

Premenstrual Sendrom

Necdet SÜER (*)

Premenstrual Sendrom (PMS) kadınlardaki ortak bir sorun olup, menstrual siklusun ikinci yarısından menstrasyon başlayana kadar süren, menstrasyon'la beraber bulguları kaybolan, fiziksel ve mood değişikliği semptomları ile seyreden bir bozukluktur. PMS tanısında bu şikayetlerin evde, işyerinde ve sosyal ilişkilerde problem yaratacak derecede şiddetli olması gerekmektedir. PMS teriminin ilk kullanıldığı 1931 yılından itibaren etyolojisi ve tedavi seçenekleri konusunda tam bir sirlıklilik sağlanamamış, kadınların çoğu, bir jinekologtan mı yoksa bir psikiyatristten mi yardım alacağını bilememiştir. Literatürde PMS tanısı koymak için gerekli semptom sayısı tutarsızdır.

Yaygın olan psikolojik semptomlar: Kızgınlık, Anksiyete, Depresyon, Sebepsiz ağlama, İritabilite, Ajitasyon, Mood dalgalanması, İlgi azalması, Zayıf konsantrasyon, Gerginlik, Ümitsizlik

Yaygın olan fiziksel semptomlar: Mastalji, Meme şişme ve ödem, Adele ve eklem ağrısı, Aşırı yemek yeme ve kilo alma, Baş ağrısı veya Migren, Abdominal şişkinlik, Su ve Tuz retansiyonu, Yorgunluk veya Letarji

Şiddetli mood bozukluğunun hakim olduğu bir altgrupta, PMS'ye ek olarak ciddi anlamda emosyonel ve fiziksel semptomlar eşlik eder ve premenstrual disforik bozukluk (PMDB) adını alır (1). PMDB ciddi, stresli bir yetersizlik kondüsyonu olup müdahaleyi gerektirir. Klinisyen ve hastanın önemsememesi PMDB'nin geç teşhisi ve eksik tedavisine sebep olur. PMS tedavisine ihtiyaç duyan kadınların medikal tedaviye ulaşmaları için ortalama 3.75 doktor dolaştıkları ve tanıdan evvel ortalama

5 yıl geçirdikleri vurgulanır.

Epidemiyoloji: U.S.A.'da doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık % 70-90'ı Premenstrual Moli-mina (normal premenstrual rahatsızlık) bulguları taşır. Bu yüzde yaklaşık 43-55 milyon kadını kasteder. 15-44 yaşları arasında % 20-40 kadında PMS semptomları ve % 3-8 kadında PMDB semptomları görülür. Buda yıllık 2-5 milyon PMDB'li kadın demektir. Premenstrual semptomlar genelde Menarş'tan 2 yıl sonra başlar, Menapoza kadar sürebilir. Çocuk doğurma yıllarında kadında yaklaşık 460 siklus vardır. PMDB'li kadında her siklusun yaklaşık 6.4 gününde ciddi semptomlar görülür. Yani PMDB'li kadın doğurganlık çağı boyunca yaklaşık 3000 gün (8 yıldan biraz daha fazla) bu bozukluğun hasarı ile karşılaşmaktadır. PMS'de genetik komponentten bahsedilmiş olup, fraternal ikizlere göre monozigot ikizlerde yüksek birliklik gösterilmiştir (2). 827 çift kadın ikizde yapılan bir çalışmada menstrual ve premenstrual semptomlarda kalıtımsallık % 35-% 39.2 verilmektedir.

PMDB olasılığı çeşitli faktörlerle artar. Bunlar:

- Yaş, Genetik taban
- Alta yatan Affektif bozukluklar
- Reproduktif ve menstrual hikaye
- Sigara
- Alkol
- Caffein
- Beslenme faktörleri
- OC' kullanımı
- Stres
- Eğitim seviyesi
- Egzersiz

Premenstrual Semptomların günlük fonksiyonlara ve tedavi arayışına etkileri USA, UK ve Fransa'da 1000 kadın üzerinde araştırıldığında;

- Bulgular ülkeler arasında benzerdi
- Yaklaşık % 80 hastada iritabilite, şişkinlik, kilo artışı önde gelen şikayetti
- % 50'nin üzerinde hastanın işlerini etkiliyordu
- % 25'i tedavi arayışına giriyordu

Tanı: PMS ve PMDB'de tanıda diğer fiziksel ve psikiyatrik hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda depresyon, anksiyete, disritmi, panik, alkol, ilaç ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik tanılar ve anemi, diabet mellitus, dysmenore, endometriose, hipotroidizm gibi fiziksel tanılar ekarte edilmelidir. Hastanın hikayesinin, jinekolojik bulgularının, sıvı balansı, iştah, uyku, baş ağrısı ve psikolojik semptomlarının iyi değerlendirilmesi gerekir. Hastanın semptomlarının iki siklus boyunca PMS için hazırlanmış *Prospective Daily Ratings of Symptoms* çizelgesine kaydedilmesinde fayda görülür. *Ratings*'ler semptomların premenstral faz ve asemptomatik foliküler faz dönemlerindeki şiddetini karşılaştırmada kullanılır. Eğer 5 veya daha fazla semptomun şiddetinde değişme varsa ve bu semptomlar başka bir teşhisle açıklanamıyorsa PMS tanısı konabilir.

1987-APA-PMDB için-(DSM-III-R kriterlerini) yayınladı.

2000-APA-PMDB için-(DSM-IV-Text Revision) yayınladı.

2000-ACOG-PMS teşhis kriterlerini yayınladı.

Premenstrual Deneyim takvimi: Takvime menstrual siklusun ilk günü başlanır. Siklus gününün altına takvim günü girilir. 1. gün kanamanın olduğu ilk gündür. En çok rahatsız eden semptom 1-3 arasında sıralanır. Kilo kahvaltıdan önce ölçülür. Semptomların puanlandırılması:

- 0: Semptom yok
- 1: Ilımlı (zahmet vermeyen fakat hissedilen)
- 2: Orta (normal aktiviteleri etkiliyorsa)
- 3: Ciddi (dayanılmaz)

Toplam skorun siklusun son 7 gününde 42'nin üzerinde olması PMDB tanısı için iyi bir göstergedir.

PMDB'yi PMS'den Ayıran kriterler:

- Semptomlardan birtanesi temel mood semptomu (deprese mood, disfori, anksiyete, iritabilite, gerginlik)
- En az 5 premenstrual semptom ve bunlardam ikisi somatik semptom olmalı
- PMDB semptomları iş, okul alanında, hobby, kişiler arası ilişkilerde, fonksiyon bozucu olmalıdır.
- PMDB semptomları (başlangıcı, tipi, şiddeti, süresi) en az iki ay prospektif olarak kayıt edilmelidir.

PMS tanısı için en az iki semptom bulunmalıdır:

- affektif kategori semptomu
- somatik kategori semptomu

Tedavi stratejileri: PMS'li kadında semptomların yönetimi için çeşitli adımlar vardır. Farmakoterapiden önce yaşam tarzı değişiklikleri önem kazanır. Egzersiz'in birçok kadında negatif mood'u azaltmada yardımcı olduğu bilinir. Regüler egzersiz S.S.S.'de Endorfin salınımına sebep olur. Gerek fiziksel semptomlara gerekse mood durumuna pozitif etkisinden haftada en az 3 gün 20-30 dk. aerobik egzersiz tavsiye edilir. Premenstral tuz alımının kısıtlanması sıvı retansiyonu, kilo artışı, şişkinlik ve göğüslerde şişme ve gerginliği önlemede faydalıdır. Kafein kısıtlaması özellikle premenstral iritabilite semptomu olan kadınlara önerilir. Birçok kadın çok uyuma veya uykusuzluk gibi Uyku bozukluğu çeker. Belirgin uyku ve uyanma zamanlarına uymaları, uyku için alkol kullanmamaları siklusun tamamında tavsiye edilir. Sık ama az yemek yeme alışkanlığının edinilmesi, kompleks karbonhidratlardan zengin beslenme önerilir (3). Bu davranışsal stratejilerin semptomları azaltmada etkin olmayışı hastada kendine güven kaybına yol açar. Böyle hastalara önce ovulasyon blokajı, sonra spesifik semptomların giderilmesine yönelik tedavi uygulanır.

Menstral siklusu değiştirmeye yönelik tedavi: Günümüzde kontrollu çalışmalarda Drospirenon ihtiva eden Kombine Oral kontraseptiflerin (COC) bazı affektif semptomları ve şişkinlik, meme hassasiyeti ve akne gibi semptomları düzelttiği gözlenmiştir. Yasmin 21/7 ve Yaz 24/4 kombinasyonları bu amaçla kullanılabilir.

Oral Kontraseptiflerle tedavi: Menstrasyonla bağlantılı semptomlar yaygın, can sıkıcı, kuvvetten düşürücü, farmakolojik tedavi hatta cerrahi tedavi bile gerektiren bir durumdur. Ovuluar siklusun luteal fazında başlayan ve menses'in başlaması ile kaybolan semptomlardır. Meme hassasiyeti, şişkinlik, ödem, pelvik ağrının hafif formları hemen hemen bütün kadınlarda gözlenebilir. PMS somatik ve affektif semptomların daha ağır formudur. PMDB ise Amerikan Psikiatri Birliğinin tarif ettiği gibi PMS'nin çok ciddi bir formu olup yaşam kalitesinde ciddi bozukluklarla beraberdir.

PMS/PMDB'nin etyolojisinde ovulasyon olduğundan, ovulasyonun inhibisyonu ve onunla birlikte hormonal fluktuasyonların inhibisyonu sonuç getiren bir tedavi opsiyonudur.

Standart 21/7 OC düzeni: Premenstrual sendromda standart 21/7 OC'lerle (21 aktif estrogen ve progestin tableti ve 7 plasebo tablet) çeşitli çalışmalar yapılmış olup tutarsız neticeler elde edilmiştir. Minimal etkili veya hiç etkisiz gibi (4).

Bir başka çalışmada 21/7 düzeninin PMS semptomlarını indükte ettiği bile vurgulandı (5).

Menstrasyonla ilgili başağrısı, mood swings, abdominal kramp şişkinlik ve meme hassasiyetinin 7 günlük HFI'de arttığı gözlendi ki bu günlerde hipofiz-ovarian supresyonunu yoktur. Son 40 yıldan beri OC'deki hormon dozları azaltılırken 7 günlük interval korundu. Geçmişteki yüksek dozlu OC'lerdeki hormon seviyesi 7 günlük intervalde persiste oluyordu. Ancak bugün düşük-doz OC'lerde (35 mcg EE veya daha az) böyle olmuyor, bu intervalde ovarian folikül gelişimi ve endo-

jen estrogen yapımı azalarak devam ediyor yani endojen estrogen artıyor.

Bu hipofizer-ovarian kaçışla (endojen estrogen artışı ile) beraber olan semptomlar yüzünden standart OC rejimlerinin 21/7 konseptinden uzaklaşarak FDA'in onayladığı yeni dizayn'a doğru gittiği gözleniyor.

7 günlük Hormonsuz İntervalin kısaltılması: 7 günlük hormonsuz intervalin 4 güne indirilmesi hipofiz-over inhibisyonunda artış sağlamıştır, daha az foliküler gelişim ve daha az endojen estrogen yapımı ile neticelenmiştir (5,6). 2006'da FDA tarafından onanmış iki OC preparatı ki 24 gün aktif kombine tedavi ve 4 gün kısaltılmış hormonsuz interval (24/4) piyasadadır.

Ethinyl estradiol (EE) 20 mcg/drospirenone (DRSP) 3 mg (Yaz) ve (EE) 20 mcg/norethidron acetate 1 mg (Loestrin 24FE) DRSP/EE (24/4) konsepti PMDB tedavisi için FDA'den endikasyon almıştır. Buradaki iki çalışma:

1-Çift-kör, plasebo kontrollu, karşılaştırmalı olup PMDB tanısı olan kadınlara 24/4 rejimi veya plasebo uygulanmış; *Daily Record of Severity of Problem scores*'da 24/4 rejimi plaseboya daha üstün ($p<0.001$) bulunmuş, *Clinical Global Impressions-Improvement scale* kullanılarak pozitif cevap 24/4 rejimi kullananlarda % 61.7, plaseboda % 31.8 olarak bildirilmiştir.

2-Çift-kör randomize çalışmada 449 PMDB tanısı alan kadında ya 24/4 rejimi yada plasebo kullanılmış. *Daily Record of Severity of Problem scores*'da Aktif tedavi grubunda % 48, Plasebo grupta % 36 cevap alınmıştır.

Hormon Free Interval'e Estrogen ilavesi: HFI'e düşük doz estrogen ilavesinin daha fazla hipofiz-over baskısı yaptığı gösterilmiştir. Premenstrual semptomların hormonal fluktuasyona bağlı olarak geliştiği ve son 5-7 güne 10 mcg EE ilavesinin daha fazla supresyon yaptığı düşünülürse PMS semptomlarının iyileşmesinde bir potansiyel sağlanmış oluyor.

Devamlı Oral Kontraseptif (COC)'lerde HFI'in eliminasyonu: Ovulasyon ve onun hazırladığı hormonal ortam PMS ve PMDB'den sorumlu tutuluyor ve standart 21/7 OC'lerin bu semptomları da hada artırdığı düşünüldüğünden, HFI'lerin elimine edilmesi potansiyel bir tedavi olabilir. Bu konsept tek merkezli prospektif bir çalışmada 3 mg DRSP/30 mcg EE 168 gün kullanılarak PMS semptomlarının insidansı ve ciddiyeti değerlendirildi. Baş ağrılarının, işteki üretimin ve aktivitelere katılmanın düzeldiği vurgulandı (6).

Her ne kadar SSRI'ler premenstrual mood semptomları için hala first-line tedavi ise de hastalar bu tip medikasyondan memnun değildirler. PMS ve PMDB'nin hormonal management'i ovulasyonun suprese edilmesine dayanır. Ancak 21/7°C'lerle PMS semptomları daha artmaktadır. Bu nedenle klasik 21/7 preparatları kullanılmamalıdır. OC'lerdeki yeni formülasyonlar (24/4 formülü) estrogen ilavesi veya HFI'in tamamen eliminasyonu birçok kadının yaşam kalitesinde düzelmeye yapacaktır.

GnRH agonistleri: Doza bağlı menstrual siklusu ya tamamen elimine edebilir ya da sadece ovulasyonu baskılayabilir. Medikal menapoz, hipoöstrojenizm ve osteoporoz semptomları için problemdir. *Add-back* terapi yanında önerilir.

Danazol: GnRH salınımını inhibe ederek menstrual siklusu ve ovulasyonu inhibe eder. Ancak yan etkileri birçok kadının ilacı bırakmasına sebep olur.

Progesteron: Luteal faz progesteron tedavisi denenmiş, ancak çeşitli çift-kör çalışmalarda progesteronun plaseboya bariz üstünlüğü gösterilememiştir. Norethisteron enantate ovulasyon blokajında efektif olmuşsa da destekleyen çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi: PMS'de cerrahi tedavi için bilateral ooferektomi önerilmekte ise de, prematür menapoz semptomları, sadece PMS tedavisi için kadınlara çok korkutucu gelmektedir.

Troid hormonu: PMS'li hastada hipotroidizm bulguları varsa tedavi edilebilir. Primer tedavide çift-kör çalışmalarda plaseboya bir üstünlüğü saptanmamıştır.

VitaminB6: 100 mg/gün dozunda depresif semptomlar için denenmiştir, 250 mg/gün'den yüksek dozlar nöropatiye neden olur.

Kalsiyum desteği: 1200 mg/gün dozunda luteal faz semptomlarına etkili bulunmuştur.

Magnezyum: Çift kör randomize bir çalışmada günde 3x1 toplam 360 mg Magnezyum siklusun luteal fazında kullanıldığında, 3 aylık tedavi sonrası plaseboya göre faydalı bulunmuştur.

Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri: Fluoxetine hydrochloride, sertraline ve paroxetine CR (controlled release) formülasyonu FDA tarafından PMDB tedavisinde onaylanmıştır. Bu ajanların beyindeki serotonin balansını restore ederek semptomları düzelttiği kabul edilir. Çalışmalar PMDB'nin hem somatik hemde affektif semptomlarının tedavisinde bu 3 ilacın etkilerini göstermiştir.

PMDB'li adolesana SSRI reçete edilirken, 2004 FDA "*Black Box*" (Deprese çocuk ve adolesanlara tedavi için verilen SSRI'in intihar riskini artırdığı yönündeki) ikazı hatırlanmalıdır. Ancak bu ikazın PMDB tedavisi ile spesifik bir bağlantısı yoktur.

Paroxetine'nin gebelikte 1. Trimestr'de kullanımı konjenital malformasyon riskini artırır. Yeni doğanda persiste pulmoner hipertansiyon riski de artar. Bir MAO inhibitörü ve bir SSRI'in yan yana kullanımında kontrendikedir.

SSRI yazarken hastanın inanması ve bu ilacı kabullenmesi çok önemlidir. PMS için yazılan anti-depresanlar ve SSRI'lere % 13 hastanın hiç başlamadığı, % 18.7 hastanın ilaca bağımlı kalırım korkusu taşıdığı, % 19.8'inin isteksiz kullandığı tesbit edilmiştir.

Fluoxetine Büyük randomize kontrollu bir çalışmada gerginlik iritabilite ve disfori semptomlarını düzeltmede plaseboya göre üstün olduğu, ancak PMDB'nin fiziksel semptomlarına yararlı olmadığı görülmüştür. Yaygın görülen yan tesirleri bulantı, baş ağrısı, kilo artışı yorgunluk uyku hali sexuel disfonksiyon (% 17)'dur. 20 mg/gün dozunda gerginlik, iritabilite, disfori'ye karşı kullanılmıştır.

Sertraline: Toplam 532 PMDB tanısı alan kadında yapılan randomize, çift-kör, plasebo 2 çalışma ile Sertralin'in emosyonel semptomlara çok etkili olduğu, siklusun tamamında kullanıldığında fiziksel semptomlardada anlamlı iyileşme görüldüğü belirtilir. Üç siklus boyunca 50-150 mg/gün uygulanır.

Paroxetine CR: 12.5 mg/gün dozunda başlanıp bir haftalık intervale 25 mg/gün dozuna çıkılabilir. Bulantı, diyare, ağız kuruluğu, azalmış iştah ve azalmış libido yan tesirleridir.

Diğer Farmakolojik tedaviler: Bromokriptin 2.5 mg/gün dozunda meme hassasiyetinin tedavisinde, Spironolakton (25-50 mg/gün) ödem, şişkinlik için, NSAI'lar dismenore tedavisinde etkilidirler.

SONUÇ

PMS ve PMDB tedavisi için daha ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Etyoloji bilininceye kadar ya semptomatik tedavi yada menstral siklusun modifikasyonu en iyi seçimdir. Farmakoterapide dikkat edilecek hususlar: 1-Fiziksel ve psikolojik değerlendirme sonrası teşhisin konması 2-Günlük semptom *rating*'lerine göre teşhisin desteklenmesi 3-Davranışsal tedavilerin fayda sağlamadığı ve dikkatli seçilmiş hastalarda farmakoterapi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kessel B. Premenstrual syndrome. Advances in diagnosis and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am 2000;27:625-39,
2. Dalton K, Dalton M, Guthrie K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins. Br Med J 1987;295:1027-1028,
3. Margaret L. Moline, PhD and Steven M. Zendell RPSGT Medscape General Medicine 2(2), 2000.
4. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1523-1530.
5. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2000;95:261-266.
6. Coffee A, Kuehl TK, Wills SA, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1311-1319.