

# Bromokriptine İle Premenstruel Sendrom Tedavisi \*

Mehpare TÜFEKÇİ\*\*  
Erdoğan ERTÜNGEALP\*\*\*  
Sezai ŞAHMAY\*\*\*\*  
Ayşe ÇÖKE\*\*\*\*\*  
Turgay ATASÜ\*\*\*\*\*

## ÖZET

Çalışmamızda premenstrüel sendromlu (PMS) 28 kadında ve kontrol grubu olarak hiçbir şikayeti olmayan 10 kadında serum prolaktin (PRL) değerleri, radioimmünassay (RIA) ile tayin edilerek her iki gruptaki PRL değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca tedavide bromocriptine'in etkinliği araştırıldı.

PMS'lu kadınlarda PRL değerlerinin daha yüksek olduğu ve bromocriptine tedavisi ile PRL değerleri düşerken, PMS semptomlarının önemli ölçüde gerilediği sonucuna varıldı.

## SUMMARY

### Bromocriptine Treatment of The Premenstrual Syndrome

*In our study, serum prolactin (PRL) values determined by radioimmunoassay (RIA) in 28 patients with premenstrual syndrome (PMS) and in 10 females without complaints as a control group. Furthermore, PRL levels in two groups were compared and efficacy of bromocriptine in treatment of PMS was investigated.*

*It was concluded that PRL levels were higher in women with PMS and that PMS symptoms considerably regressed while PRL levels decreased by bromocriptine treatment.*

\* Prolaktin ve Sterilite Tedavisi Simpozyumunda tebliğ edilmiştir. Bursa, 19 Nisan 1983.

\*\* Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı

\*\*\* Doç. Dr.; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı

\*\*\*\* Uz. Dr.; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı

\*\*\*\*\* Uz. Bio.; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı

\*\*\*\*\* Prof. Dr.; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı



Menstrüel siklusun ikinci yarısında, menstrüasyona yakın dönemde görülen ve menstrüasyonla kaybolan bazı rahatsızlıkların, günlük aktiviteyi engelliyecek ve tedavi gerektirecek boyutlarda oluşu Premenstrüel sendrom (PMS) adını alır<sup>1</sup>. Genellikle menstrüasyonda 7-14 gün önce başlayan ve menstrüasyonla ortadan kalkan, kişisel farklılıklara göre değişik semptomlar kompleksi gösteren ve bu nedenle bir sendrom olarak anılan PMS ilk olarak 1931 yılında Frank tarafından ruhsal yapıda labilite ve ödem oluşumuna eğilim olarak tanımlanmıştır<sup>2,3</sup>.

En sık görülen semptomlar, mastodini, ödem, karın şişkinliği ve ruhsal yapıdaki değişikliklerdir. Kadınların yaklaşık olarak % 30-50'sinde PMS mevcuttur<sup>1,2</sup>. Bu kadar sıklıkla görülmesine rağmen, konu üzerinde yeteri kadar çalışma yapılmamıştır. Bunun başlıca nedenleri PMS'un kadın yaşamının siklik, fizyolojik bir olayı olarak benimsenmesi ve semptomların subjektif karakterde oluşudur.

PMS etyopatogenezi konusundaki bilgilerimiz henüz yetersizdir. Günümüze kadar değişik etkenler ve fizyopatolojik olaylar etken olarak ileri sürülmüştür. Bunlar östrojenin renal atılımının azalması, aldosteron veya ADH artışı, progesteron eksikliği, hipoglisemi, östrojen, progesteron dengesizliği, sıvı ve elektrolit metabolizmasının dengesizliği ve psikolojik faktörlerdir<sup>1,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>.

PMS etyolojisinin tam olarak aydınlatılmamış olması, bugüne kadar semptomatik ve nonspesifik değişik tedavilerin uygulanmasına yol açmıştır. Psikoterapi başta olmak üzere, trankilizan ve sedatifler, diüretikler, androjenler ve gestagenler uygulanan tedaviler arasındadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, PMS etyopatogenesinde PRL'in önemli bir faktör olabileceğini ortaya çıkarmıştır<sup>1,5,6,12,13,14</sup>. Bunun yanında PMS tedavisinde bromocriptine uygulamasının başarılı sonuçları bu görüşü kuvvetlendirmiştir<sup>2,3,15,16,17,18</sup>. Fakat bunlara rağmen henüz PMS ile PRL arasındaki ilişki tam olarak açıklık kazanmamıştır.

PMS ile PRL arasındaki ilişkinin henüz kesinlik kazanmamış oluşu bizi bu çalışmaya yöneltmiştir. Çalışmamızda PMS'lu kadınlar ve hiçbir şikayeti bulunmayan kadınların oluşturduğu kontrol gruplarında serum PRL değerleri saptanmış ve her iki gruptaki PRL değerleri karşılaştırılarak, ayrıca tedavide bromocriptine'in etkinliği araştırılmıştır.

## MATERYEL VE METOD

Çalışma materyelimizi, 24-42 yaşları arasındaki PMS'lu 28 kadın ve kontrol grubu olarak, premenstrüel devrede hiçbir şikayeti bulunmayan tamamen sağlıklı ve kliniğimize intrauterin kontraseptif araç tartırmak için müracaat eden 25-38 yaşları arasındaki 10 kadın oluşturmuştur.

Premenstrüel devrede başlıyan ve menstrüasyonla kaybolan siklik karakterdeki Tablo: 1'de görülen şikayetler kriter olarak alınmıştır. Bu semptomlardan bir veya birkaçına sahip olanlar PMS olarak kabul edilmiş olup, ayrıca semptomların şiddeti yine aynı tabloda görüldüğü gibi puanlandırılarak, tedavi öncesi ve sonrasındaki farklılıklar değerlendirilmeye çalışılmıştır. Her iki gruptaki hastalar çalışmamıza başlamadan önceki son üç ay içinde oral kontraseptif ilaçlar dahil hiçbir ilaç kullanmamışlardı ve menstrüel siklusları da düzenliydi. Her iki gruptaki kadınlarda son üç aylık bazal temperatür ve vaginal smear ile hormonal bir bozukluk olmadığı ve bifazik sıklusa sahip oldukları saptanmıştır.



Tablo: I

## Premenstrüel Semptomların Puanlandırılması

Semptomlar	Puanlandırma
Mastodini	0 Yok
Ödem	1 Hafif derecede
Başağrısı	2 Orta derecede
Depresyon	3 Şiddetli olarak
İrritabilite	
Karın şişkinliği	

Çalışma materyelimizi oluşturan toplam 38 kadında folliküler faz, (Siklusun 10-13. günlerinde) ve luteal fazda (Siklusun 21-23. günlerinde) PRL tayini için kan örneği alınmıştır. Daha sonra PMS'lu 28 kadına siklusun 14-25. günleri arasında günde 5 mg (2x2.5 mg) olmak üzere üç siklus boyunca bromocriptine tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin bitimini takiben, yine folliküler ve luteal fazlarda kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri daima saat 09-10 arasında antekübital venlerden alınmıştır. Alınan 10 ml. kan örneği oda ısısında 20 dakika süreyle pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra + 4°C de 10 dakika süreyle 60 rpm de santrifüje edilerek elde edilen serumlar ölçüm yapılan kadar - 20°C ta muhafaza edilmiştir. PRL tayinleri homolog radioimmünassay (RIA) ile duplike çalışılmış ve alınan ortalamalar değerlendirilmiştir. Her iki gruptan elde edilen PRL değerleri ve aralarındaki farklılık ile PMS'lu 28 kadındaki tedavi öncesi ve sonrası PRL değerleri, semptomların değişkenliği ve aralarındaki farklılıklar istatistiksel yöntemlerle (t- test) değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

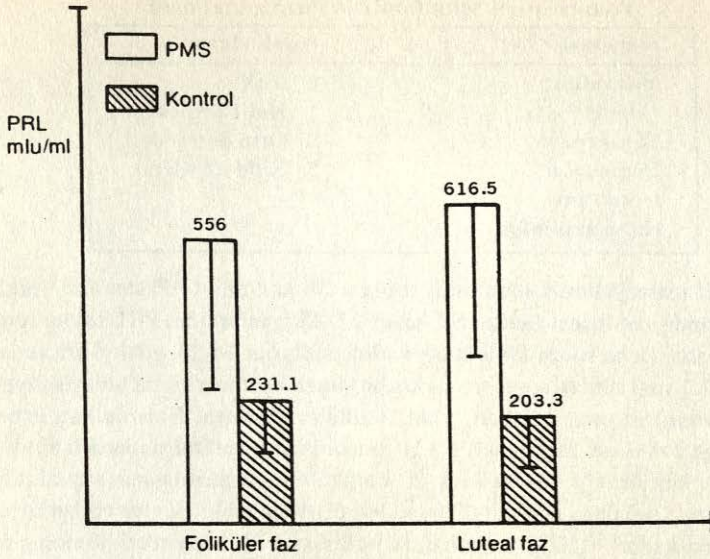
Çalışma materyelimizi oluşturan PMS'lu 28 kadın ve kontrol grubundaki 10 kadına ait yaş, parite, menarş yaşı ve menstrüel sikluslarına ilişkin veriler Tablo: II'de gösterilmiştir. Tablodan da izlenebileceği gibi her iki gruptaki veriler normal sınırlarda ve birbirine uygun olup, homojen bir grup oluşturmuşlardır. PMS'lu 28 kadındaki ve kontrol grubunu oluşturan 10 kadındaki folliküler ve luteal fazlara ilişkin PRL değerleri, her iki gruptaki PRL seviyelerinin ortalamaları ile aradaki farklılığı gösteren değerler Şekil 1'de şematize edilmiştir. Buna göre PMS'lu kadınlarda folliküler faz ortalama PRL değeri 556 mIU/ml olup, kontrol grubundan (231.1 mIU/ml) anlamlı olarak ( $p < 0.001$ ) yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde PMS'lu kadınlarda luteal faz ortalama PRL değeri 616.5 mIU/ml olup, kontrol grubundaki aynı faza ait ortalama değerden (203.3 mIU/ml) anlamlı derecede ( $p < 0.01$ ) yüksektir.

Tablo: II

## PMS'lu ve Kontrol Grubundaki Olguların Özellikleri

	PMS		KONTROL	
	Ortalama	Sınırlar	Ortalama	Sınırlar
Yaş	32.6	24-42	31	25-38
Parite	1.3	0-4	3.4	2-5
Menarş yaşı	12.1	11-15	12	11-14
Menstrüasyon süresi	3.2	2-7	3.6	3-6
Menstrual siklus süresi	28.3	25-31	28.5	26-30
Semptomların süresi (gün)	7.3	5-12	--	--



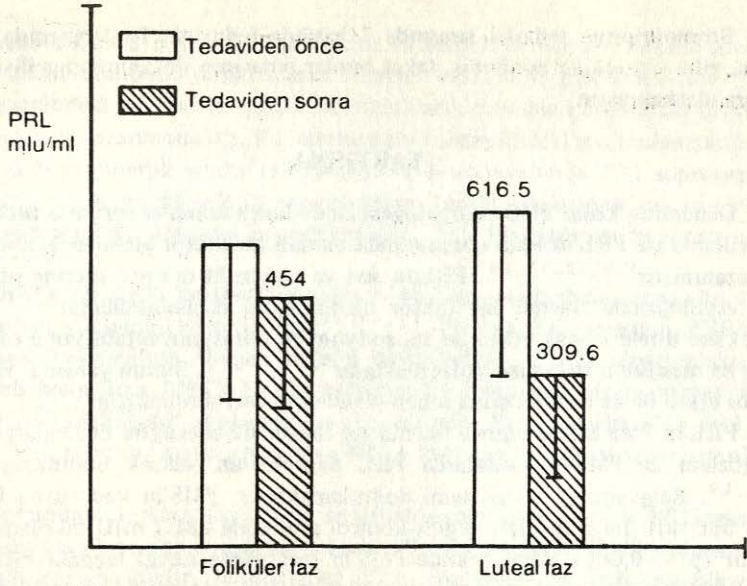


Şekil: 1  
PMS'lu ve kontrol grubundaki ortalama PRL değerleri

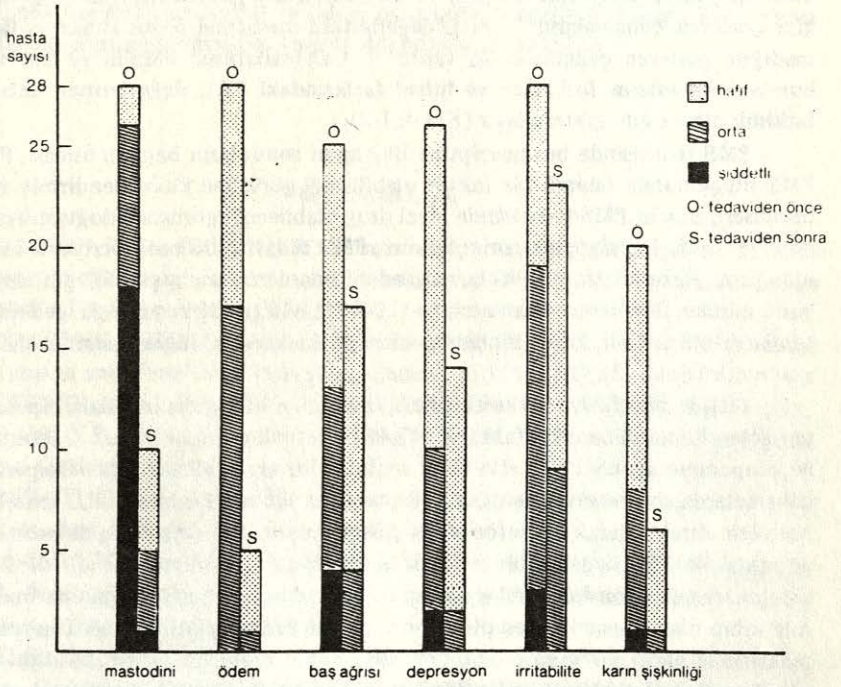
PMS'lu kadınlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ilişkin PRL değerlerinin ortalamaları ve aradaki farklılığı ifade eden Şekil 2'ye göre; tedavi öncesinde 556 mIU/ml olan folliküler faz PRL değeri, tedavi sonrasında 454 mIU/ml olarak bulunmuştur. Buna karşılık tedavi öncesinde 616.5 mIU/ml olan luteal faz ortalama PRL değeri, tedavi sonrasında (309.6 mIU/ml) anlamlı bir şekilde ( $p < 0.001$ ) azalmıştır. PMS'lu 28 hastanın tedavi öncesi ve sonrasında şikayetlerinin dağılımı ve şiddetine ilişkin değerlendirme Tablo: III'te görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi mastodini, ödem ve irritabilite hastaların hepsinde bulunmaktadır. Tabloda tedavi öncesi ve sonrası hasta sayıları ile şikayetlerinin ortalama puanları ve aradaki farklılık görülmektedir. Aynı kriterlere dayanarak yapılan Şekil 3'te izlendiği gibi semptomların önemli bir bölümünün tamamen yokolduğu, diğer bölümünün de şiddetlerinde azalma olduğu görülür. Yine aynı tabloda (Tablo: III) ve Şekil 3'te görüldüğü gibi başta mastodini, ödem ve karın şişkinliği olmak üzere bütün semptomlarda anlamlı bir gerileme mevcuttur.

Tablo: III  
PMS'lu Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Semptomlarının Puanlandırılması

Semptomların Şiddeti	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Hasta Sayısı	Oran %	Hasta Sayısı	Oran %
Yok (0)	13	7.74	91	54.17
Hafif (1)	62	36.90	53	31.55
Orta (2)	65	38.69	23	13.69
Şiddetli (3)	28	16.67	1	0.59



Şekil: 2  
PMS'lu kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası PRL değerleri



Şekil: 3  
PMS'lu hastaların tedavi öncesi ve sonrası şikayetlerinin dağılımı ve şiddetine ilişkin değerlendirme



Bromokriptine tedavisi sırasında 7 hastada tedavinin başlangıcında bulantı, kusma gibi yan etkiler görülmüş, fakat bunlar tedavinin devamını engelliyecek boyutlara ulaşmamıştır.

## TARTIŞMA

Günümüze kadar PMS etyopatogenezinde farklı etkenler sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda ise PRL'in PMS oluşumunda önemli bir faktör olabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır<sup>5, 6, 12, 13, 14</sup>. PRL'in sıvı ve elektrolit dengesi üzerine olan etkisi PMS etyolojisinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmüştür<sup>5, 13</sup>. PRL'in böbreklere direkt olarak etkisi ile su, sodyum ve potasyum retansiyonu oluşmakta ve bu da mastodini ve ödeme yolaçmaktadır<sup>5, 14, 19, 20</sup>. Bunun yanısıra, vazokonstriktör etkisi ile de baş ağrılarına sebep olabileceği ileri sürülmüştür<sup>2, 13</sup>.

PRL'in PMS'lu kadınlarda önemli bir faktör olabileceğini düşündüren değerli bir gözlem de PMS'lu kadınlarda PRL değerlerinin yüksek bulunmuş olmasıdır<sup>1, 2, 19</sup>. Bulgularımız bu gözlemi doğrulamaktadır. PMS'lu kadınlarda folliküler fazda 556 mIU/ml olan PRL değeri kontrol grubunda 231.1 mIU/ml olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Aynı şekilde PMS'lu kadınlarda luteal fazdaki PRL değeri (616.5 mIU/ml) kontrol grubundan (203.3 mIU/ml) anlamlı olarak ( $p < 0.001$ ) yüksektir (Şekil: 1).

Serum PRL değerlerinin folliküler fazda yükseldiği, ovulasyondan hemen önce en yüksek seviyesine ulaştığı ve bu yüksek seviyenin luteal fazda devam ettiğini gösteren çalışmaların<sup>19</sup>, PRL değerlerinin menstrüel siklus sırasında farklı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır<sup>21</sup>. Çalışmalarımız PMS'lu ve kontrol grubundaki kadınların folliküler ve luteal fazlarındaki PRL değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir (Şekil: 1-2).

PMS tedavisinde bromocriptine ile alınan sonuçların başarılı olması, PRL'nin PMS oluşumunda önemli bir faktör olabileceği görüşünü kuvvetlendirmiş ve hatta bromocriptine'in PMS tedavisinde ideal drog olabileceği görüşünü doğurmuştur<sup>2, 3, 15, 16, 17, 18, 19</sup>. Çalışma sonuçlarımız, PMS tedavisinde bromocriptine'in yararlı olduğunu göstermiştir. Özellikle, mastodini, ödem ve karın şişkinliği gibi semptomlarda görülen ileri derecede anlamlı ( $p < 0.001$ ) iyileşmelerin yanında, genelde semptomların önemli bir kısmı tamamen ortadan kalkarken, diğer kısmının da şiddeti azalmıştır (Şekil: 3).

PRL'in hipofizden serbestleşmesi, dopamine olduğuna inanılan, hipotalamustan gelen PRL-inhibe edici faktör (PRL-IF) tarafından inhibe edilir<sup>22</sup>. Bromocriptine, dopamine agonisti gibi etki eden sentetik bir ergot alkaloididir. Eksperimental çalışmalarda, bromocriptine'in, hipofiz ve daha üst merkezlerde PRL sekrete eden hücelere direkt olarak inhibitör etkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda da bromocriptine etkisi ile PRL değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (Şekil: 2). Sinir sistemi, renal ve kardiovasküler sistem fonksiyonlarının regülasyonunda önemli bir role sahip olan dopamine reseptörlerinin bizzat bromocriptine ile aktivasyonu PMS tedavisinde etkin bir faktör olabilir<sup>2</sup>. PRL inhibisyonu ile elektrolit atımı stimüle olarak ve diürezin sağlanması ile ödem ve mastodini iyileşmesinde etkin olacaktır<sup>19</sup>. Son yıllarda bromocriptine'in direkt olarak adrenal korteks tarafından minerolokortikoid sekresyonu üzerine etkisi ileri sürülmüştür<sup>6</sup>. İzole semptom olarak, premen-



trüel mastodini tedavisinde, bromocriptine'in anlamlı derecedeki başarılı sonuçları, PRL'in meme dokusuna direkt olarak stimulan etkisini de göstermektedir<sup>3.16.20</sup>. PRL düzeyindeki azalma ile psiişik bozuklukların düzelmesi arasındaki ilişki kesin olarak açıklık kazanmamıştır. Bu, merkezi sinir sistemindeki sıvı toplanmasının azalması veya dopaminerjik santral etki ile olabilir. Bunun yanında, PRL supresyonu ile, mastodini, ödem ve psikolojik semptomların birlikte iyileşmesi sıvı ve elektrolit dağılımının normale dönmesi ile açıklanabilir<sup>3.5.6</sup>. Bulgularımız bu görüşe uymaktadır.

PRL'in bir stress hormonu olduğu ve yapılan çalışmalarla, stress altında PRL seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir<sup>12.13.15</sup>. PMS da, PRL artışının, PMS ile oluşan stress fenomeninin sonucu olduğu düşünülebilir. Ayrıca hiperprolaktinematik amenoreli kadınlarda PMS'a benzer herhangi bir semptoma rastlanmaması PRL'in PMS da rolü olabileceği görüşüne ters düşmektedir. Buna karşılık PMS daki semptomlar, PRL reseptör sayısı artışı veya PRL'e karşı sensitivite artışı sonucu oluşabilir<sup>19</sup>.

Yukarıdaki açıklamalardan da anlaşılabilceği gibi, PMS ile PRL arasındaki ilişki kesin olarak açıklık kazanmış değildir. PRL'in tek başına PMS tablosunu oluşturmadığı görülmektedir. Muhtemelen PRL, metabolik ve endokrin olaylardaki aktivitesi ile PMS oluşumuna yardım etmektedir. Fakat çalışma sonuçlarımızın da gösterdiği gibi, PMS'lu kadınlarda PRL değeri yüksektir ve bromocriptine tedavisi ile PRL değerleri düşerken PMS belirtileri de önemli ölçüde gerilemektedir. Bu gercek altında özellikle mastodini ve ödem belirtilerinin ağırlıkta olduğu PMS olgularında Bromocriptine tedavisinin yararlı olduğuna inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. BENSON, R.C., ISRAEL, R.: Normal and Abnormal Menstruation. In: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. R.C. Benson. Lange Medical Pub. Los Altos, 1976, p.96.
2. BENEDEK-JASZMANN, L.J., HEARN-STURTEVANT, M.D.: Premenstrual Tension and Functional Infertility. Lancet, 1: 1095, 1976.
3. ELSNER, C.W., BUSTER, J.E., SCHINDLER, R.A., NESSIM, S.A., ABRAHAM, G.E.: Bromocriptine in the treatment of premenstrual tension syndrome. Obstet. Gynecol., 56: 723, 1980.
4. BERRY, C., MC GUIRE, F.: Menstrual Distress and Acceptance of Sexual Role. Am. J. Obstet Gynecol, 114: 83, 1972.
5. COLE, E.N., EVERED, D., HORROBIN, D.P., MANKU, M.S., NTABAJI, J. P., NASSAR, B.A.: Is Prolactin a fluid and electrolyte regulating hormone in man. J. Physiol. 252: 54, 1975.
6. ELSNER, C.W., BUSTER, J.E., FRIDSHAL, D.: The effect of Bromocriptine on circulating mineralocorticoid concentrations in women with premenstrual tension. 27th Annual Meeting, Society for Gynecologic Investigation. 1980. Abstract 252.



7. GREENE, T., DALTON, K.: The premenstrual syndrome. *Br. Med. J.* 1: 4814, 1953.
8. ROSSEINSKY, D.R., HALL, P.G.: An evolutionary theory of premenstrual tension. *Lancet*, 2: 1024, 1974.
9. TONKS, C.M.: Premenstrual tension. *Br. J. Psychiatr. Spec.*, 9: 399, 1975.
10. WETZEL, R.D., REICH, T., MCCLURE, J.N.: Premenstrual affective syndrome and affective disorder. *Br. J. Psychiatry*, 127: 129, 1975.
11. WIDHOLM, O., KANTERO, R.L.: Correlations of menstrual traits between adolescent girl and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand. (Suppl. 14)* 50: 30, 1971.
12. HALBREICH, H., ASSAEL, M., BEN-DAVID, M., BOENSTEIN, R.: Serum Prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet*, 11: 654, 1976.
13. HORROBIN, D.F.: Prolactin: Physiology and Clinical Significance. *Medical and Technical Publ. Lancaster*, 1973.
14. TYSON, J.E., PINTO, H.: Identification of the possible significance of prolactin in human reproduction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 5: 411, 1978.
15. ANDERSCH, B., HAHN, L., WENDESTAM, C.: Treatment of premenstrual tension syndrome with bromocriptine. *Acta Endocrin (Suppl. 216)* 88: 165, 1978.
16. ANDERSEN, A.N., LARSEN, J.F., STEENSTRUP, O.R., SVENSTRUP, B., NIELSEN, J.: Effect of bromocriptine on the premenstrual syndrome. A double blind clinical trial. *Br. J. Obstet. Gynaec.* 84: 370, 1977.
17. BENEDEK-JASZMANN, L.J., LEQUIN, R.M., STERNTHAL, V.: Treatment of the premenstrual syndrome with bromocriptine. *Acta Endocrin (Suppl. 193)*, 78: 29, 1975.
18. GHOSE, K., COPPEN, A.: Bromocriptine and premenstrual syndrome. *Controlled study. Br. Med. J.*, 1: 147, 1977.
19. KULLANDER, S., SUANBERG, L.: Bromocriptine treatment of the premenstrual syndrome. *Acta Obstet Gynec Scand*, 58: 375, 1979.
20. SCHULZ, K.D., DEL POZO, E., LOSE, K.H., KUNZIG, H.J., GEIGER, N.: Successful treatment of mastodynia with prolactin inhibitor bromocriptine. (CB 154) *Arch Gynec*, 220: 83, 1975.
21. MC NEILLY, A.S., CHARD, T.: Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol*, 3: 105, 1974.
22. TAKAHARA, J., ARIMURA, A., SCHALLY, A.V.: Effect of catecholamines on the TRH-stimulated release of prolactin and growth hormone from sheep pituitaries in vitro. *Endocrinology*, 95: 1490, 1974.

Doç. Dr. Mehpare TÜFEKÇİ  
 Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi  
 Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı  
 BURSA