

MİGRENLİ HASTALARDA HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Mehmet Zarifoğlu*, Asuman Ali**, İsmail Hakkı Ulus §,
Mustafa Bakar****, İbrahim Bora***, Ö.Faruk Turan *,
Sadık Sadıkoğlu ***, Erhan Oğul ***

1993-1994 yıllarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Baş Ağrısı polikliniğine başvuran ve migren tanısı alan 42 hasta çalışmaya alındı. 26 hastaya deksametazon supresyon testi yapıldı. Aynı hasta grubu, baş ağrısı olmayan gönüllü 17 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar migren patogenezinde Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks (HHA) disfonksiyonunun rolünü ve HHA aksı da içine alan primer santral tutulumu işaret eder nitelikte bulundu.

Anabtar Kelimeler: Deksametazon supresyon testi, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, migren, prolaktin stimülasyon testi

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Investigation In Migraneous Patients

Dexamethason suppression test was performed in 26 and prolactin stimulation test was performed in 16 of a total 42 patients with migraine. Our results suggested a dysfunction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with migraine.

Key Words: Dexamethasone suppression test, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, migraine, prolactin stimulation test

Migren genel popülasyonda %10-30 oranında karşılaşılan bir hastalıktır. Migrenin patogenezinin açıklanmasında yeni biyokimyasal ve farmakolojik gelişmeler, ağrının santral olarak ortaya çıktığını, serotonerjik ve adrenerjik ağrı düzenleyici sistemlerin de dahil olduğu disfonksiyonu içeren nörojenik hipotezleri ileri sürmeye olanak sağlamıştır (11,15,16,17).

Migren baş ağrısından saatler önce görülen uykuya meyil, susama, acıkma, termoregülasyon dengesindeki bozukluklar, "mood" değişiklikleri, menstruel siklusla ilişkisi hipotalamusu da içine alan santral sinir sistemi disfonksiyonu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca beyin sapındaki asendan serotonerjik sistem (raphe) intrakranial damarları innervasyonu ve talamus, hi-

potalamus ile kortekse dağılımı migren krizleri oluşumunda tutulan santral sistemi bölümlerini ortaya koymaktadır. Bu sistem aynı zamanda nöroendokrin kontrolü de yapar. Bu hipotezler, migrenli hastalarda bildirilen nöroendokrin disfonksiyonları destekler gibi görünmektedir (6,8,12,13).

Ayrıca, santral antinosiseptif sistemin ana nörotransmitterlerinden olan dopamin'in eksikliği de migrende gelişen otonomik belirtilerin bir kısmından sorumlu tutulabileceği gibi baş ağrısının algılanmasına da neden olabilmektedir. Dopamin, prolaktinin ade-hipofizden sekresyonunu kontrol eden biyolojik amindir. O halde kan prolaktin düzeyleri, santral dopamin kontrolündeki değişiklikleri yansıtabilir (4,10,18).

Bu çalışmada, migrenli hastalarda ve kontrol grubunda deksametazon supresyon (DST) ve prolaktin stimülasyon testi (PST- Metoklopramid testi) uygulanarak Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksta (HHA)

* Doç. Dr.

** Araş. Gör. Dr.

*** Prof. Dr.

**** Y. Doç. Dr.

§ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Bursa

§ Prof. Dr.

§ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, Bursa

nöroendokrin kontrolündeki disfonksiyonunun sağlıklı kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır (1,2,3,5,7,9,14).

GEREÇ VE YÖNTEM

1993-1994 yıllarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Baş Ağrısı Polikliniğine başvuran ve Uluslararası Baş Ağrısı Birliği'nin (IHS) kriterlerine göre migren tanısı alan yaş aralığı 11-62 olan 42 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bütün hastaların ve kontrol grubunun izni alındı. 26 hastaya (21'i kadın, 5'i erkek) DST yapıldı. DST için Carroll ve arkadaşlarının 1981 yılında standardize ettikleri yöntem kullanıldı. (3, 5). Aynı hasta grubu, baş ağrısı olmayan gönüllü 17 kişilik kontrol grubu (7'i kadın, 10'u erkek) ile karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubunda sabah saat 8.00 de hipofiz hormonları (GH, ACTH, TSH, FSH, LH, Prolaktin) ve kortizol bazal değerleri ölçüldü. Aynı gün saat 16.00 ve 23.00 de serum kortizol değerlerine bakıldı, saat 23.00 de kan alındıktan sonra 1 mg. deksametazon tb. verildi. Deksametazon sonrası 1.gün saat 16.00 ve 23.00 de, 2.gün yine aynı saatlerde serum kortizol düzeyleri ölçüldü. Aynı uygulama sağlıklı kontrol grubu içinde yapıldı. Ayrıca PST için metoklopramid amp. intravenöz yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra 30.;60.;90.;120.;180. dakikalarda prolaktin düzeyleri ölçüldü (4,5,14). Kortizol ve prolaktin değerlerine, RIA yöntemi ile U.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarı'nda bakıldı.

Kontrol grubu ve migrenlilerin hiçbirisinde hipofizi etkilediği bilinen fiziksel hastalık (yüksek ateş, konjestif kalp yetmezliği ve diabetes mellitus gibi) saptanmamış veya öncesine ait herhangi bir endokrinopati öyküsü alınmamıştır. Kadın hastalarda gebelik ve en az altı ay süreyle oral kontraseptif ve son bir haftada analjezik, kafein, morfin, yüksek doz benzodiazepin kullanımı olmamasına dikkat edilmiştir. Prolaktin düzeyini yükseltebilecek beyin tümörleri, epilepsi, hipertansiyonu olan hastalar, gebeler, galaktore amenore ve herhangi bir menstruel bozukluğu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Yine hastalarda impotans ve infertilite sorgulanmış ve son 6 ay fenotiyazinler, trisiklik antidepressanlar, amfetamin ve reserpin içeren antihipertansif ilaçları alanlar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların tamamı, "Hamilton Rating Scale", Hamilton Depresyon Skalası'na göre değerlendirilmiş ve depresif elementler saptananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler, grup içi karşılaştırmalarda "eşleştirilmiş t testi" ile gruplararası karşılaştırmada ise "Student t testi" ile yapılmıştır.

BULGULAR

DST ve PST değerlerine ait bulgular, Tablo 1, 2 ve 3 ile Şekil 1, 2 ve 3'deki grafiklerde ortaya konmuştur.

Tablo 1.

Bazal Değerler (Ortalama)	Migrenlilerde	Kontrol grubunda
Kortizol (ng/ml)	163.2	160.4
ACTH (IU/ml)	26.3	30.1
Prolaktin (ng/ml)	17.4	17.4

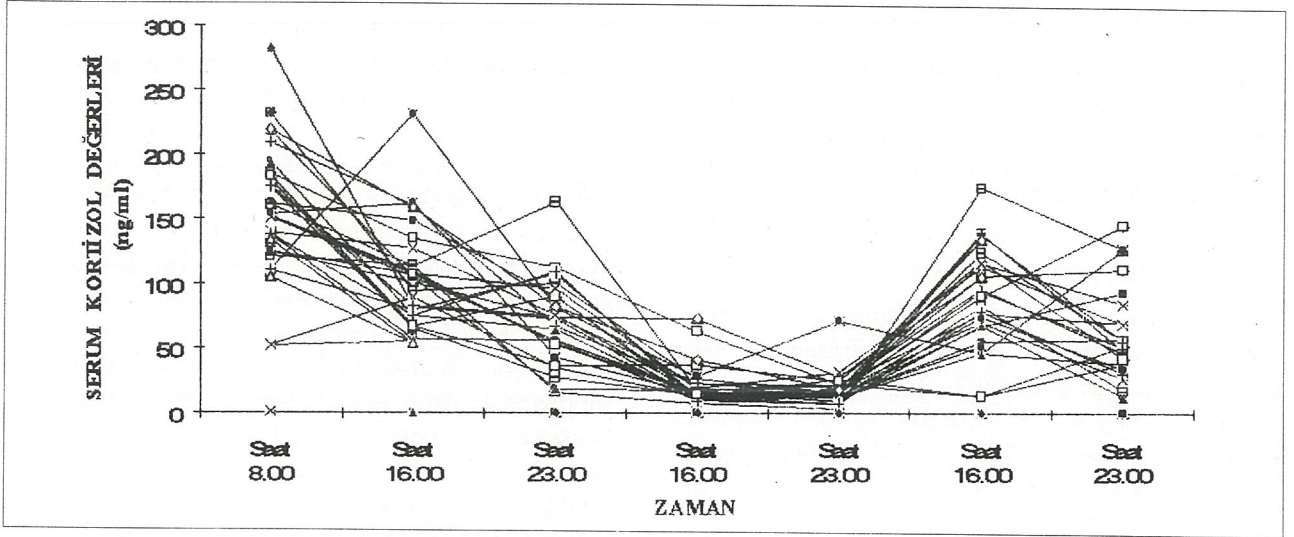
Tablo 2. Deksametazon Sonrası

	Ortalama Bazal Kortizol	Değerleri (ng/ml)
1. gün		
Saat 16.00	21.5	19.8
Saat 23.00	18.4	20.6
2. gün		
Saat 16.00	88	100.4
Saat 23.00	61.1	76.9

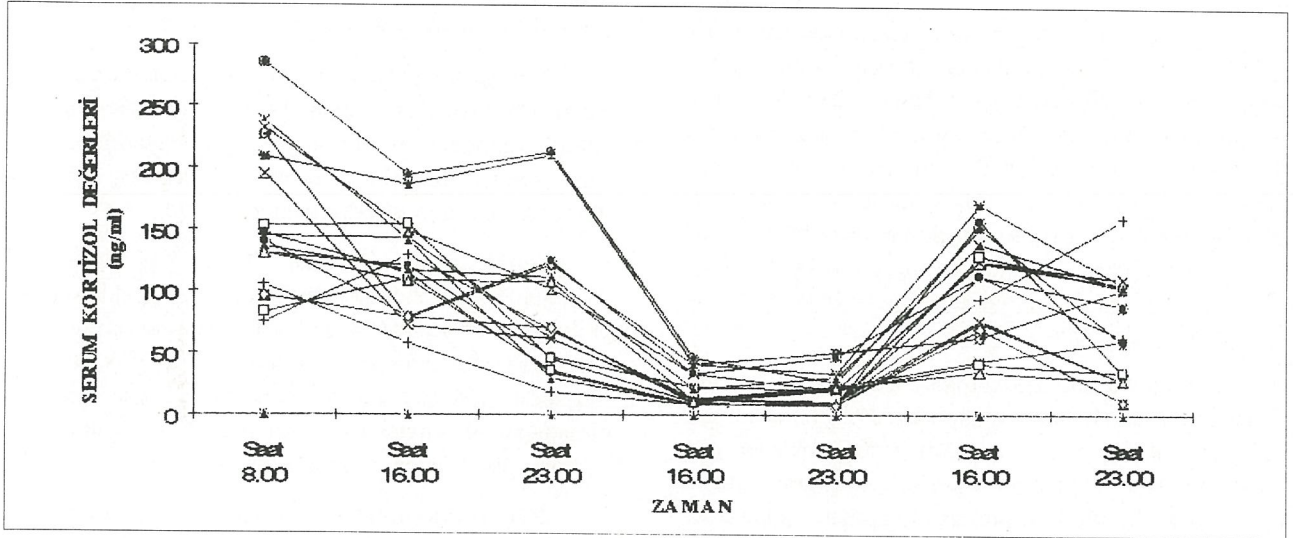
Tablo 3. Migrenli Hastalarda Metpamid Testi Prolaktin (ng/ml)

Olgu No	0. dk	30.dk	60.dk	90.dk	120.dk	180.dk
1	2.2	21.5	30.5	24	19.3	13.6
2	19.5	204	204	167	147	123
3	17	204	204	204	204	149
4	9.9	176	139	110	98	69
5	12.3	204	204	151	126	91
6	17	204	204	204	162.5	124
7	9.4	167	204	143	124	102
8	17	87	11	63	58	40
9	11.2	68	65	59	44	35
10	14	50	65	55	48	36
11	35	133	146	134	133	123
12	24.5	127	127.6	104	89	81
13	28.5	70.5	74.9	67.4	60.3	59.4
14	19.3	188.2	181.4	140	114	99.8
15	22.6	83.2	77	69.4	56.1	50
16	19	79	72	59	51	45

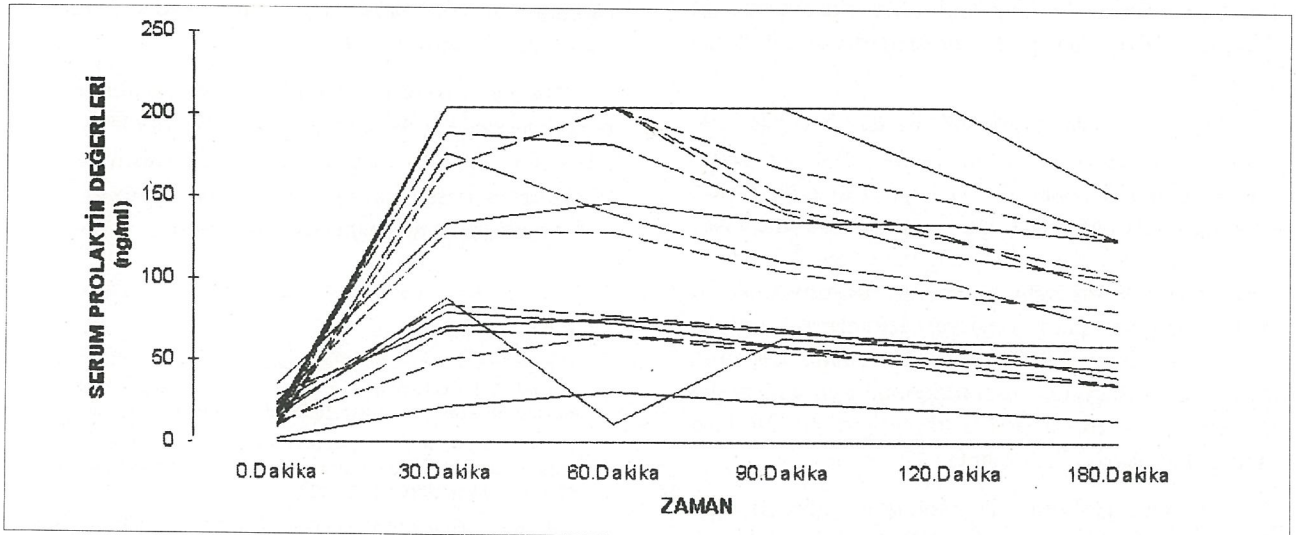
26 hastadan, deksametazon sonrası saat 16.00 da 2 hastada (%7,7), saat 23.00 de 1 hastada (%3,8) 50 ng/dl.nin üstünde sonuç alındı. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada supresyondan kaçış olmadı. Saat 8.00 itibarıyla bazal kortizol değerleri karşılaştırıldığında, migrenli hastalarda daha yüksek değer alınırken, deksametazon sonrası saat 16.00 da migrenli hastaların ortalama kor-



Şekil 1. Migrenli 26 olguda deksametazon supresyon testi



Şekil 2. Baş ağrısı olmayan kontrol grubunda deksametazon supresyon testi



Şekil 3. Migrenli hastalarda prolaktin stimülasyon testi (metpamid testi)

tizol düzeyleri de kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, ancak saat 23.00 itibarıyla ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek değerler elde edildi. Bu sonuçlar migrenli hastalarda supresyonun uzun süre devam ettiğini göstermiş ve deksametazon sonrası 2.gün 15 (%57,7) hastada serum kortizol değerleri normale ulaşırken, kontrol grubunda bu durum 12 hastada (%70,6) mümkün olmuştur.

PST 'inde ise 16 hastadan 1'inde (%6,3) bazal prolaktin değeri yüksek bulunmuş, 1 hastada ise 60. dakikada bazal prolaktin değerinin altında cevap alınmıştır. Stimülasyona 30. dakikada 7 (%43,7) hastada çok yüksek cevap alınmış ve 60. dakikanın sonuna kadar bu cevap devam etmiştir.

TARTIŞMA

Migrenin etyopatogenezini açıklamada klinik özellikler gözden geçirildiğinde baştan sona kadar santral etkinin rolü ortaya çıkar. Migren atağının ortaya çıkmasından önce başlayan uyarıcı semptomlarda hipotalamus başta olmak üzere tüm beyin sorumlu tutulmaktadır. Auranın yeri olarak oksipital korteks ve lateral genikulat cisim gösterilmektedir. Baş ağrısına eşlik eden semptomların (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi) kaynağı olarak ise hipotalamus ve beyinsapı yapıları ileri sürülmüştür.

Ruhsal durumda değişiklik, iştah artışı, aşırı esneme gibi uyarıcı belirtiler migrenden 24 saat kadar önce ve migrenlilerin en azından üçte birinde görülebilmektedir. "Dünyanın tepesindeymiş gibi olmak" ya da günlük işleri uçarcasına yapmak şeklindeki coşku duygusu en sık rastlanan ruhsal değişikliklerdir. İştah artışı, tatlı yiyeceklere ilgi hipotalamik kaynağı düşündürür. Krizin başlangıcında sıvı retansiyonu ve oligüri, kriz düzeldikçe poliüri görülmesi yine HHA aks ile ilgilidir.

Bazı migrenliler duygusal ya da çevresel değişikliğe bakılmaksızın sanki bir iç saat ile programlanmış gibi düzenli aralarla migren krizine tutulur. Menstruasyonla ilgili migrenin, bu dönemde meydana gelen östradiolün kan düzeyinin değişmesiyle ilgili olduğu düşünülür. Prolaktin salgısının dopaminerjik ajanlarla bastırılmasının migrenli kadınlarda azaldığı gözlenmiştir ve bu büyük olasılıkla azalmış dopamin aktivitesini ve dopamin reseptörlerinin aşırı aktivitesini gösteren bir sonuçtur. TRH 'a tirotropin cevabı bazı migrenli hastalarda azalmıştır (11,15,16,17).

Çalışma grubumuzda sonuçlar gözden geçirildiğinde bazal kortizol değerleri, migrenlilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bu-

lunmuştur. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p>0.005$) literatür bilgileri ile uyumludur (6,8,10,12,13). Deksametazon sonrası saat 16.00 da 2 hastada (%7,7), saat 23.00 de 1 hastada (%3,8) 50 ng/dl nin üstünde sonuç alınmıştır (non-supresyon). Kontrol grubunda ise hiçbir hastada supresyondan kaçış olmamıştır. Deksametazon sonrası saat 16.00 da migrenli hastaların ortalama kortizol değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak saat 23.00 itibarıyla ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek değerler alınmıştır. Bu sonuçlar migrenli hastalarda supresyonun uzun süre devam ettiğini göstermiş ve deksametazon sonrası 2. gün 15 (%57,7) hastada serum kortizol değerleri normale ulaşırken kontrol grubunda bu durum 12 hastada (%70,6) mümkün olmuştur. Deksametazon sonrası saat 16.00 da kortizol değerlerinin hala yüksek seyretmesi, bazal kortizol değerlerindeki yükseklikle uyum gösterebilir (3,7,1,2,18).

Martignoni ve ark.nın 25 migren hastasına yaptıkları DST 'nin sonucunda 14 hastada elde ettikleri yüksek orandaki supresyon gözönüne alındığında bizim sonuçlarımız HHA aksın hipoaktivitesi şeklinde disfonksiyonunu düşündürmektedir (12).

Leone ve ark. epizodik 'Cluster' baş ağrısı olan 21 hastada, bazal kortizol değerlerini, 12 sağlıklı kontrol grubu ile kıyasladıklarında hem remisyonda hem de ağrı periyodu sırasında belirgin ölçüde yüksek bulmuşlardır. HHA aks disfonksiyonunun ağrıyla ilişkisinin olmadığını ve santral yapılarda primer bir tutulumun olabileceğine dikkat çekmişlerdir (4,5,8,9,14).

PST sonuçlarımızda 16 hastadan 1'inde (%6,3) bazal prolaktin değeri yüksek bulunmuş, 1 hastada ise 60. dakikada bazal prolaktin değerinin altında cevap alınmıştır ve 60. dakikanın sonuna kadar 5 hastada bu cevap devam etmiştir.

Sonuç olarak DST ve PST laboratuvar verileri migrenin patogenezinde santral orijinin bir bölümü olarak HHA aks disfonksiyonunu düşündürür nitelikte olup, bu görüşün başka inceleme yöntemleriyle de desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Brown WA, Daamen M, D'Agostino C, Dockery E, Fournier PA, Parsells AH. Cortisol level response to 1 and 2 mg doses of dexamethasone. *Am J Psychiatr* 1983;140:609-611
- 2- Brown WA, Keitner G, Qualls CB, Haier R. The dexamethasone suppression test and pituitary-adrenocortical function. *Arch Gen Psychiatr* 1985;42:121-123
- 3- Carroll B F, Feinberg M, Greden J F, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:15-22

- 4- De Wied D, Diamant M, Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol 14; no 4. pp. 251-302
- 5- Daughaday WH. The anterior pituitary. In: Williams RH (ed) *Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1985;568-613
- 6- Elwan O, Abdella M, El Bayad AB, Hamdy S. H. Hormonal changes in headache patients. *J Neurol Sci* 1991;106:75-81
- 7- Evans DL, Burnett GB, Nemeroff CB. The dexamethasone suppression test in the clinical setting. *Am J Psychiatr* 1983;140:586-589
- 8- Herberg LJ, The hypothalamus and aminergic pathways in migraine. In *Modern Topics in Migraine*. London: Heinemann, 1975:85-95
- 9- Hatton GI. Emerging concepts of structure-function dynamics in adult brain. The hypothalamo-neurohypophysial system. *Progress in Neurobiology*, vol 34. 1990:437-504
- 10- Kuruoğlu R Baş ağrılarında serum prolaktin düzeyleri. *Ege Nörol Bil D* 1985;3:18-22
- 11- Mathew NT., Sanin LC. Advances in migraine drug therapy. *Drug Ther* 1993 37-48
- 12- Martignoni E, Facchinetti F, Rossi F, et al. Neuroendocrine evidence of deranged noradrenergic activity in chronic migraine. *Psychoneuroendocrinology*, vol 14; no 5. 1989:357-363
- 13- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and Psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:849-853
- 14- Martin JB, Reichlin S. *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. New York: Davis, 1987:194
- 15- Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headaches*. New York: Raven, 1993:139.
- 16- Rapoport AM. The diagnosis of migraine and tension-type headache, then and now. *Neurology*, 1992;42(suppl 2):11-15
- 17- Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache *Neurology*, 1992;42(suppl 2):6-10
- 18- Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology* 1992;42(suppl):37-42