

Migren Proflaksisinde Magnezyum Replasmanının Yeri

Yavuz ALTUNKAYNAK *, Musa ÖZTÜRK *, Yunus KARAKOÇ **, Emine ALTUNKAYNAK *,
Resul KARATAŞ ***, Sevim BAYBAŞ ****

ÖZET

Magnezyumun migren fizyopatolojisindeki muhtemel rolü üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ağrının oluşumunda magnezyum düşüklüğünün de önemli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda migrenli hastalarda kan ve tükürük magnezyum düzeylerinin ağrı özellikleri ile ilişkisini araştırmayı ve magnezyum replasmanının etkisini saptamayı amaçladık. Bu amaçla 1988 Uluslararası Başağrısı Birliği Sınıflamasına göre Migren tanısı konulan 40 migrenli hasta ve kontrol grubu olarak ise 30 ağrı yakınması olmayan kişi çalışmaya alındı. İnisyel ve atak döneminde kan ve tükürük örnekleri alındıktan sonra hastalara üç ay boyunca 8 mmol/gün oral magnezyum replasmanı yapıldı. Magnezyum düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü. Tükürük magnezyum düzeyleri hem atak hem de inisyel dönemde kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ancak bu düşüklüğün ağrı özellikleri ile ilişkisi gözlenmedi. Migrenli hastaların inisyel ve atak kan magnezyum seviyeleri hastalık anamnezi eski olanlarda belirgin olmak üzere düşüktü. Ayrıca ağrının süresi ve şiddeti ile de hipomagnezemi arasında doğrudan bir ilişki olduğu görüldü. Magnezyum replasmanı sonrası migren ağrı, süre ve şiddetinde anlamlı azalma gözlemlendi. Bu sonuçlar göz önüne alındığında migren proflaksisinde magnezyum replasmanının tedavi seçeneklerinden biri olabileceği ve bu yönde çit kör placebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahar kelimeler: Magnezyum, başağrısı, migren, patofizyoloji

Düşünen Adam; 2003, 16(2): 114-118

SUMMARY

The possible role of magnesium (Mg) on migraine pathophysiology has been the subject of many studies. Low levels of Mg is known to be an important factor in pain formation. The aim of this study was to evaluate the relation between blood and salivary Mg levels and occurrence of pain in migraine patients. 40 migraine patients were diagnosed according to IHS classification 1988 and 30 control subjects with no pain symptoms were included in this study. Mg levels were measured by atomic absorption spectrometer. Salivary Mg levels were lower in patient group during both initial and attack periods, but this finding was not related to pain characteristics. The initial and attack blood Mg levels were lower prominently in patients with a long history of disease. A direct relationship between hypomagnesemia duration and severity of pain was observed. After magnesium replacement therapy there was positive effect on pain characteristics. These results showed that Mg replacement therapy can be an alternative in migraine prophylaxis.

Key words: Magnesium, Migraine, Pathophysiology, Migraine prophylaxis

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, Uz. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biofizik Ana Bilim Dalı, Uz. Dr.***, Taksim Devlet Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Bölümü, Uz. Dr.*** Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, Doç. Dr.****

GİRİŞ

Migrenli hastalarda serum ve intrasellüler değerlerinin düşük bulunması nedeniyle son yıllarda magnezyumun ağrı fizyopatolojisindeki rolü tartışılmaktadır. Deneysel olarak magnezyumun migren patofizyolojisinde önemli rol oynayan vazokonstriksiyon, yaygın kortikal depresyon, platelet hiperagregasyonu ve santral nörotransmitter disfonksiyonu üzerindeki etkisi gösterilmiştir (1,2,3). 1976 yılında Durlach ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma migren-magnezyum ilişkisi üzerine ilk tanımlamaları içermektedir (4). Magnezyum-migren ilişkisinin ortaya çıkartılması birçok bilim adamının ilgisini çekmiş ve migrenli hastalarda çeşitli vücut sıvılarında magnezyumun kantitatif ölçümü yapılmıştır. 1985 yılında Jain ve Sathi migrenli hastalarda BOS'ta (5), 1989 yılında Ramadan-Halvarson ve arkadaşları P-NMR spektroskopu ile serebrumda (6), 1991 yılında Schoenene ve Sianard (7), 1992'de Thomas, 1993'de Gallai eritrositlerde (8,9), aynı yıl Facchinetti lenfosit ve polimorfonükleer hücrelerde (10) düşük magnezyum düzeyleri saptamışlardır. 1992 yılında Gallai ve arkadaşları; juvenil migrenlilerde kan total magnezyumunu kontrol grubundan düşük olduğunu ve bunun atakta belirginleştiğini, tükürük düzeylerinde düşüklük saptanmasına rağmen serum düzeyleri kadar anlamlılık taşımadığını bildirmişlerdir (11). 1993 yılında Mauskop ve arkadaşları iyon selektif elektrod kullanarak migrenlilerde total magnezyumun değilde iyonize magnezyumun düştüğünü göstermişler. 121 hastada ICa/IMg oranının yükseldiğini saptamıştır (12). Ailevi hemiplejik migrenlilerde kontrol grubundan farksız magnezyum düzeyleri Smeets tarafından bildirilmiştir (13).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 1997-Ocak 1988 tarihleri arasında Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başağrısı polikliniğine başvuran ve 1988 Uluslararası Başağrısı Birliği sınıflamasına göre migren tanısı konulan, her iki cinsten görülme oranına uyacak şekilde 17-50 yaşları arasında 23'ü bayan (Ortalama yaş: 32.9109 ± 9.0796 yıl), 17'si erkek (ortalama yaş: 32.2379 ± 9.2101 yıl) toplam 40 migrenli hasta (ortalama yaş: 32.6287 ± 9.0213 yıl) alındı. Magnezyum tuzları içeren ilaç kullanan, magnezyum metabolizmasını

bozacak sistemik hastalığı olan ve hamileler çalışmaya alınmadı. Bu hastaların daha önceden profilaktik migren tedavisi almamış olmalarına dikkat edildi. 19-50 yaşları arasındaki kontrol grubu ise 15 erkek (ortalama yaş: 32.6023 ± 7.7998 yıl), 15 bayan (ortalama yaş: 33.8680 ± 9.1668 yıl) toplam 30 kişiden (ortalama yaş: 33.2285 ± 8.3664 yıl) oluşturuldu. Grupların yaş ve cins yönünden benzer olmasına dikkat edildi. Migrenli hastalar çalışmaya alınırken alt grup ayrımı yapılmadı. Ağrı şiddetini değerlendirmek için visuel analog skala uygulandı. Migrenli hastalara inisyel ve atak dönemde kan ve tükürük örnekleri alındıktan sonra üç ay boyunca 8 mmol/gün oral magnezyum replasmanı (Magnezyum Diasporal tab 2x1) yapıldı. Migrenli hastalardan inisyel, atak ve replasman sonrası olmak üzere üç, kontrol grubundan ise bir kez alınan kan ve tükürük magnezyum değerleri; ölçümde en duyarlı yöntem olarak bilinen atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü (Shimadzu AA-680). Magnezyum elementine ait ölçüm modu, dalga boyu, aspirasyon ve analizörde kalma süresi, hava asetilen karışımı, skit aralığı gibi ölçüm şartları uygun değerlerde düzenlenerek hazırlanan 1 ve 2 mg/ml lik standart çözeltilerle kalibrasyon eğrisi alet üzerine çizildi. Hazırlanmış tükürük ve kan çözeltileri alete direkt olarak verilerek magnezyum konsantrasyonları mg/ml olarak tesbit edildi ve mmol/l'te çevrildi. İstatistiksel analizde t-testi, Spermann korelasyonu ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastalarımızın ağrı yaşı 2-25 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 9 ± 5.14 yıldır. Atak sıklığı ayda 7.64 ± 2.21 olarak tesbit edilirken ağrı süresi 33.23 ± 8.99 saat, şiddeti ise visuel analog skalaya göre 9.04 ± 1.23 idi.

Vakalarımızın inisyel kan ve tükürük magnezyum düzeyleri kadınlarda, erkeklerde ve global olarak ayrı ayrı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). Migrenli hastalarda atak magnezyum düzeylerinin inisyellere göre de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı şekilde azaldığı görüldü ($p < 0.001$). Migrenlilerde, cinsler arasında inisyel ve atak dönemlerinde ölçülen kan ve tükürük magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık

Tablo 1. Migrenli ve kontrol grubunda ortalama kan magnezyum düzeyleri (mmol/l).

	İnisyal	Atak	Rep. Sonrası	Kontrol
Kadın	0.8610±0.118	0.7621±0.089	1.0846±0.124	1.0649±0.139
Erkek	0.8579±0.095	0.7216±0.090	1.0654±0.132	1.0393±0.181
Toplam	0.8604±0.108	0.7449±0.091	1.0750±0.128	1.0521±0.159

Tablo 2. Migrenli ve kontrol grubunda ortalama tükrük magnezyum düzeyleri (mmol/l).

	İnisyal	Atak	Rep. Sonrası	Kontrol
Kadın	0.1104±0.010	0.1016±0.008	0.1228±0.015	0.1308±0.016
Erkek	0.1163±0.011	0.1026±0.009	0.1304±0.017	0.1351±0.016
Toplam	0.1129±0.011	0.1020±0.008	0.1264±0.015	0.1329±0.016

Tablo 3. Magnezyum replasman tedavisinin etkileri.

	Sıklık (atak/ay)	Süre (saat/atak)	Şiddet (VAS)
Replasman Öncesi	7.64±2.21	33.23±8.99	9.04±1.23
Replasman Sonrası	4.08±2.00	21.44±5.46	5.55±1.76

saptanmadı ($p<0.05$). Kontrol grubunda da her iki cins arasında fark yoktu.

Migrenli hastaların inisyel kan magnezyumu ile hastalık süresi arasında zayıf ters yönde geçerli bir ilişki saptandı ($r=-0.4269$). İnisyal kan magnezyumu ile atak sıklığı arasında istatistiksel bağlantı kurulamadı ($r=0.0165$). Migrenli hastalarda atak kan magnezyumu ile hastalık süresi arasında bağlantı kurulamadı ($r=-0.0834$). Atak sıklığı ve süresi ile zayıf, ters yönlü bir ilişki saptanmışken ($r=-0.2425$, $r=-0.4160$), ağrı şiddeti ile güçlü bir ilişki dikkat çekti ($r=-0.7646$).

İnisyal ve atak tükrük magnezyumu düzeyleri ile hastalık yaşı, atak sıklığı, süresi ve ağrı şiddeti arasında istatistiksel bağlantı kurulamadı ($r<0.24$).

Migrenli hastalarda kan ve tükrük düzeyleri arasında direkt korelasyon yoktu ($r<0.24$).

Magnezyum replasmanı sonrası migrenli hastaların kan ve tükrük magnezyum düzeyleri inisyel döneme kıyasla anlamlı olarak yükselmişti ($p<0.001$).

Magnezyum replasmanı sonrası migrenli hastaların ağrı süre, şiddet ve sıklığının anlamlı olarak azaldığı saptandı ve bu azalma replasman sonrası yükselen

magnezyum düzeyleri ile korele idi ($p<0.001$ ve $r<0.25$).

TARTIŞMA

Migrenli hastalarda magnezyumun vücut sıvılarında ki düzeyinin düşmesi indirekt olarak serebral magnezyumda da azalmaya neden olmaktadır (14,15). Düşük magnezyum düzeylerinin migren patofizyolojisine etkisinin birkaç yolla olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri düz kas tonusunu artırma (1) ve serotonin serbestleştirme (2) üzerine olan etkileridir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda magnezyum-migren ilişkisini belli başlı yedi başlık üzerinde toplamak mümkündür.

1. Magnezyumun direkt olarak vasküler tonus üzerine etkisi vardır (16).
2. Magnezyum prodromal fazda salgılanılan vazodilatör maddeleri inhibe eder (17).
3. Magnezyumun antiagregan ve koagülasyon mekanizmasını engelleyici etkisi vardır.
4. Tromboksan seviyesini azaltarak endotel hücrelerinden prostasiklin salgılanmasına katkı sağlar (18).
5. Deneysel olarak hayvan hipohampusunda ve retinada yaygın kortikal depresyonun magnezyum ile bloklendiği (19), ekstrasellüler magnezyum azalmasının yaygın kortikal depresyonu arttırdığı gösterilmiştir (20,21). Yaygın kortikal depresyonda glutamatin rol oynadığı bilinmektedir. Magnezyumunda bu indüksiyonu bloke ettiği saptanmıştır.
6. NMDA reseptörlerine inhibitör etki yapar (22,16).
7. NMDA'ya bağlı olmayan kalsiyum kanallarına da inhibitör etki gösterir (6,16).

Migren de ağrı fizyopatolojik olarak yaygın kortikal depresyon, santral nörotransmitter disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, platelet hiperagregasyonu ve vazodilatasyon sonucu oluşmaktadır. Yukarıda belirtilen etkileri nedeniyle magnezyumun gerek direkt, gerekte indirekt olarak migren ağrısının hemen her safhasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Bizim sonuçlarımız hem erkek hem de bayan migrenli hastalarda inisyel ve atak döneminde ölçülen kan ve tükürük magnezyum düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunduğunu göstermekteydi. Migrenlilerde magnezyum düzeylerindeki azalma atak döneminde daha belirgindi. Çalışmamızda kontrol grubunda ki kişilerin hiçbirinde hipomagnezemi saptanmazken migrenli grupta inisyel ölçümde 5, atakta 20 olguda hipomagnezemi gözlenmiştir (kan magnezyum seviyesi 0.74 mmol/lit dendüşük). Yine sonuçlarımıza göre magnezyum replasmanı sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde magnezyum seviyelerindeki artış ile ağrı süre, şiddet ve sıklığındaki azalma dikkat çekicidir.

Son yıllarda magnezyumun migren profilaksinde monoterapide veya etki benzerliği nedeniyle flunarizin gibi bir kalsiyum antagonisti ile birlikte politerapide kullanılmasını öneren araştırmacılar bulunmaktadır. 1994 yılında Taubert migrenlilerde üç ay boyunca 600 mg/gün (24 mmol/gün) oral trimagnezyum disitrat kullanmış, baş ağrısı süre, şiddet ve sıklığında belirgin azalma saptamıştır. Benzer çalışma Pfaffenhart ve Peikert tarafından 1996 yılında yapılmış ve bir önceki çalışmayı destekler sonuçlar elde edilmiştir (23,24). Bizim sonuçlarımızda oral magnezyum replasman dozu daha az kullanılmasına rağmen bu çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Magnezyum alımının yüksek olduğu, sertlik derecesi fazla olan su tüketilen bölgelerde kardiyak disritmi, myokard infarktüsü, hipertansiyon gibi kardiovasküler hastalık riskinin düşük olduğunu ifade eden bölgesel çalışmalar vardır. Aynı şekilde migren ile ilgili ileride yapılacak bölgesel çalışmalar bilgi verebilir.

1995 yılında Mauskop ve arkadaşları migrenlilere atakta 1 gram uygulayarak pilot çalışma yapmışlar ve sonucun olumlu olduğunu bildirmişlerdir (25). Bu

tarz bir çalışmanın ülkemizde yapılmasının zorluğu ise aşıkardır. Ancak çalışmamızda özellikle ağrısı sık ve atağı şiddetli migrenlilerde atak kan magnezyumunun düşüşü daha belirgindir ki bu hastalarda magnezyumun atakta da kullanılması gündeme gelebilir.

Özetle bu çalışmanın sonuçları migrenli hastalarda kan ve tükürük magnezyum seviyelerinin düşük olduğunu, bu düşüklüğün ağrı karakterlerini etkilediğini ve magnezyum replasman tedavisinin migrende yeni tedavi seçeneklerinden biri olabileceğini göstermektedir. Bu amaçla çok daha geniş kapsamlı ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Altura BM, Altura BT: Magnesium and vascular tone and reactivity. *Blood Vessels* 15:5-16, 1978.
2. Baudin-Legros M, Dard B, Guichency P: Hyperactivity of platelets from spontaneously hypertensive rats. Role of external magnesium. *Hypertension* 8:694-698, 1986.
3. Mody I, Lambert JDC, Hieneman V: Low extracellular magnesium induced epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 57:869-888, 1987.
4. Durlach J: Neurological manifestation of magnesium imbalance In: Vinken PJ GW. *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland Publishing Company, Amsterdam 28:545-579, 1976.
5. Jain AC, Sethi NC, Balbar PK: A clinical electroencephalographic and trace elementary study with special reference to zinc, copper and magnesium in serum and cerebro-spinal fluid in cases of migraine. *J Neurol Suppl* 232:161, 1985.
6. Ramadan NM, Halvarson H, Vande-Linde H, ve ark.: Low brain magnesium in migraine. *Headache* 29:590-593, 1989.
7. Schoenen J, Sianard-Gainko J, Leanerts M: Blood magnesium levels in migraine Cephalalgia 11:97-99, 1991.
8. Thomas J, Thomas E, Tomb E: Serum and erythrocyte magnesium concentrations and migraine. *Magnes Res* 5:127-130, 1992.
9. Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, Abritti G: Red blood cell magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 13:81-94, 1993.
10. Fachinetti F, Sanchez G, Borella P, ve ark.: Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 31:298-301, 1991.
11. Gallai V, Sarchielli PD, Coata G, ve ark.: Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patient. *Headache* 32:132-135, 1992.
12. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM: Deficiency of serum ionized magnesium in patients with migraines. Possible role of ICu/IMg ratio. *Headache* 33:135-138, 1993.
13. Smeets MC, Vernooij CB, Souverijn JH, Ferrari MD: Intracellular and plasma magnesium in familial hemiplegic migraine and migraine with and without aura. *Cephalalgia* 14:29-32, 1994.
14. Welch KMA: Migraine. A biobehavioral disorder. *Arch Neurol* 44:323-327, 1987.
15. Welch KMA, D'Andrea G, Turpley M, ve ark.: The concept of migraine as a state of a central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 8:817-828, 1990.
16. Weaker K: Magnesium and its role in vascular reactivity and coagulation. *Contemp Nutr* 12:1-2, 1987.
17. Goldsteins, Zoster TT: The effect of magnesium on the response of smooth muscle to 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol* 62:507-514, 1978.

18. Nadler JL, Goodson S, Rude RK: Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium: implication for antimigraine action. *Hypertension* 9:379-383, 1987.
19. Van Harreveld A: The nature of the chicks magnesium sensitive retinal spreading depression. *J Neurobiol* 15:333-344, 1984.
20. Ochs S: The nature of spreading depression in neural networks. *Int Rev Neurobiol* 4:1-69, 1962.
21. Van Harreveld A, Firkova E: Mechanisms involved in spreading depression. *J Neurobiol* 4:375-387, 1973.
22. Nowak L, Bregestovski P, Acher P, ve ark.: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature* 307:462-465, 1984.

23. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R: Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center placebo controlled and double blind randomized study. *Cephalalgia* 16:257-263, 1996.
24. Pfaffenbart V, Wessely P, Meter C, ve ark.: Magnesium in the prophylaxis of migraine-a double blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 16:436-440, 1996.
25. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM: Intravenous migraine relieves migraine attacks in patient with low serum ionized magnesium levels in a pilot study. *Clin Sci* 89:633-636, 1995.

DR. OĞUZ ARKONAÇ ŞİZOFRENİ ARAŞTIRMA ÖDÜLÜ

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nin üstün nitelikli servis şeflerinden ve Türk Psikiyatrisi'ne önemli katkıları olan bilim adamı *Doç. Dr. Oğuz Arkonaç*'ın ikinci ölüm yıl dönümünde şizofreni ve benzeri psikozlar konusunda yapılan araştırmalardan jürinin seçeceği bir araştırmaya, her yıl tekrarlamak üzere bilimsel araştırma ödülü konulmuştur. Ödülün organizasyonu Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başhekimliğince yapılacaktır.

Araştırma son beş yıl içinde yapılmış olmalıdır. Yayınlanmış ve yayınlanmamış bütün şizofreni ile ilgili araştırmalar ödül için başvurabilir. Araştırma ödülü yalnızca birinci olana verilecek ve her yıl Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sonuç açıklanacaktır.

Ödül tutarı 1000 Amerikan dolarıdır. Her araştırma beş nüsha halinde gönderilmelidir.

Araştırma Jürisi:

- Klinik Şefi Doç. Dr. Arif Verimli
- Klinik Şefi Dr. Nihat Alpay
- Klinik Şefi Doç. Dr. M. Emin Ceylan
- Klinik Şefi Doç. Dr. Oğuz Karamustafalıoğlu
- Klinik Şefi Doç. Dr. Hüsnü Erkmen

Son Katılım Tarihi:

15 Eylül 2003

Katılım Adresi:

Dr. Nihat Alpay

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Psikiyatri Klinik Şefi

e-mail: ruhsinir@turk.net