

PREMENSTRUAL SENDROM ve TEDAVİSİNDE SON GÖRÜŞLER

Ebru Öztürk Arslan* • Fulya Dökmeci*

ÖZET

Premenstrual Sendrom (PMS) çok eski çağlardan beri varlığı tahmin edilen ancak tanımı ,etiyojisi ,teşhisi ve tedavisi hakkında henüz kesin sonuçlara varılmamış önemli bir kadın problemidir.Özellikle son yıllarda PMS'un tedavisi üzerinde yoğunlaşan iyi tasarlanmış , çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar yapılmış ve tedavide daha güvenilir yeni alternatifler ortaya konmuştur.Yine bu çalışmalar PMS tanı kriteri olmasına rağmen menstruasyonla ilişkili olarak sık karşılaşılan bir diğer sorun olan dismenorenin tedavisine de ışık tutmuştur.

Anahtar kelimeler: Premenstrüel Sendrom, Tedavi, Dismenore

SUMMARY

Recent Approach in Premenstrual Syndrome and Therapy

PMS is an important woman health problem which is known since ancient times but there is still not a satisfactory agreement about its discription ,etiology, diagnosis and treatment.

In recent years well planned , double blind placebo controlled studies had been done and new therapy alternatives are described.These studies have also supplied new ideas to dismenorea which is a common menstrual problem.

Key words: Premenstrual Syndrome, Therapy, Dismenorea

PMS ilk defa 1931 yılında R.D.Frank tarafından tanımlanmıştır(1). Frank'ın belirttiği gruptaki kadınlarda menstrasyondan önceki 7-10 günde belirgin olmak üzere tarifsiz bir gerilim hissi gözlenmiştir.Hastaların yorgunluk, irritabilite,derinin gerilme hissi gibi şikayetlerinin menstrasyonun başlamasından sonra 1-2 saat içerisinde hafiflediği belirtilmiştir.

PMS terimi ise ilk defa 1953 yılında Dalton ve Green tarafından yapılan 84 vakalık bir yayında kullanılmıştır(2). Daha sonra 1985'de Reid tarafından yapılan tanım üzerinde genel olarak uzlaşmıştır(3). Bu tanıma göre "PMS ; menstruel siklusun luteal fazında ortaya çıkan fiziksel,psikolojik sıkıntı ve/veya kadının sosyal ilişkilerini,normal aktivitesini bozacak derecede önemli davranış değişiklikleri" olarak tarif edilmiştir.

Etiyolojide, PMS'un temel olarak fizyolojik orjinli olduğuna inanılsa da biyolojik, psikolojik ve sosyolojik sebeblere de bağlı olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Cinsellikle ilgili problemleri olan toplumlarda yaşanan ve sıkıntıları olan kadınlarda PMS görülme sıklı-

ğının yüksek oluşu(4), bazı çalışmalarda önceden davranış bozukluğu olan kadın hastaların %65'inin adet öncesi depresyona girdiklerinin bildirilmesi psikolojik yapının ve zeminde yatan psikiyatrik problemlerin PMS etiyojisinde yeri olabileceği görüşünü yaygınlaştırmıştır.

PMS etiyojisinde patolojik bir mekanizma bulmak için yapılan çalışmalarda semptomları olan ve olmayan kadınlar arasında menstrüel siklus boyunca bütün hormon seviyeleri (östrojen, progesteron, testesteron, FSH, LH, prolaktin ,SHBG,aldosteron) arasında fark gösterilememiştir(5). Mg ,Zn,vitamin A, vitamin E,tiamin,vitamin B6, açısından da bir fark bulunamamıştır.(6) Bununla birlikte memeler üzerindeki direkt etkisi nedeniyle meme semptomlarından sorumlu olabileceği, stresle yakın ilgisi olan bir hormon olması ve su, Na, ve K'un ratansiyonunu arttırıcı özelliğinin bulunması sebebiyle prolaktinin PMS etiyojisinde yeri olabileceği düşünülmektedir.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Etiyolojide hipoglisemi teorisi ilk kez 1925'de ortaya atılmıştır. Dolaşımdaki monositlerin üzerinde yer alan insülin reseptörlerinin follüküler fazla mukayese edildiğinde luteal fazda iki katına çıktığı bildirilmiştir. Sınırlı olsa da bu bulgular karbonhidrat toleransının premenstrüel dönemde arttığını bu artışın PMS'lu kadınlarda görülen tatlılara aşermeyi açıklayabileceği düşünülmüştür. National Institute of Mental Health (NIMH)'in yaptığı çalışmalarda(7) RU486 hCG ile kombine olarak plaseboya karşı verilmiştir. Böylece siklusun değişik zamanlarında kanamalar oluşturulmuştur. Menstrüel siklusun değiştirilmesinin PMS semptomlarının şiddeti ve zamanı üzerine bir etkisi olmamıştır. Böylece geç luteal fazdaki nöroendokrin ve endokrin olayların PMS oluşumunda rol oynamadığı savunulmuştur.

PMS'de endorfin salgısında değişiklik olduğu varsayımı henüz çelişkilidir.

PMS'lu kadınlarda premenstrüel dönemde serotonin anlamlı ölçüde düşük olduğu bildirilmektedir. Ayrıca maymun deneylerinde serotonin fonksiyonlarının inhibe edilmesi ile irritabilitenin arttığı davranış değişikliklerinin ortaya çıktığı ve sosyal ilişkilerin azaldığı gözlenmiştir.

Prostaglandin inhibitörlerinin(PI) PMS semptomlarının tedavisinde iyi sonuç vermesi temeline dayanan prostoglandin teorisi için henüz yeterli çalışma yapılmamıştır.

Birçok araştırmacı tarafından A, B6 ve E vitamini düzeylerinin PMS'un ortaya çıkması ile ilişkili olduğu ortaya sürülmüştür. Özellikle vit. B6, serotonin ve PG yapımında kofaktör olarak bulunmaktadır. Östrojenlerin vücuttaki vit B6 düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Estrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımı sırasında ortaya çıkan irritabilite depresyon vs. gibi semptomların vit B6 verilerek tedavisinin mümkün olması da teoriyi desteklemektedir.

Tanıda faydalı olabilecek tek materyal menstrüel takvimdir. En az 3 ay prospektif olarak aile hikayesi gibi diğer gözlemlerle birlikte kayıt tutulmalıdır.

PMS 'da tanı koyarken göz önünde bulundurulması gereken 3 önemli noktadan birincisi semptomların menstrüel siklus ile siklik bir ilişkiye sahip olması, ikincisi PMS'un tekrarlayıcı bir özelliğe sahip olması, üçüncüsü ise semptomların kadın yaşamını ,aktivitesini ve sosyal ilişkilerini etkileyecek kadar ciddi olmasıdır.

PMS tanısında kriter oluşturabilecek iki sistem tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi American Psychiatric Association (APA), ikincisi ise National Institute of Mental Health (NIMH) tarafından hazırlanmıştır(8).

APA'ya göre luteal faz distrofik bozuklukların kriterleri şunlardan oluşmaktadır.

- A- Semptomlar geçici olarak menstrual siklusla ilişkili olması
- B- Aşağıda sıralanan semptomlardan ilk dördü içinden en az biri olmak üzere minimum beş semptomdan şikayetin bulunması
 - 1- Duygusal labilite
 - 2- Anksiyete, gerginlik, deprese ruh hali
 - 3- Kızgınlık, irritabilite
 - 4- Günlük aktivitelere ilginin azalması
 - 5- Çabuk yorulma
 - 6- Konsantrasyon güçlüğü
 - 7- İştah değişikliği
 - 8- Hipersomnia veya insomnia
 - 9- Fiziksel semptomlar: Memelerde hassasiyet, baş ağrısı, ödem, eklem veya kas ağrısı, kilo alınması
- C- Bu semptomların iş hayatı günlük aktivite veya buna benzer şeylerle ilişkili olmaması

National Institute of Mental Health (NIMH) 'a göre(9) PMS tanısı için, mens öncesi 5 günde görülen semptomların şiddeti ile mens takiben 5 gün içinde görülen semptomların şiddeti arasında %30 fark olması gerekmektedir.

TEDAVİ

Tedavinin ilk basamağı problemin siklik olduğunun hasta ve doktorun ikisinin birden kabul etmesidir. Yine PMS tek bir rahatsızlık olarak düşünülmemeli farklı problemlerin bütünü olduğu şeklinde bir perspektifle bakılmalıdır. Böylece farklı semptomlar için etkili tedavi modeli uygulanabilir.

PMS tedavisinde Keye(10) tarafından ortaya konulan ve genel olarak kabul edilen metod " biyopsikososyal yaklaşım" yöntemidir. Bu yaklaşımın şu kompetentleri vardır.

- 1- Yanlış düşüncelerin ve korkuların giderilmesi.
- 2- Yaşam tarzında değişiklik yapılması

Diyet ,egzersiz ve çalışma ortamındaki değişiklikler yaşam biçimi üzerinde bir kontrol oluşturur ve hayat koşullarının kişiyi yönetmesinden kurtarır.

Choei ve ark.⁽¹¹⁾'nin yaptığı çalışmada sık egzersiz yapanların az hareket eden kadınlara göre adet sırasında duygu durumlarını daha çok korudukları ancak bu avantajın yarışmalar için spor yapan kadınlarda geçerli olmadığı belirtilmiştir.

3- Dayanma ve kabul gücünün desteklenmesi

4- İlaç tedavisi; iki temel hedefe yönelik olarak bildirilmektedir. Bunlar;

- Anovulasyon tedavisi : progesteron tedavisi, estrodiol, danazol, oofektomi (medikal, cerrahi) ve
- Psikotropik ilaçlardır: sertralin, desipramin, fluoksetin, paroksetin, m-klorofenilpiperazin, bupropion, metilskopolamin, alprozolam
- Bunun dışında; spironolakton, akşam çuha çiçeği yağı, bromokriptin, mefenamik asit, vitaminler gibi ilaçlarla yapılmış birçok çalışma da bildirilmiştir (Tablo 1).

Anovulasyon Tedavisi

Progesteron tedavisi: Günümüzde daha çok mikrodozlar halinde oral progesteron preparatları rağbet görmektedir. Ancak progesteronun PMS tedavisindeki yeri henüz tam aydınlatılamamıştır. Baker ve ark.⁽¹²⁾ 200 mg vajinal progesteron uygulanması sonucu PMS semptomlarında belirgin fark izlememişlerdir. Oysa Magill ve ark.⁽¹³⁾ 400 mg vajinal progesteron ile semptomların giderilmesinde plasebo grubuna belirgin üstünlük saptamışlardır

Estrodiol: Smith ve ark.⁽¹⁴⁾ 100 ve 200 mikrog.'lık Estraderm TTS uygulamışlar ve etkilerinin aynı olduğunu ancak düşük dozda yan etkinin daha az olduğunu gözlemişlerdir.

Danazol : Hahn⁽¹⁵⁾ yaptığı çalışmada 200 mg bıd ,3 ay danazol tedavisi uygulamış semptomların azalmasında Danazol'un etkili olduğunu görmüştür.

GnRH agonistleri: 3.75 mg leuprolide asetat 3 ay süre ile 33 PMS'lu kadına plasebo kontrollü olarak Freeman⁽¹⁶⁾ tarafından uygulanmıştır. Disforik semptomlarda azalma görülmezken depresyonda belirgin azalma izlenmiştir. Bu sonuç disforik mood rahatsızlıkları içinde depresyonun farklı bir mekanizma ile oluştuğu fikrini uyandırmaktadır.

Psikotropik İlaçlar

Sertralin: Serotonin geri alım inhibitörü olarak etki gösteren bir antidepresan olan sertralin PMS tedavisinde umut verici bir ajandır. Halbrich ve ark.⁽¹⁷⁾ 'nin 100 mg./gün dozda luteal fazda verdikleri sertralin tedavisi ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada tüm semptomlarda belirgin azalma izlenmiştir. Yonkers ve ark.⁽¹⁸⁾'nin 50-150mg./gün dozda yaptıkları iki plasebo kontrollü çalışmada sertralinele sağlanan PMS semptomlarında düzelmeyi desteklemektedir. Plaseboya karşı % 40 yanıt görülürken, sertraline %68 yanıt alınmıştır.

Desipramin: Trisiklik bir antidepresan olan desipraminin etkisi sınırlıdır. Freeman ve ark.'nin yaptıkları çalışmada desipraminle sertralin karşılaştırılmıştır. Her iki tedavide de depresyona etki eşit bulunurken ,genel semptomlarda setralinin daha etkili olduğu bulunmuştur.

Fluoksetin-Paroksetin: Sertralin gibi serotonin geri alım inhibitörü olan bu iki ajan da PMS smptomlarını azaltmada yüz güldürmüştür. Ancak Sundblad ve ark.⁽¹⁹⁾'nin 5-30 mg/gün paroksetinle yaptıkları çalışmada sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı, libido kaybı gibi yan etkilerin görülmesi paroksetinin kullanımında sınırlayıcı bir fikir oluşturmaktadır.

Buprapion: Dopamin geri alımını inhibe ederek etki gösteren amfetamin benzeri bir antidepresandır. Fluoksetine alternatif olarak düşünülmüş ancak üstünlüğü gösterilememiştir. Bu konuda Pearlstein'in yaptığı ça-

Tablo 1. Premenstrüel Sendromun medikal tedavisi

Anovulasyon tedavisi	Psikotropik ilaçlar	Diğer
Progesteron	Sertralin	Spironolakton
Estrodiol	Desipramin	Akşam çuha çiçeği yağı
Danazol	Fluoksetin-Paroksetin	Bromokriptin
Oofektomi – cerrahi	Bupropion	Mefenamik asit
– medikal	Alprozolam	Vitaminler
(GnRH analog.)		

İşmada(20) 20 mg./gün fluoksetin,3x100 mg. bupropion ve plasebo karşılaştırılmış PMS semptomlarını azaltmada fluoksetinin bupropiona ,bupropionunda plaseboya üstünlüğü saptanmıştır.

Alprozolam: Antidepresan, anksiyolitik etkili bir benzodiazepin türevidir.PMS semptomlarına etkili olduğu düşünülmektedir.

Diğer Tedaviler

Spirinolakton: Aldesteron agonisti bir diüretiktir.Diğer diüretiklerden farklı olarak PMS'de kilo kaybı ve psikolojik semptomların giderilmesinde etkili bulunmuştur. Bu olumlu etkilere rağmen diüretik kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir.Çünkü PMS etiyojisi ile ilgili genel kanı su ve tuz retansiyonundan çok kompartmanlar arası dengesizlik olduğu yolundadır. Dolayısıyla gereksiz yere diüretik kullanımının dengeyi iyice bozabileceği unutulmamalıdır.

Akşam çuha çiçeği yağı: Gamma linoleik asit ve vitaminE 'den zengindir.Linoleik asit prostoglandin E 'nin prekürsürüdür,ayrıca prolaktinin dokudaki etkisini zayıflatır.PMS'li hastalarda yağ asidi metabolizmasında defekt olduğu düşünülerek akşam çuhaçiçeği yağıda tedavide kullanılmıştır. Ancak etkisinin minimal olduğu saptanmıştır.

Bromokriptin:Çelişkili çalışmalar vardır ancak özellikle PMS'la ilgili mastodinilerde başarılı olduğu bildirilmektedir.

Mefanamik asit:PMS'da özellikle yorgunluk ,başağrısı,huy değişikliği ve irritabilite gibi semptomları ön planda olan hastalarda %80'e varan başarı oranı ile kullanıldığı bilinmektedir.

Vitaminler: Vit.B6 tedavisi tartışmalıdır.Eğer uygun doz ve sürede alınmazsa nöropatlere yol açabileceği unutulmamalıdır.

Premenstrual sendrom tanı kriteri olmamasına rağmen menstruasyonla ilişkili olarak sık karşılaştığımız bir diğer sorun da dismenoreedir. Dismenore; menstruasyonla birlikte alt abdomende olan kramp tarzındaki ağrılardır.

İsveç'te Göteborg'da yapılan bir çalışmada dismenore insidansı %22 olarak belirlenmiştir. ABD'de menstruasyon olan adolesanların %60'ıdismenoreden yakınırken %14'ünde regüler olarak okula gitmede düzensizlikler bulunmuştur.

Primer dismenore ovulatuar siklularda sekretuar endometriumdan kaynaklanan prostoglandinlerin (PG) yarattığı myometrial kontraksiyonlar sonucudur.

Menstruasyonla birlikte görülen başağrısı, kusma,sırt ağrısı ve diare gibi semptomlar PG ve PG metabolitlerinin sistemik dolaşıma katılması ile açıklanabilir.Foliküler fazdan luteal faza geçtikçe ve menstruasyonun başlamasıyla daha fazla olmak üzere endometriumdan kaynaklanan PG seviyelerinde üç katlık bir artış izlenir.Primer dismenoreli kadınlar asemptomatik kadınlar ile karşılaştırıldığında endometrial PG üretimi daha yüksek bulunmuştur. Adet sırasında PG salınımı en çok 48 saat içinde olmaktadır ki bu dönem semptomların şiddetinin en fazla olduğu dönemdir.

PG F2alfa dimenoreden sorumlu ajandır. Hem normal hem dismenoreik kadınlarda uterin kaslar PG F2alfa'ya sensitivite gösterirken üretilen PG F2alfa miktarı aradaki farka sebep olmaktadır.

PG sentez inhibitörlerinin klinik kullanımındaki faydaları endometriumdan PG üretiminin önemli derecede azalması ile alakalıdır.Diğer bir rolde menstrual kandaki trombositlerden salınan PG 'lerin azaltılması yolu ile olur.

Kontrasepsiyon arzusu olanlarda eğer kontraendikasyon yoksa OCS ilk tercih olmalıdır çünkü atrofik endometrium oluşması sonucu PG sentezi azalmaktadır.

Kontrasepsiyon istemeyen kadınlarda en iyi tedavi yöntemi PG sentez inhibitörleridir.Asetik asit grubu daha fazla yan etkisi bulunduğu için ilk tercih değildirlir.Propionik asid deriveleri (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) ve fenematlar (mefenamat,meklofenamat,fufenamat) dismenore tedavisinde oldukça etkilidir.

PG sentez inhibitörleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda fenamatlar ağrının giderilmesinde en etkili PG sentez inhibitörü olarak gösterilmektedir. Fenamatlar PG sentezini inhibe etmeleri dışında PG bağlanma alanlarına kompetitif olarak bağlanarak antagonist etki gösterirler.

Dismenoreli kadınların %80'i PG sentez inhibitörlerinden fayda görür.İlk zamanlarda bu ajanların etkilerinin adet başlamadan iki-üç gün önce kullanılmaya başladıklarında daha fazla olacağı bildirilmiştir.Daha sonra yapılan çalışmalar adetın başladığı gün başlanılan tedavilerin en az bunlar kadar etkin olduğunu göstermiştir.Böylece bu ajanların muhtemel bir gebeliğin erken dönemlerinde alınma olsılığı ortadan kalkmış olur.

SONUÇ

Premenstrual Sendrom (PMS) çok eski çağlardan beri varlığı tahmin edilen ancak tanımı ,etiyojisi ,teş-

hisi ve tedavisi hakkında yapılan birçok araştırmaya rağmen henüz kesin sonuçlara varılamamış önemli bir kadın problemidir. Çünkü semptomlar çok çeşitlidir ve bunların kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkün olamamaktadır. Yine çalışmalar yüksek plasebo yanıtları nedeniyle komplike olabilmektedir. PMS ne-

deniyle yapılan klinik çalışmalarda tipik olarak plaseboya karşı %30-50 oranında yanıt alınmaktadır. Eğer olumlu etkiler hastalar tarafından bilinirse bu oran %80'e kadar çıkmaktadır. Bu sebeple ancak iyi tasarlanmış, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarla güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Frank RT, The hormonal causes of premenstrual tension, Arch Neurol Psychiatry 1931;26:1072
2. Cloessens EA, Cowl CL, Acute adolescent menorrhagia, Am J Obstet Gynecol 1981;139:377
3. Reid RL Premenstrual syndrome, Curr Probl Obstet Gynecol 1985 ;8:1
4. Paulson MJ. Psychological concomitants of premenstrual tension. Am J Obstet Gynecol, 1961;81:733
5. Rubinow AZ, Schmidt PJ. Premenstrual syndrome : a review of endocrine studies, Endocrinology St, 1992; 2:47
6. Mira M, Stewart PM, Abraham SF. Vitamin and trace element status in premenstrual syndrome, J Clin Nutr 1988; 47:636
7. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, Muller KL, Merriam GR, Rubinow DR. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome, New Engl J Med, 1991;324:1174
8. American Psychiatric Association, Diagnoses and Statistical manual of mental disorders, Third edition revised, Washington DC, American Psychiatric Association, 1982
9. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase, 1994; s 515-30
10. Keye Jr, WR. Premenstrual syndrome, Postgrad Med J, 1988;83:167
11. Choi PY, Salmon P. Symptom changes across the menstrual cycle in competitive sportswomen, exercises and sedentary women, Br J Clin Psychiatry, 1995 Sep, 35(Pt J): 47-60
12. Baker ER, Best RG, et al. Efficacy of progesterone vaginal suppositories in alleviation of nervous symptoms in patients with PMS, J Assist Reprod Genet, 1995;12:3, 205-9
13. Magill PJ. Investigation of the efficacy of progesterone pessaries in the relief of symptoms of PMS. Progesterone Study Group, Br Gen Pract, 1995 Nov, 45:400, 589-93
14. Smith RN, Stuedel JW, et al. A randomised comparison over 8 months of 100 Mg and 200 Mg Twice weekly doses of transdermal estradiol in the treatment of severe PMS, Br J Obstet Gynecol, 1995 Jun
15. Hahn PM, Von Vugt DA, Reid RC. A randomised, placebo-controlled, cross-over trial of danazol for treatment of PMS, Psychoneuroendocrinology, 1995
16. Freeman EW, Sundheimer SJ, Riekers K. GnRH agonist in the treatment of PMS with and without ongoing dysphoria: a controlled study, Psychopharmacol Bull, 1997;33:2, 303-9
17. Halbreich U, Smoller SW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric PMS, J Clin Psychiatry, 1997 Sep, 58:9, 388-402
18. Yonker KA, et al. Symptomatic improvement of PMDD with sertraline treatment. A randomised controlled trial, JAMA 1997 Sep, 278:12, 983-8
19. Sundblad C, Wilkender I, Andersh B, Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in PMS, efficacy and side effect during ten cycles of treatment, Eur Neuropsychopharmacol, 1997 Aug, 7:3, 201-6
20. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, et al. Comparison of fluoxetine, bupropion and placebo in the treatment of PMDD, J Clin Psychopharmacol, 1997 Aug, 17:4, 261-6