

# MİGREN PROFİLAKSİSİNDE MAGNEZYUM

## Çift kör-plasebo kontrollü çalışma

Şeref Demirkaya\*, Okay Vural\*\*\*, Zeki Gökçil\*\*, Erdal Eroğlu\*, Fatih Özdağ\*, Muzaffer Yardım\*\*\*

*Migren atağının muhtemel mekanizmalarından olduğu düşünülen serebral vazokonstriksiyon, yayılan kortikal depresyon, santral nöro-transmitter disfonksiyonu ve trombosit hiperagregasyonunun, deneysel çalışmalarda magnezyum eksikliğinde ortaya çıktığının gösterilmesi, magnezyum ile migren atağı arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmüş ve son yıllarda migren atak ve profilaksi tedavisinde magnezyumun etkinliğini araştıran bir çok çalışma yayınlanmıştır. Çalışmamız da çift kör-plasebo kontrollü olarak 60 auralı-aurasız migren hastasında magnezyumun profilaktik etkinliğini araştırmak için yapılmıştır. Hastaların üç aylık takibinde migren atakların sayısı, şiddeti ve süresi magnezyum alan grupta anlamlı derecede azalmış ve ilaç kesilmesini gerektirecek yan etkisi görülmemiştir. Sonuç, magnezyumun migren profilaksisinde kullanılabileceğini fakat klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş serilere ve profilakside kullanılan diğer ilaçlarla kontrollü çalışmalara ihtiyacın olduğunu göstermiştir.*

**Anabtar kelimeler:** Magnezyum, migren, profilaksi

### **Magnesium for migraine prophylaxis: A double-blind placebo controlled trial**

*Possible mechanisms for migraine attacks like cerebral vasoconstriction, spreading depression, central neurotransmitter dysfunction and platelet hyperaggregation have been shown to appear in the absence of magnesium, which lead to the idea that there is a relationship between magnesium and migraine attacks. In the few years there have been many studies about the efficiency of magnesium in the treatment and prophylaxis of migraine attacks. Our study aimed to determine the efficiency of magnesium in the prophylaxis of 60 migraine patients with or without aura. After 3 months the number, duration and severity of migraine attacks were decreased in the group taking magnesium and there were no side effects causing drug discontinuance. We conclude that magnesium is effective in the prophylaxis of migraine, but further large comparative controlled studies are needed to recommend it for clinical uses.*

**Key words:** Magnesium, migraine, prophylaxis

Yapılan birçok çalışmaya rağmen migrenin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Patofizyolojisine yönelik birçok teori öne sürülmüşse de bunların hiçbiri atakların temelinde yatan mekanizmayı açıklayamamıştır. Patogenezindeki bu belirsizlik tedaviye de yansımış ve günümüzde profilakside antidepressanlar, β-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anti-serotonerjik, anti-agregan, valproik asit gibi farmakolojik yapısı ve etki mekanizmaları birbirinden farklı bir çok ilaç kullanılmaktadır (2). Bu ilaçlarla bazı hastalarda iyi sonuç alınmakla birlikte

bazılarında cevapsızlık veya ilacın kesilmesine neden olabilen yan etkileri ile karşılaşılmaktadır. Ayrıca bu tedavilerin hastalığın doğal seyrini değiştireci yönü hakkında da yeterli kanıtın bulunmaması, migren profilaksisinde yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır.

Yapılan deneysel çalışmalarda migren atağının muhtemel mekanizmalarından olduğu düşünülen serebral vazokonstriksiyon, yayılan kortikal depresyon, santral nöro-transmitter disfonksiyonu ve trombosit hiperagregasyonunun (3,13,17), magnezyum eksikliğinde ortaya çıktığının gösterilmesi, magnezyum ile migren atağı arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmüştür (7). Katekolaminlerin salınımı ve aktivitesi (14), NMDA re-

\* Yrd. Doç. Dr.

\*\* Doç. Dr.

\*\*\* Prof. Dr. GATA Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara  
Bu çalışma 33.Ulusal Nöroloji Kongresinde (1997, Antalya) ön bildiri olarak sunulmuştur.

septörlerinin sensitivitesi (6), nitrik oksit üretimi (19), serotonin fonksiyonları (12) ve vücuttaki 325'den daha fazla enzimatik yolda etkisi olan magnezyumun (1) serebral hemostazisi migrenli hastalarda atağın başlamasında önemli olabilir (18). Bu amaçla son yıllarda migrenli hastaların serum, eritrosit-lökosit ve tükürük sekresyonunda (7) ve beyindeki (13) magnezyum düzeyleri ile atak (9) veya profilaksisinde (4,11,15) magnezyum etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada, magnezyumun migren atak sıklığı, şiddeti ve süresi üzerine etkisine bakılarak migren profilaksisinde rolü araştırılmıştır.

### Gereç ve yöntem:

Çalışmamız, GATA Nöroloji polikliniğine baş ağrısı yakınması ile müracaat eden ve uluslararası baş ağrısı komitesinin sınıflamasına göre auralı veya aurasız migren tanısı konulan 60 gönüllü hastada randomize çift kör-plasebo kontrollü olarak yapılmıştır. 30 hastaya magnezyum, diğer 30 hastaya ise plasebo verilmiştir.

Hastaların çalışmaya alınmaları için; sistemik ve nörolojik muayenenin normal olması, en az bir yıldır migrene uyan baş ağrısının bulunması, ayda iki veya daha fazla sayıda, şiddetli ya da orta derecede ağrı ataklarının bulunması ve son bir aydır profilaktik ilaç kullanmaması kriter olarak alınmıştır. Bu kriterlere uymasına rağmen kalp, karaciğer, böbrek veya herhangi bir sistemik hastalığı bulunanlar, AKB:180/95 mmHg'nin üzerinde olanlar ile herhangi bir nedenle migren profilaksisinde etkisi olan ilaçlardan birini alanlar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların tümüne kliniğimizce geliştirilen muayene ve takip formu uygulanmıştır. Bu formda, hastaların ağrılarının geliş sıklığı, şiddeti ve süresini de içeren ayrıntılı şekilde anamnezi, sistemik ve nörolojik muayenesi, tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında yapılan rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler bulunmaktadır. Muayene ve tetkikleri yapıldıktan sonra çalışmaya alınacak hastaların tedaviye alınmadan önceki son bir ay içinde geçirdikleri atakların sayısı, süresi ve şiddeti kay-

dedildi ve hastalara geliş sırasına göre birine plasebo, diğerine 296 mg/gün (12 mmol) magnezyum (magnesium Diasporal® pastil PROTINA GMBH, Almanya) verildi. Tedavinin 1, 2 ve 3. ayında kontrolleri yapılarak forma kaydedildi. Bu kontrollarda atakların sıklığı, şiddeti, süresi ve yan etkiler araştırıldı. Atak sıklığında her kontroldeki toplam migren kriz sayısına bakıldı. Atak şiddeti, üç puan üzerinden değerlendirildi: 1-Hafif ağrı; hastanın günlük aktivitesini etkilemeyen ağrılar, 2-Orta şiddette ağrı; günlük aktiviteleri etkileyen ama engellemeyen ağrılar, 3-Şiddetli ağrı; günlük aktiviteleri durduran ağrılar olarak alındı. Atak süresi değerlendirilirken hastaların takip formlarına kaydettikleri atak başlangıcı ile bitiş saatlerine bakılarak saat olarak değerlendirildi.

Magnezyum ve plasebo grupları arasındaki atak sayısı, süresi ve şiddeti bağımsız gruplarda "t-testi" ile, her grupta çalışma öncesi ve sonrası değerler bağımlı gruplarda "t-testi" ile karşılaştırılmıştır. Veriler SPSS 7.5 version programı ile değerlendirilmiştir.

### Bulgular:

Çalışmaya alınan hastalar, plasebo ve magnezyum grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, migren tipi ve çalışmaya alındıkları zamandaki atakların sıklığı, süresi ve şiddeti gibi özellikleri Tablo-I' de gösterilmiştir.

Magnezyum ile plasebo grubundaki hastaların yaş, cinsiyet ve başlangıçtaki atak sayısı, şiddeti ve süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Magnezyum grubunda aylık migren ataklarının sayısı, tedaviye başlamadan önce  $4.0 \pm 2.1$  iken birinci ayın sonunda  $2.20 \pm 1.7$  ( $p < 0.009$ ), ikinci ayın sonunda  $2.20 \pm 1.7$  ( $p < 0.0001$ ) ve üçüncü ayın sonunda  $1.56 \pm 1.9$  ( $p < 0.0001$ ) olarak bulunmuş ve aylık migren ataklarındaki azalma belirgin derecede anlamlı bulunmuştur. Plasebo grubunda ise tedaviye başlamadan önce atak sayısı  $3.96 \pm 1.4$  iken, birinci ayın sonunda  $3.80 \pm 1.8$  ( $p > 0.55$ ), ikinci ayda  $3.43 \pm 1.7$  ( $p < 0.08$ ) ve üçüncü ayın sonunda  $3.13 \pm 1.7$  ( $p < 0.001$ ) olarak saptanmış ve ataklardaki azalma ancak üçüncü ayın sonunda anlamlı bulunmuştur. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında magnezyum grubundaki ataklardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.002$ ) bulunmuştur. Magnezyum atak sayısı üzerine

**Tablo-I: Hastaların yaş, cinsiyet ve çalışmaya başlamadan önceki aylık atak sayı şiddet ve süreleri**

		Plasebo	Magnezyum	p
Hasta Sayısı		30	30	
Yaş		35.9±9.8	37.5±11.1	0.58
Cins (Kadın/Erkek)		25/5	24/6	0.73
Migren Türü (Auralı/Aurasız)		20/10	21/9	0.78
Atak	Sıklığı (Aylık)	3.96±1.4	4.0±2.1	0.94
	Süresi (Saat)	31.3±23.1	33.1±22.2	0.77
	şiddeti	2.7±0.5	2.83±0.4	0.23

**Tablo-II: Aylara göre atağı olmayan hastaların sayısı**

	1. ay	2. ay	3. ay
Magnezyum	-	4	14
Plasebo	-	1	4

**Tablo-III: Magnezyum ve plasebo gruplarının aylara göre atak sayısı, süre ve şiddetinin karşılaştırılması**

Ay		Magnezyum	Plasebo	P
1.	Atak sayısı	3.03±1.8	3.8±1.8	0.11
	Süre/saat	20.7±24.4	28.9±23.2	0.19
	Şiddet	2.3±0.9	2.5±0.6	0.08
2.	Atak sayısı	2.2±1.7	3.4±1.7	0.007
	Süre/saat	14.9±17.4	29.7±25.1	0.01
	Şiddet	1.67±0.9	2.5±0.7	0.001
3.	Atak sayısı	1.5±1.9	3.1±1.7	0.002
	Süre/saat	7.53±15.5	24.8±23.3	0.001
	Şiddet	1.03±1.0	2.1±1.0	0.0001

etkisi birinci aydan sonra daha belirgin olup ikinci ayda 4, üçüncü ayda 14 (%43.3) hastada hiç atak olmamış iken plasebo grubunda ikinci ayda 1, üçüncü ayda 4 (%13.3) hastada hiç atak olmamıştır (Tablo-II). Üçüncü ayda hiç atağı olmayan magnezyum grubundaki 14 hastanın 7 sinde çalışmaya başlamadan önceki aylık atak sayısı 4, 4 hastada 3, 3'ünde 2 iken, plasebo grubundaki 4 hastanın 3'ünde 2, 1'inde 3'üdür.

Magnezyum grubu ile plasebo grubundaki aylık atak sayısı, süresi ve şiddeti karşılaştırıldığında birinci aydan sonra magnezyum grubunda anlamlı derecede azalma saptanmıştır (Tablo -III).

Atak sürelerine bakıldığında üçüncü ayın sonunda magnezyum grubunda  $7.53 \pm 15.5$ , plasebo grubunda ise  $24.8 \pm 23.3$  saate inmiş ve iki grup karşılaştırıldığında atak süresindeki kısalma magnezyum grubunda istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur.

Atak şiddeti üzerine etkileri incelendiğinde, üçüncü ayın sonunda magnezyum grubundaki ataklar hafif düzeye inmiş ( $1.03 \pm 1.0$ ), plasebo grubunda ise orta düzeyde ( $2.13 \pm 1.03$ ) saptanmış olup magnezyum grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ).

Yan etkiler incelendiğinde; magnezyum grubunda 5 hastada pastilin emilmesi sırasında dilde yanma, 3 hastada kannda şişlik, 1 hastada üç gün süreli hafif ishal, 1 hastada da hafif derecede bulantı hissi olmuş, ancak hiçbir hastada ilaç kesilmesini gerektirecek derecede yan etki ile karşılaşmamıştır. Plasebo grubunda ise, 4 hastada kannda şişlik, 2 hastada konstipasyon, 2 hastada mideye yanma hissi olmuştur. Yan etkiler yönünden iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

### **Tartışma:**

Eksitator amino asit olan Glutamatın salınımı ve N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerine etkisi yayılan

kortikal depresyonun başlamasında önemli rol oynamaktadır (5). Magnezyum, NMDA reseptörlerinin glutamata sensitivitesinde modülatör bir etkiye sahip olup düşük magnezyum seviyeleri reseptörlerin sensitivitesini artırmakta, yüksek değerleri ise inhibe etmektedir (5). Deneysel çalışmalarda, glutamatın indüklediği yayılan depresyon, magnezyum ile bloke edilebilmiş ve serebral korteksteki magnezyumun düşüklüğünde ise yayılan depresyon daha kolay uyarılabildiği gösterilmiştir (10). Migrenli hastalarda yapılan P<sup>31</sup> nükleer magnetik rezonans spektroskopisi çalışmasında migren atağı sırasında ve ataklar arasında beyin magnezyumunun düşük olduğu saptanmış ve magnezyumun migren atağının mekanizmasında bir halka olabileceği ileri sürülmüştür (13). Jain, migrenli hastaların BOS magnezyum düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (8). Gallai, juvenil migrenli hastaların ataklar arasında serum ve tükrük sekresyonunda magnezyum düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve atak sırasında da serum düzeyinin daha fazla düştüğünü saptamış, migren atağının ortaya çıkmasında magnezyumun önemli olabileceğini bildirmiştir (7).

Menstrual migrende magnezyum profilaksisi çalışmasında; menstrual migrenli hastaların lenfosit ve PMN lökositlerdeki magnezyumun kontrol grubuna göre düşük olduğu ve bu hastalardan magnezyum alanların ağrı gün sayısının plasebo alanlara göre önemli derecede azaldığı saptanmış ve migren atağı ile magnezyum eksikliği arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülecek magnezyumun menstrual migren profilaksisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (4). Bir başka çalışmada, iki ay süreyle magnezyum alan migrenli hastaların aylık atak sayısı 4.83'ten 3.74'e inmiş ve plasebo alanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve önemli bir yan etkisinin olmadığı da vurgulanarak migren profilaksisinde magnezyumun uygun bir ilaç olduğu bildirilmiştir (15). Peikert ve arkadaşlarının migren profilaksisinde yüksek doz magnezyum çalışmasında plasebo alanlarda atak sayısı % 15.8, magnezyum alanlarda %41.6 azalmış ve magnezyum kullananlardaki atak sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (11).

Çalışmamızda da, magnezyum alan grupta atak sayısı birinci aydan başlayarak giderek azalmış, üç ayda atak sayısı magnezyum grubunda  $4.0 \pm 2.1$ 'den  $1.56 \pm 1.9$ 'a inmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında magnezyum grubundaki atak sayısındaki azalma anlamlı bulunmuştur. Magnezyumun migren atak şiddet ve süresini azalttığı (11), ayrıca menstrual migrende migrenli gün sayısının ve total ağrı indeksini düşürdüğü bildirilmiştir (15). Magnezyumun migren atak süresi ve şiddeti üzerine etkisi

incelendiğinde, çalışmamızda hem atak şiddeti hem de süresini plaseboya göre anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir.

Yan etkiler incelendiğinde, migren profilaksisinde kullanılan diğer ilaçlarda sık karşılaşılabilen ve bazen tedavinin kesilmesini gerektiren baş dönmesi, sedasyon, depresyon, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve bradikardi gibi yan etkilerle karşılaşılmaştır. En sık görülen yan etki (5 hastada,%16.6) pastilin emilmesi sırasında 2-3 dakika kadar süren ve su alımıyla geçen hastayı fazla rahatsız etmeyen dilde yanma hissi olup yan etki nedeniyle ilacı kesilen hasta olmamıştır

Sonuç olarak; migren profilaksisi uzun süreli bir tedavi gerektirdiği için etkisi iyi olan, iyi tolere edilebilen ve yan etkisi az olan ilaçlar kullanılmalıdır. Sonuçlarımız, magnezyumun auralı ve aurasız migren profilaksisinde bu özelliklere sahip bir ilaç olabileceğini göstermiş olmakla birlikte klinik kullanımda yerine alabilmesi için bu alanda yapılacak daha geniş serilere ve profilakside kullanılan diğer ilaçlarla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar:

- 1- Altura BM, Altura BT. Magnesium, electrolyte transport and coronary vascular tone. *Drugs* 1984; 28 (supp- 1): 120-142
- 2- Baumel B. Migraine: A pharmacologic review with newer options and delivery modalities. *Neurology* 1994; 44 (suppl 3):13-17
- 3- Blau JN. Migraine: Theory of pathogenesis. *The Lancet* 1992;8803:1202-1206
- 4- Facchinetti F, Sances G, Borella P, et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: Effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991;31:298-301
- 5- Ferrari M.D. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992 ;40: 287-29
- 6- Foster AC, Fagg GE. Neurobiology. Taking apart NMDA receptors. *Nature* 1987;329:395-396
- 7- Gallai V, Sarchielli P, Coata G, et al. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Result in a group juvenile patients. *Headache* 1992;32:132-135
- 8- Jain AC, Sethi NC, Balbar PK. A clinical electroencephalographic and trace element study with special reference to zinc, copper and magnesium in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in cases of migraine. *J Neurol Suppl* 1985;232: 161-166
- 9- Mauskop A, Altura BT, Cracco RO, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache* 1996; 36:154-160
- 10- Mody I, Lambert JDL, Heineman V. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 1987;57: 869-888
- 11- 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* 1996; 16(4):257-263
- 12- Peters JA, Hales TG, Lambert JJ. Divalent cations modulate 5-HT<sub>3</sub> receptor-induced currents in N1E-115 neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol* 1988 ;151: 491-495
- 13- Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, et al. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989;29:590-593
- 14- Seelig MS. Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. New York: Plenum; 1980.
- 15- Taubert VK. Magnesium bei migrane. Ergebnisse einer multizentrischen pilotstudie. *Fortschr Med.* 1994; 112(24): 328-330
- 16- Welch KMA. The therapeutics of migraine. *Curr opin Neurol Neurosurg.* 1993;6:264-269
- 17- Welch KMA. Migraine, a biobehavioral disorder. *Arch Neurol* 1987;44:323-327.
- 18- Welch KMA, Barkley GL, Tapely N, Ramadan NM. Central neurogenic mechanism of migraine *Neurology* 1993;43 (supp-3) 21-25
- 19- Zhang AM, Altura BT, Altura BM. Endothelial dependent sexual dimorphism in vascular smooth muscle: Role of Mg<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup>. *Br J Pharmacol.* 1992;105:305-310.