

Menstrüel Migren ve Tedavisi / Menstrual Migraine and Its Treatment

Başak Karakurum Göksel

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Bölümü, ADANA

ABSTRACT

Menstrual Migraine and Its Treatment

Migraine often begins during menarche and generally improves during the second and third trimesters of pregnancy. According to epidemiologic studies, up to 60% of migraines are menstrual migraine. A new subclassification for menstrual migraine was proposed in the 2004 International Classification of Headache Disorders that differentiated between pure menstrual migraine without aura and menstrually-related migraine without aura. The decline in the estrogen level occurring before menstruation has been implicated as the precipitating biologic event for menstrual migraine. Menstrual migraine are of longer duration and are more likely to be severe than headaches occurring at the other times in the menstrual cycle. The options available for the treatment of menstrual migraine include nonpharmacologic approaches, acute therapy, short-term preventive therapy and long-term preventive therapy. The purpose of the present study is to assess the diagnosis, pathogenesis and treatment of menstrual migraine.

ÖZET

Kadınlarda migren genellikle menarşın başlamasıyla başlar, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde düzelmeye gösterir. Migreni olan kadınlarda menstrüel migren sıklığının %60'a kadar ulaştığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır. 2004 yılında Uluslararası Baş ağrısı Derneği tarafından menstrüel migren; pür menstrüel migren ve menstrüasyonla ilişkili migren olmak üzere iki alt başlıkta tanımlanmaktadır. Menstrüel migren patogenezinde perimenstrüel dönemde östrojen düzeyinin ani düşmesi sorumlu tutulmaktadır. Menstrüel migren siklusun başka zamanlarındaki migren ataklarına göre daha şiddetli ve uzun süreli olmaktadır. Tedavi seçeneklerinde nonfarmakolojik, atak tedavisi, kısa ve uzun süreli koruyucu tedavi yer almaktadır. Bu çalışmada menstrüel migrenin tanı, patogenezi ve tedavisi ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

Keyw ords: menstruation, migraine, estrogen, treatment, menstrual migraine

Anahtar kelimeler: menstrüasyon, migren, tedavi, östrojen, menstrüel migren

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Başak Karakurum Göksel
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Dadalıoğlu Mahallesi, 39. sokak. Yüreğir/ADANA
Tel: 0322 327 2727/1088 Faks: 0322 327 12 73 bkarakurum@hotmail.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 08.11.2007

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 03.12.2007

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2007

MİGREN ve KADIN

Menstrüasyon ile başağrısı arasındaki ilişki Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Migrenin, menstrüel siklustaki hormonal değişikliklerden etkilendiğine dair bilimsel yayınlar 1758 yılından itibaren literatüre girmeye başlamıştır.^{1,2} Güncel bilgilerimiz ışığında, migrenin ovarian steroidlerden etkilendiğini düşündüren pek çok neden vardır. Bunlar:

1. Migren prevalansı, puberteden önce kız ve erkek çocuklarda benzer oranlarda iken, menarşın başlamasıyla birlikte kadınlarda artış göstermektedir ve bu artış 40 yaşından sonra azalmaya başlamaktadır.³⁻⁵ Genel toplumda migrenin kadın/erkek oranı 1/2-1/5 arasında bildirilmektedir.^{6,7} Bu oran doğurganlık çağındaki kadınlarda erkelere göre belirgin olarak fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 25-44 yaşları arasındaki kadınlarda yapılan bir çalışmada, migren prevalansı erkeklere göre 2,5 kat fazla bulunmuştur.⁶ Türkiye'de 15-45 yaşları arasında, 1835 kadında yapılan bir çalışmada migren prevalansı %15,8 bulunmuştur.⁸
2. Migrenli kadınlarda başağrısının sıklıkla menstrüasyona yakın dönemde ortaya çıkıp, başağrısının frekans ve/veya şiddetinin artabildiği bilinmektedir.^{9,10}
3. Doğum kontrol hapları ilk migren atağını ortaya çıkarabilmekte veya bilinen atakların şiddet ve frekansını değiştirebilmektedir.¹¹
4. Bazı kadınlarda migren ataklarının gebelik süresince ve menozda ortadan kalktığını, postpartum dönemde arttığını gösteren klinik gözlemler mevcuttur.¹²⁻¹⁴

Bu veriler migrenin menstrüasyon siklusu boyunca oluşan hormonal değişikliklerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Çok sayıda migren hastasında perimenstrüel dönem ve menstrüasyon sırasında başağrısının artması, menstrüel migren (MM) kavramını gündeme getirmiştir.

Migrenin günlük yaşam aktivitelerini belirgin olarak etkilediği pek çok çalışma ile desteklenmiştir. MM

atağının ise siklusun diğer zamanlarındaki ağrıya göre daha şiddetli olduğu ve daha fazla kısıtlılığa yol açtığı gösterilmiştir.¹⁵ 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, MM'nin kadınların %84'ünde sosyal aktivitede azalma, %58'inde aile içi aktivitede azalma, %15'inde spor yapamama ve %45'inde ise iş yapmada kısıtlılığa neden olduğu gözlenmiştir.¹⁶

TANIMLAMA

Menstrüel migren, iyi sorgulanmadığında tanısı gözden kaçabilen, pek çok kadın tarafından menstrüasyonun normal bir parçası olarak kabul edildiğinden ihmal edilebilen bir başağrısı tipidir. Bu yakınma ile hastalar, en sık jinekologa veya pratisyen hekime başvurumaktadırlar.¹⁶

Menstrüel migren ile ilgili çalışmalar uzun bir geçmişe dayanmakla beraber, MM tanı kriterleri Uluslararası Başağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) 1988 kriterlerinde yer almamıştır. 2004 yılındaki IHS kriterlerinde ise ek bölümde yer almıştır.^{17,18}

Menstrüel migren ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, migren atağının sıklıkla, menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan 3 gün sonra ortaya çıktığını göstermektedir.^{19,20} Uluslararası Başağrısı Derneği 2004 tanı kriterlerine göre, MM iki alt başlıkta ele alınmış ve bunlar pür menstrüel aurasız migren ve menstrüasyonla ilişkili aurasız migren olarak sınıflandırılmıştır. Bu kriterlere göre pür MM, menstrüasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstrüel siklusun 2'sinde var olan aurasız migren atağı olarak tanımlanmıştır. Menstrüasyonla ilişkili migren ise perimenstrüel dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir¹⁷ (Tablo 1). Epidemiyolojik çalışmalar, migrenlilerin %46'sında menstrüasyonla ilişkili, %14'ünde pür MM varlığını göstermektedir. Migren hastalarının %40'ında ise başağrıları, menstrüasyondan etkilenmemektedir.¹⁶

MM tanısı için, en az 3 aylık başağrısı güncesi (basağrısı süresi, şiddeti, bulantı, kusma olup

Tablo 1. Uluslararası Başağrısı Derneği Menstrüel Migren Tanı Kriterleri

Pür Menstrüel Migren Tanı Kriterleri

- A. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan başağrısı atakları
B. Ataklar özellikle menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkar, en azından 3 menstrüel siklusun 2'si süresince gözlenmelidir. Menstrüel siklusun diğer zamanlarında aurasız migren atağının olmaması gerekmektedir.

Menstrüasyonla ilişkili Aurasız Migren Tanı Kriterleri

- A. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan başağrısı atakları
B. Ataklar özellikle menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkar, en azından 3 menstrüel siklusun 2'si süresince gözlenmelidir. Ayrıca siklusun diğer zamanlarında da migren atakları olur.

olmaması, ağrının baştaki lokalizasyonu, ses-ışık gibi potansiyel tetikleyicileri içeren ve hasta tarafından günlük doldurulan form) gerekmektedir. Bu güncelleme, pür MM ve menstrüasyonla ilişkili migren ayırıcı tanısı ve ataklar tahmin edilebilir zamanlarda ise tedavi planlaması yapılabilir.¹⁶

MENSTRÜEL MİGREN PATOGENEZİ

Menstrüel migren, menstrüel olmayan migren gibi doğum kontrol hapları, uyku bozuklukları, hava şartları, öğün atlama, egzersiz, anksiyete, alkol, bazı yiyecekler, stres, parlak ışık ve yüksek sesle tetiklenebilir.¹⁶ Hormonal dalgalanmalar ile migren arasındaki ilişkiyi gösteren, en fazla kabul gören çalışma Somerville ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, menstrüel siklusa geç luteal faz boyunca pik yapmış östrojenin ani azalması ile başağrısının tetiklendiği ileri sürülmüştür. Ayrıca Somerville, premenstrüel östrojen desteğinin şiddetli MM'de atakları geciktirdiğini, ancak progesteron verilmesinin migreni etkilemediğini ortaya koymuştur.²¹ Perimenstrüel dönemde oluşan hormonal değişiklikler migren eşiğini düşürmektedir. Bu dönemde var olan östrojen piki sonrası ani östrojen düşmesinin migren için bir sebep değil, tetikleyici olduğu düşünülmektedir.²²

Östrojen seviyesindeki dalgalanmalar, MM patogenezi ile ilişkili olabilecek aşağıdaki biyokimyasal etkilere sahiptir:

1. Prostaglandinler: Östrojen ve progesteronun etkisi altındaki prostoglandinler (Pg) özellikle Pg F2 ve Pg E2 endometriyum tarafından üretilir ve yoğun uterin kontraksiyonlara yol açar. Prostaglandinler

enjekte edildiği zaman lokal ağrıya neden olmakta, nosiseptif eşiğini düşürmekte ayrıca adrenerjik transmisyonu inhibe etmektedir. Bu yolla nosiseptörler sensitize olmakta ve nörojenik inflamasyon oluşmaktadır. Pg E1 infüzyonu, migren benzeri başağrısı ve abdominal kramplara neden olmaktadır. Pg F2 infüzyonu ise kramp, diyare, bulantı, senkop ve konsantrasyon güçlüğüne yol açmaktadır. Menstrüel başağrısı ve dismenoresi olan hastalarda prostoglandinlerin arttığı bulunmuştur. Östrojen geri çekilmesi, prostoglandinler yoluyla hipotalamusu ve uterusu etkileyip MM'ye yol açabilir.^{23,24}

2. Prolaktin (PRL): 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri östrojen ve progesteron ile modüle edilmektedir. 5-HT dopamini inhibe edip, TRH'yi stimüle ederek PRL salgılanmasını artırmaktadır. Sonuçta PRL seviyesi östrojenler ile artmaktadır. PRL'nin artışı ise hipotalamik 5-HT'nin salgılanmasını artırmaktadır.^{23,24}
3. Östrojen opiyad reseptör tonusunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.^{23,24}
4. Östrojen melatonin yoluyla da migreni tetikleyebilmektedir. Melatonin, PRL salgılanmasını artırmaktadır. Sirkadyen hipotalamik üreticilerde anormallik olduğunda hem migren tetiklenmekte hem de melatonin üretimi azalmaktadır. MM'li hastalarda melatoninin luteal faz boyunca artmadığı, ancak kontrol grubunda arttığı saptanmıştır.²³⁻²⁷
5. Östrojen serotonin üretimini artırmakta, serotoninin geri alınmasını ve eliminasyonunu azaltmaktadır. Spesifik serotonin reseptör sensitivitesi östrojene maruz kaldıkça artar. Östrojen geri çekilmesi muhtemelen serotonerjik tonusu azaltmaktadır. Bu hipoteze göre, spesifik serotonin reseptör agonisti

olan triptanlar MM başlangıcını önleyebilmektedir.^{22,28}

6. Östrojenin ağrı toleransında artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Östrojenin ani düşmesi ise ağrı eşliğini düşürmektedir. Ağrı algılaması, menstrüasyonun ilk 5 günü daha şiddetli bulunmuştur.²²
7. Östrojen ve progesteronun artması ve kanda yüksek düzeylerinin sürdürülmesi serebral vasküler düz kas hücrelerindeki normal fizyolojik seviyede bulunan magnezyum (Mg) seviyesinin düşmesine neden olur. MM'de de luteal fazda Mg azalması saptanmıştır. Ekstrasellüler ve intrasellüler düşük Mg düzeyleri serebrovasküler konstriksiyona yol açmakta, vasküler reaktiviteyi artırmakta ve serotonin gibi mediatörlerle aktive olan membran reseptör aktivitesini artırmaktadır. Düşük Mg seviyesi hücrel biyoenerjetikleri azaltmakta, P maddesi, TNF, IL-1, IL-6, prostonoidler ve serbest radikallerin salgılanmasına yol açmaktadır.^{29,30}

MM'de östrojenin serebral kan akımında nasıl bir değişiklik yaptığı ile ilgili az sayıda çalışma yer almaktadır. Menstrüasyon sırasında hormonal değişikliklerin özellikle östrojen seviyesinin serebral kan

akımını etkilediğine ilişkin bilgiler mevcuttur. Bu bilimsel zemin ile pür MM'lilerde, MM atağı ve ovülasyon sırasındaki serebral kan akımı değişikliklerini beyin SPECT ile incelediğimiz çalışmada, iki evre arasında serebral kan akımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.³¹

MENSTRÜEL MİGREN TEDAVİSİ

Nonfarmakolojik yaklaşımlar

Yaşam biçimini değiştirerek migreni tetikleyen faktörleri azaltmak önemli olabilir. Düzenli yemek yeme, uyuma ve egzersiz, migren atağını azaltır. Relaksasyon, eğitim, termal bio-feedback, kognitif-davranışsal tedavi denenebilir. Hipnoz, akupunktur, transkütanöz elektriksel sinir uyarılması, hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili olarak randomize kontrollü çalışmalar olmadığından tavsiye edilmemektedir.⁷

Farmakolojik tedaviler (Tablo 2)

1. Atak tedavisi
2. Önleyici tedavi
 - 2a. Kısa süreli önleyici tedavi
 - 2b. Uzun süreli önleyici tedavi

Tablo 2. Türkiye'de menstrüel migren tedavisinde kullanılabilecek ilaç tedavileri

Menstrüel Migrende Akut ve Kısa Süreli Önleyici Tedavi		
Triptanlar	Doz	Uygulama
Frovatriptan Naratriptan Sumatriptan	2,5 mg oral tb 1x1 2,5 mg oral tb 1x1, 2x1/2 6mg (sc) 1x1, 20 mg nasal sprej 1x1 puf, 50-100 mg tablet 1x1	Menstrüasyondan 2 gün önce başlanır ve menstrüasyon başladıktan sonra 3 gün devam edilir
Zolmitriptan Eletriptan	2,5 mg tb, 2,5 mg hızlı eriyen tb, 1x1 40 mg oral tb, 1x1	
Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar Naproksen sodium 500 mg, 550 mg Mefenemik asit 500 mg	1x1, 2x1 1x1, 2x1	
Ergo derivelere 1 mg Ergotamin tartarat+100 mg kafein 0,75 mg Ergotamin tartarat+80 mg kafein	Haftada 10 mg'ı aşmayacak şekilde	
Basit analjezikler Parasetamol 500 mg Aspirin 500 mg	1x1, 2x1	
Transdermal östrojen yamaları 100 µg estrodiol içerenlerden	1x1	Menstrüasyondan önceki 2-3 günde başlanıp yaklaşık 1 hafta devam edilir

Atak Tedavisi

Atak tedavisi nonspesifik veya migren spesifik tedaviler ile yapılabilir. Genel ağrı tedavisinde kullanılan nonspesifik tedaviler; aspirin, asetaminofen, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, opiyadlar, kombine analjeziklerdir. Migren spesifik tedaviler ise ergotamin, dihidroergotamin ve triptanları içermektedir.^{16,32-34}

Akut ve kısa süreli önleyici tedavide kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu aynıdır. Akut tedavide kullanılan ilaçlar baş ağrısı başlayınca uygulanır ve amacı atak süresini kısaltıp yaşam kalitesini artırmaktır. Akut tedavinin sakıncaları tepki (rebound) baş ağrısı gelişimidir ve analjezik kötü kullanımına yol açabilmesidir. Bu tedavide kullanılacak olan ilaçların migren atağının başlangıcından sonraki ilk 1 saat içinde verilmesi gerekir.^{16,32-35} Akut tedavide kullanılacak ve Türkiye’de mevcut ilaçlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Kısa Süreli Önleyici Tedavi

Bu tedaviye genellikle menstrüasyondan 2 gün önce başlanır ve menstrüasyon başladıktan sonra 3 gün devam edilir. Uygulanan tedavinin etkin olmadığını söyleyebilmek için 3 menstrüel siklus boyunca tedaviyi sürdürmek gerekmektedir.^{16,32-35} Siklik profilaksinin şu dezavantajları vardır:

1. Eğer hasta gebe kalırsa kullanılan ilaçların teratojenik etkileri nedeniyle sorunlar yaşanabilir.
2. Siklik profilaksi, ancak menstrüasyonları düzenli olan olgularda kullanılabilir. Düzenli olmayanlarda ise, kadınlara günlük bazal ısı ölçümü ile ovülasyonun belirlenmesi öğretilir ve ilaca başlama zamanı buna göre ayarlanır.³⁵

Kısa süreli önleyici tedavide kullanılan ilaçların çoğu migren tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Triptanlar, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, ergo deriveleri, analjezikler ve antiemetikler bu amaçla kullanılabilir.

Triptanlar: 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörlerinin selektif agonisti olan bu ilaçlar, reseptörleri aktive edince serebral damarlarda vazokonstriksiyon olmakta ve

nörojenik inflamasyon inhibe olmaktadır. Triptanlar sadece baş ağrısına değil fotofobi, fonofobi ve bulantı gibi beraberindeki belirtilere de etkilidir. Erken uygulandıkları zaman trigemino-vasküler nöronların sensitizasyonu önlediği için atak gelişimi de önlenmiş olur. Eğer tedavi gecikirse ve santral sensitizasyon gelişirse, verilen triptan ağrı gelişimini etkili olarak önleyemeyecektir. Kısa süreli önleyici tedavide ilaçlar, risk periyodu döneminde alınmalıdır. Menstrüasyondan 2 gün önce başlanıp menstrüasyonun başlangıcından sonraki 3 günde kullanılmalıdır.^{16,32-35} Klinik çalışmalar triptanların 2 saat içinde etkinlik gösterdiğini, ağrıyı ortadan kaldırma, bulantı ve kusmanın kontrolünü sağladığı ve fonksiyonel kısıtlamayı azalttığını göstermiştir. Tüm triptanlar MM akut tedavisinde etkindir. Ancak, almotriptan, naratriptan, rizatriptan, frovatriptan, sumatriptan ve zolmitriptan ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalar bulunmaktadır.

Almotriptanın 12,5 mg oral tabletleri Türkiye’de bulunmamaktadır. 12,5 mg’lık oral tabletleri MM atağında etkin bulunmuştur.³⁶ Sumatriptan 50 ve 100 mg oral tablet; 6 mg subkütan enjeksiyon, 20 mg nazal spreleri Türkiye’de bulunmaktadır. MM’de oral ve subkütan tedavilerin etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir.^{31,37,38} Eletriptan 40 mg oral tabletleri Türkiye’de bulunmaktadır. MM’de kullanımı ile ilgili randomize plasebo-kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Frovatriptan 2,5 mg oral tabletleri Türkiye’de bulunmaktadır. Frovatriptanın 2,5 mg oral tablet formuyla yapılan açık etiketli bir çalışmada MM’de etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca MM’nin kısa süreli profilaksi tedavisinde transdermal östrojen ve naproksen sodyum ile karşılaştırmalı bir çalışmada daha etkin olduğu gösterilmiştir.³⁹ Naratriptanın Türkiye’de 2,5 mg oral tabletleri bulunmaktadır. 2,5 mg ile yapılan tedavilerde MM atak tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca günde 2 kez 1 mg uygulanan tedavide kısa süreli profilaktik tedavide etkinliği ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.⁴⁰ Rizatriptanın 10 mg oral tedavi ile MM’de orta ve şiddetli baş ağrısında etkin olduğu gösterilmiştir, ancak bu preparat Türkiye’de bulunmamaktadır.^{16,41} Zolmitriptanın Türkiye’de 2,5 mg’lık oral tablet ve

ağızda eriyen tabletleri bulunmaktadır. MM'de 1,25 ve 5 mg'lık dozların etkinliği gösterilmiştir.^{16,28}

Triptanlar içinde yarılanma ömrü uzun olanlar naratriptan (6 saat) ve frovatriptan (26 saat)'dir. Ağızda eriyen tabletler ve subkütan formlar hızlı etki gösterdiğinden tercih nedeni olabilirler. Ancak subkütan uygulamaya bağlı daha fazla yan etki vardır. Nazal spreyler ise tat bozukluğuna yol açabilmektedir.^{16,28}

Klinik pratiğinde, migrenin akut tedavisinde ilk tercih edilebilecek ilaçlardan olan triptanlar diğer tüm migren tedavileri gibi, ilaç kötü kullanım başağrısı, tepki (rebound) başağrısı yapabilir. Uygun triptanın seçimine hastadaki daha önceki başarı veya başarısızlıklara göre karar verilmelidir. MM'li hastalarda aylık toplam kullanımlar göz önünde bulundurulmalı ve fazla ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.^{16,28} Bizim başağrısı polikliniğindeki deneyimlerimiz MM'de triptanların herhangi birinin diğerinden daha üstün olmadığını, triptan seçiminin bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca, MM'nin kısa süreli profilaksi tedavisinde, transdermal östrojen ve naproksen sodyum ile karşılaştırmalı bir çalışmada bu ilaçlardan daha etkin olduğu gösterilmiştir.³⁹

Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ):

Migren tedavisinde FDA (US Food and Drug Administration) tarafından endikasyonu onaylanmışsa da bu ilaçlar klinik pratikte en sık kullanılan ilaçlardır. Genellikle iyi tolere edilirler ve etkindirler. Triptanlara göre fiyatları daha uygundur ve dismenoreyi de önlediği için avantajlıdır. Migrende etkinliği kanıtlanmış NSAİİ'ler diklofenak, indometazin, naproksen, mefenamik asit ve piroksikam'dır. Bu ilaçlar triptanlara göre daha hafif ve daha sık ağrılarda kullanılabilir ya da triptanlarla bir arada kullanılabilir.

Naproksen sodyum 550 mg dozunda günde 1 veya 2 kez olacak şekilde tahmini menstrüasyondan 7 gün önce başlanıp, 13-14 gün tedaviye devam edilmesi durumunda plasebo ile karşılaştırıldığında başağrısı

süresi ve yoğunluğunda belirgin düzelme sağlamıştır. Mefenamik asit (500 mg) veya fenoprofen (600 mg)'in günde 2 kez olmak üzere, tahmini menstrüasyondan 2-3 gün önce başlanıp yine 7-10 gün boyunca devam edilmesi durumunda etkinlikleri gösterilmiştir.^{35,42,43} Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle NSAİİ'ler iyi tolere edilemeyebilir. Bu durumda siklooksijenaz-2 inhibitörleri kullanılabilir. Bu ilaçlar anti-inflamatuar ve analjezik özellik göstermektedir ve GIS yan etkileri daha azdır. Rofecoxib selektif siklooksijenaz-2 inhibitörüdür. 25-50 mg'lık dozlarda perimenstrüel kullanımı etkin bulunmuştur, ancak bu ilaç üretimden kalkmıştır.⁴⁴ Başağrısı polikliniğimizde kısa süreli önleyici tedavide naproksen sodyumu proton pompa inhibitörleri ile beraber güvenli şekilde kullanılmaktadır, deneyimlerimiz MM atağının şiddet ve frekansını azaltmakta etkin olduğunu düşündürmektedir.

Ergo deriveleri: Ergotamin ve dehidroergotamin vazokonstriktif etkiyle migrendeki başağrısını hafifletmektedir. Bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliği iyi araştırılmış olmakla beraber, triptanlara oranla etkinliğinin daha düşük olması, antiemetiklere ihtiyaç olacak kadar bulantıya ve tepki başağrısına yol açması ve bu yolla analjezik kötü kullanım başağrısının daha sık ve çabuk ortaya çıkması gibi sakıncaları nedeniyle kullanımı kısıtlanmalıdır.¹⁶ Başağrısı güncesine göre, tahmin edilen başağrısından 1-2 gün önce başlanıp 5 gün boyunca devam edilebilir. Haftada 10 mg'dan fazla kullanılmayacak şekilde reçetelenmelidir.⁴⁵

Basit analjezikler: Hafif ağrılarda sayıca fazla kullanılabilen, sıklıkla hastanın kendi aldığı ilaçlardır. Bu analjezikler migren fizyopatolojisini etkilemeden ağrıyı giderir. Bununla beraber tepki başağrısı ve diğer potansiyel yan etkiler nedeniyle haftada 2 veya 3 günden fazla kullanılmamalıdır.¹⁶

MM tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan opioidler, sadece diğer tedaviler yeterli olmadığı zaman seçilebilirler.¹⁶

Hormonal tedaviler: Eğer MM'ye östrojenin geri çekilmesi yol açıyorsa östrojen seviyesi stabilize edilerek ağrı önlenir. Bu amaçla perkütenöz jel ve

transdermal kontraseptif patchler de kısa süreli tedavide verilebilir. Menstrüasyondan 2-3 gün önce başlanıp yaklaşık 1 hafta devam edilir. Primer dezavantajları menstrüel siklusun düzensizleşmesine yol açmasıdır.¹⁶

Uzun Süreli Önleyici Tedavi

Birleşik Amerika Başağrısı Birliği Rehberi uzun süreli koruyucu tedaviyi şu durumlarda önermektedir:¹⁶

1. Migren atakları akut tedaviye rağmen tekrarlıyorsa veya hastanın yaşamını kısıtlıyorsa (ayda 2 veya daha fazla atak varsa ve bu ağrılar 3 günden fazla kısıtlılığa yol açıyorsa)
2. Akut tedavi kullanılamıyorsa, kontrendike ise veya yan etkileri varsa
3. Hasta kalıcı hasar görme için riskliyse
4. Çok sık tekrarlayan (haftada 2'den fazla) ve tepki başağrısı gelişme riski taşıyan başağrıları varsa
5. Atakları azaltmak için koruyucu tedavi gerekiyorsa
6. Hasta tercihi, yani hastanın mümkün olduğunca az atak geçirme isteği varsa

Bu amaçla kullanılacak tedaviler hormonal tedaviler dışında klasik migren tedavisine benzemektedir. Beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, antikonvülzanlar,

trisiklik antidepresanlar, magnezyum, kontraseptif ve hormonal tedaviler MM profilaksisinde kullanılabilirler^{16,28} (Tablo 3).

Beta blokörlerden propranolol, nadolol, atenolol, metoprolol, timolol kullanılabilir. En sık tercih edilenler propranolol ve metoprololdür. Kalsiyum kanal blokörlerinden verapamil; antikonvülzanalardan valproat, topiramet, gabapentin; trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ve nortriptilin sık kullanılan ilaçlardır. Profilaktik tedavide, migren depresyon ile birlikte ise trisiklik antidepresanlar, hastada hipertansiyon da varsa beta blokör ve kalsiyum kanal blokörleri, epilepsi, anksiyete, bipolar bozukluk mevcutsa antiepileptik ilaçlar tercih edilmelidir.²⁸

Magnezyum: Klinik olarak, geç luteal fazda olan premenstrüel semptomlarda (migren, ödem, şişkinlik hissi vs.) magnezyum faydalı olabilmektedir. Perimenstrüel dönemde yüksek östrojen ve progesteron konsantrasyonları serebral vasküler düz kas hücrelerindeki magnezyum seviyesini düşürmektedir. Ayrıca, migreni olan kadınlarda beyinde ve serumda iyonize magnezyum düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, magnezyum,

Tablo 3. Menstrüel migrende uzun süreli önleyici tedavi seçenekleri

Menstrüel Migrende Uzun Süreli Önleyici Tedavi		
Beta Blokörler Propranolol Metoprolol	40 mg/gün ve üzeri dozlar 50-100 mg/gün	En az 3 aylık koruyucu tedavi
Kalsiyum Kanal Blokörleri Verapamil Flunarizin	120-240 mg/gün 10 mg/gün (1x2)	En az 3 aylık koruyucu tedavi
Trisiklik antidepresanlar Amitriptilin	25-75 mg/gün (1x1, 3x1)	En az 3 aylık koruyucu tedavi
Magnezyum Magnezyum sitrat 610 mg Magnezyum subkarbonat 400 mg	300-600 mg 1x1, 400 mg 1x1	Siklusun 15. gününden başlayıp diğer menstrüasyona kadar 2 ay
Antikonvülzanlar Valproik asit Topiramet	500-1000 mg/gün 50-100 mg/gün	En az 3 aylık koruyucu tedavi
Kontraseptif tedavi Kombine oral kontraseptif 20 µg etinil estrodiol içerenler		Siklusun ilk 3 haftası 4. haftada östrojen desteği ile devam edilir
Transdermal östrojen yamaları 100 µg estrodiol içerenler		

serebral kan damarlarının reaktivitesi ve tonusunda değişikliğe neden olur, serebral kan damarında nitrik oksit salgılanmasını ve üretimini modüle eder, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini regüle eder, serotonin salgılanmasını ve aktivasyonunu değiştirir ve intrasellüler kalsiyum seviyesini düzenler. Bütün bunların sonucunda magnezyum düşüklüğü, serebral ve periferik damarlarda vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Fachinetti ve arkadaşları, 360 mg/gün dozunda siklik oral magnezyum tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında etkin olduğunu göstermişlerdir. Siklusun 15. gününden başlayıp diğer menstrüasyona kadar 2 ay kullanılması önerilmektedir.^{46,47}

Kontraseptif tedavi: Menstrüel migrende, perimenstrüel östrojen düşüşünün önlenmesi veya bu düşüşün ani olmaması için östrojen desteği verilmesi en popüler tedavi olarak görülmektedir.⁴⁸ Bunun için östrojen düzeyinin çok kritik bir noktada tutulması gerekmektedir. 20 µg ve 50 µg'lık estrodiol yamalarının pür MM ve menstrüasyonla ilişkili migrende çok az etkin olduğu, 100 µg'lık yamalar veya 1,5 mg'lık jellerin daha etkin olduğu gösterilmiştir.^{49,50} MacGregor ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, östrodiol jelleri ile başlangıçta ağrı şiddeti ve bulantı azalmış, ancak izleyen 5 günde migren artmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, endojen östrojen düzeyi yükselinceye kadar ilaca devam etmeyi öngörmektedir.⁵¹ Ayrıca, 20 µg etinil östrodiol içeren kombine oral kontraseptiflerin siklusun ilk 3 haftasında kullanılması ve 4. haftada da östrojen desteği ile tedaviye devam edilmesi, alternatif tedavi olabilir.¹⁶ Öte yandan, özellikle auralı migreni olan, yaşlı ileri veya diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda iskemik inme açısından dikkatli olunmalıdır.⁵²

Koruyucu hormonal tedaviye dirençli MM için de yapılmış küçük, açık etiketli çalışmalarda bromokriptin, tamoksifen, danazol ve gonodotropin releasing hormon analoglarının östrojen tedavisine eklenebileceği ileri sürülmüştür.^{53,54}

Başağırsı polikliniğimizde uzun süreli önleyici tedavide yan etkilerinin az olması, başağırsı yanında diğer perimenstrüel semptomlara faydalı olması nedeniyle en sık magnezyumu kullanmaktayız. Tedaviye tahmini menstrüasyondan 10 gün önce başlayıp, menstrüasyon süresince devam etmekteyiz. Hormonal tedavi ile ilgili tecrübelerimiz oldukça kısıtlı olduğundan, diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastalarda jinekoloji bölümünün de görüşü alınarak uygulanmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, menstrüel migren sık rastlanan ancak menstrüasyonun bir parçası olarak düşünüldüğünden ihmal edilebilen bir başağırsı tipidir. Patogenezinde östrojen geri çekilmesi sorumlu tutulmaktaysa da hormonal tedavi dışında birçok tedavi yöntemi vardır. MM'nin tanınması ve tedavisi hastanın yaşam kalitesini artırması açısından önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bousre MG, Massiou H. Migraine in the reproductive cycle: In: Olesen J., Tfelt-Hansen P, Welch K.M.A. eds. The Headaches New York: Raven Press. 1997;413-420.
2. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971;21: 853-59.
3. Welch K.M.A., Darnley D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine Cephalalgia 1984;4:225-236.
4. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events. A clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993;33:385-389.
5. Waters WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1971;34, 148-153.
6. Stang P, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the national health interview survey. *Headache* 1993;33:29-35.
7. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M., Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K. Population based door-to-door survey of migraine in Japan: the Disen study. *Headache* 2004;44:82-91.
8. Börü ÜT. Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atılı H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:51-59
9. Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, Liu J, Zoma W, Rebar R. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache* 2005;45:1190-1201.

10. Edelson RN. Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine Headache 1985;25:376-379.
11. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC. Migraine and menstruation Cephalalgia 1990;10:305-10.
12. Loder E. Menstrual migraine: clinical considerations in light of revised diagnostic criteria. Neurol Sci 2005;26:121-124.
13. Loder E, Rizzoli P, Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review. Headache 2007;47(2):329-340.
14. Callaghan N. The migraine syndrome in pregnancy. Neurology 1968;18:197-199.
15. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. Headache 2005;45:274-282.
16. Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. The Neurologist 2007;13:197-204.
17. Headache Classification of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Second Edition Cephalalgia 2004;24, 9-160.
18. MacGregor EA. Menstrual migraine: towards a definition. Cephalalgia 1996;16:11-21.
19. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. Neurology 2004;63(2):351-353.
20. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. Neurology 2000;55:1517-1523.
21. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine Neurology 1971;21:853-859.
22. Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact. Headache 2006;46:55-60.
23. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache Neurology 1999;53(suppl 1):3-13.
24. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. Neurology 1991;41:786-793.
25. Solbach P, Sargent J, Coyne L. Menstrual migraine headache, results of controlled, experimental, outcome study of non drug treatment. Headache 1984;24:75-78.
26. Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ. Efficacy of danazol in the control of hormonal migraine. Journal of Reproductive Medicine 1991;36:419-424.
27. Brun J, Claustrat B, Saddinger P. Nocturnal melatonin excretion decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. Cephalalgia 1995;15:136-139.
28. Mannix LK. Management of menstrual migraine. The Neurologist 2003;9:207-213.
29. Manskop A, Altura BT, Burton M, Altura M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. Headache 2002;42:242-248.
30. Li Wenyan, Zheng Tao, Altura BM, Altura B. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence. Brain Research Bulletin 2001;54(1):83-89.
31. Karakurum B, Naldöken S, Ortapamuk H, Üçler S, Inan L.E. Menstrual migraine and SPECT. J Headache Pain 2002;3:143-147.
32. Teper SJ. Tailoring management strategies for the patient with menstrual migraine: focus on prevention and treatment. Headache 2006;46(suppl 2):61-68.
33. Mannix LK. Management of menstrual migraine The Neurologist 2003;9:207-213.
34. Granella F, Sances G, Messa G. Treatment of menstrual migraine Cephalalgia 1997;17(suppl 20):35-38.
35. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C., Mana O., Benedetto C. Advanced strategies of short-term prophylaxis in menstrual migraine: state of the art and prospects. Neurol Sci. 2005;26:125-129.
36. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X, Esbri R, Benedetto C, Bussone G. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. Neurol Sci. 2006 May; 27 Suppl 2:S193-7.
37. Dowson AJ, Massiou H, Aurora S.K. Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. J Headache Pain 2005;6:81-87.
38. Solbach P, Waymer RS. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. Obstet Gynecol 1993;82:769-772.
39. Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain 2007;23 (epub ahead of print).
40. Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, Jones MW. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Headache 2007;47:1037-1049.
41. Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. Cephalalgia 2007 May; 27(5):414-21.
42. Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostoglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. Eur J Med Res 2000;19;5(4):176-182.
43. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, Gabellari C, Zonca M, Mana O, Borgogno P, Acuto G, Benedetto C. Naproxen sodium in short time prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. Neurol Sci 2007;28:225-228.
44. Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU. Rofecoxib in the prevention of perimenstrual migraine: an open-label pilot trial. Headache 2004;44(2):160-5.
45. Boyle CAJ. Management of menstrual migraine. Neurology 1999;53(suppl 1):14-18.
46. Manskop A, Altura B.T., Altura B.M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. Headache 2002;42:242-248.
47. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache 1991;31(5):298-30.
48. MacGregor EA., Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. Neurology 2006;67:2154-2158.
49. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol. Gynecol Endocrinol. 1988 Jun;2(2):113-20.
50. Smits MG, Van der Meer YG, Pfeil JP, Rijnierse JJ, Vos AJ. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. Headache 1994 Jul-Aug;34(7):446.
51. MacGregor EA., Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw a. Prevention of menstrual migraine. Neurology 2006;67:2159-2163.
52. Becker WJ. Use of oral contraceptives in patient with migraine. Neurology 1999;53 (suppl 1):19-25.

-
53. Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ, Daoud Y. Efficacy of danazol in the control of hormonal migraine. *Journal of Reproductive Medicine* 1991;36:419-24.
54. O'Dea JPK, Dawis EH. Tamoxifen in the treatment of menstrual migraine. *Neurology* 1990;40:1470-1471.