

## BİR VAKA DOLAYISIYLA GEÇ LUTEAL EVRE DİSFORİK BOZUKLUĞU

Doç. Dr. O. Arkonaç,<sup>X</sup>

Dr. E. Özmenx, Dr. Ş. Erkoç<sup>X</sup>

### Özet:

Bu yazıda bir geç luteal evre disforik bozukluğu vakası sunulmuş ve konu hakkındaki literatür gözden geçirilmiştir. Anahtar sözcükler: Premenstrüel sendrom, luteal evre, disfori, mizaç bozukluğu.

**Summary:** In this paper, a case of 38 years old female with late luteal phase dysphoric disorder has been presented and literature about late luteal phase dysphoric disorder has been reviewed. Key words : Premenstrual syndrom, luteal phase, dysphoria, mood disorder.

**Vaka:** 38 yaşında, yüksek okul mezunu, bekar, bayan. Moral bozukluğu, huzursuzluk, alkol kullanımı, çalışmaya yakınmalarıyla kliniğimize başvurarak, bu yakınmalarının yaklaşık on yıldan beri var olduğunu ve adet kanamasından yaklaşık bir hafta önce başlayarak, kanamanın başlamasından bir kaç gün sonra kaybolduğunu, bu bir hafta-on günlük dönem de olağan günlük işlerini yapamaz hale geldiğini, belirgin bir yorgunluk hissiyle birlikte artan sıkıntı ve endişesini hafifletmek amacıyla alkol (günde 70 cc konyak) kullandığını, aynı dönemde yaşamdan zevk alamadığını ve o günlerde genellikle karbonhidrat içeriği yüksek besinlerden az miktarda yediğini, bu güne kadar bu nedenle herhangi bir tedavi görmediğini ifade etti. Hastanın yaşam öyküsünden, Batı anadoluda büyük bir kentte dünyaya geldiği, halen sağ olan anne ve babası tarafından yetiştirildiği, sağlıklı bir doğum, bebeklik ve çocukluk dönemi geçirdiği, öğrenimini başarıyla tamamlayarak Güzel Sanatlar Akademisinden mezun olduğu öğrenildi. Halen ailesiyle birlikte oturan ve bir erkek arkadaşı olan hasta, hayatını seramik ürünler yaparak kazandığını ifade etti. Bedensel bir hastalık, kaza, travma, ameliyat öyküsü yoktu. Sözkonusu dönemle sınırlı alkol kullanımı dışında madde kullanımı tarif etmiyordu.

Hastanın ruhsal muayenesinde (menstrüel siklusun 15. günü yapılmıştı) en belirgin özellik sıkıntılı/endişeli bir görünümdü, bunun dışında anılmaya değer bir bulgu/belirti

saptanmadı. Yapılan psikolojik testleri: Wais zeka testinde IQ: 110 (parlak zeka, alt düzey) olarak bulundu, Bender ve Memory for design testlerinde organizite lehine bir bulgu saptanmadı, MMPI da profil normal sınırlar içindeydi.

**EEG :** Normaldi, Kan prolaktin düzeyi: 15/ ml. ng/ml idi. (normali: 20/ng/ml ye kadar) SCID II kişilik testinde narsisistik ve hudut kişilik özellikleri saptandı. Fizik muayenesinde herhangi patolojik bir bulgu saptanmadı. 90 mg/gün mianserin ve haftada iki kez gurup terapi bir kez destekleyici psikoterapi seanslarıyla tedavisi sürdürülen ve serviste bulunduğu üç aylık süre boyunca menstrüel sikluslarını yakınmasız geçiren hasta kontrollere çağrılarak taburcu edildi.

### GİRİŞ

Geç luteal evre disforik bozukluğu bilindiği gibi DSM III Rın üzerinde daha fazla çalışma ve araştırmayı gerektiren öneri düzeyinde tanı kategorileri başlıklı ek A bölümünde yer almaktadır. (3) RT Frank' ın 1931 yılında premenstrüel gerginliği (premenstrualX tension) aşırı östrojenin neden olduğu bir sendrom olarak tanımlamasından bu yana, genellikle premenstrüel sendrom(PMS) olarak anılan bu bozukluğu ilişkin pek çok çalışma yapılagelmiştir. Ade kanamalar ile ilişkili belirti ve yakınmaları nedeniyle klinik yardım gereksinimi içinde olan pek çok kadında belirgin bir mizaç rahatsızlığının da varolması nedeniyle son on yıl içinde PMS, psikiyatride de giderek artan ilgi toplamıştır. Ancak PMS nin kabul edilmiş bir tanımı olmaması nedeniyle sendromun tanınması ve tedavisi yetersiz kalmış bazen dismenore gibi fizik bir sorun, bazen de distimi major depresyon veya kişilik bozukluğu gibi başka bir psikiyatrik bozukluk başlığı altında düşünülmüştür. Yine aynı nedenden ötürü yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçları

X Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi

enelleştirme olanağı bulunamamıştır.(15) Belli başlı bu nedenlerle ve araştırmacı ve klinisyenler arasındaki iletişimi engelleyen tanım muğlaklıklarını gidermek amacıyla önerilen ve DSM II R da yeralan geç luteal evre disforik bozukluğu tanı ölçütlerini oluşturan tavsiye grubu, bu kategorinin DSM IV de yer almasına karar verilirse daha kolayca telaffuz edilebilmesi için 'luteal disforik bozukluk' adını önereceklerini belirtmektedirler. (5,15)

Belli başlı bu nedenlerle ve araştırmacı ve klinisyenler arasındaki iletişimi engelleyen tanım muğlaklıklarını gidermek amacıyla önerilen ve DSM III R da yeralan geç luteal evre disforik bozukluğu tanı ölçütlerini oluşturan tavsiye grubu, bu kategorinin DSM IV de yer almasına karar verilirse daha kolayca telaffuz edilebilmesi için 'luteal disforik bozukluk' adını önereceklerini belirtmektedirler. (5,15)

### GENEL BİLGİLER

Birçok kadın menstrüel sikluslarının özgül evreleri ile ilişkili olarak bir dizi fizik ve emosyonel değişiklikten bahsedebilir. Bu değişiklikler yine çoğu kadın için çok şiddetli değildir, çok az sıkıntıya neden olur ve toplumsal veya mesleki işlevleri üzerinde etkili değildir. Oysa geç luteal evre disforik bozukluğunun temel özelliği klinik olarak önemli emosyonel ve davranışla ilgili belirtilerdir. Ve bu belirtiler luteal evrenin son haftasında ortaya çıkarak, folliküler evrenin başlamasından sonra birkaç gün içinde kaybolur. Çoğu kadında bu belirtiler adet kanamasının başlamasından önceki bir hafta içinde başlayarak, sonraki bir kaç gün içinde sona erer. (2,3, 15) Henüz DSM III R da bir tanı kategorisi olarak önerilmeden önce değişik çalışmalarda PMS tanımlanmaya çalışılmış ve bir takım alt tipler olduğu ileri sürülmüştür. Premenstrüel değerlendirme formunun (PAF) geliştirilmiş bir biçimiyle yapılan bir araştırmada PMS nin alt tipleri şunlardır: 1) Hakim belirtilerin mizaç dalgalanmaları, gerginlik, irritabilite ve anksiyete olduğu durumlar (PMT) 2) Hakim belirtilerin kilo alma, ekstremitelerde şişkinlik, göğüste gerginlik ve abdominal şişkinlik belirtileri veya uyusuzluğu olduğu durumlar (PMT-H) 3) Hakim belirtilerin baş ağrısı, tatlı yiyeceklere aşırı arzu, artmış iştah, bitkinlik ve baş dönmesi olduğu durumlar (PMT-C) 4) Hakim belirtilerin depresyon, unutkanlık, ağlama nöbetleri, konfüzyon ve uyusuzluk olduğu durumlar (PMT-D) . (10).

Keza disforik premenstrüel değişikliklerin depresif bozukluklarla ilişkisi araştırılarak bunların muhtemel bir majör depresyon için risk faktörü oluşturduğu ve depresyonun biyolojik ve sosyo psikolojik değişkenlerini araştırmaya bir model oluşturabileceği (8) , 1852 kadın üzerinde yapılan bir başka araştırmada menstrüel siklusla çakışan sıklıkla endokrin dalgalanmaların altında yatan bir depresif bozukluğu meydana getirdiği yani zaten varolan bir affektif bozukluğun premenstrüel olarak kötüleştiği bulgusuyla, PMS nin bir depresyon belirtisi olduğu ileri sürülmüştür. (9).

Bir taraftan PMS yi tanımlamaya ilişkin bulanıklıklar böylece sürüp giderken, diğer yandan da PMS semptomlarının nasıl değerlendirileceği konusunda bir fikir birliği

oluşturulamamıştır. Bu konuda önemli bir çalışma Halbreich ve arkadaşlarının geliştirdiği premenstrüel değerlendirme formudur. (7) Giderek hastalığın ileriye yönelik günlük derecelendirmelerle teyit edilmesi yönünde önemli vurgular yapılmaya başlanmıştır.(14)

### BİRLİKTE GÖRÜLEN ÖZELLİKLER VE RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı çalışmalarda geç luteal evre disforik bozukluğu ile birlikte depresif bozukluğun yüksek oranda birarada görüldüğü, depresif bozukluğun premenstrüel olarak alevlendiği gösterilmiştir. (1,8,9, 10) Hatta her iki bozukluğun altında yatan aynı fizyolojik substratı paylaştıkları ileri sürülmüştür. (13) Keza menstrüel siklusla birlikte psiko, anksiyete, bulimia, panik bozukluk ve alkol bağımlılığının da ilişkili olarak değiştiği saptanmıştır. (9,10) Geç luteal evre disforik bozukluğunun görülme sıklığının doğumdan sonra, yaşla birlikte, oral kontraseptif kullanımıyla, çeşitli stres faktörleriyle ve gebelikte toksemi geçirenlerde arttığı ileri sürülmüştür. (9,11) Belirtilerin daha uzun süren (34 gün) menstrüel sikluslarda daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. (13)

### DSM III R TANI ÖLÇÜTLERİ (3)

A) Geçmiş yıl boyunca, çoğu menstrüel siklusa, B de belirtilen semptomlar luteal evrenin son haftasında ortaya çıkarak folliküler evrenin başlamasından sonraki bir kaç gün içinde kaybolur. Menstrüasyon gören kadınlarda, bu evre, menstrüasyonun başlamasından bir hafta önceye ve bitmesinden bir kaç gün sonraya karışık gelir. (Histerektomi geçirmiş menstrüasyon görmeyen kadınlarda, luteal ve folliküler evrelirin zamanının tayini, dolaşımdaki üreme hormonlarının ölçümünü gerektirebilir. )

B ) Her semptomatik geç luteal evrede zamanın çoğunda, en azından biri 1,2,3, ya da 4 olmak üzere aşağıdaki belirtilerin en az beşi bulunmalıdır.

- 1) Belirgin affektif oynaklık, yani aniden üzgün, kederli, huzursuz veya kızgın olma
- 2) Sürekli ve belirgin öfke ve huzursuzluk
- 3) Belirgin anksiyete, gerilim, "heyecanlanma" ya da "endişeli olma"
- 4) Belirgin depresif mizaç, ümitsizlik duygusu veya kendini küçük görme düşünceleri
- 5) İş, arkadaş ve hobiler gibi olağan etkinliklerde ilgi azalması
- 6) Kolayca yorulabilirlik veya belirgin enerji eksikliği
- 7) Yoğunlaşmada öznel güçlük duygusu
- 8) İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme veya belirli yiyeceklere eğilim gösterme (aşırma)
- 9) Aşırı uyku veya uykusuzluk
- 10) Göğüste gerginlik veya şişme, baş ağrısı, eklem veya kas ağrısı, şişkinlik hissi, kilo alma gibi diğer belirtiler

C ) Rahatsızlık olağan toplumsal etkinlikleri veya başkaları ile ilişkileri ciddi biçimde bozar

D) Rahatsızlık yalnızca majör depresyon, panik bozukluk, distimi veya bir kişilik bozukluğu belirtilerinin alev-

lenmesi değildir. (Bu bozukluklardan herhangi birisi üstüne eklenebilir)

E) A,B,C, ve D ölçütleri hiç olmazsa daha sonraki iki semptomatik siklusa günlük kendi kendine uygulanan ölçeklerle doğrulanmalıdır.

### ETYOLOJİK AÇIKLAMALAR

Strickler ilgil makalesinde PMS nin etyolojisine yönelik hipotezleri şöyle bir tabloda toplamıştır. (17)

Nörohormonlar

Endojen opiat peptidler

Norepinefrin

Dopamin

Serotonin

Asetilkolin

Prostaglandinler

KÖstrojen/Progesteron

Renin/angiotensin/aldosteron

Prolaktin

Piridoksin

poglisemi,

Over enfeksiyonu

Etyolojiye yönelik en popüler teori, progesteronun mutlak eksikliği ve anormal derecede yükselmiş östrojen / progesteron oranı olmuş, ancak bir çok çalışmada aksini destekleyen kanıtlar da ortaya konabilmiştir. (5) prolaktin yüksekliği ileri süren hipotez için de benzer bir durum sözkonusudur. (4,5,17)

prostaglandinler, piridoksin eksikliği, ve yüksek aldosteron düzeyine ilişkin sürdürülen araştırmalar da çelişkili sonuçlar vermektedir. (5) Strickler'e göre katekolaminler ve endojen opiat peptidler PMS yi açıklamaya yönelik en umut verici konu olma özelliğini sürdürmektedir. (17) Psikolojik teoriler genellikle, "nörotizm" üzerinde odaklanmışlar ve PMS nin fizyolojik belirtilerinin, psikolojik uyumu zayıf olan ve / veya menstrüel siklus esnasındaki normal fizyolojik değişikliklere daha duyarlı olan kadınlar üzerinde ek bir yüke neden olmasını ele almışlardır (5)

### TEDAVİ

PMS nin tedavisinde önerilenler genellikle yukarıda adı geçen etyolojik hipotezlerle uygunluk göstermektedir.

1) Progesteron verilmesi

2) Bromokriptin verilmesi (Prolaktin düzeyini düşütmek için)

3) Piridoksin verilmesi

4) Lityum kullanımı

5) Prostaglandin sentetaz inhibitörleri gibi (5,10)

Gittin ve Pasnau daha yumuşak bir tavırla yapılacak müdahalelerden oluşan (APMS konusunda eğitim, tuz ve metilksantinlerin-kola, çikolata, ve kafein içeren yiyecekleri alımını azaltma, ve egzersiz) bir tedavi planını esas almayı ve eğer daha özgül bir tıbbi tedavi gerekiyorsa, hedef semptomları tedavi etmenin, tek boyutlu bir tedavi yaklaşımından daha uygun düşeceğini önermektedirler. Örneğin,

şişkinlik ve/veya ödemi direktlerle, göğüs ağrısını bromokriptinle, ve eğer en önemli belirti dismenore ise prostaglandin inhibitörleri ile (naproksen, mefenamik asit gibi) tedavi etmek gibi. bir miyaz bozukluğu premenstrüel dönem alevleniyorsa, varolan tedavi dozunu artırmayı, asıl belirtiler olumsuz affekte ilişkin ise, progesteron supozituarlarının, oral kontraseptiflerin, piridoksinin, ve prostaglandin prekürsörlerinin yararlı olduğunu belirtmektedirler. Keza, dönemde kullanılan benzodiazepinlerin de gerçek bir iyileşme sağladığını söylemektedirler. (5)

**NOT:** Hastamız, kliniğimize başvurduktan hemen sonra tedaviye başlandığı ve tanı ölçütlerinde belirtilen belirtiler bulguların "hiç olmazsa daha sonraki iki semptomatik siklusa günlük kendi kendine uygulanan ölçeklerle doğrulanmasını" şart koşan E ölçütü gerçekleşmediği için tanın G luteal evre disforik bozukluk (şartlı olarak) şeklinde belirlenmesi gerekmektedir.(16)

### KAYNAKLAR

1) Abramowitz Es, Baker AH- Freischer SF: Onset of depressive psychiatric crises and the menstrual cycle. Am J psychiatry 139:475-478, 1982

2) Dejong R, Rubinow DR, Roy-Byrne P ve ark: Premenstrual mood disorder and illness. Am J Psychiatry 141:1359-1361, 1985

3) DSM-III-R

4) Ertüngen E, Premenstrüel sendrom ve prolaktin ilişkisi, Atasü T, (ed), Prolaktin, Patolojisi ve kliniği, İstanbul Basım, Başkent yayıncıları, 1984, shf 161-170

5) Gittin J, Pasnau RO: Psychiatric syndromas linked to reproductive function in women: a review of current knowledge. Am J Psychiatry 146:1413-1422, 1989

6) Halbreich U, Endicott J, Schacht S ve ark: The diversity of premenstrual changes as reflected in the premenstrual assessment form. Acta Psychiatr Scand 65:46-60, 1982

8) Halbreich U, Endicott J: Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. Acta Psychiatr Scand 71:331-338, 1985

9) Hallman J, The premenstrual syndrome-an equivalent of depression? Acta Psychiatr Scand, 73: 403-411, 1986

10) Kathol RG, Evaluation of psychiatric symptoms in patients presenting with symptoms of premenstrual tension syndrome. Obstet Gynecol, vol 30,2: 408

11) Johnson SR, The epidemiology and social impact of premenstrual syndrome, Obstet Gynecol vol 30 2: 367-371, 1987

12) Losen LN, Moghadam LZ, Endicott J: Psychosocial correlates of premenstrual dysphoric subtypes. Acta Psychiatr Scand 77:446-453, 1988

13) Roy - Byrne P, Hoban C, Rubinow D, The relationship of menstrually related mood disorders to psychiatric disorders. Obstet Gynecol vol 30 2:386-397, 1987

14) Rubinow DR- Roy Byrne P, Premenstrual syndrome: overview from a methodologic perspective. Am J Psychiatry, 141:163-172, 1984

15) Spitzer R, Severion SK, Willians JBW, Parry BL, late luteal phase dysphoric disorder and DSM-III-R. AM J Psychiatry 146:892-897, 1989

16) Spitzer R, Gibbon M, Skodrol A ve ark. Dsm III-R

Casebook, first printing, 1989 American psychiatric press, 94-96

17) Strickler RC, Endocrine hypotheses for the etiology of premenstrual syndkrome. Obstet Gynecol vol: 30 2:377-385, 1987

## HUNTINGTON HASTALIĞIN DA SODYUM VALPROAT KULLANIMININ KLİNİK SONUÇLARI

Dr. Baki Arpacı (x) Dr. Pakize Sütlaş (xx) Dr. Dilek Ataklı (xxx) Dr. Hülya Altıntaş (xxx) Dr. Aysun Soysal (xxx)

**ÖZET :** Bu çalışmada Huntington tanısı konan yirmi hastaya 300-1200mg/gün olarak VPA uygulanmıştır. 5 hastada kayda değer düzelme saptanmazken, 9 Hastada orta derecede düzelme ve 6 hastada tama yakın düzelme saptanmış ve sonuçlar literatür bilgileri ile karşılaştırılmıştır.

**Summary :** İn this study, 20 cases with Huntington Disease have been treated with VPA. 5 of this cases showed only a very slight improvement. 9 cases improved moderately, and the remaining 6 cases had an important improvement.

Huntington Hastalığı, erişkin yaşlarda başlayan, kore şeklinde hareket bozukluğu ve demans ile giden hereditör bir hastalıktır. (8) Klinik olarak ilk kez Waters tarafından tanımlanmışsada G. Huntington 1872'de Klinik antite olarak özelliklerini ve geçiş şeklini göstermiştir. Beyinde nukleus kaudatus başta olmak üzere korteks, putamen ve daha az olmak üzere talamus ve beyun sapında pato anatomik değişikliklere (16) eşlik eden striatonigral ve striatopallidal yollar da dejenerasyon vardır. (5,8.) Nukleus kaudatus ve putamendeki hücre kaybı esas olarak ince, orta boy nöronlardır. Bunlar GABA erjik etkili hücrelerdir. Striatum ve substantia nigra da game aminobütirik asid (GABA) kaybı (9) ve GABA sentez enzimi olan glutamik asid dekorboksilaz (GAD) azalması ile birlikte, asetil kolin sentez enzimi olan kolin asetil transferazs enzim aktivitesinde azalma dopamin ve asetil kolinin striatumdaki reseptörlerinde sayıca azalma gösterilmiştir. (8,13) Dophaminerjik sisteme etkili ilaçlarla yapılan tedavi, belirtileri olumlu etkilemektedir. (1,3,6)

GABA, SS'de inhibitör bir transmitterdir. sodyum valproat (VPA) gibi ilaçlar, Gad'ı uyararak sinoptozomal GABA-T'yi inhibe ettiği, GABA yı indirgeyen ikinci basamak enzimler üzerinde azaltıcı etki yaptığı gösterilmiştir. (7) Bu ve benzeri çalışmaların sonucunda, VPA kullanımının GABA yı indirgeyen ikinci basamak enzimler üzerinde azaltıcı etki yaptığı gösterilmiştir. (7) Bu ve benzeri çalışmaların sonucunda, VPA kullanımının GABA aktivitesini arttırarak, koreik sendromlarda etkili olabileceği varsayılmıştır. bu varsayımdan yola çıkılarak yapılan klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmemiştir. (11,12,9,6)

### Yöntem

Bu çalışmada 1987,1990 yılları arasında klinğimizde yatarak, Huntington hastalığı tanısı konulan,12 erkek, 8 kadın toplam 20 hastaya VPA tedavisi uygulandı. Bu hastalarda öykü, soygeçmiş, kan biokimyası, EEG ve BBT incelemeleri ile koreye neden olabilecek diğer durumlar ayırıldı.

Hastalara VPA üçe bölünmüş dozlar halinde 300mg/gün olarak başlandı. Tedaviye yanıtı bakılmaksızın, 3-5 günlük aralarla doz arttırımı yapılarak günlük doz 1200mg'a kadar çıkıldı. Maksimum doza çıkıldığı halde, belirtilerde ek bir düzelme görülmeyen olgularda, en iyi düzelmeyi sağlayan en küçük doza geri dönüldü. VPA uygulandığı sırada başka ilaç kullanımından kaçınıldı.

Klinik seyir günlük nörolojik muayenelerle izlendi. Tedavi sonrası hiç düzelme göstermeyenler 0, minimal düzelme gösterenler 1, orta derecede düzelme gösterenler 2, belirgin düzelme gösterenler (istemsiz hareketleri belli belirsiz kalanlar) 3, tam düzelme gösterenler 4 olarak değerlendirildi.

### SONUÇLAR

VPA uygulanan 20 hastanın, 12'si erkek (%60), 8'i kadındı. (% 40) yaşları 18-61 (ortalama 38,5) idi. Hastalık süresi 2 ay ile 20 yıl arasında (ortalama 61 ay) değişiyordu. 6 hastaya ilk tedavi olarak VPA başlandı. Diğer 14 hasta klinğimize başvurmadan önce halloperidol, klorpromazin v.b ilaçlar kullanmıştı.

VPA uygulanan 20 hastanın cinsiyet, yaş, hastalık süresi en iyi sonuç alınan en düşük ilaç dozu ve tedaviye verdikleri yanıt tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgularımızın 5'inde (% 25) belirtilerde bir düzellme gözlenmemiştir. Bu gruptaki 2 hastada hiçbir düzelme gözlenmezken diğer üç hastada görülen minimal düzelme klinik açıdan yetersiz bulunmuştur. 9 olguda (% 45) tedavi ile istemsiz hareketlerde tama yikan düzelme gözlendi. Hiç bir hastada hareketler tümüyle kaybolmadı.

(X) Bakırköy Ruh ve Sinir Hast. Hastanesi, Nöroloji Kl. Şefi

(XX) Bakırköy Ruh ve sinir Hast. Nöroloji Kl. uzmanı

(XXX) Bakırköy Ruh ve Sinir Hast. Nöroloji Kl. Asistanı