

Bölüm 14

MEME BAŞI AKINTISI VE MASTALJİDE YAKLAŞIM

Banu YİĞİT¹
Bülent ÇİTGEZ²

GİRİŞ

Mastalji, meme başı akıntısı ve ele gelen meme kitleleri poliklinik şartlarında yaygın olarak karşılaşılmaktadır. İlk yapılması gereken ayrıntılı bir klinik anamnez ve fizik muayene ile başlamaktır. Tanısal mamografi genellikle tercih edilir, ancak ultrasonografi 30 yaşından küçük kadınlarda daha duyarlıdır. Fizik muayene, mamografi veya ultrasonografide saptanan şüpheli kitle varlığında biyopsi yapılmalıdır. Mastalji nadiren altta yatan malignitenin bir göstergesidir. Oral kontraseptifler, hormon tedavisi, bazı psikotrop ilaçlar ve kardiyovasküler ajanlar mastaljiye sebep olabilmektedir. Meme başı akıntısı olan hastaların tanısal değerlendirmesinde ilk adım akıntının patolojik veya fizyolojik olarak sınıflandırılmasıdır. Meme başı akıntısı spontan, kanlı, tek taraflı veya meme kitlesi ile ilişkili ise patolojik olarak sınıflandırılır. Patolojik meme başı akıntısı olan hastalarda tanısal görüntüleme yapılmalıdır. Meme başı akıntısı bilateral, birden fazla kanaldan kaynaklanıyorsa ve sıkılaşma oluşuyorsa genellikle fizyolojiktir. Fizyolojik akıntısı olan hastalarda, meme başı akıntısının sistemik nedenlerini (hiperprolaktinemi veya tiroid disfonksiyonu) dışlamak için tiroit stimulan hormon (TSH) seviyeleri ve prolaktin (PRL) seviyeleri ölçülür ve dopamin inhibe edici ilaç kullanımını sorgulanır. Meme başı akıntısının tedavisi etyolojiye bağlıdır. Fizyolojik akıntı genellikle herhangi bir tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerileyebilir; ancak meme başı akıntısı sistemik nedenlere bağlıysa medikal tedavi gerektirebilmektedir.

Meme Başı Akıntısı

Kadınların %80'inin hayatının bir döneminde meme başı akıntısı şikayeti olmaktadır(1). Önemli olan patolojik ve fizyolojik akıntı ayırımını yapabilmek ve kanser tanısını atlamamaktır. Meme başı akıntısı şikayeti ile tarafımıza başvuran hastada akıntının ne zaman başladığı, menstruel siklusla ilişkisi, ilk gebelik yaşı, doğum öyküsü, menarş ve menopoz yaşı, unilateralite-bilateralite, spontan-uyarılmış, persistan-in-

¹ Op. Dr. Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, banuyigit149@gmail.com

² Prof. Dr. Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Memorial Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, bcitgez@yahoo.com

termittan, kıvamı ve rengi gibi özellikleri sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde meme şikayetleri, meme biyopsisi, meme cerrahisi, travma, histerektomi veya ooferektomi, emzirme, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, hormon replasmanı ve diğer ilaç kullanım öykülerinin varlığı araştırılmalıdır. Eşlik eden ateş mastit veya meme apsesine; kilo artışı, soğuk intoleransı, amenore hipotiroidiye; asit ve sarılık karaciğer hastalığına; görme bozukluğu, baş ağrısı, amenore hipofiz tümörüne işaret edebilmektedir(2).

Akıntı çeşitleri:

- Laktasyonel: Gebelikte, postpartum dönemde veya prolaktinomalarda karşımıza çıkar.
- Fizyolojik: En sık gördüğümüz akıntı türüdür. Rengi beyaz, yeşil, sarı, gri veya kahverengi olabilir. Genelde bilateral, birden fazla kanaldan ve sıkılmakla olur. Hipotiroidi, ilaç kullanımı (dopamin inhibitörleri), hormonal, fibrokistik hastalık kaynaklı olabilir.
- Patolojik: Genelde spontan, tek kanaldan ve unilateraldir. Rengi berrak, seröz veya kanlı olabilir. Fizik muayene ile eşlik eden kitle varlığı araştırılmalıdır. Çoğunlukla intraduktal papillom kaynaklıdır. Altta yatan duktal ektazi, kanser, periduktal mastit veya apse varlığı da akılda bulundurulmalıdır.

Meme başı akıntısı oldukça yaygındır, %5-10 prevalans ile ağrı ve kitleden sonra üçüncü en sık meme şikayetini temsil eder. Patolojik meme başı akıntısı varlığında %7-15 oranında altta yatan meme kanseri görülebilmektedir (3, 4). Özellikle BRCA 1 ve 2 mutasyonu, ipsilateral meme kanseri veya atipi öyküsü, ailede meme veya over kanseri öyküsü, 40 yaş üstü veya postmenopozal dönemde olan kadınlarda meme başı akıntısı varlığında daha dikkatli olunmalıdır. Fizik muayene büyüteç ve ışık yardımıyla odaklı inspeksiyonla yapılarak meme başı, areola ve akıntının rengi incelenir. Ele gelen kitle varlığına ve meme başı pozisyonuna dikkat edilmelidir. Patolojik akıntıda kitle, şişlik, kızarıklık, deride çekilme veya meme başı retraksiyonu olabilir. Akıntının hangi kanallardan geldiği basınç noktası inceleme (pressure point exam) yöntemiyle araştırılır(2).

Tarama mamografisinin (MMG) duyarlılığı meme dokusunun dansitesine bağlı olmakla birlikte genellikle 40 yaş üstünde veya şüpheli ultrason (US) bulgularının varlığında 40 yaş altında uygulanabilir (5). Özellikle mikrokalsifikasyon, kitle, fokal yoğunluk asimetrisi, yapısal distorsiyon, duktal ektazi varlığında yardımcıdır. Duktal ektazi varlığında spot kompresyon görüntüleme gerekebilir. Küçük retroareolar veya intraduktal lezyonlarda duyarlılığı düşüktür. Magnifikasyon MMG'de yuvarlak, çubuksu mikrokalsifikasyonlar yüksek olasılıkla benign olmakla birlikte dallanmış, lineer dağılım gösteren, segmental yayımlı, değişken yoğunluklu mikrokalsifikasyonlar yüksek olasılıkla maligndir. MMG'de tek dilate duktus varlığı

intraduktal papillom veya karsinom varlığını işaret edebilir. Hedeflenmiş meme US, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da galaktografi yapılabilir. Korelasyon sağlanamıyorsa duktus eksizyonu yapılmalıdır.

Ultrasonografi, intraduktal lezyonları özellikle yoğun memede daha iyi gösterir. Duyarlılığı %63-100, özgülüğü %73-84 ile yüksektir. Duktal ektazi, kanalın çapı 2mm'den ve ampullar kısmında 3 mm'den geniş, anekoik sıvı ya da hipoe-koik debris içeren duktuslar şeklindedir (6). Intraduktal papillom, doppler US'de santral vasküler pediküllü hipoe-koik nodül şeklinde görülür. Kanser varlığında ise irregüler duktal margin, duvar kalınlaşması, akustik gölgeli intraduktal kitle görülebilir. Elastografinin malignitelere duyarlılığı yüksek olmakla birlikte bu yöntemle ilgili veri azdır (7).

Akıntı sitolojisi rutinde önerilmez. Çünkü kanser duyarlılığı düşük ve yanlış negatiflik oranı yüksektir (1). Akıntı olmadığı zaman yapılması teknik olarak zordur. Papiller, atipik, şüpheli ya da malign hücreler tanı koydurucudur. Galaktografi (duktografi), invaziv, ağırlı ve teknik olarak zordur. Yanlış negatiflik oranı yüksek, pozitif prediktif değer %19, negatif prediktif değer %63'tür. Altta yatan patolojinin ayırımını yapmada ve maligniteyi dışlamada yetersizdir (8). Duktoskopi, 0.45-1.2mm mikroendoskop ve 0.2mm enjeksiyon kanalı ile direkt eksizyon ve hedeflenmiş cerrahiye kılavuzluk yapma, ortalama 5-6cm derinliğe kadar inceleme imkanı sunmaktadır. Lokal anestezi altında yapılır. Yapılabilen girişimsel işlemlerin başında duktal lavaj, duktal sitoloji, intraduktal vakum biyopsi, endoluminal fırça ve forceps ile biyopsi, endobasket ile papillom çıkarılması yer alır. Sağlam doku ve duktusun korunmasını sağlar. Direkt intraduktal görüş ile major duktus ve dallar incelenebilirken; derin ve minör dallar görülemeyebilir. İnverte nipple, dar duktus, tıkaçıcı lezyon ve ağrı varlığında yapılamaz.

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, meme kanserinde duyarlılığı %90'ın üzerinde olmakla birlikte oldukça yüksektir (9). Kanserlerde segmental, lineer, kitlesel olmayan görüntü; papillomda homojen iyi sınırlı kitle; duktal dilatasyonda sinyal intensite artışı görülür. Multifokal veya multisentrik hastalık tespiti, karşı memenin değerlendirilmesi, fizyolojik değerlendirme, intermittan şüpheli veya birden fazla kanaldan gelen akıntıda teşhis avantajı sağlar. Konvansiyonel yöntemlerle görüntülenemeyen meme başı akıntısı etyolojisinde önerilir. MRG'de şüpheli lezyonlara hedeflenmiş US önerilir.

Yüksek riskli lezyonlarda MMG ve US; gerektiğinde MRG ve duktografi ile tanı konulabilmektedir. Eğer bu yöntemlerle tanı konulamadıysa cerrahi eksizyonla tanıya gidilmektedir. Galaktografi ve tomosentez kombinasyonu, MRG ve duktal sonografiye yakın sonuçlar vermekle birlikte duktus kanülasyonu, kontrast madde enjeksiyonu ve radyasyona maruz kalma gibi dezavantajları vardır.

Düşük riskli hastalarda fizyolojik meme başı akıntısı varlığında klinik ve radyolojik bulgular normale 6 ayda bir muayene ve US, yıllık MMG ile takip edilir. Çoğunda kendiliğinden iyileşme görülür. Akıntısı kesilmezse duktoskopi, duktografi veya MRG yapılabilir. Duktoskopi rehberliğinde eksizyon, 1.5-2cm'den derin lezyonlarda telle veya metilen mavisi ile işaretleme, meme başına yakın lezyonlarda santral duktus eksizyonu, lakrimal prob rehberliğinde mikrodokektomi, US eşliğinde perkütan vakum biyopsi yapılabilir. Bilateral, multikanal, yeşil veya süt renginde benign meme başı akıntısı varlığında hastanın şikayetleri fazla ise, klinik ve radyolojik şüphe varlığında santral duktus eksizyonu uygulanabilir. Ancak hormonal ve ilaç etyolojisi ekarte edilmelidir.

Özgeçmişinde ya da aile öyküsünde meme kanseri varlığında, palyatif tedavi amaçlı ve takip istemeyen hastalarda cerrahi yapılabilir. Risk sınıflaması ve takip ile yüksek oranda gereksiz cerrahi engellenmektedir. Yüksek riskli hastalarda yeni başlangıçlı akıntı, yeni oluşan mamografik asimetri varlığında görüntüleme eşliğinde biyopsi ya da subareolar eksizyon (major duktus eksizyonu, mikrodokektomi) yapılabilir. Total subareolar duktus eksizyonu (santral duktus eksizyonu) ile okkult kanser saptama oranı yüksektir. Genç ve emzirme adayı olan hastalarda ise selektif duktus eksizyonu (mikrodokektomi) önerilir (10).

Özet olarak, fizyolojik meme başı akıntısı varlığında palpabl kitle yoksa 40 yaş ve üstünde MMG ile 40 yaş altında US ile klinik izlem yapılır. Patolojik meme başı akıntısı varlığında ise normal görüntüleme varlığında duktogram veya MRG yapılarak gereklilik halinde duktus eksizyonu önerilir; anormal görüntüleme varlığında ise biyopsi yapılır ve benign/indeterminate patoloji sonucu varlığında ise yine duktogram veya MRG yapılarak gereklilik halinde duktus eksizyonu önerilir (1).

Mastalji

Mastalji, kadınlarda yaygın olarak görülmekle birlikte kadın nüfusunun %70'inde hayatlarının bir evresinde meme ağrısı şikayeti olmaktadır. Genellikle ağrı hafif ve kendini sınırlasa da hastalarda %15 oranında tedavi ihtiyacı oluşur. Mastaljinin nedeni, hormonal dalgalanmanın fizyolojik değişikliklerine mi yoksa patolojik süreç sonucunda oluşan kanser veya enflemasyona mı bağlı ayırt edilmelidir. 1659 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada %51.5 oranında meme ağrısı deneyimi olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı, makromastik meme yapısı olanlar, daha kilolu ve fiziksel olarak daha az aktif olanların daha sıklıkla meme ağrısı şikayeti olduğu görülmüştür. Semptomatik olan hastaların %40'a yakını cinsel sağlık ve uyku düzensizliğinin olumsuz etkilenmesiyle mastaljinin yaşam kalitelerini düşürdüğünü belirtmişlerdir (11).

Mastaji, döngüsel, döngüsel olmayan veya meme dışı kaynaklı olabilmektedir. Döngüsel meme ağrısı, mastaljilerin 2/3'ünü oluşturmaktadır ve hormonal dalgalanmalarla ilişkilidir. Menstruasyon öncesi ilk hafta başlar, bilateral ve üst dış kadranlarda yoğunlaşır, menstruasyonun başlamasıyla kaybolur. Fibrokistik değişiklikler de döngüsel meme ağrısına neden olabilir (12). Döngüsel olmayan meme ağrısı, mastaljilerin 1/3'ünü oluşturmaktadır. Döngüyü takip etmez. Sabit ya da aralıklı, daha çok unilateral ve lokalizasyonu değişkendir. Meme ve göğüs duvarı lezyonu olasılığı daha fazladır. Pandüle (sarkık) memelerde görülebilir. Boyun, sırt ve omuz ağrıları eşlik edebilir. Yağlı diyet, sigara, kafein alımı ile ilişkilendirilmiştir fakat yüksek kanıt değeri olan çalışma yoktur. Postmenopozal hormon tedavisi alan veya OKS kullanan kadınlarda kendiğinden gerileyen meme ağrısı olabilmektedir (13, 14). Meme dışı kaynaklı ağrılar, interkostal nevralsi (T3-5 seviyesinde), safra kesesi veya özofagus patolojileri, kardiyak nedenler, göğüs duvarı patolojileri (pektoralis kas hasarı, 2.-5. kotlar arasında kostokondritler), spinal ve paraspinal kas kaynaklı veya travma sonucu olabilir.

Mastalji varlığında MMG ve meme US ile görüntüleme yapılabilir. Meme ağrısı nedeniyle muayene edilen hastalarda çekilen MMG'de meme kanser oranı ağrısız olanlara göre daha yüksek değildir. Meme ağrısı olan ve palpe edilen kitlesi olmayan hastalarda çekilen US ile ağrı bölgesinde kanser saptanma oranı %0-4 arasındadır. Kanser tespit edilenlerin sadece yarısı ağrı bölgesindedir (15, 16). Döngüsel ve bilateral yaygın mastaljilerde genellikle görüntüleme gerekmez; döngüsel olmayan, unilateral, fokal meme ağrılarında etyolojiyi aydınlatmak ve kanseri dışlamak için görüntüleme yaşa bağlı olarak önerilir. 30 yaş altında US; 30-39 yaş arası şüpheli US bulguları varlığında tek veya çift taraflı MMG; 40 yaş üstü MMG ve US şeklinde takip önerilir.

Klinik ve görüntüleme normal ise gereken tek şey hastaya güvence vermektir. Kanser olmadıklarını bilmeleri %78-85 yeterli rahatlatma sağlamaktadır. Yaşam kalitesini bozuyorsa bu hastalarda tedavi gereklidir. Mastalji olan hastaların yaklaşık %15'inde tedavi ihtiyacı olmaktadır. Meme patolojisi olmadıkça cerrahi endike değildir (17, 18). Genelde malignite olmadığına dair güvence, fiziksel destek, analjezikler, kullanıyorsa hormon bazlı ilaçların manipülasyonu, kafein kısıtlaması gibi 1. basamak tedaviler önerilir. Fiziksel destek sıkı giysiler, tam oturan sütyen, memede asimetri varsa diğer tarafa dolgu yerleştirme, sıcak kompres, buz paketleri, masaj gibi yöntemleri içerir. Medikal tedavide asetaminofen, non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD) kullanılır. Salisilat, ibuprofen, diklofenak gibi topikal NSAİD ile de desteklenebilir (19). Bu tedaviler 2. basamak tedaviye geçmeden 6 ay denenmelidir. Bu tedavilere dirençli vakalarda 2. Basamak tedavi olarak tamoksifen 10-20mg/gün 3 ay verilir. Tamoksifenin sıcak basması, vajinal kuruluk,

eklem ağrıları, kan pıhtılaşması, rahim kanseri, katarakt ve serebrovasküler olay riskini arttırdığı bilinmelidir. Danazol (androjen) 200mg/gün başlanabilir. Hastaların ağrılarını azaltarak Visuel Analog Skala (VAS) skoruna göre %20 azalma sağladığı tespit edilmiştir. Ancak kilo alımı, adet düzensizliği, sesin kabalaşması, sıcak basması yan etkileri görülebilmektedir. Tamoksifen ve danazolün menstruasyonun luteal fazında kullanılmasıyla yan etkileri azaltılabilir (20).

Hormon kullanan kadınlarda postmenopozal hormon kullanımı mümkünse azaltılmalıdır. OKS'lerde östrojen dozu azaltılabilir. Bazı çalışmalar ise OKS'nin mastaljiyi azalttığını göstermiştir; ancak OKS bileşimine göre farklılıklar gösterebilir. Progesteron bazı kadınlarda mastaljiyi rahatlatabilmektedir. Randomize çalışmalarda oral ve topikal progesteron etkisi gösterilememiştir fakat vajinal krem (mikronize progesteron) ile %65 mastaljinin azaldığı görülmüştür (21). Yaşam tarzı değişikliği, kafein kısıtlaması, düşük yağlı diyet, çuha (kantaron) çiçeği yağı randomize çalışmalarla kanıtlanmamış tedavilerdir. E vitamini ve bromokriptinin mastalji tedavisinde anlamlı etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Genistein, soya sütü, agnucastus meyve özü, papatya özü ise araştırılan tedaviler arasındadır (22). Göğüs duvarı ağrılarında ise asetaminofen, NSAID, lokal ısı uygulamaları, lokal anestetik ve korkosteroid ile tetik nokta enjeksiyonu uygulanabilmektedir. Ağrıyı arttıran aktiviteler kısıtlanır (23). Mastalji, plasebo tedavisi ile %40 iyileşme gösterir. Spontan %20-50 iyileşme görülürken remisyon ve nöksler olabilmektedir. İyileşme spontan olabildiği gibi gebelik, menopoz veya hormon aracılı olabilir. İlişkili olduğu patolojinin bileşeni olarak da tedavi edilebilir. Premenstrüel sendrom, menstruasyonun ikinci yarısında olur, hassasiyet bilateral ve yaygındır. Bu hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanımı etkili olabilmektedir (24).

KAYNAKLAR

1. Panzironi G, Pediconi F, Sardaneli F. Nipple discharge: The state of the art. BJR Open. 2018 Nov 7;1(1):20180016. Doi: 10.1259/bjro.20180016
2. Sajadi-Ernazarova KR, Sugumar K, Adigun R. (2020). Breast nipple discharge. StatPearls, Treasure Island.
3. de Paula IB, Campos AM. Breast imaging in patients with nipple discharge. Radiol Bras. 2017;50(6):383-388. Doi: 10.1590/0100-3984.2016.0103
4. Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer. Int J Prev Med. 2012;3(11):810-814.
5. von Euler-Chelpin M, Lillholm M, Vejborg I, et al. Sensitivity of screening mammography by density and texture: a cohort study from a population-based screening program in Denmark. Breast Cancer Res. 2019 Oct 17;21(1):111. Doi: 10.1186/s13058-019-1203-3
6. Ferris-James DM, Iuanow E, Mehta TS, et al. Imaging approaches to diagnosis and management of common ductal abnormalities. Radiographics. 2012 Jul-Aug;32(4):1009-30. Doi: 10.1148/rg.324115150

7. Yılmaz E, Yılmaz A, Aslan A, et al. Real-Time Elastography for Differentiation of Breast Lesions. *Pol J Radiol.* 2017 Nov 17;82:664-669. Doi: 10.12659/PJR.902596
8. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec;14(12):3369-77. Doi: 10.1245/s10434-007-9530-5
9. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(2):377-390. Doi: 10.1002/jmri.26654
10. Foulkes RE, Heard G, Boyce T, et al. Duct Excision is Still Necessary to Rule out Breast Cancer in Patients Presenting with Spontaneous Bloodstained Nipple Discharge. *Int J Breast Cancer.* 2011;2011:495315. Doi: 10.4061/2011/495315
11. Scurr J, Hedger W, Morris P, et al. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J.* 2014 Sep-Oct;20(5):508-13. Doi: 10.1111/tbj.12305
12. Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. *J Am Coll Surg.* 1997 Nov;185(5):466-70. Doi: 10.1016/s1072-7515(97)00095-1
13. Davies EL, Gateley CA, Miers M, et al. The long-term course of mastalgia. *J R Soc Med.* 1998;91(9):462-464. Doi: 10.1177/014107689809100903
14. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, et al. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom.* 1998 Jul-Oct;67(4-5):259-65. Doi: 10.1159/000012289
15. Leddy R, Irshad A, Zerwas E, et al. Role of breast ultrasound and mammography in evaluating patients presenting with focal breast pain in the absence of a palpable lump. *Breast J.* 2013 Nov-Dec;19(6):582-9. Doi: 10.1111/tbj.12178
16. Tumyan L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J.* 2005 Sep-Oct;11(5):333-7. Doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.00018.x
17. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 2004 Mar;79(3):353-72. Doi: 10.4065/79.3.353
18. Ader DN, South-Paul J, Adera T, et al. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2001 Jun;22(2):71-6. Doi: 10.3109/01674820109049956
19. Irving AD, Morrison SL. Effectiveness of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of breast pain. *J R Coll Surg Edinb.* 1998 Jun;43(3):158-9.
20. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, et al. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast.* 2007 Oct;16(5):503-12. Doi: 10.1016/j.breast.2007.03.003
21. Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast. *BMJ.* 2001;323(7326):1381-1382. Doi:10.1136/bmj.323.7326.1381
22. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, et al. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2017 Dec;20(6):713-719. Doi: 10.1007/s00737-017-0791-0
23. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ.* 2013;347:f3288. Doi: 10.1136/bmj.f3288
24. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 7;2013(6):CD001396. Doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3