

PREMENSTRÜEL SENDROM TEDAVİSİNDE BROMOKRİPTİN

Necle Erkanlı*

Abdullah Taşyurt**

Cemal Demir***

Filiz Mıdoğlu****

Ali Yanık****

Premenstrüel Sendrom (PMS); menstrüel siklusun 2. yarısında ortaya çıkıp, menstruasyonda sona eren ve oldukça sık rastlanan bir semptomlar kompleksidir (6).

1973'te Harrobin, 1975'te Benedek-Jaszmann; prolaktinin PMS'da anahtar rol oynadığını belirtmişlerdir (2).

PMS'de tek bir etyoloji yerine herbir semptomun ayrı etyolojileri bildirilmiştir. Manik-Depressif semptomlarda genetiğin rolü belirtilmiştir (5). Östrojen-progesteron balansındaki değişikliklerden başka, renin-angiotensin-aldosteron artması (3) : kortizolun yükselmesi ve androjenin düşmesi (13) : vazopressinin artışı (14); B₆ vitamini azalması (15); nörotransmitterlerdeki değişiklikler (5), endorfin aktivitesinin ani azalması (4), prolaktinin luteal fazdaki yüksekliği (8); etyolojide rol oynarlar.

PMS'de görülen çok sayıda semptomdan en sık olarak, mental-psişik semptomlar (depresyon, irritabilite, anksiete); su ve tuz retansiyonuna bağlı semptomlar; (mastodini, karında şişlik hissi, ödem), nörovegetatif semptomlar; (kolay yorulma, kusma, iştah değişikliği) görülür (10).

Prolaktin sekresyonunun inhibe eden bromokriptin; ergo birleşiklerinden liserjik asit derivativesi olup, laktotrop hücreleri inhibe ederek, infundibulo-tubuler bölgede dopamin derivelerini stimüle ederek ve laktotrop hücrelerin mitozunu durdurarak etki eder. Prolaktin inhibisyonu ile elektrolit atılımının stimülasyonu ve diürezi sağlaması sonucu; özellikle mastodini, ödem, karında şişkinlik, kilo artışı gibi semptomlarda belirgin iyileşme saptanmaktadır (7,11).

* Doç. Dr. C. Ü. Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum A.B.D. - Sivas

** Yrd. Doç. Dr. C. Ü. Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum A.B.D. - Sivas

*** Uz. Dr. Askeri Hast., Kadın Hast. ve Doğum Servisi - Diyarbakır

**** Araş. Görev. C. Ü. Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı - Sivas

MATERYAL ve METOD

1985 - 1988 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine PMS, şikayetleri ile başvuran hastalardan, orta ve ciddi PMS şikayetleri olan 60 hasta çalışma grubuna alındı. Hastalar 17-44 yaş arası ve menstruasyonları düzenli olup, bazal beden derecesi ölçülerinde 58'inin sıklüsü ovulasyonlu idi. En az 6 aydır premenstrüel şikayetleri vardı. İlk müracaatlarında PMS formlarına, premenstrüel şikayetleri 0 yok, 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli olarak skorlandırıldı.

Tesadüfi olarak 30 hasta bromokriptin grubuna, 30 hasta da plasebo grubuna alındı. Her kişi kendi kontrolunu oluşturdu. Bir kontrol siklusundan sonra 3 siklus tedavi uygulandı. Kontrol siklusunun ve tedavinin son siklusunun 23. günleri prolaktin için kan örnekleri alındı. Semptomları tedavi sonunda tekrar skorlandı.

30 hastaya; siklusun 14. gününden itibaren; 1. gün 1.25 mg/gün; 2. gün 2x1.25 mg/gün; 3. gün sabah 1.25 mg; akşam 2.5 mg; 4. günden menstruasyona kadar 2x2.5 mg/gün bromokriptin (parlodel) verildi. İlk siklуста 3 hastada başağrısı, buluntu, halsizlik, tansiyon düşmesi gibi yan etkiler görüldü. Tedavi sürdürüldü, sonraki sikluslarda yan etki görülmedi. Plasebo grubuna aynı şekilde plasebo verildi.

Hormon ölçümleri C. Ü. Tıp Fak., Hormon Laboratuvarında radioimmunoassay yöntemiyle yapıldı.

BULGULAR

Tedavi grubundaki 30 hasta 17-40 yaşları arasında olup, ortalama yaş 26'dır. Plasebo grubu ise 17-44 yaşları arasında olup, ortalama yaş 25'idi. Tüm grubun ortalama yaşı ise 26'dır.

Tüm hastaların 37'si (% 61.6) evli; 23'ü (% 38.3) bekar idi. Her iki gruba dağılım hemen hemen eşit idi.

Tedavideki hastaların menarş yaşları ortalama 13.5; plasebo grubunun ise 14 idi.

Hastaların; gravida, perite, yaşayan çocuk sayısı ve abortus dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Olguların % 17'sinde annelerinde de PMS saptanmış, istatistiksel olarak önemsiz ($P > 0.05$) bulunmuştur.

Hastaların semptomları gruplandırılmış, tedavi öncesi ve sonrası skorlandırılmış ve Tablo II'de belirtilmiştir.

Tablo I : Gravida, Parite, Yaşayan Çocuk Sayısı ve Abortus Dağılımı.

	GRAVİDA Olgu/Ort. Grav. Say. Sayısı	PARİTE Olgu/Ort. Par. Say. Sayısı	YAŞAYAN Olgu/Ort. Yaş. Say. Sayısı	ABORTUS Olgu/Ort. Abor. Say. Sayısı
Tedavi Grubu	16/3.7	15/2.8	15/2.5	12/1.6
Plasebo Grubu	15/2.6	14/2.1	14/1.7	7/1.5
Kontrol Grubu	31/3.2	29/2.4	29/2.1	19/1.6

Tablo II : Semptolar

	Tedavi Öncesi Olgu/Ortalama Say. Skor	Tedavi Sonrası Olgu/Ortalama Say. Skor	İstatistiksel Değerlendirme
Karında Şişme			
Tedavi Grubu	27/2	10/1	P<0.05
Plasebo »	27/1.2	5/1	P>0.05
Bacakta Ödem			
Tedavi Grubu	12/2	3/1	P<0.05
Plasebo »	13/1.2	5/1	P>0.05
Mastodini			
Tedavi Grubu	29/2	5/1	P<0.05
Plasebo »	29/1.7	18/1.5	P>0.05
Nörovegetatif Semp.			
Tedavi Grubu	24/1.08	8/1	P>0.05
Plasebo »	27/1	9/1	P>0.05
Huzursuzluk			
Tedavi Grubu	25/1.8	16/1	P<0.05
Plasebo »	27/2.4	9/1	P<0.05
İrritabilite			
Tedavi Grubu	23/1.3	8/1.1	P>0.05
Plasebo »	23/1.5	3/1	P<0.05
Anksiete			
Tedavi Grubu	11/1.54	3/1.66	P>0.05
Plasebo »	21/1.38	2/1	P>0.05

Tüm hastalardan, tedavi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde prolaktin düzeyleri ölçüldü. Prolaktin ölçümleri 6.4-20 mg/ml arasında olup, normal düzeylerde idi. Ve 6.4-10, 11-16, 17-20 ng/ml olarak 3 gruba ayrıldı. Tablo III'de sonuçlar özetlendi.

Tablo III : Prolaktin Düzeyleri

Prolaktin Değeri	6.4-10 ng/ml Olgu Sayısı	11-16 ng/ml Olgu Sayısı	17-20 ng/ml Olgu Sayısı
Tedavi Grubu			
Tedavi Öncesi	6	18	6
Tedavi Sonrası	12	17	1
Plasebo Grubu			
Tedavi Öncesi	18	9	3
Tedavi Sonrası	19	8	3
Kontrol Grubu			
Tedavi Öncesi	24	27	9

TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı; PMS'de bromokriptinin, semptomlar ve kan prolaktin düzeyleri üzerine etkisini araştırmak idi.

Çalışma grubundakilerin % 61.6'sı iş kadını, % 38,3'ü ise ev kadını idi. Çalışanların fazla oluşu çevresel, günlük streslere daha açık olmaları, ancak kültür seviyelerinin daha yüksek oluşu ve hastaneye müracaatın daha fazla oluşu ile literatüre uyumluluk göstermekte idi (5).

Prolaktinin PMS etyolojisinde rol oynadığını ve fazla yüksek prolaktin seviyelerini gösteren çalışmalar vardır (8,11). Ancak prolaktin seviyesini yüksek bulmayan çalışmalar da vardır (2,9,16). Görülüyorki prolaktin PMS etyolojisinde tek başına etken değildir (11). Bizim çalışmamızda Tablo III'te görüldüğü gibi kan prolaktin düzeyleri normal sınırlar içindedir. Bu sonuç literatürle uyum göstermektedir (2,9).

Bromokriptin'in, prolaktin sekresyonu inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (11,16). Ancak değişmediğini gösteren çalışmalar vardır (9). Bazı çalışmalarda ise PMS semptomlarının şiddeti ile prolaktin düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Andersh ise

prolaktindeki düşmeye rağmen semptomlarda anlamlı bir iyileşme saptayamamış (Ancak kullandığı doz 2x1, 25 ng/gün idi) (1). Bizim çalışmamızda ise; prolaktin, bromokriptin ile plaseboya göre anlamlı olarak ($P<0.05$) baskılandı. Özellikle üst sınırdaki prolaktin (17-20 ng/ml) anlamlı ($P<0.05$) düşme gösterdi. Bu olgularda, semptomlardaki iyileşme de daha barizdi.

Prolaktin düzeyinin düşmesi ve semptomların iyileşmesi ile; bromokriptin dozu, tedavi süresi ve planı arasında bağlantı gösterilmiştir. Andresh ilk çalışmasında, siklusun 19. gününden itibaren 2x2.5 ng/gün bromokriptin vermiş ve semptomlarda iyileşme ($P<0.01$) görmüş. İkinci çalışmasında ise 2x1.25 ng/gün bromokriptin vermiş ancak anlamlı bir fark bulamamış (1).

Çalışmalar göstermiştir ki; PMS'de bromokriptinin faydalı olabilmesi için en az 3 siklus verilmelidir.

Premenstrüel semptomlardan karında şişme en sık görülen semptomlardandır (14). Bir çok çalışmada bromokriptin ile karında şişme semptomunda başarılı bir iyileşme bildirilmiştir (7,11,16). Bizim çalışmamızda da bu semptomda anlamlı iyileşme ($P<0.05$) görülmüştür.

Ödem; PMS'de sık görülen semptom olup, çalışmamızda % 40 oranında tesbit edilmiş ve plaseboya göre ($P<0.05$) anlamlı olarak tedavi edilmiştir. Bu sonuç literatürle uyum göstermektedir (2,7,11).

Çalışmamızda mestodiniye % 91 oranında rastladık. Literatürde bromokriptin ile mastodinide önemli iyileşme olduğu vurgulanmıştır (7,11,16). Bizim çalışmamızda da plaseboya göre anlamlı ($P<0.05$) iyileşme sağlanmıştır.

Nörovegetatif semptomlar (kolay yorulma, bulantı, kusma, başağrısı, iştahın artması ya da azalması) çalışmamızda tek tek incelenmiş ancak tek başlık altında toplanmıştır. Literatürde bromokriptin ile nörovegetatif semptomların iyileştiğini savunan (12) ve etkili olmadığını gösteren (11) çalışmalara rastladık. Bizim çalışmamızda bromokriptinin aksine plasebo ile bir iyileşme görüldü. Ancak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Mental-psişik semptomlardan huzursuzluğun bromokriptin ile tedavisinin başarılı olduğu söylenmiştir (2,7,9,12). Bizim çalışmamızda ise hem bromokriptin hem plasebo başarılı bulunmuştur ($P<0.05$).

Ancak plasebo daha etkili olmuştur. PMS'nin mental-psişik semptomları ile nörotik karakter arasında ilişki olup, psikoterapiye hassastırlar.

İrritabilite'nin tedavisinde bromokriptin ile başarı sağlayan (2,9, 12) ve sağlayamayan (7,11,1) çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda ise plasebo bromokriptine göre daha anlamlı bir iyileşme sağlamıştır.

Literatürde anksiyetenin tedavisinde değişik sonuçlar alınmıştır (1,7). Çalışmamızda ise bromokriptin ve plasebo ile iyileşme görülmemiştir ($P > 0.05$).

PMS tedavisinde bromokriptinin doz, tedavi planı ve süresi iyi ayarlanmalıdır. Çalışmamızda siklusun 14. gününden menstruasyona kadar, 5 mg/gün dozda, ve en az 3 siklus, bromokriptin verilmesi ile prolaktin seviyesi düşmekte, premenstrüel semptomlarda (özellikle karında şişme, bacakta ödem ve mastodinide) belirgin iyileşme ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

ÖZET

Premenstrüel Sendrom (PMS) öyküsü ile başvuran 60 hasta araştırma grubuna alındı. Premenstrüel semptomları skorlandırılarak PMS formu dolduruldu. Tesadüfi seçilen 30 hastaya bromokriptin 2x2.5 mg/gün'lük dozda oral olarak, siklusun 14. gününden itibaren menstruasyona kadar verildi. Diğer 30 hastaya ise 2x1 plasebo aynı şekilde verildi.

Bir kontrol siklusundan sonra, 3 siklus tedavi-plasebo uygulandı. Kontrol siklusunun 23. günü ve tedavinin son siklusunun 23. günü kan örnekleri alınıp prolaktin düzeyleri ölçüldü.

PMS'da bromokriptin tedavisi; plaseboya göre anlamlı ve başarılı bulundu.

Anahtar Kelimeler : Premenstrüel sendrom, prolaktin, bromokriptin.

SUMMARY

Bromocriptin in the Treatment of Premenstrual Syndrome

An investigation was carried out on 60 patients admitted with a history of premenstrual syndrome. The Premenstrual Form was filled in following scoring of premenstrual symptoms. 2x2.5 mg/day doses

of bromocriptin was given orally to 30 patients selected randomly, from the 14th day of the cycle until menstruation. 2x1 plasebo was given to another group of 30 patients in the same way.

After a control cycle, therapy-placebo was applied for three cycles. Blood samples were taken on the 23rd day of the control cycle and the 23rd day of the last cycle of therapy and prolactin levels measured.

When compared with placebo, the use of bromocriptin in the treatment of the premenstrual was found to be significant and successful.

Key Words : Premenstrual syndrome, prolactin, bromocriptin.

KAYNAKLAR

1. Andersh B, Hahn L; Bromocriptine and premenstrual tension a clinical and hormonal study. *Pharmatheropeutica* 3 : 107, 1982.
2. Benedek-Jaszmán L.J, Hearn-Sturtevant M.D : Premenstrual tension and functional infertility, *Lancet*. 1 : 1095, 1976.
3. Bruce J. Russel G.F.M. : Premenstrual tension a study of weight changes and blances of water, sodium and potassium. *Th. Lancet*. 11 : 267, 1962.
4. Chuony C.J., Coulom J.B. : Neuropeptide Levels in premenstruel syndrome Fertility-sterility. 44 (6); 760, 1985.
5. Clara A.W. : Premenstrual Syndrome Single or multiple causes. *Van. J. Psychiatry* 30 (7); 474, 1985.
6. Duncan F., Amorosine C.S. : Premenstrual Syndrome. *The New England. J. Med.* 311 (21) : 1317, 1984.
7. Elsner C.V.V., Buster E.J. : Bromocriptine in the treatment of premenstruel syndrome. *Obstet-Gynecol* 56 (6); 361, 1980.
8. Halbrerch U, Ben-David M. : Serum prolactine in women with premenstrual syndrome. *The Lancet* 25 : 654, 1976.
9. Harrison W, Shurge L. : Treatment of premenstrualsymptoms. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 7 : 54, 1985.
10. Kaye W.K., Hammand D.C. : Medical and psychologic characteristics of women presenting with premenstruel symptoms *Obstet-Gynecol*,

11. Kullander S, Svanberg L : Bromocriptine treatment of the premenstrual syndrome Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 58 : 375, 1979.
12. Montgomery, A.C.V., Palmar B.V. : Treatment of the cyclic mastalgia J-Royal Society Med. 72 July 1979.
13. Munday M. : Hormone levels in premenstrual tension Curr. Med. Res. Opin 4 : 16, 1977.
14. Possible vazopressin role in premenstrual syndrome JAMA 17 (252) : 7, 1984.
15. Reid, L.R., Yen SSC. : Premenstrual syndrome Am. J. Obstet. Gynecol. 139 (1) 21, 1981.
16. Schulz K.D., Pozo E.D. : Prolactin and bromocriptine Sandoz Ltd, Basle-1975.

KAYNAKLAR