

MENSTRÜEL MİGREN OLGULARI VE ENDOKRİN PROFİLLERİ

Fethi İDİMAN, Vesile ÖZTÜRK, Serkan ÖZAKBAŞ, Görsev Gülmen YENER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Menstrüel migren, tanımı ve kapsamı konusunda tam bir görüş birliğinin bulunmadığı, tüm migren olguları içinde prevalansı %5-73 arasında bildirilen bir kavramdır. Son yıllarda menstrüel migrende endokrin profildeki değişiklikler yoğun ilgi uyandırmaktadır. Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'ne kayıtlı ve migren tanısı almış 460 kadın olgunun 270'inde (%58.7) başağrısının menstrüasyonla provoke-presipite olduğu, 8 olgunun (%1.7) yalnızca menstrüel dönemde başağrısının ortaya çıkışının belirlenmiştir. Bu son olgu grubunda ağrılı ve ağrısız dönemlerde östrojen, progesteron, folikül stimülör hormon, luteinizan hormon, prolaktin, testosteron serum düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri araştırılmış olup sonuçlar literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Menstrüel migren, seks hormonları, estradiol

Migren fizyopatolojisi henüz tam aydınlatılamamış olsa da birçok kanıt migren ile kadın cinsiyet hormonları arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir. Migren, kadınlarda en az iki kat yüksek sıklıkla görülür. Ancak bu cinsiyet aynı prepubertal dönemde belirgin değildir. Migren sıklıkla menaşda başlar (%10.7) ve olgulann %60'ında çoğulukla perimenstrüel ataklar olur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde migreni olan 18 milyon kadın menstrüasyonla şiddetlenen migren başta atakları vardır (2).

Kadında cinsel siklusun normal işleminin sağlanması için hipotalamustan gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH), hipofizden luteinizan hormon (LH) ve foliküler uyana hormon (FSH), overlerden östrojen

SUMMARY

There is no agreement about the description and contents of menstrual migraine. Therefore, it is a concept with 5-73% prevalence among all migraine cases. In recent years, there is increased interest about the changes of endocrine profiles of menstrual migraine. In this study, 460 female cases diagnosed as migraine at Department of Neurology, Dokuz Eylül University Medical Faculty, Headache Clinic were investigated. Among these cases, headache crisis were precipitated by menstruation in 270 patient (58.7%). In 8 cases (1.7%), headache was observed just during the menstruation, in the latter one blood estrogen, progesteron, FSH, LH, PRL, testosterone levels were measured and thyroid function tests were evaluated and the results were discussed in the light of related literature.

Key words: Menstrual migraine, sex hormones, estradiol

ve progesteron ile endometriumdan prostaglandinlerin salınması gereklidir (2,3). Kadınlarda cinsel siklus boyunca FSH ve LH dalgalarının gösterilir. Östradiolun plazma düzeylerinde iki kez dalgalanma görülür. Bunlardan biri; menstrüel kanamadan hemen önceki östradiol çekilmesi, diğer ise ovulasyondan kısa süre önceki östradiol kan düzeylerinde ani düşütür. Ovulatuvar dönemde östradioldeki bu düşme, her ne kadar menstrüel migrenli kadınlarda, mestruel dönemden aynı olarak ovulasyon döneminde de bir atığın olabileceğini akla getirse de ovulatuvar migren atağına düşünüldüğü kadar sık rastlanmaz.

Bu çalışmada, menstrüel migrenli olguların hormon profili incelenerek menstrüel siklustaki hormonal değişikliklerin migren başağrısı ataclarına etkisi ve migren fizyopatolojisindeki yeri belirlemeye çalışılmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'ne Nisan 1995'e kadar kaydedilen 1150 olgudan, Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun (IHS) ölçütlerine göre migren tanısı konmuş 470 kadın olgu gözden geçirildi. Bu olgulardan 270'inde (%57) migren ataclarının menstrüasyonla çok yakın ilişkili olduğu "menstrual related migraine", 8'inde (%1.7) de migren ataclarının yalnızca menstrüel dönemde ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu 8 olgu endokrin profillerinin değerlendirilmesiyle çalışmanın temel konusunu oluşturdu.

Olgular, 22-40 yaşıları arasında olup ortalama yaşıları 28,7 idi. Hastalık süreleri 2-18 yıl arasında

değişiyordu (ortalama 11,4 yıl). Çalışmaya alınan olguların tümünün ağrılı ve ağrısız dönemde Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT), Prolaktin (PRL), FSH, LH, serbest ve total testosterone serum düzeylerinin ölçülmesi planlandı. Menstrüel ve ovulatuar dönemde ağrıları olan 4 olgunun ağrılı ve ağrısız dönemdeki serum hormon düzeyleri elde edilebildi. Diğer 4 olgunun ağrısız dönemdeki serum hormon düzeyleri ölçülebildiği halde ağrılı dönemdeki hormon düzeyleri çeşitli nedenlerle ölçülemedi. Eş zamanlı olarak 8 sağlıklı kadın bireyden elde edilen hormon düzeyleri incelendi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Laboratuvarı'nın normal standart değerleri içinde bulundu (Tablo I).

Kan örnekleri, sabah saat 08.00-09.00 arasında aç olarak alındı. Plazması hemen ayrılarak çalışılacağı güne kadar uygun koşullarda saklandı.

Çalışmaya alınan hiçbir olguda, fizik ve nörolojik bakılarında patolojik anameli bulgu saptanmadı.

Tablo I Kontrol grubunun hormon düzeyleri ♦:Lutealfaz ♣:Ovulasyon

Sıra No	T3 ng/dl 86-187	T4 ng/dl 4,5-12,5	TSH mIU/L 0,3-3	PRL mIU/L 40-470	FSH IU/L	LH IU/L	Serbest Testosteron pg/ml 0,04-3,9	Total Testosteron ng/ml 20-81	E2 pg/ml	Progesteron ng/ml 0,0-24,1
1	146	9,9	0,8	329	12	25	3,8	81	265	0,5♣
2	143	9,8	0,8	410	3	6	1,4	32	42	1,0♦
3	118	8,2	1,3	310	3	7	3,0	48	37	2,0♦
4	168	9,2	0,5	305	4	6	1,6	49	48	0,5♦
5	146	8,0	1,0	330	14	28	2,1	69	146	0,4♣
6	101	6,5	0,7	413	6	10	2,0	80	46	0,4♦
7	108	9,1	0,9	328	16	62	3,0	72	138	1,0♣
8	120	8,9	1,4	410	14	48	2,8	70	200	0,8♣

BULGULAR

Menstrüel migrenli olgularda ağrısız dönemde elde edilen plazma hormon düzeyleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Ağrılı dönemde ölçüm yapılabilen 4 olgunun ağrılı döneme ilişkin plazma hormon düzeyleri Tablo

III'te gösterilmiştir. Bu olgularda migren atağı, ovulasyon dönemine rastlamış olup hormon değerleri hastaların ovulasyon döneminde elde edilen plazma hormon düzeyleridir. Östradiol düzeylerindeki farklılık grafik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.

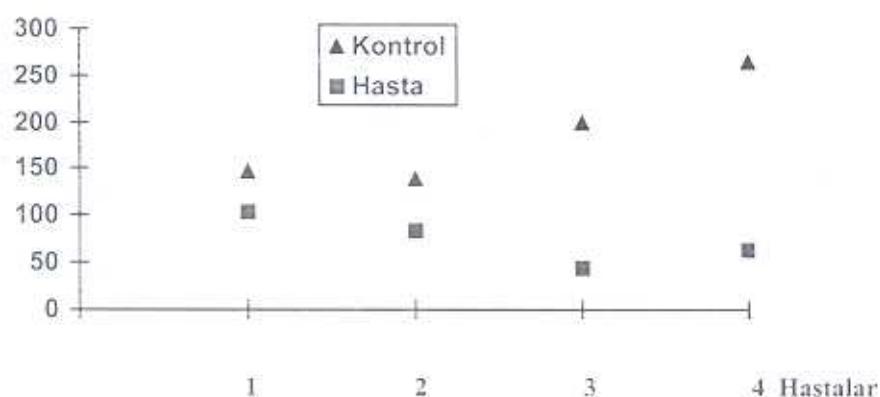
Tablo II. Ağrısız dönemde hormon düzeyleri

Sıra No	T3 ng/dl 86-187	T4 Mg/dl 4,5-12,5	TSH mIU/L 0,3-3	PRL mIU/L 0-20	FSH IU/L 2-8	LH IU/L 0-6,0	Serbest Testosteron pg/ml 0,04-3,9	Total Testosteron ng/ml 20-81	E2 pg/ml 50-155	Progesteron ng/ml 0,0-24,1
1	139	6,0	0,6	10	7	5,7	1	33	85	8,1
2	121	8,2	0,5	12	4	6	1,2	21	61	19
3	122	10,8	0,5	6	8	25	1	60	112	0,7
4	110	6,8	1,9	6	4	5	1,1	40	89	16
5	108	8,9	2,7	10	4,8	5,5	1,2	63	50	8,7
6	120	8,0	2,1	14	1,8	3,3	3,1	46	48	7,5
7	110	10,2	1,8	18	4,2	6	1,1	20	80	16
8	112	8,8	1,6	14	8	6,8	2,1	21	76	14

Tablo III. Ağrılı dönemde hormon düzeyleri

Sıra No	T3 ng/dl 86-187	T4 mg/dl 4,5-12,5	TSH mIU/L 0,3-3	PRL mIU/L 0-20	FSH IU/L 10-20	LH IU/L >20	Serbest Testosteron pg/ml 0,04-3,9	Total Testosteron ng/ml 20-81	E2 pg/ml 120-380	Progesteron ng/ml 0,0-24,1
1	120	9,0	1,3	19	12,5	6,0	1,8	33	63	0,7
2	155	8,0	1,1	22	4,5	15,8	4,9	57	103	1,3
3	136	9,0	0,9	29	21,8	29,2	0,9	31	83,2	6,8
4	101	6,6	2,0	16	2,9	13,3	1,0	54	44	0,9

Birim



Şekil 1. Ağrılı dönemdeki migren olgularının ve kontrollerin ovulatuar östradiol düzeyleri

Cinsel siklusun ovulasyona rastlayan döneminde ve migren atağı sırasında alınan kan örneğinde dört olguda da östradiol düzeyi düşük bulundu. Üç olguda buna LH düşüklüğü eşlik etti, LH'nin düşük bulunduğu iki olguda FSH de düşüktü. İki olguda PRL yüksek bulundu. Ağrısız dönemde bir olguda PRL yüksekliği ve bir olguda FSH ve östradiol düşüklüğü dışında hormon değerleri normal sınırlardaydı. Çalışmaya alınan olguların hiçbirinde ağrı ya da ağrısız dönemde TFT ve testosteron düzeylerinde normal sınırların dışında değer elde edilmedi.

TARTIŞMA

Menstrüel migrenle ilgili çalışmalar, sağaltımı konusunda yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda Sumatriptan (6), oral ya da percutan östradiol (7,8,9,10), antiöstrojen ajanlar (11), Nimesulide (12), LHRH analogu (13) kullanılmaktan başka değişik kimi yaklaşımlar da ortaya konmuştur (14,15). Menstrüel migrende başağrısı atağının başlama zamanının belirli olması, sağaltının gørece kolay olduğu izlenimini vermekle birlikte bu çalışmaların en temel sonuçlarından biri menstrüel migrenin sağaltıma dirençli olduğunu.

Migren ataklarıyla menstrüel dönem arasındaki bağlantıya ilişkin yakın dönemde MacGregor ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada migren tipi vasküler başağrısı olan kadınların % 50.4'ünde menstrüasyonla bağlantı bulunmuştur (16). Bu bulguya destekleyen ve sağaltıma yönelik yeni yaklaşımlar öneren daha yeni çalışmalar da vardır (17-21). Menstrüel migrenle ilgili araştırmaların çoğununda, genellikle geç luteal fazda migren başağrısı atağının sık olduğu vurgulanarak,

bu dönemdeki endokrin değişimler incelenmiştir. Siklusun diğer dönemlerinde belirgin hormonal dalgalanmalar olmasına karşın bu dönemlerde migren başağrısının artlığına ilişkin bildiriler sınırlıdır. Ovulatuar dönemde de östradiolde belirgin düşme olmasına karşın ovulatuar başağrısının sık olmaması dikkat çekicidir. Menstrüel migrenle ilgili fizyopatolojiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Somerville ve ark. menstrüel migrenin östrojen ve progesteronun eş zamanlı düşüşüyle ortaya çıktığını öne sürmüştür. Östrojen çekilmesinin duyarlı kadınlarda migren atağını tetikleyici olduğu sonucuna varmışlardır. Beckham ve arkadaşları ise menstrüel migrenli kadınlarda luteal progesteron, östradiol düzeyleri ile östradiol / progesteron oranının premenstrüel fazdaki distresle yakın ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Migren, menstrüasyondan önce DSM III-R'de Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu olarak yer alan, DSM IV'e göre Premenstrüel Disforik Bozukluğu'nun birçok özelliğini barındırır (22). Hatta Premenstrüel Sendrom'un menstrüel migren için IHS'nin tanı ölçütleri arasına alınması önerilmiştir (23).

Menstrüel migrende klinik özellik ile (auralt ya da aurasız olma) hormon düzeyleri arasındaki bağlantı da irdelenmiştir (24). Murialdo ve ark. menstrüel migrenli olgularda ağrı sırasında azalmış üriner melatonin atılımını bozulmuş pineal bez işlevine bağlayarak konuya değişik bir boyut getirmiştir. Daha önceki çalışmalarda, ovulatuar dönemde östradiol düzeyinin düşmesiyle birlikte migren başağrısı gelişimi arasında ilişki kurulmuş, ancak normal sınırların da altına inen östradiol düzeyi ile

bağlantısından sözdeilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise ovulatuar dönemde başağrısı atağı olan 4 menstrüel migrenli olgunun tamamında östradiolün normal sınırların altına indiği belirlenmiştir. Bunun, migren başağrısı atağına ne ölçüde etki ettiği tartışılabılır; ancak

daha kesin yorumların yapılabilmesi için olguların cinsel siklusunun diğer dönemlerinin, özellikle de premenstrüel dönemin, değerlendirilmesi ve daha fazla olgu grubuya çalışmaların devam etmesinin uygun olacağı düşüncemizdeyiz.

KAYNAKLAR

1. Granella F, Sances G, Zanferrari C et all. Migraine without aura and reproductive life events : A clinical epidemiological study in 1300 women. Headache 1993; 33: 385-389.
2. Steward WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalency of migraine headache in the United States. JAMA 1992; 267: 64-69.
3. Bartelink ML, Van-der Lisdonk E, Van-der Hoogen H. Migraine in Family Practise: prevalance and influence of sex hormonal status. Cephalalgia 1994; 14:205-209.
4. Guyton AC. Kadında gebelikten önce cinsel faaliyet ve cinsel hormonlar. Çevirenler Gökhane N, Çavuşoğlu H. Tibbi Fizyoloji İstanbul 1989; 1401-1421.
5. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. Neurology 1992 ; 42 (Suppl.2):37-42.
6. Solbach MP, Waymer S. Treatment of menstruation associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. Obstetrics and Gynecology 1993; 82: 769-772.
7. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine; I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. Neurology 1975;25:239-244.
8. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine; II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. Neurology 1975;25: 245-250.
9. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP et all. Perimenstrual migraine: Effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle supretion test. Headache 1994; 34; 103-106.
10. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J et all. Menstrual migraine: A double-blind trial of percutaneous estradiol. Gynecol Endocrinol 1988; 2; 113-120.
11. O'Dea JPK, Davis EH. Tamoxifen in the treatment of menstrual migraine. Neurology 1990; 40; 1470-1471.
12. Giacovazzo M, Gallo MF, Guidi V et all . Nimesolide in the treatment of menstrual migraine. Headache 1992; 32: 292-297.
13. Holdaway IM, Parr CE, France J. Treatment of a patient with severe menstrual migraine using the depot LHRH analogue Zoladex. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31; 82-90.
14. Kim M, Blanchard EB. The studies of the non-pharmacological treatment of menstrually - related migraine headache. Headache 1992;32; 197-202.
15. Gauthier JG, Fournier AL, Roberge C. The differential effects of biofeedback on the treatment of menstrual and non-menstrual migraine. Headache 1991; 31; 82-90.

16. MacGregor EA, Chia HVRC, Wilkinson M. Headaches and hormones: subjective versus objective assessment. *Headache* 1997;37:126-136.
17. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache 1999 (menstrual migraine). *Neurology* 1999;53(Suppl 1):3-13.
18. Boyle CAJ. Management of menstrual migraine. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):14-18.
19. Becker WJ. Use of oral contraceptives in patients with migraine. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):19-25.
20. Aubé M. Migraine in pregnancy. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):26-28.
21. Migraine in menopause. Fenes I. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):29-33.
22. Szigethy A, Dienes L. The relation between atypical and multiphasic oral contraceptives. *Ther Hung* 1992; 40; 185-188.
23. Facchinetto F, Neri I, Martignoni E et al. The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrom. *Cephalgia* 1993;13; 422-425.
24. Nagel Leiby S, Welch KM, Grunfeld S et al. Ovarian steroid levels in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1990; 10; 147-152.