

# Migrenli Hastalarda Kan ve Tükürük Magnezyum Düzeylerinin Ağrı ile İlişkisi

**Uz. Dr. Yavuz Altunkaynak:**

Bakırköy Ruh ve Sinir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği

**Uz. Dr. Musa Öztürk:**

Bakırköy Ruh ve Sinir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği

**Uz. Dr. Yunus Karakoç:**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biofizik Ana Bilim Dalı

**Uz. Dr. Emine Altunkaynak:**

Taksim Devlet Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Bölümü

**Uz. Dr. Resul Karataş**

Bakırköy Ruh ve Sinir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği

**Doç. Dr. Sevim Baybaş:**

Bakırköy Ruh ve Sinir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği

İletişim:

Yavuz Altunkaynak

İncirli cad. Van Kulu Sok.

Yalınay Apt. No:15/2

Bakırköy-İstanbul

Bu yazı 1998 yılında Sevilla'da 3.EFNS kongresinde sunulmuş ve genç araştırmacılar ödülünü kazanmıştır.



## Migrenli Hastalarda Kan ve Tükrük Magnezyum Düzeylerinin Ağrı ile İlişkisi

**ÖZET** Magnezyumun migren fizyopatolojisindeki muhtemel rolü üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ağrının oluşumunda magnezyum düşüklüğünün de önemli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda migrenli hastalarda kan ve tükrük magnezyum düzeylerinin ağrı özellikleri ile ilişkisini araştırmayı 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. Magnezyum düzeyleri atomik absorpsiyon

spektrofotometresi ile ölçüldü. Tükrük magnezyum düzeyleri hem atak hem de inisyal dönemde kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ancak bu düşüklüğün ağrı özellikleri ile ilişkisi gözlenmedi. Migrenli hastaların inisyal 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. Bu sonuçlar göz önüne alındığında migren profilaksisinde magnezyum replasmanının daha etkili tedavi seçeneklerinden biri olabileceği ve bu yönde daha geniş çaplı çift kör placebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Magnezyum, başağrısı, migren, patofizyoloji

## The Relationship Between Pain and Magnesium Levels Of Blood And Saliva In Patients With Migraine

**ABSTRACT** 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. These results showed that Mg replacement therapy can be an alternative in migraine prophylaxis.

**Key Words:** Magnesium, Migraine, Pathophysiology, Migraine prophylaxis

### GİRİŞ

Bireysel, toplumsal, ekonomik bir çok problemi beraberinde getirmesi nedeniyle migrenin atak ve proflaktik tedavisi oldukça önemlidir. İyi bir tedavi ancak patofizyolojinin bilinmesi ile mümkündür. 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 (1,2,11). 1976 yılında Durlach ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışma migren-magnezyum ilişkisi üzerine ilk tanımlamaları içermektedir (3). 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 (8), 1989 yılında Ramadan-Halvarson ve arkadaşları P-NMR spektroskopu ile serebrumda (15), 1991 yılında Schoenene ve Sianard (18), 1992'de Thomas, 1993'de Gallai eritrositlerde (20,6), aynı yıl Facchinetti lemfosit ve polimorfonükleer hücrelerde (4) düşük magnezyum düzeyleri saptamışlardır. 1992 yılında



Gallai ve arkadaşları; juvenil migrenlilerde kan total magnezyumunu kontrol grubundan düşük olduğunu ve bunun atakta belirginleştiğini, tükürük düzeylerindedeki düşüklük saptanmasına rağmen serum düzeyleri kadar anlamlılık taşımadığını bildirmişlerdir (5). 1993 yılında Mauskop ve arkadaşları iyon selektif elektrod kullanarak migrenlilerde total magnezyumun değilde ionize magnezyumun düştüğünü göstermişler, 121 hastada ICa/IMg oranının yükseldiğini saptamışlardır (9). Ailevi hemiplejik migrenlilerde kontrol grubundan farksız magnezyum düzeyleri Smeets tarafından bildirilmiştir (19).

### MATERYAL METOD

Çalışmaya Temmuz 1997-Ocak 1998 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başağrısı polikliniğine başvuran ve 1988 Uluslararası Başağrısı Birliği sınıflamasına göre migren tanısı konulan, her iki cinste görülme oranına uyacak şekilde 17-50 yaşları arasında 23'ü bayan (Ortalama yaş: 32.9109 ± 9.0796), 17'si erkek (ortalama yaş: 32.2379 ± 9.2101) toplam 40 migrenli hasta (ortalama yaş: 32.6287 ± 9.0213) 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), 15 bayan (ortalama yaş: 33.8680 ± 9.1668) toplam 30 kişiden (ortalama yaş: 33.2285 ± 8.3664) oluşturuldu. Grupların yaş ve cins yönünden benzer olmasına dikkat edildi. Migrenli hastalar çalışmaya alınırken alt grup ayrımı yapılmadı. Ağrı şiddetini değerlendirmek için verbal ve visuel analog skala uygulandı. 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. İstatiksel analizde t-testi, Spermann korelasyonu ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

### SONUÇLAR

Hastalarımızın ağrı yaşı 2-25 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 9 yıldır. Atak sıklığı ayda 6 olarak tesbit edilirken ağrı süresi 36 saat, şiddeti ise visuel analog skalaya göre 8.5 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 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 ( $r = -0.4269$ ). İnisyel 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 ( $r = -0.7646$ ).

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

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

### TARTIŞMA

Migrenli hastalarda magnezyumun vücut sıvılarında ki düzeyinin düşmesi indirekt olarak serebral magnezyumda da azalmaya neden olmaktadır (24,25). Düşük magnezyum düzeylerinin migren patofizyolojisine etkisinin birkaç yolla olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri düz kas tonusunu arttırma (1) ve serotonin serbestleştirme (2) üzerine olan



**Tablo 1:** Migrenli Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Magnezyum Düzeyleri (mmol/l)

	Inisyal	Atak	Kontrol
Kadın	0.8610 ± 0.118	0.7621 ± 0.089	1.0649 ± 0.139
Erkek	0.8597 ± 0.095	0.7216 ± 0.090	1.0393 ± 0.1821
Global	0.8604 ± 0.108	0.7449 ± 0.091	1.0521 ± 0.159

**Tablo 2:** Migrenli Hasta ve Kontrol Grubunda Tükrük Magnezyum Düzeyleri (mmol/l)

	Inisyal	Atak	Kontrol
Kadın	0.1104 ± 0.010	0.1016 ± 0.008	0.1308 ± 0.016
Erkek	0.1163 ± 0.011	0.1026 ± 0.009	0.1351 ± 0.016
Global	0.1129 ± 0.011	0.1020 ± 0.008	0.1329 ± 0.016

etkileridir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda magnezyum-migren ilişkisini belli başlı yedi başlık üzerinde toplamak mümkündür.

1- Magnezyumun direkt olarak vasküler tonus üzerine etkisi vardır (23).

2- Magnezyum prodromal fazda salgılanılan vazoaaktif maddeleri inhibe eder (7).

3- Magnezyumun antiagregan ve koagülasyon mekanizmasını engelleyici etkisi vardır.

4- Tromboksan seviyesini azaltarak endotel hücrelerinden prostasiklin salgılanmasına katkı sağlar (12).

5- Deneysel olarak hayvan hipokampusunda ve retinada yaygın kortikal depresyonun magnezyum ile bloklandığı (21), ekstrasellüler magnezyum azalmasının yaygın kortikal depresyonu arttırdığı gösterilmiştir (14,22). Yaygın kortikal depresyonda glutamatın rol oynadığı bilinmektedir. Magnezyumunda bu indüksiyonu bloke ettiği saptanmıştır.

6- NMDA reseptörlerine inhibitör etki yapar (13,23).

7-NMDA'ya bağlı olmayan kalsiyum kanallarına da inhibitör etki gösterir (15,25).

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 inisyal ve atak döneminde ölçülen kan ve tükrük 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 inisyal ölçümde 5, atakta 20 olguda hipomagnezemi gözlenmiştir (kan magnezyum seviyesi 0,74 mmol/lit dendüşük). İnisyal ölçümlerde düzeylerinin düşük bulunması; magnezyumun ağrı eşliğinde de rol oynadığını, proflaktik tedavide yararlı olabileceğini, atakta mg tedavisi düşünülür ise özellikle prodromal evrede başlanmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Son yıllarda magnezyumun migren proflaksinde monoterapide veya etki benzerliği nedeniyle flunarizin gibi bir kalsiyum antagonisti ile birlikte politerapide kullanılmasını öneren

araştırmacılar bulunmaktadır. 1994 yılında Taubert migrenlilerde üç ay boyunca 600mg/gün (24mmol/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 (16,17).

Magnezyum alınınının 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 (10). Çalışmamızda atakta özellikle ağrı şiddeti ile bağlantılı bulunması magnezyumun proflakside monoterapi veya politerapide kullanılmasının ağrının karakterinde olumlu değişiklikler yapabileceğini düşündürmektedir.

Özetle bu çalışmanın sonuçları migrenli hastalarda kan ve tükürük magnezyum seviyelerinin düşük olduğunu ve bunun ağrı karakterlerini etkilediğini göstermektedir. Migrenin proflaksi ve atak tedavisinde geniş çaplı, placebo kontrollü, çift kör çalışmaların yapılması tedavi sonrası kan düzeylerinin karşılaştırılması ve ağrı üzerine etkisinin belirlenmesi ile magnezyum kullanımının tedavide daha öncelikli düşünülen seçeneklerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Altura BM, Altura BT: Magnesium and vascular tone and reactivity. Blood vessels 1978; 15: 5-16
- 2- Baudin-Legros M, Dard B, Guichency P: Hyperactivity of platelets from spontaneously hypertensive rats. Role of external magnesium. Hypertension 1986;8: 694-9
- 3- Durlach J: Neurological manifestation of magnesium imbalance In: Vinken PJ GW. Handbook of Clin Neurology. North Holland Publishing Company, Amsterdam 1976; 28: 545-79
- 4- Fachinetti F, Sanches G, Borella P, et al.: Magnesium prophylaxis of menstrual migraine; effects on intracellular magnesium. Headache 1991;31: 298-301
- 5- Gallai V, Sarchielli P. D. , Coata G, et al.: Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patient. Headache 1992; 32: 132-5
- 6- Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, et al.: Red blood cell magnesium levels in migraine. Cephalalgia, April 1993;13(2):94-
- 7- Goldsteins, Zoster TT. The effect of magnesium on the response of smooth muscle to5-hydroxytryptamine. Birt J Pharmacol 1978; 62: 507-14
- 8- 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 1985; 232: 161
- 9- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al.: Deficiency of serum ionized magnesium in patients with migraines. Possible role of ICa/IMg ratio. Headache 1993; 33: 135-8
- 10- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al.: Intravenous migraine relieves migraine attacks in patient with low serum ionized magnesium levels. In a pilot study. Clin Sci, Dec 1995; 89(6):633-6
- 11- Mody I, Lambert JDC, Hieneman V. : Low extracellular magnesium induced epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. J. Neurophysiol 1987; 57: 869-88
- 12- Nadler JL, Goodson S, Rude RK.: Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium: Implication for antimigraine action. Hypertension 1987; 9: 379-83.
- 13- Nowak L, Bregestovski P, Acher P, et al.: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. Nature 1984; 307: 462-5
- 14- Ochs S: The nature of spreading depression in neural networks. Int Rev Neurobiol 1962;4: 1-69,



- 15- Ramadan NM, Halvarson H, Vande-Linde H, et al.: Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-3
- 16- Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter placebo controlled and double blind randomized study. *Cephalalgia*, Jun 1996; 16(4):257-63
- 17- Pfaffenhart V; Wessely P, Meter C, et al.: Magnesium in the prophylaxis of migraine-a double blind placebo controlled study. *Cephalalgia*, Oct 1996; 16(6):436-40
- 18- Schoenen J, Sianard-Gainko J, Leanerts M. Blood magnesium levels in migraine *Cephalalgia* 1991; 11: 97-9
- 19- Smeets MC, Vernooij CB, Souverijn JH, et al.: Intracellular and plasma magnesium in familial hemiplegic migraine and migraine with and without aura. *Cephalalgia*, Feb 1994; 14(1):29-32
- 20- Thomas J, Thomas E, Tomb E.: Serum and erythrocyte magnesium concentrations and migraine. *Magnes Res*, Jun 1992; 5(2):127-30
- 21- Van Harraveld A: The nature of the chicks magnesium sensitive retinal spreading depression. *J Neurobiol* 1984;15(5): 333-44,
- 22- Van Harreveld A, Fifkova E.: Mechanisms involved in spreading depression. *J. Neurobiol* 1973;4: 375-87
- 23- Weaker K.: Magnesium and its role in vascular reactivity and coagulation. *Contemp Nutr* 1987; 12(3): 1-2
- 24- Welch KMA.: Migraine. A biobehavioral disorder. *Arch Neurol* 1987; 44: 323-7
- 25- Welch KMA, D'Andrea G, Tarpley M, et al.: The concept of migraine as a state of a central neuronal hyperexcitability. *Neurologic Clinics* 1990; 8: 817-828

