

Premenstrual Disforik Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Tianeptin Kullanımı*

Dr. Ali Saffet Gönül¹, Dr. Mustafa Reyhancan¹, Dr. M. Fatih Karaaslan²

ÖZET

Premenstrual disforik bozukluk ile major depresyon arasında birçok benzerlik olduğu bilinmektedir. Her iki bozukluğun tedavisi içinde serotonerjik antidepresanlar kullanılmaktadır. Tianeptin, bilinen diğer antidepresanlardan farklı olarak sinaptik aralıkta serotonin alımını artırmaktadır. Biz bu çalışmamızda, PDB tedavisinde tek-kör, randomize, plasebo kontrollü olarak tianeptini denedik. PDB tanısı, kişilerin 2 menstrual siklus boyunca kendilerinin puanlandığı formlarla kondu. Tianeptin alan 11 kadından 7'si tedaviye cevap verirken, plasebo alan 7 kadından sadece 2'si tedaviye cevap verdi. Bu sonuçlar, tianeptinin PDB tedavisinde etkili olduğunu ve iyi tolere edilebildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tianeptin, premenstrual disforik bozukluk, tek-kör metod.
Kl.Psikofarmakol.Bül. 8:1 (25-28), 1998

SUMMARY

TIANEPTINE IN THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER

It is known that there are many similarities between premenstrual dysphoric disorder (PDD) and major depression. The serotonergic antidepressants are being used in the treatment of these two disorders. Tianeptine is an antidepressant which differs from conventional antidepressants by its unique property of increasing serotonin uptake in the synaptic cleft. In this study we conducted single-blind, randomized, placebo-controlled trial of tianeptine in the treatment of PDD. The diagnosis of PDD was based on daily, prospective self-rating forms that subjects completed over two menstrual cycles. Eight of the 11 subjects receiving tianeptine responded to treatment, whereas only 2 of the 7 receiving placebo did. These suggest that tianeptine is an effective and well tolerated treatment for PDD.

Key Words: Tianeptine, premenstrual dysphoric disorder, single-blind method.
Bul.Clin.Psychopharmacol. 8:1 (25-28),1998

Kadınların adet dönemleri ve bu dönemle ilgili değişiklikler, çok eski çağlardan bugüne insanlığın dikkatini çekmiştir. Modern tıpta ilk defa Frank, menstruasyondan 2 hafta önce başlayan ve menstruasyon ile kaybolan bir takım fiziksel ve psikiyatrik belirtilerden oluşan "premenstrual sendrom"u tarif etmiştir (1). Birçok klinik tabloyu içeren bu tanımlama zamanla daha spesifik hale gelmiştir. DSM III-R'da "Geç Luteal Dönem Disforik Bozukluk" adını alan sendrom daha fazla araştırılması gereken bozukluklar içinde yer almıştır (2). DSM IV'te ise yine aynı grubun içinde kalırken ismi "Premenstrual Disforik Bozukluk" (PDB) olarak değişmiştir (3). Kadınların %4'ünde premenstrual dönemde bu sendrom nedeniyle sosyal ve fiziksel işlevlerin bozulduğu tespit edilmiştir (4). Bugüne kadar çeşitli tedaviler denenmiş ancak tam bir başarı elde edilememiştir. PDB birçok açıdan majör depres-

yona benzemektedir. Belirgin depresif mizaç, umutsuzluk hissi, anhedoni, konsantrasyon ve uyku bozukluğu, iştahta değişiklik olması her iki hastalığın da temelini oluşturmaktadır. Yine PDB tanısı alan kadınlarda hayat boyu majör depresif bozukluk ve postpartum depresyon görülme riski bu hastalıktan muzdarip olmayan kadınlara göre daha fazladır (5).

Premenstrual sendromda tüm kan serotonin seviyesinin düşük olduğunun tespit edilmesi ve kontrollere göre geç luteal devrede trombosit serotonin seviyesinin düşük bulunması; araştırmacıları serotoninin bu bozukluğun etyolojisinde yer aldığını düşünmeye sevk etmiştir (6, 7). Fluoksetin, paroksetin, sertralin ve klomipramin gibi ajanlarla yapılan tedavi girişimleri de plaseboya göre başarılı bulunmuştur (8-11).

Tianeptin, serotoninin geri alımını artırır ve bu özelliği ile diğer antidepresanlardan farklı bir ajan-

*Bu çalışma 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

(1) Psikiyatri Asistanı, (2) Psikiyatri Doçenti, Erciyes Üniversitesi Psikiyatri AD, Kayseri

TABLO 1. Gruplar Arasında Ortalama Premenstrual Semptom Artışının (%) Tedavi ile Değişimi

	Plasebo alan grup (N=7) ortalama±SD	Tianeptin alan grup (N=11) ortalama±SD	U	p
Tedavi öncesi	122.31±29.52	124.92±27.21	66	>0.05
Tedavi sonrası	98.15±18.58	25.76±9.85	144	<0.05

Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi

dır (12). Yapılan çalışmalarda, tianeptinin majör depresyon tedavisinde diğer SSRI'lar kadar başarılı olduğu belirtilmektedir (13). Biz bu çalışmamızda etki mekanizması farklı olmasına rağmen depresyon tedavisinde faydalı bulunan bir ajanın, PDB tedavisindeki yerini araştırdık.

METOD

Bu çalışmada DSM IV'ün PDB için olan tanı kriterleri kullanıldı. DSM IV'e göre, günlük iş ve sosyal hayatı etkileyecek kadar ağır affektif ve fiziksel şikayetlerin en az bir yıl boyunca olması ve bunun en az iki siklus süresince prospektif olarak tespit edilmesi gerekmektedir. Birçok günlük prospektif semptom tayin çizelgesi araştırmalarda kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlileri "Günlük puanlama formu", "Vizüel analog skala" ve "Premenstrual deneyimlerin takvimi" dir (14). Bu semptom tayin çizelgelerinden, DSM IV'ün 11 tanı kriterini de içeren ve hastanın teşhis için 2 menstrual siklus boyunca kendisinin puanladığı "Günlük puanlama formu" kullanımının kolay olması nedeniyle birçok araştırmada kullanılmıştır. Biz de bu sebeplerden dolayı "Günlük puanlama formu"nu (GPF) çalışmamızda teşhis ve takip aracı olarak kullandık.

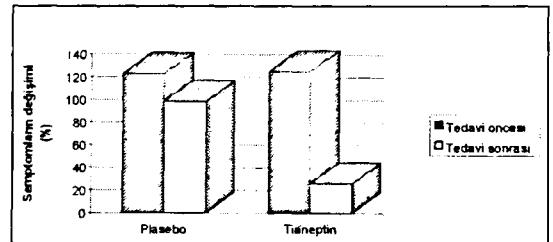
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde çalışmakta olan hemşire, intern ve hemşirelik yüksek okulu öğrencilerinden gönüllü olan 264 kadına 2 siklus boyunca teşhis amaçlı GPF verildi. GPF'da bulunan ve DSM IV tanı kriterlerini de içeren 17 soruyu 2 siklus boyunca 6 puan üzerinden skorlamaları istendi. Bu skalada 1 skoru semptom veya değişiklik olmadığını, 6 skoru ise belirgin derecede şikayet olduğunu ifade ediyordu. Premenstrual hafta (menstruasyondan önceki 7 gün) ile postmenstrual hafta (menstruasyondan sonraki 7 gün) ortalama skorları elde edildi. Her semptom için, premenstrual ortalama skor ile postmenstrual ortalama skor arasındaki fark hesaplandı (premenstrual-postmenstrual). Bu fark postmenstrual skora bölündü ve değişim yüzdesi olarak ifade edildi. Bu bize premenstrual dönemde semptomların, postmenstrual döneme göre ne kadar arttığını göstermektedir. PDB teşhisi en az iki siklus boyunca DSM IV'de

PDB kriterlerinden mizaç ile ilgili ilk 4 kriterden en az birinin olması şartı ile 11 kriterin en az 5'inin şiddetinin premenstrual dönemde, postmenstrual döneme göre %30 veya daha fazla olması ile konuldu. PDB teşhisi alan kadınların hiçbirinde postmenstrual ortalama skor 3'ün üzerinde değildi. Çalışmaya alınan kadınlardan 17 tanesi çeşitli sebeplerden dolayı çalışmayı bıraktılar. Kalan 247 kadının 21 tanesine PDB tanısı kondu. Çalışmanın amacının ve protokolünün açıklanması sonucunda 20 tanesi gönüllü olarak takip çalışmasına katıldı. Yarı yapılandırılmış görüşme tekniği ile değerlendirilen kadınların hiçbirinde majör bir psikiyatrik veya fizik rahatsızlık, gebelik, menstruasyonlarda düzensizlik ve psikotrop ilaç kullanımı yoktu.

Çalışmaya katılan kişilerden randomize olarak 12 tanesine 37.5 mg/gün tianeptin verilirken kalan 8 tanesine plasebo verildi. Bu uygulama menstruasyon sonrası başlamak üzere 3 siklus boyunca aralıksız sürdürüldü. Plasebo verilen bir kişi takiplerine gelmemesi ve tianeptin alan bir kişide şiddetli uykusuzluk gelişmesi üzerine bu denekler çalışmadan çıkarıldı. Kalan 18 kadın çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan kadınların yaş sınırları 18-25 (ortalama±SD: 20.5±2.07) idi. Hepsi yüksek okul mezunu veya yüksek okul öğrencisiydi. Sadece bir tanesi evliydi.

Takibin yapıldığı 3 siklus boyunca muzdarip oldukları semptomların premenstrual dönemdeki şiddetinde %50 azalma gösterenler ile postmenstrual döneme göre premenstrual dönemdeki semptomların şiddetinde %30'dan az artma gösterenler ilaçtan fayda görmüş olarak kabul edildi (5).

Gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanılırken; grupların kendi



Grafik 1. Gruplar arasında ortalama premenstrual semptom artışının (%) tedavi ile değişiminin bar grafikte görünümü

içindeki tedavi öncesi ve sonrası farkı değerlendirilmek için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

BULGULAR

Tianeptin ile plasebo alan gruplar GPF skorları dikkate alınarak kıyaslandığında tedavi öncesi değerler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Tedavi sonrası bu değerlerin tianeptin alan grupta çok belirgin olmak üzere her iki grupta da gerilediği gözlemlendi ve tedaviye cevaplar arasında fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 1).

Teşhis kriterlerini oluşturan semptomların her birinin artış oranları tedavi öncesi ve sonrası tespit edildi ve aralarındaki fark hepsi için anlamlı bulundu (Tablo 2).

Tianeptin verilen 11 kadının 8'i (%72) yukarıda bahsedilen tedaviye cevap kriterlerini dolduruyordu. Plasebo verilen 7 kişiden 3'ü (%42) ilk siklusta plaseboya olumlu cevap verdi. Ancak daha sonraki siklularda plaseboya cevap verenlerden bir tanesinde 2. sikludan itibaren tekrar tanı kriterlerini dolduracak şiddette semptom gelişti.

Tianeptin verilen grupta uykusuzluk (N=3), anksiyete (N=2), ağız kuruluğu (N=1), bulantı (N=1), kabus görme (N=1); plasebo alan grupta ise baş ağrısı (N=2) ve anksiyete (N=1) ilaç yan etkisi olarak bildirildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kişilerin prospektif olarak değerlendirilmesi, randomize ve tek kör plasebo kontrollü olarak planlanmış olması bize sonuçlarımızı diğer çalışmaların sonuçları ile kıyaslama şansını vermiştir. Biz PDB teşhis ettiğimiz şahısların %72'sinin

tianeptin tedavisine cevap verdiğini bulduk. Fluoksetin ve klomipramin ile yapılan çalışmalarda cevap oranı %90'ın üzerinde bulunurken, sertralin ile bir çalışmada bu oran %68, paroksetin ile yapılan diğer bir çalışmada ise %71 olarak bulunmuştur (8-11). Bizim çalışmamızın sonuçları son iki çalışmanın sonuçlarına daha yakındır. PDB'ta plasebo ile %40 oranında cevap alındığı bilinmektedir (15). Bizim çalışmamızda bu oran ilk ay için %42 olarak bulunmuş ise de daha sonra %28'e düşmüştür. Fluoksetin ve klomipramin ile yapılan çalışmalarda plasebo cevabı daha düşük iken sertralin ile yapılan çalışmada plaseboya verilen cevap %40 olarak bulunmuştur (8-10).

PDB tedavisine yönelik medikal ve cerrahi overektomilerin başarılı olması, ovaryen hormonların etiolojide yer aldıklarını düşündürmektedir (16,17). Ancak seviyeleri ile ilgili çalışmalardan anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (18). Kadın yumurtalık hormonlarının salgılanmasındaki ritim ile serotonerjik aktivite arasındaki ilişki ratlarda gösterilmiştir. Östrojenin, 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğunu; progesteronun serotonin turnover hızını artırdığı bulunmuştur (19,20). PDB tanısı almış kadınlarda tespit edilen fenfluramine kör prolaktin cevabı menstruasyon öncesi serotonin azlığını desteklemektedir (21). Noradrenalin geri alınımını inhibe etme yoluyla etki gösteren antidepresanlar ile SSRI'ları kıyaslayan çalışmalarda, SSRI'lara olan cevabın daha yüksek bulunmuş olması da etiolojide serotoninin araştırılması gereken bir nörotransmitter olduğu kanaatine varmamıza sebep olmuştur (22).

Tianeptinin, in vivo olarak ratlarda serotonin geri alınımını artırdığı gösterilmiştir (12). Aynı özellik akut ve kronik uygulamada hipokampusta ve korteste de izlenmiştir (23). İnsan çalışmalarında, tek

Tablo 2. Tianeptin Alan Grupta GPF İçindeki DSM IV Tanı Kriterlerinin Premenstrual Dönemdeki Artışının (%) Tedavi ile Değişimi

DSM IV Tanı Kriterleri	Tedavi Öncesi Tedavi Sonrası		p
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Affektif labilité	116.36±70.07	21.82±5.54	0.002
İrritabilite	161.09±72.54	22.73±8.76	0.003
Anksiyete	138.18±72.95	27.73±11.26	0.002
Depresyon	90.91±52.48	18.18±9.02	0.002
Anhedoni	93.18±78.11	15.91±10.91	0.009
Kolay yorulma	97.55±83.68	17.27±16.18	0.003
Konsantrasyon bozukluğu	116.36±42.73	25.91±18.0	0.002
İştah değişikliği	138.91±80.97	28.64±28.2	0.002
Uyku bozukluğu	95.91±90.96	25±12.45	0.002
İlgisi azlığı	145.91±60.16	25.91±12.81	0.002
Kontrolün kaybedileceği hissi	144.18±80.33	25.91±18	0.002
Fiziksel belirtiler	164.45±89.04	54.09±32.16	0.002

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi.

doz veya kronik tianeptin kullanımının trombosit serotonin almımını (uptake) artırdığı bulunmuştur (23). Bu özellikleri ile tianeptin, PDB tedavisinde etkili olan diğer antidepresanlardan farklıdır. Medline'daki makalelerin araştırılması sonucunda, PDB tedavisinde tianeptin kullanan başka bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle tianeptinin PDB'teki etkinliğini açıklayan farklı düşünce ve görüşlere ulaşamadık.

Nefazadon gibi güçlü post-sinaptik 5-HT₂ reseptör blokörlerinin PDB'ta etkili olması akla hiperaktif serotonin mekanizmasını getirmektedir. Diğer antidepresanların da göreceli 5-HT₂ reseptör blokaj etkisi olduğu bilinmektedir (25). Serotoninin 5-HT₂ reseptörlerini aşırı uyarımı tianeptin tarafından nötralize ediliyor olabilir. Anti depresanların etkinliğinin 2-3 hafta sonra ortaya çıkmasını açıklamak için yapılan çalışmalarda kronik kullanım sonunda antidepresanların serotonin alınımını artırdığını bulan araştırmacılar vardır (26). Bu literatür bilgileri, tianeptinin PDB tedavisindeki etkinliği açıklıyor gibi görünse de, bu bozuklukta serotonin eksikliği sonucuna ulaşan çalışmalarla çelişmektedir.

Tianeptinin, farklı bir mekanizmayla depresyonda olduğu gibi PDB'da da etkili olması PDB'yi afektif bozukluk spektrumu içinde değerlendiren görüşe de ayrı bir destek olabilir. Özellikle antidepresanların etki mekanizmalarının her yönüyle anlaşılabilmesi birçok karışıklığın aydınlanmasını sağlayacaktır. Bu durum daha geniş ve ileri çalışmaların gereğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Simon H. Mind and Madness in ancient Greece. Ithaca, NY Cornell University Press 1978, p273.
- Spitzer RL, Severino SK, Williams JWB ve ark. Late luteal phase dysphoric disorder and DSM III-R. Am J Psychiatry;146:892-897.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (4th ed). American Psychiatric Association, Washington DC 1994, pp 715-718.
- Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. Am J Psychiatry 1990; 147:1634-1636.
- Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar AD ve ark. Prevalence of Axis I and Axis II disorder women with late luteal dysphoric disorder. J Affect Disord, 1990; 20: 129-134.
- Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC ve ark. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. Obstet Gynecol 1987; 70:533-537.
- Ashby CR, Carr LA, Cook CL ve ark. Alteration of platelet serotonergic mechanism and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. Biol Psychiatry 1988; 24:225-233.
- Stone BA, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. Psychopharmacol Bull 1990; 26:331-335.
- Sundbland C, Modish K, Andersch B ve ark. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria. A placebo controlled trial. Acta Psychiatrica Scand 1992; 85:39-47.
- Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E. Sertraline in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Psychopharmacol Bull. 1996; 32:41-46.
- Yonkers KA, Gullion C, Williams A. ve ark. Paroxetine as a treatment for premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 1996; 16:3-8.
- Fattacini CM, Bolanos-Jinemez F, Gozlan H ve ark. Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxy-tryptamine in vivo in the rat brain Neuropharmacology 1990; 29: 1-8.
- Cabane J, Ferini M., Alby JM ve ark. Efficacy of tianeptine vs fluoxetine in the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. Ann Psychiatr 1993; 8:136-144.
- Rubinow DR, Roy-Byrne P, Hoban MC ve ark. Prospective assessment of menstrually related mood disorders. Am J Psychiatry 1984; 141:684-686.
- Bancroft J, Backström T. Premenstrual syndrome. Clin Endocrinol 1985;22:313-336.
- Muse KN, Cetel NS, Futterman LA ve ark. The premenstrual syndrome: "Effects of medical oophorectomy". N Eng J Med 1984; 311:1345-1349.
- Hammarbäck S, Backström T. Induced anovulation as treatment of Premenstrual tension syndrome. A double blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. Acta Obstet Gynecol 1988; 67: 159-164.
- Backström T. Neuroendocrinology of Premenstrual Syndrome. Clin Obstet Gynecol 1992; 35:613-628.
- Gee K. Steroid modulation of the GABA/benzodiazepine receptor-linked chloride ionophore. Molecular Neurobiology 1988; 2:291-296.
- Fink G, Summer BE, Rosie R ve ark. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. Cell Neurobiol 1996; 16:325-344.
- Fitz Gerald M, Malone KM, Li S. ve ark. Blunted Serotonin Response to Fenfluramine Challenge in Premenstrual Dysphoric Disorder. Am J Psychiatr 1997; 154:556-558.
- Erikson E, Hedberg MA, Anderch B. ve ark. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. Neuropsychopharmacology 1995; 12:167-176.
- Mocær E, Rettori MC, Kamoun A. Pharmacological antidepressive effect and tianeptine-induced 5-HT uptake increase. Clin Neuropharmacol 1988; 11: S32-S42.
- Freeman EW, Rickles K, Sondheimer SJ. ve ark. Nefazodone in the treatment of premenstrual syndrome; a preliminary study. J Clin Psychopharmacol 1994; 14:180-186
- Aprison MH, Hington JN, Nagayama H. Testing a new theory of depression with an animal model: neurochemical-behavioral evidence for postsynaptic serotonergic involvement. In New Vistas in Depression. Eds; Langer SZ, Takahashi R, Segawa T, Briley M. Pergamon press, New York 1982, pp 171-178.
- Barbaccia ML, Grandolfi O, Chuang DM, ve ark. Modulation of neuronal serotonin uptake by a putative endogenous ligand of imipramine recognition sites. Proc Natl Acad Sci. USA 1983; 80:5134-5138.