATA SOURCES:** Five electronic databases were searched for randomized controlled trials (RCTs). Özellikle yüksek doz vitamin B6 ve kalsiyum kullanımının potansiyel ciddi yan etkileri, tedavide suplement kullanımı konusunda daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Vitex agnus castus, PMS semptomları için sistematik çalışmalarla etkinliği gösterilen bitkisel bir ilaçtır. (van Die, Burger, Teede, & Bone, 2012)

## 5.2.Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedavi iki ana yaklaşım üzerinden şekillenmektedir: serotonin sisteminde iletimi arttırmak ve hipotalamo-hipofiz-ovaryan aksı baskılamak. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) PMS ve PMDB için diğer tüm tedavi seçenekleri arasında en etkin tedavi olarak gösterilmektedir. (Haußmann, Goeckenjan, Haußmann, & Wimberger, 2024; Modzelewski et al., 2024; Roca et al., 2002; Yoshimi et al., 2024) Hormonal tedaviler (Kombine oral kontraseptifler (KOK) ve GnRH agonistleri) PMS semptomları için etkili bulunsa da depresif bulgular için yeterince etkin bulunmamıştır.(de Wit et al., 2021) Tedavi seçiminde, öncelikli olarak hastanın kontrasepsiyon istemine göre karar verilmelidir.

Kontrasepsiyon istemi olmayan kadınlarda ilk tercih SSRI'lardır. Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde kapsamlı olarak incelendiğinden, sertralin, sitaprolam, esitaprolam ve fluoksetin ilk seçenek SSRI'lardır. (Eriksson et al., 2008; Stone, Pearlstein, & Brown, 1990; K A Yonkers et al., 1997)double-blind, placebo treatment. **SETTING** Twelve university-affiliated outpatient psychiatry and gynecology clinics. **PATIENTS** Of the 447 women who requested participation, 243 met criteria for premenstrual dysphoric disorder and were randomized; 200 women completed the study. **INTERVENTION** A flexible (50-150 mg Paroksetin ise kilo alımı ile ilişkisi sebebiyle ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir.

SSRI'lar için hastaların semptom özellikleri göz önünde bulundurularak sürekli, luteal faz ve semptom başlangıçlı olmak üzere farklı tedavi rejimleri önerilmektedir. Bu tedavi rejimleri ve öncelikli olarak hangi durumlarda tercih edildiği tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6 Tedavi rejimleri

Sürekli Tedavi	Luteal faz tedavisi	Semptom başlangıçlı tedavi
<ul style="list-style-type: none"> <li>•daha kolay uyum</li> <li>•ciddi fiziksel semptomlar</li> <li>•menstrüasyon dışı dönemde hafif semptomatik hastalar</li> <li>•döngü aralıkları uzun olan kadınlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•siklusun 14. gününde başlanır regl başlangıcında sonlandırılır</li> <li>•daha ucuz</li> <li>•yan etki profili daha düşük</li> <li>•sürekli tedavi ile eşit etkinlikte</li> <li>•Menstrüasyon dışı dönemde asemptomatik hastalar</li> <li>•Semptom süresi &gt;1 hafta</li> <li>•Daha yüksek doz ihtiyacı olabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•septomların başladığı andan itibaren reglin ilk birkaç gününe kadar kullanım</li> <li>•septom süresi &lt;1 hafta</li> <li>•plasebodan daha etkili bulunmuş</li> </ul>

SSRI'lar için önerilen dozlam Grafik 3'te gösterilmiştir.(Pearlstein et al., 2012; Türkçapar & Türkçapar, 2011; K A Yonkers et al., 1997)

SSRI	Başlangıç dozu	Efektif doz	Maksimum Doz
<i>Sitalopram</i>	10 mg	20-30 mg	Sürekli tedavi:40 mg İntermitan tedavi: 30 mg
<i>Esitalopram</i>	5-10 mg	10-20 mg	Sürekli tedavi:20 mg İntermitan tedavi: 20 mg
<i>Fluoksetin</i>	10 mg	20 mg	Sürekli tedavi:30 mg Luteal faz tedavisi: 30mg Semptom başlangıçlı: 20 mg
<i>Paroksetin</i>	10 mg	20-30 mg	Sürekli tedavi:40 mg İntermitan tedavi: 30 mg
<i>Sitalopram</i>	25 mg	50-150 mg	Sürekli tedavi: 200 mg İntermitan tedavi: 150 mg

Grafik 3: SSRI doz rejimleri

SSRI'lar doza bağımlı olarak çeşitli yan etki profillerine sahiptir ve hastaların %15'inde ortaya çıkmaktadır. Yan etkiler tedaviye uyumsuzluğun en önemli sebebidir. Bulantı, kusma, uykusuzluk ve libidoda azalma en sık görülen yan etkilerdir. Bulantı doza bağlı olarak artar ancak cinsel fonksiyon etkileri dozdan bağımsızdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra da çekilme semptomları görülebilir. Özellikle sürekli tedavinin ardından SSRI sonlandırıldığında baş dönmesi, kulak çınlaması gibi yoksunluk semptomları görülebilir. (Ryu & Kim, 2015; K A Yonkers et al., 1997; Yoshimi et al., 2024)double-blind, placebo treatment. SETTING Twelve universit-

y-affiliated outpatient psychiatry and gynecology clinics. PATIENTS Of the 447 women who requested participation, 243 met criteria for premenstrual dysphoric disorder and were randomized; 200 women completed the study. INTERVENTION A flexible (50-150 mg

Tedavi yanıtı genellikle ilk siklus itibariyle alınır. Tedaviye yanıt alınamayan %30-40 hastada ise doz arttırımı, SSRI değişimi ya da tedavi rejimi değişimi önerilmektedir. Tüm bunlara yanıt alınamayan hastalarda ise KOK ya da GnRH agonistleri denenebilir. Yanıt alınabilen hastalarda tedavi süresi ile ilgili bir konsensus yoktur. (Jarvis, Lynch, & Morin, 2008; Steiner et al., 2006)

Kontrasepsiyon istemi olan ve depresif semptomu olmayan kadınlarda KOK kullanımı ön plandadır. KOK'lar somatik semptomlar üzerinde, duyguduruma kıyasla daha etkilidirler.(Ekenros, Bäckström, Hirschberg, & Fridén, 2019) Hormonal dalgalanmalar PMS etiyojisinden sorumlu tutulduğundan monofazik preparatlar, multifaziklere tercih edilmelidir.

Drospirenon içeren KOK'lar PMDB için onaylanmış bir tedavidir. (Ma & Song, 2023) Önerilen başlangıç dozu 3mg drospirenon + 20 mcg etinil estradioldür (EE), semptomlarda iyileşme olmazsa EE dozu 30 mcg'a yükseltilebilir. KOK kullanan kadınlar duygudurum semptomları açısından yakın izlenmelidir çünkü KOK tedavisi alan kadınlarda bu semptomlar artabilir.(Skovlund, Mørch, Kessing, & Lidegaard, 2016)associations between the use of hormonal contraception and mood disturbances remain inadequately addressed. OBJECTIVE To investigate whether the use of hormonal contraception is positively associated with subsequent use of antidepressants and a diagnosis of depression at a psychiatric hospital. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This nationwide prospective cohort study combined data from the National Prescription Register and the Psychiatric Central Research Register in Denmark. All women and adolescents aged 15 to 34 years who were living in Denmark were followed up from January 1, 2000, to December 2013, if they had no prior depression diagnosis, redeemed prescription for antidepressants, other major psychiatric diagnosis, cancer, venous thrombosis, or infertility treatment. Data were collected from January 1, 1995, to December 31, 2013, and analyzed from January 1, 2015, through April 1, 2016. EXPOSURES Use of different types of hormonal contraception. MAIN OUTCOMES AND MEASURES With time-varying covariates, adjusted incidence rate ratios (RRs Randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizler incelendiğinde drospirenon +EE kullanan kadınlarda PMDB'da etkin bulunmuştur.(Lopez, Kaptein, & Helmerhorst, 2009; K A Yonkers et al., 1997)double-blind, placebo treatment. SETTING Twelve university-affiliated outpatient psychiatry and gynecology clinics. PATIENTS Of the 447 women who requested participation, 243 met criteria for premenstrual dysphoric disorder and

were randomized; 200 women completed the study. INTERVENTION A flexible (50-150 mg Yan etki profili incelendiğinde, drospirenonun venöz tromboembolizm riski, levonorgestrel gibi diğer progestinlere göre daha yüksektir.(Lopez et al., 2009; Ma & Song, 2023)

SSRI ve KOK tedavisine yanıtızsız ya da bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda üçüncü bir seçenek olarak Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti (leuprolide asetat) + östrojen(E)+ progesteron(P) tedavisi önerilir. İlk kez 1984 yılında 8 hastalık bir seri ile medikal ooferektomi denenmiş, sonrasında PMS semptomları üzerindeki faydası güncel araştırmalarla da gösterilmiştir.(Freeman, Sondheimer, & Rickels, 1997; Muse, Cetel, Futterman, & Yen, 1984) GnRH tek başına PMS semptomları için yeterli olsa da medikal menopoza bağlı, ateş basması, kemik mineral yoğunluğu kaybı gibi yan etkileri gidermek için E+P tedavisi de sürekli eklenmelidir. Leuprolide asetat dozu 3,75 mg/ay olarak başlanır. Menopoz semptomlarını gidermek için ise 1 mg estradiol +100 mg oral mikronize progesteron eklenir.

Bir diğer tedavi modalitesi olarak çeşitli yayınlarda akupunktur olarak gösterilmiştir. Akupunkturun hem duygudurum hem de somatik semptomlarda plaseboya göre başarılı olduğu ortaya kinsa dahi birinci sıra tedavilerle bir kıyaslama yoktur. Bu bağlamda kesin bir tedavi seçeneği olarak önerilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.(Anil, Peker, Göktaş, Kiliç, & Erbaş, 2012; Armour et al., 2018)

Son olarak, tıpkı GnRH tedavisiyle amaçlandığı gibi ooferektomi de bir seçenek olabilir. Bu radikal tedavi ancak son seçenek olarak akılda kalmalıdır.

## 6.SONUÇ

PMS adet gören kadınların yaşam kalitesi ve sosyal işlevselliği üzerinde önemli bir etkiye sahip yaygın bir patoloji olarak karşımıza çıkar. Kesin bir patofizyoloji belirlenememesine rağmen hormonal faktörler, genetik yatkınlık ve nörotransmitter dengesizliklerinin PMS semptomlarında önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir.

PMS tanısı, semptomların sıklık paterni ve semptomların prospektif olarak menstrüal siklus ile ilişkisinin değerlendirilmesiyle konur. Tedavi opsiyonları, semptomların şiddeti ve kadının tercihlerine göre kişisel olarak değerlendirilmelidir. Medikal tedavinin yanı sıra akupunktur, davranış terapileri, supplement kullanımı gibi yöntemler de semptomların hafifletilmesinde kullanılabilir.

PMS toplumdaki kadınların yaklaşık yarısını etkilediğinden, bu konuyla ilgili farkındalığın artması ve yeni araştırmaların yapılması, etkilenen kadınların yaşam kalitesini arttırmaya ve tedavi yöntemlerini geliştirmeye yardımcı olacaktır.

## KAYNAKÇA

- Abic, A., Dag-Canatan, S., Er-Korucu, A., & Aksoy-Can, A. (2024). The effects of yoga and progressive muscle relaxation exercises on premenstrual syndrome: a randomized controlled trial. *Women & Health*, 64(3), 261–273. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/03630242.2024.2314524>
- Akoku, D. A., Vukugah, T. A., Tihnje, M. A., & Nzubepie, I. B. (2020). Oral contraceptive use and premenstrual syndrome among sexually active female university students in Cameroon. *Pan African Medical Journal*, 36. Retrieved from <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.333.25078>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association Publishing. Retrieved from <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Anil, A., Peker, T., Göktaş, T., Kilic, S., & Erbaş, D. (2012). Importance of acupuncture on premenstrual syndrome. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 39(2), 209–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22905466>
- Armour, M., Ee, C. C., Hao, J., Wilson, T. M., Yao, S. S., & Smith, C. A. (2018). Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD005290. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005290.pub2>
- Ayhan, İ., Altuntaş, İ., Üzümcü, İ., & Erbaş, O. (2024). Premenstrual syndrome mechanism in the brain. *Demiroglu Science University Florence Nightingale Journal of Medicine*, 7(2), 213–224. Retrieved from <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2021.25069>
- Bertone-Johnson, E. R., Hankinson, S. E., Willett, W. C., Johnson, S. R., & Manson, J. E. (2010). Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *Journal of Women's Health*, 19(11), 1955–1962. Retrieved from <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2128>
- Bixo, M., Johansson, M., Timby, E., Michalski, L., & Bäckström, T. (2018). Effects of <sc>GABA</sc> active steroids in the female brain with a focus on the premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(2), 42–49. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/jne.12553>
- Branecka-Wozniak, D., Cymbaluk-Ploska, A., & Kurzawa, R. (2022). The impact of premenstrual syndrome on women's quality of life - a myth or a fact? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(2), 598–609. Retrieved from [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202201\\_27887](https://doi.org/10.26355/eurrev_202201_27887)
- Budeiri, D. J., Li Wan Po, A., & Dornan, J. C. (1994). Clinical trials of treatments of premenstrual syndrome: entry criteria and scales for measuring treatment outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 101(8), 689–695. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13186.x>

- Choi, S. H., & Hamidovic, A. (2020). Association Between Smoking and Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 11(November), 1–10. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.575526>
- Chuong, C. J., & Hsi, B. P. (1994). Effect of naloxone on luteinizing hormone secretion in premenstrual syndrome. *Fertility and Sterility*, 61(6), 1039–1044. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56753-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56753-3)
- Czajkowska, M., Hanzel, I., Słomska, A., & Skrzypulec-Plinta, V. (2016). Diagnostic criteria and management in premenstrual syndrome | Kryteria diagnostyczne i postępowanie w zespole Napięcia przedmiesiączkowego. *Ginekologia i Poloznictwo*, 42(4), 49–53.
- de Wit, A. E., de Vries, Y. A., de Boer, M. K., Scheper, C., Fokkema, A., Janssen, C. A. H., ... Schoevers, R. A. (2021). Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(6), 624–633. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090>
- Dilbaz, B., & Aksan, A. (2021). Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: Review of the clinical literature. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 22(2), 139–148. Retrieved from <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0133>
- Ekenros, L., Bäckström, T., Hirschberg, A. L., & Fridén, C. (2019). Changes in premenstrual symptoms in women starting or discontinuing use of oral contraceptives. *Gynecological Endocrinology*, 35(5), 422–426. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534097>
- Endicott, J., Nee, J., & Harrison, W. (2006). Daily Record of Severity of Problems (DRSP): Reliability and validity. *Archives of Women's Mental Health*, 9(1), 41–49. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00737-005-0103-y>
- Erbil, N., & Yücesoy, H. (2023). Premenstrual syndrome prevalence in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *Psychology, Health & Medicine*, 28(5), 1347–1357. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/13548506.2021.2013509>
- Eriksson, E., Alling, C., Andersch, B., Andersson, K., & Berggren, U. (1994). Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites a preliminary study of their relation to menstrual cycle phase, sex steroids, and pituitary hormones in healthy women and in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 11(3), 201–213. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1380107>
- Eriksson, E., Ekman, A., Sinclair, S., Sörvik, K., Ysander, C., Mattson, U.-B., & Nissbrandt, H. (2008). Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 195–202. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181678a28>

- Fernández, M. D. M., Saulyte, J., Inskip, H. M., & Takkouche, B. (2018). Premenstrual syndrome and alcohol consumption: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 8(3). Retrieved from <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019490>
- Frank, R. T. (1931). The hormonal causes of premenstrual tension. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 26(5), 1053–1057. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1931.02230110151009>
- Freeman, E. W., Sondheimer, S. J., & Rickels, K. (1997). Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study. *Psychopharmacology Bulletin*, 33(2), 303–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230648>
- Greene, R., & Dalton, K. (1953). The Premenstrual Syndrome. *BMJ*, 1(4818), 1007–1014. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4818.1007>
- Hammarbäck, S., Bäckström, T., Hoist, J., von Schoultz, B., & Lyrenäs, S. (1985). Cyclical Mood Changes As in the Premenstrual Tension Syndrome During Sequential Estrogen-Progestagen Postmenopausal Replacement Therapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 64(5), 393–397. Retrieved from <https://doi.org/10.3109/00016348509155154>
- Haußmann, J., Goeckenjan, M., Haußmann, R., & Wimberger, P. (2024). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder—Overview on pathophysiology, diagnostics and treatment. *Nervenarzt*, 95(3), 268–274. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01625-5>
- Ibrahim, M., Yousef, A., Abo Elainin, M., & Osman, D. (2020). Effect of Walking on Physiological Stress in Premenstrual Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Egyptian Journal of Physical Therapy*, 3(1), 16–23. Retrieved from <https://doi.org/10.21608/ejpt.2020.40907.1014>
- Jarvis, C. I., Lynch, A. M., & Morin, A. K. (2008). Management Strategies for Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(7–8), 967–978. Retrieved from <https://doi.org/10.1345/aph.1K673>
- Kaur, B. (2019). Premenstrual Syndrome (PMS): An Enigma. *Journal of Gynecology & Reproductive Medicine*, 3(5), 3–6. Retrieved from <https://doi.org/10.33140/jgrm.03.05.03>
- Kelman, H. (1967). Karen Horney on feminine psychology. *The American Journal of Psychoanalysis*, 27(1–2), 163–183. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/BF01873051>
- L., D., P., L., & K., H. (2011). Global study of women’s experiences of premenstrual symptoms and their effects on daily life. *Menopause International*, 17(3), 88–95. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362543638%0Ahttp://mi.rsmjournal>



nals.com/content/17/3/88.full.pdf+html%0Ahttp://dx.doi.org/10.1258/mi.2011.011027

- Liu, X., Li, R., Wang, S., & Zhang, J. (2024). Global, regional, and national burden of premenstrual syndrome, 1990–2019: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Human Reproduction*, 39(6), 1303–1315. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/humrep/deae081>
- Lopez, L. M., Kaptein, A. A., & Helmerhorst, F. M. (2009). Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD006586. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006586.pub3>
- Ma, S., & Song, S. J. (2023). Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(6). Retrieved from <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006586.pub5>
- Maged, A. M., Abbassy, A. H., Sakr, H. R. S., Elsawah, H., Wagih, H., Ogila, A. I., & Kotb, A. (2018). Effect of swimming exercise on premenstrual syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(4), 951–959. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4664-1>
- Modzelewski, S., Oracz, A., Żukow, X., Ilendo, K., Śledzikowka, Z., & Waszkiewicz, N. (2024). Premenstrual syndrome: new insights into etiology and review of treatment methods. *Frontiers in Psychiatry*, 15(April), 1–39. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1363875>
- Monagle, L., Dan, A., Krogh, V., Jossa, F., Fannaro, E., & Trevisan, M. (1993). Perimenstrual Symptom Prevalence Rates: An Italian-American Comparison. *American Journal of Epidemiology*, 138(12), 1070–1081. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116825>
- Muse, K. N., Cetel, N. S., Futterman, L. A., & Yen, S. C. (1984). The premenstrual syndrome. Effects of ‘medical ovariectomy’. *The New England Journal of Medicine*, 311(21), 1345–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1056/NEJM198411223112104>
- Nappi, R. E., Cucinella, L., Bosoni, D., Righi, A., Battista, F., Molinaro, P., ... Tiranini, L. (2022). Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder as Centrally Based Disorders. *Endocrines*, 3(1), 127–138. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/endocrines3010012>
- Nogueira, C. W. M., & Pinto e Silva, J. L. (2000). Prevalência dos Sintomas da Síndrome Pré-Menstrual. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 22(6), 347–351. Retrieved from <https://doi.org/10.1590/s0100-7203200000600005>
- O’Brien, P. M. S., Bäckström, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N., ... Yonkers, K. (2011). Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMD Montreal consensus. *Archives of Women’s Mental Health*, 14(1), 13–21. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0201-3>



- Pearlstein, T., Steiner, M., & Ph, D. (2012). Dysphoric Disorder : Burden of Illness and Treatment Update, X(1), 90–101.
- RAJA, S. N., FEEHAN, M., STANTON, W. R., & MCGEE, R. (1992). Prevalence and Correlates of the Premenstrual Syndrome in Adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(5), 783–789. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/00004583-199209000-00003>
- Ranga, M., & Dev, K. (2024). The Effect of Yoga Therapy in Premenstrual Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 46(10), 102579. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102579>
- Rapkin, A. J., & Akopians, A. L. (2012). PMS & PMDD: Pathophysiology. *Menopause International*, 18(2), 52–59.
- Robinson, J., Ferreira, A., Iacovou, M., & Kellow, N. J. (2024). Effect of nutritional interventions on the psychological symptoms of premenstrual syndrome in women of reproductive age: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 83(2), 280–306. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae043>
- Roca, C. A., Schmidt, P. J., Smith, M. J., Danaceau, M. A., Murphy, D. L., & Rubinow, D. R. (2002). Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1876–1881. Retrieved from <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1876>
- Rupani, N. P., & Lema, V. M. (1993). Premenstrual tension among nurses in Nairobi, Kenya. *East African Medical Journal*, 70(5), 310–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306911>
- Ryu, A., & Kim, T. H. (2015). Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*, 82(4), 436–440. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.08.010>
- Schmelzer, K., Ditzen, B., Weise, C., Andersson, G., Hiller, W., & Kleinstäuber, M. (2015). Clinical Profiles of Premenstrual Experiences Among Women Having Premenstrual Syndrome (PMS): Affective Changes Predominate and Relate to Social and Occupational Functioning. *Health Care for Women International*, 36(10), 1104–1123. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/07399332.2014.954701>
- Schmidt, P. J., Martinez, P. E., Nieman, L. K., Koziol, D. E., Thompson, K. D., Schenkel, L., ... Rubinow, D. R. (2017). Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: Triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. *American Journal of Psychiatry*, 174(10), 980–989. Retrieved from <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101113>
- Şener Çetin, N., & Şolt Kırca, A. (2023). The Effect of a Mindfulness-Based Stress Reduction Program on Premenstrual Symptoms: A Randomized

- Controlled Trial. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 68(5), 604–610. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/jmwh.13530>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154–1162. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- Steiner, M., Pearlstein, T., Cohen, L. S., Endicott, J., Kornstein, S. G., Roberts, C., ... Yonkers, K. (2006). Expert Guidelines for the Treatment of Severe PMS, PMDD, and Comorbidities: The Role of SSRIs. *Journal of Women's Health*, 15(1), 57–69. Retrieved from <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.57>
- Stone, A. B., Pearlstein, T. B., & Brown, W. A. (1990). Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Psychopharmacology Bulletin*, 26(3), 331–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2274633>
- Sundström, I., Bäckström, T., Wang, M., Olsson, T., Seippel, L., & Bixo, M. (1999). Premenstrual syndrome, neuroactive steroids and the brain. *Gynecological Endocrinology*, 13(3), 206–220. Retrieved from <https://doi.org/10.3109/09513599909167557>
- Sveinsdóttir, H., & Marteinsdóttir, G. (1991). Retrospective assessment of premenstrual changes in Icelandic women. *Health Care for Women International*, 12(3), 303–15. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/07399339109515953>
- Tiranini, L., & Nappi, R. E. (2022). Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Faculty Reviews*, 11(11). Retrieved from <https://doi.org/10.12703/r/11-11>
- Trivedi, D., Patel, K., & Jain, K. G. (2024). Impact of Stress on Premenstrual Syndrome Among Young Women: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, 16(11). Retrieved from <https://doi.org/10.7759/cureus.74622>
- Türkçapar, A. F., & Türkçapar, M. H. (2011). Premenstruel Sendrom ve Premenstruel Disforik Bozuklukta Tanı ve Tedavi: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri*, 14, 241–253.
- van Die, M., Burger, H., Teede, H., & Bone, K. (2012). Vitex agnus-castus Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Planta Medica*, 79(07), 562–575. Retrieved from <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327831>
- Vishwakarma, S., Deo, S., Mahour, P., Jaiswar, S. P., & Agrawal, M. (2022). Impact of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder on adolescent and young women's quality of life in northern India. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 10(11), 2560. Retrieved from <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20222858>
- World Health, O. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems (10th rev.)* (10th ed.). World Health Organization.

- World Health Organization. (2012). *Programme on mental health: WHOQOL user manual* (2012th ed.). World Health Organization. Retrieved from <https://iris.who.int/handle/10665/77932>
- Yonkers, K A, Halbreich, U., Freeman, E., Brown, C., Endicott, J., Frank, E., ... Harrison, W. (1997). Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA*, 278(12), 983–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307345>
- Yonkers, Kimberly A, & Casper, R. F. (2024). Clinical manifestations and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Retrieved 14 March 2025, UpToDate, from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-premenstrual-syndrome-and-premenstrual-dysphoric-disorder>
- Yoshimi, K., Inoue, F., Odai, T., Shirato, N., Watanabe, Z., Otsubo, T., ... Takeda, T. (2024). Practical diagnosis and treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder by psychiatrists and obstetricians/gynecologists in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports*, 3(3), 1–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/pcn5.234>



# BÖLÜM 4

## GEBELİKTE MULTİVİTAMİN DESTEĞİ

*Sevim TUNCER CAN*

<sup>1</sup> Op. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. e-mail: drsevimtuncer@hotmail.com. ORCID: 0000-0003-3119-1148

## Giriş

**Gebelik sırasında yeterli besin alımı**, sadece fetüsün büyüme ve gelişmesini desteklemekle kalmaz, aynı zamanda annenin fizyolojik adaptasyon ihtiyaçlarını karşılamak için de kritik öneme sahiptir. Beslenme eksiklikleri ya da aşırı beslenme, fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir ve ilerleyen yaşlarda metabolik hastalıklar, obezite, kanser ve osteoporoz gibi sağlık sorunlarına yol açabilir. Ayrıca, gebelikte yetersiz beslenme, pre-term doğum, fetal büyüme kısıtlaması, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla doğrudan ilişkilidir [1,2].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), gebe kalmayı düşünen kadınların günde 0,4 mg folik asit takviyesi ve yine gebeliğin erken döneminde başlayarak günde 30 mg/gün demir alınmasını da önermektedir. Sağlıklı beslenen kadınlar için multivitamin takviyesinin etkinliğine dair yüksek kaliteli kanıt eksikliği nedeniyle, yüksek gelirli ülkelerde öneriler değişiklik gösterebilir. Ancak yetersiz beslenme riski yüksek olanlar, çoğul gebelikler, adelösan gebeler, vegan diyeti tüketen kadınlar, madde bağımlılığı olan, malabsorbsiyon sendromu ile gastrik bypass öyküsü olan kadınlar multivitamin takviyesi için adaydır [3].

## Multivitamin Takviyesi

Düşük ve orta gelirli ülkelerde yürütülen randomize çalışmalarda, gebelerde çoklu multivitamin takviyesi, folik asitli/folik asitsiz demir takviyesine kıyasla düşük doğum ağırlığı ve muhtemel erken doğum riskini azalttığı ortaya çıkmıştır. Maternal anemi plaseboyle karşılaştırıldığında azalmıştır fakat demir takviyesi ile kıyaslandığında azalmamıştır. Abortus, doğuştan anomali, maternal ve perinatal mortalite üzerine kanıtlanabilir bir faydası gösterilememiştir [4].

Birleşik Krallık'taki sağlık otoriteleri, hamile bireyler için multivitamin-mineral takviyelerinin rutin olarak verilmesini önermemekte, ancak özellikle folik asit ve D vitamini gibi bazı takviyelerin kullanımını tavsiye etmektedir [5].

Amerika Birleşik Devletleri'nde, yeterli bir diyet tüketmeyen hamile kişiler için multivitamin takviyeleri yaygın bir şekilde önerilmektedir [6].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yönergeleri, sağlık kuruluşlarında antenatal bakım hizmeti alan hamile bireyler için, multivitamin kullanımını, dikkatli ve kapsamlı araştırmalar ışığında tavsiye etmektedir. [7].

Türkiyede Sağlık Bakanlığı anemi tespit edildiğinde tedavi dozunda demir desteği, anemi yoksa 16.gebelik haftasından itibaren demir desteği önermektedir. Gebelik planlayan her kadının gebelikten en az 1 ay önce

başlamak üzere 400-800 mikrogram/gün folik asit kullanmasını, nöral tüp defekti açısından yüksek riskli gruplarda (antiepileptik ilaç kullananlar, nöral tüp defektli gebelik öyküsü olanlar, diyabet, obezite vb.) nöral tüp defektinin önlenmesi amacıyla gebelikten 3 ay önce başlanan yüksek doz (4mg/gün) folik asit kullanımını önerir. Ayrıca 12. Haftadan itibaren 1200 IU (9 damla) günlük tek doz D Vitamini Preparatı kullanımını tavsiye etmektedir [8].

	Hedefin kaynağı	Hamile olmayan/ emzirmeyen dişiler	Hamile (14 ila 18 yaş arası)	Hamile (19 ila 30 yaş arası)	Hamile (31 ila 50 yaş arası)	Üst sınır
Mineraller						
Kalsiyum	RDA	1000 miligram	1300 miligram	1000 miligram	1300 miligram	2500 miligram
Demir	RDA	18 miligram	27 miligram	27 miligram	27 miligram	45 miligram
Magnezyum	RDA	310 ila 360 miligram	400 miligram	350 miligram	360 miligram	350 miligram*
Fosfor	RDA	700 miligram	1250 miligram	700 miligram	700 miligram	4000 miligram
Çinko	RDA	8 miligram	12 miligram	11 miligram	11 miligram	40 miligram
İyot	RDA	150 mcg	220 mcg	220 mcg	220 mcg	1110 mcg
Selenyum	RDA	55 mcg	60 mg	60 mg	60 mg	400 mcg
Vitaminler						





## Şekil 1:Hamilelik için besin hedefleri ve yetişkin hamileler için tolere edilebilir üst sınırlar

AI: yeterli alım (bir grup sağlıklı bireyde ortalama besin alımına yaklaşan değer; bu, bir RDA belirlenmediğinde kullanılır); AMDR: kabul edilebilir makrobesin dağılım aralığı (kronik hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili bir makrobesin için alım aralığı); DFE: diyet folat eşdeğerleri; DGA: Amerikalılar için Diyet Yönergeleri; ND: belirlenemez (yan etki veri eksikliği ve fazla miktarları idare etme yeteneği eksikliği ile ilgili endişe nedeniyle); RAE: retinol aktivite eşdeğerleri; RDA: önerilen diyet ödeneği (sağlıklı bireylerin %97'sinin gereksinimlerini karşılayan değer grup).

1. *US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025, 9th ed. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov/> (Accessed on August 12, 2021).*
2. *Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids, The National Academies Press 2000.*

### Bazı multivitaminler hakkında ek bilgiler

#### Folik Asit:

Folat, tek karbonlu metabolizmada önemli bir yardımcı faktör olarak işlev görür ve bu nedenle nükleotid biyosentezi, amino asit metabolizması ve birçok metilasyon reaksiyonunun gerçekleşmesi için gereklidir. Bu süreçler, hücre bölünmesi ve doku büyümesi için temel olduğundan, folat hamilelik ve fetal gelişim için kritik bir rol oynar [9]. Perikonsepsiyonel folik asidin (FA; sentetik vitamin formu) nöral tüp defektlerine (NTD'ler) karşı koruyucu etkisine dair kesin bilimsel kanıtlar, 25 yılı aşkın bir süredir bulunmaktadır [10]. Hamile kalabilecek tüm kadınlar için, gebe kalmadan önce ve hamilelik ve emzirme boyunca günlük düşük folik asit dozu önerilir. Yüksek dozda folik asit takviyesi, daha önce nöral tüp defekti veya folata duyarlı diğer konjenital anomalilerle etkilenen bir hamilelik geçiren kadınlar için önerilmektedir[11].

NTD riski artan durumlar: [12]

1. Önceki hamileliğinde NTD öyküsü
2. Yakın aile üyesinde NTD öyküsü
3. Obezite

4. Antifolat etkisi olan ilaçların kullanımı.
5. Folik asit metabolik yolunda veya folat reseptörlerinde genetik mutasyonlar
6. Kötü kontrol edilen tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus
7. Folik asit takviyesine zayıf uyum
8. Sigara içmek, pasif veya aktif
9. Oral kontraseptif kullanımı
10. Çölyak ve Crohn hastalıkları

### **Demir:**

Demir, fetal beyin ve plasenta gelişimi için gereklidir ve anneye ait kırmızı kan hücresi kitlesinin artmasını sağlar. Demir eksikliği, dünya çapında en yaygın tek besin eksikliği olan durumdur [13]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), günde 30 ila 60 mg elementel demir içeren oral demir takviyesini önermektedir. Bu miktar, çoğu prenatal vitamin formülasyonu tarafından kolayca karşılanmakta olup, anemisi olmayan bireyler için yeterli bir takviyedir [14].

Tıp Enstitüsü, gebelik sırasında 27 mg/gün demir alımını önerir. Bu miktar çoğu prenatal vitaminde bulunur ve bu nedenle anemik olmayan kadınlar için ek takviye gerekli değildir. Demir diyetinde hem ve hem olmayan formlarda mevcuttur. Hem formundaki demir et, kümes hayvanları ve balıklarda bulunur ve biyoyararlanımı en yüksek en yüksek demir formudur. Demir en iyi narenciye suları ile alındığında emilir. Çünkü C vitamini demirin emilimini artırır. Kahve, çay, süt ve kalsiyum demir emilimini engeller ve bu nedenle demir takviyelerinden ayrı tüketilmelidir [15].

### **D Vitamini:**

Vitamin D, özellikle kemik sağlığı, kas kasılması, sinir iletimi ve genel hücre fonksiyon için insan sağlığı açısından gereklidir. Hamile kadınlarda kan vitamin D seviyelerinin düşük olması, gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında ek vitamin D takviyesi almanın, gebelik komplikasyonlarından korunmak için gerekebileceği düşünülmektedir [16].

Çoğu prenatal vitamin, 400 uluslararası birim (UI) vitamin D içerirken, bazı preparatlar yalnızca 200 UI veya 1000 ila 1200 UI kadar yüksek miktarlarda vitamin D içerebilmektedir. Vitamin D'nin güvenli üst limiti yeterince iyi bir şekilde araştırılmamış olmakla birlikte, 2011 yılına ait bir yönergede bu limit temkinli bir şekilde 4000 UI olarak belirlenmiştir [17].

## **Kalsiyum**

Fetal iskelet gelişimi, öncelikle son üç aylık dönem olmak üzere gebelik boyunca yaklaşık 30 g kalsiyum gerektirir. Bu toplam, anne vücudundaki toplam kalsiyumun nispeten küçük bir yüzdesini oluşturur ve gerektiğinde anne deposundan kalsiyum kolayca mobilize edilebilir. Gebelik boyunca, kalsiyumun bağırsaklar tarafından emilimi ve böbreklerde tutulumu giderek artar [18].

Düşük temel diyet kalsiyum alımına sahip hamile bireyler için (özellikle Amerika Birleşik Devletleri dışındaki popülasyonlarda), yüksek doz kalsiyum takviyesi, hipertansif hamilelik bozuklukları geliştirme riskini azaltabilir. Ancak, temel diyet kalsiyum alımının yeterli olduğu sağlıklı, nullipar hamilelerde kalsiyum takviyesi bu riski azaltmıyor gibi görünmektedir. Yüksek riskli popülasyonlarda preeklampsi önlenmesi açısından bir fayda sağlasa da, mevcut veriler az sayıda hasta ve çalışma popülasyonlarındaki heterojenliğe dayandığı için daha fazla araştırma gerekmektedir [19].

## **Sonuç**

Gebelikte multivitamin kullanımı, fetüsün sağlıklı gelişimi ve anne sağlığının korunması açısından önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, multivitamin takviyelerinin etkinliği ve güvenliği, uygun dozaj ve denetimle sağlanabilir. Gebelerde multivitamin kullanımı, beslenme eksikliklerini gidermek ve gebelik sürecini sağlıklı bir şekilde yönetmek için önemli bir strateji olsa da, aşırı kullanımından kaçınılmalı ve her birey için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik; multivitamin kullanımı; anne sağlığı

## KAYNAKÇA

1. Godfrey, K. M., & Barker, D. J. (2000). Fetal nutrition and adult disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1344S-1352S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1344S>
2. Shah, P. S., Ohlsson, A., & Knowledge Synthesis Group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births (2009). *Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis*. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 180(12), E99–E108. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081777>
3. Wolf, H. T., Hegaard, H. K., Huusom, L. D., & Pinborg, A. B. (2017). Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(4), 404.e1–404.e30. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.029>
4. Keats, E. C., Haider, B. A., Tam, E., & Bhutta, Z. A. (2019). Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD004905. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004905.pub6>
5. [Vitamin supplementation in pregnancy](#). *Drug Ther Bull* 2016; 54:81.
6. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on Nutritional Status During Pregnancy. Part II: Dietary intake and nutrient supplements. National Academy Press; Washington, DC 1990.
7. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. Last updated July 26, 2020. World Health Organization. (Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007789>)
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2018). *Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi*. <https://www.hsgm.saglik.gov.tr>
9. Bailey, L. B., Stover, P. J., McNulty, H., Fenech, M. F., Gregory, J. F., 3rd, Mills, J. L., Pfeiffer, C. M., Fazili, Z., Zhang, M., Ueland, P. M., Molloy, A. M., Caudill, M. A., Shane, B., Berry, R. J., Bailey, R. L., Hausman, D. B., Raghavan, R., & Raiten, D. J. (2015). Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review. *The Journal of nutrition*, 145(7), 1636S–1680S. <https://doi.org/10.3945/jn.114.206599>
10. Czeizel, A. E., & Dudás, I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England journal of medicine*, 327(26), 1832–1835. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212243272602>
11. Wilson, R. D., & O'Connor, D. L. (2022). Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 44(6), 707–719.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.004>

12. Chitayat, D., Matsui, D., Amitai, Y., Kennedy, D., Vohra, S., Rieder, M., & Koren, G. (2016). Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *Journal of clinical pharmacology*, 56(2), 170–175. <https://doi.org/10.1002/jcph.616>
13. McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., & de Benoist, B. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public health nutrition*, 12(4), 444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>
14. World Health Organization. (n.d.). *Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy*. World Health Organization. Retrieved August 10, 2021, from [https://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/daily\\_iron\\_pregnancy/en/](https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/)
15. Creasy, R. K., & Resnik, R. (2021). *Maternal-fetal medicine: Principles and practice* (8th ed.). Elsevier.
16. Creasy, R. K., & Resnik, R. (2021). *Maternal-fetal medicine: Principles and practice* (8th ed.). Elsevier
17. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. (Ed.). (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press
18. Hacker, A. N., Fung, E. B., & King, J. C. (2012). Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutrition reviews*, 70(7), 397–409. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00491.x>
19. Hofmeyr, G. J., Lawrie, T. A., Atallah, Á. N., & Torloni, M. R. (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD001059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>