

# Transdermal Estradiol ile Menstrüel Migren Tedavisi

MANAGEMENT OF MENSTRUEL MİGREN WITH TRANSDERMAL ESTRADIOL

Abdullah TALASLIOĞLU\*, Mehmet TAYYAR\*\*, Yahya KARAMAN\*,  
Mustafa BAŞBUĞ\*\*, Ercan Mustafa AYGEN\*\*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi "Nöroloji ABD, "Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, KAYSERİ

## ÖZET

**Amaç:** Menstrüel migren tedavisinde transdermal estradiolün etkisini araştırmak.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD.

**Materyal ve Metod:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine baş ağrısı şikayetleri ile başvuran ve menstrüel migren tanısı alan 20 kişilik hasta grubuna menstrüel dönemde transdermal estradiol preparatları uygulanarak baş ağrısındaki değişiklikler tesbit edildi. Kontrol grubu olarak migren tipi baş ağrısı yakınmaları olan fakat estradiol tedavisi almayan 30 kişilik kadın grubu ile, hiç bir baş ağrısı yakınması olmayan 10 kişilik sağlıklı, toplam 40 kişi alındı. Kontrol grubunun premenstrüel ve menstrüel dönemlerdeki seks hormon düzeyleri tedavi alan çalışma grubundan elde edilen hormon düzeyleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gerek menstrüel migrenli çalışma grubunda, gerekse kontrol gruplarında premenstrüel ve menstrüel dönemde bakılan seks hormon düzeylerinin hepsi normal sınırlar içerisinde tesbit edildi. Gruplar arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen, estradiol tedavisi alan menstrüel migrenli hastaların baş ağrısı şikayetlerinde önemli ölçüde azalma oldu.

**Sonuç:** Menstrüel migrenli vakalarda menstruasyon döneminde fizyolojik sınırlar içerisinde kalacak düzeyde östrojen tedavisinin baş ağrısı üzerinde etkili olabildiği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Menstrüel migren, Estraderm TTS

T Klin Jinekoloj Obst 1996,6:59-62

**Migren tipi baş ağrıları, puberté öncesinde cinsiyet farkı göstermezken, erişkin çağıdaki kadınlarda tüm**

**Geliş Tarihi:** 8.3.1995

**Yazışma Adresi:** Dr.Abdullah TALASLIOĞLU  
Sivas Cad. Kardelen Apt.No:195/13  
38020, KAYSERİ

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

## SUMMARY

**Objective:** Investigating the effect of transdermal estradiol in menstrual migraine treatment.

**Institution:** Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Neurology.

**Materials and Methods:** A group of 20 patient who has consulted to the Neurology Clinics of Faculty of Medicine of Erciyes University with the complaint of headache and Who has had menstrual migraine diagnosis has been administered transdermal estradiol preparations in their menstrual phase, by this way The changes in the patients'headaches were evaluated. As the control group, 30 female patients with migraine type headache who didn't take estradiol treatment and 10 patients with no headache suffering, totaly 49 subject, were taken. The hormone levels of these two groups in the premenstrual and menstrual phase were compared with the experimental group.

**Findings:** In both experimental group with menstrual migraine and control groups, All the sex hormone levels evaluated in premenstrual and menstrual phases were found within normal limits. Although there was no statistical difference in terms of the mean hormone levels between the groups, It was found out that there was a considerable decrease in headache complaints all the patients having estradiol treatment.

**Result:** It was seen that in the cases with menstrual migraine, estrogen treatment which would remain within physiological limits in menstrual phase could be effective on headaches.

**Key Words:** Menstrual migraine, Estraderm TTS

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:59-62

baş ağrıları içerisinde önemli bir yer tutmakta ve erkeklerle göre ortalama iki misli daha fazla görülmektedir (0.2).

Migren tipi baş ağrısı yakınması olan kadınların ortalama %60'ında bu yakınmalarının menstrüel siklusla ilişkili olduğu öne sürülmüş ve yine bu hastaların %14'ünde migren ataklarının, menstrüel siklusun menstruasyon fazında ortaya çıktığı görülmüştür, bu

tabloya menstruel migren denilmektedir (2-5). Bu araştırma ve gözlemler menstruel migren ile seks hormonları arasında belirgin bir ilişkinin bulunduğunu, özellikle de menstruel sıklusun menstruasyon fazındaki azalan östrojen seviyelerinin ağrı üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Biz de çalışmada, bu görüşten hareket ederek menstruel migren tanısı ile izlediğimiz hastalara menstruasyon döneminde transdermal estradiol preparatları uygulayarak, bu hastalardaki başağrısı değişikliklerinin tesbit edilmesini ve premenstrüel ve menstruasyon dönemlerindeki seks hormonlarının çalışma ve kontrol gruplarında karşılaştırmasını amaçladık.

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışmayı Erclyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, menstruel migren tanısıyla izlenerek estradiol tedavisi uygulanan 20 kişilik hasta grubu ile daha önceden migren tanısı alan fakat estradiol tedavisi almayan 30 kişilik kadın grubu ve hiç bir yakınması olmayan 10 kişilik sağlıklı kadın grubundan oluşan, toplam 40 kişilik kontrol gruplarında yaptık.

Araştırmaya katılan bütün kadınlar, reproduktif çağda, gebe veya pubertede olmayan, menstruel sıklusları düzenli, hormonal ilaç kullanmayan kişilerden seçildi. Vakaların hepsinde premenstrüel ve menstruasyon dönemlerinde follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol, progesteron ve prolaktin (PRL) düzeyleri tayin edildi.

Migren tanısı, Başağrısı Derneği Başağrılıarı Sınıflama Komitesi'nin kriterleri (6) esas alınarak kondu.

Çalışma grubu olarak menstruel dönemde migren atakları olan ve yaşları 21-43 arasında değişen 23 menstruel migrenli hasta alındı. Üç hasta kontrollere gelememe, estradiol dışında başka tedavilere ihtiyaç gösterme gibi değişik nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan 20 hastanın 17'si başağrısı atağının menstruel sıklusun menstruasyon döneminde meydana geldiğini belirtti. Ancak bu 17 hastadan 13'ü her menstruasyon döneminde başağrısından yakınırken 4 hasta bazı menstruasyon dönemlerinde başağrısının olmadığını

ifade etti. Geri kalan 3 hasta ise başağrısı ataklarının menstruasyon döneminin yanısıra, zaman zaman sıklusun diğer dönemlerinde de olduğunu ifade etti.

Çalışma grubundaki vakalar, mensin başladığı günden itibaren 4-6 günlük transdermal estradiol tedavisine alındı (Estraderm T.T. S. 50 Ciba-Geigy). Bu tedavi 11 hastada 3 siklus döneminde, 8 hastada 4 siklus döneminde ve 1 hastada 2 siklus döneminde uygulandı. Bu hastalara estradiol dışında başka bir tedavi uygulanmadı. Bütün vakalar tedaviye başlamadan önce ve estradiol tedavisi süresince de her menstruasyon sonunda başağrısındaki değişikliklerin tesbiti amacıyla kontrole çağrıldı. Başağrısı şiddeti ve ağrıdaki değişiklikler subjektif olarak hasta ifadelerine ve günlük aktivitelerinin etkilenmesine göre, ağrısız, hafif, orta ve şiddetli ağrı olmak üzere 4 ayrı grupta incelendi.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki vakalardan kan örnekleri, Beckham ve arkadaşları (7)'nin tavsiye ettiği şekilde menstrüel sıklusun premenstrüel (mensesen 1-3 gün önce) ve menstruasyon (mensesin başlangıcındaki 1.-3. günler) dönemlerinde alındı. Çalışma grubundaki vakaların menstruasyon dönemindeki kan örnekleri hasta estradiol tedavisi altında iken alındı.

Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak analiz yapılmaya kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı. FSH, LH ve PRL düzeyleri DPC (Diagnostic Products Co, Los Angeles, ABD) kitleri kullanılarak radioimmunoassay tekniği ile, progesteron düzeyi Coat-A Count progesteron (Diagnostic Products Co, Los Angeles, ABD) kitli kullanılarak yine radioimmunoassay yöntemiyle, estradiol düzeyi ise Delfia Estradiol (Wallac Oy, Turku, Finlandiya) kiti kullanılarak fluoroimmunoassay tekniğiyle araştırıldı. İstatistik değerlendirmede Student-t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Menstrüel migrenli hastalar estradiol tedavisinden önce başağrılarının şiddeti yönünden değerlendirildiğinde hastaların hepsi şiddetli ve orta şiddette ağrıdan yakınmaktaydı. Bu hastaların çoğunluğunda, ağrı esnasında günlük aktivitelerinde önemli derecede etkilenme mevcuttu.

Tablo 1. Östrojen tedavisi alan çalışma grubu ile kontrol gruplarında premenstrüel ve menstruasyon dönemlerinde elde edilen seks hormonları ortalama düzeyleri

Table 1. The mean values of sex hormone levels in the patients taking estrogen replacement and control group in the premenstrüel and menstrüel period

	Östrojen tedavisil alan başağrılı çalışma grubu (n-20) Ort±SH		Tedavi almayan başağrılı kontrol grubu (n-30) Ort±Sh		Basağrısı olmayan kontrol grubu (n-10) Ort±SH	
	Premenstrüel dönem	Menstrüel dönem	Premenstrüel dönem	Menstrüel dönem	Premenstrüel dönem	Menstrüel dönem
FSHm/U/ml	3.78±0.74	6.93±1.12	4.22±0.53	6.14±0.96	4.60±0.24	5.91±0.77
LHm/U/ml	3.15±0.33	2.06±0.42	3.95±0.27	3.42±0.40	3.53±0.25	3.84±0.49
Estradiol nmol/L	0.31 ±0.05	0.23±0.03	0.44±0.009	0.20±0.04	0.35±0.04	0.18±0.02
Progesteron ng/ml	3.97±1.01	1.35±0.33	4.13±0.95	1.60±0.42	4.02±0.41	1.24±0.48

Estradiol tedavisi alan menstruel migrenli çalışma grubu ile kontrol gruplarının her ikisinden elde edilen hormon düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gerek menstruel migrenli çalışma grubunda, gerekse kontrol gruplarının her ikisinde premenstrüel ve menstrüasyon dönemlerinde bakılan FSH, LH, PRL, estradiol ve progesteron düzeylerinin hepsi normal sınırlar içerisinde bulundu. Ayrıca çalışma grubunda elde edilen ortalama hormon düzeyleri ile kontrol gruplarından elde edilen ortalama hormon değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Bu hastalar, estradiol tedavisi başladıktan sonra, baş ağrısı şiddeti ve varsa ağrıdaki değişiklikler ve ağrının günlük aktivitelere etkisi yönünden değerlendirildiğinde 4 grupta toplandı. 1. grupta yer alan 5 hasta menstruel dönemde hiç ağrısının olmadığını, 2. grupta yer alan 9 hasta bu dönemde çok hafif baş ağrılarının olduğunu, 3. grupta yer alan 4 hasta orta şiddette baş ağrısının olduğunu, tedavi öncesine göre kısmen azalma olmakla birlikte yine de günlük aktivitelerinin kısmen etkilendiğini, 4. grupta yer alan 2 hasta ise yine eskisi gibi şiddetli ağrılarının olduğunu ve günlük aktivitelerinin önemli ölçüde etkilendiğini belirtti.

## TARTIŞMA

Hipotalamustan salgılanan gonodotropin relasing hormon, hipofizden salgılanan LH ve FSH, ovaryumdan salgılanan östrojen ve progesteron ve endometriumdan salgılanan çeşitli polipeptitler kendi aralarındaki düzenli ilişkileri sonucunda kadın reproduktif sisteminin normal fonksiyonunu meydana getirirler. Bu düzenli ilişkiler sonucunda ortaya çıkan menstruel siklusun çeşitli evrelerinde seks hormonlarının düzeyleri farklılıklar gösterir. Östrojen seviyeleri ovulasyondan önce ve luteal fazda pik yaparken, premenstrüel ve menstrüasyon fazında en düşük düzeydedir. Progesteron ise ovulasyondan hemen önce artmaya başlayarak, luteal fazın ortalarında pik yapar ve premenstrüel günlerde azalarak menstrüasyonda en düşük düzeyine iner (4).

Kadınlarda menarşla baş ağrılarının başlaması, menstrüasyon veya premenstrüel dönemlerde ağrılarının ortaya çıkması veya artması, gebelik dönemlerinde ağrılarının azalması, postpartum dönemde ve menopozda ağrılarının artması, östrojen ihtiva eden preparatların ve çeşitli kontraseptiflerin kullanılması sonucunda baş ağrılarında görülen değişiklikler bütün bu dönemlere özgü kadın seks hormonlarındaki değişikliklere, özellikle de östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişikliklere bağlanmıştır (3-5,7-16). Ancak her kadında hormonal değişimlere bağlı olarak migren oluşmaması hormonal faktörlerden başka etyolojik faktörlerin de bulunduğunu göstermektedir (1,2).

Bir menstruel siklusun çeşitli dönemlerindeki östrojen ve progesteron serum seviyelerindeki değişimler birçok biyokimik faktörleri etkileyerek baş ağrısı üzerinde etkili olmaktadır.

Migren nöbetlerinin başlamasında önemli rol alan prostaglandinlerden PGF<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> progesteron ve özellikle de östrojenin etkisi altındadır. Östrojen seviyelerinde azalma hipotalamus ve uterus fonksiyonlarını etkileyerek prostaglandinlerin artmasına neden olur. Prostaglandinlerde artma, nölsseptör adı verilen çevresel mediatörleri sensitize ederek nörojenik inflamasyonun gelişmesini sağlarlar.

Diğer taraftan prostaglandinler norepinefrinin nöronal salınımının bir cevabı olarak sentez edilirler ve feed-back mekanizmalarıyla norepinefrin sekresyonunun inhibisyonu da prostaglandin salınımını artırır. Prostaglandinlerin artmasıyla antidromik sensorial sinir stimülasyonu sonucu nöromediatörlerden P-maddesi salınır, bu da vazodilatasyona yol açarak ağrıya neden olur (4,17).

Şiddetli dismenore ve baş ağrısı olan kadınların kanı menstrüasyon esnasında alınıp, daha sonra yeniden aynı kişilere infüze edildiğinde dismenore ve baş ağrılarının ortaya çıktığı gözlenmiştir (18).

Beyinde nöromodülatör etki gösteren beta-endorfinin ana kaynağı hipofizdir ve östrojen tarafından etkilenir. Migrenli kişilerin serumlarında beta-endorfin normal bulunurken beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda beta-endorfin düzeyleri düşük bulunmuştur (19).

Biz de bu çalışmamızda kadın seks hormonları ile migren arasındaki bu açık ilişkiyi hareket ederek, özellikle menstrüel dönemlerde azalan östrojen seviyelerine bağlı olarak ortaya çıktığını düşündüğümüz menstrüel migrenli hastalara, transdermal östrojen preparatları uygulayarak baş ağrılarındaki değişiklikleri araştırdık.

Östrojen tedavisine alınan hastaların büyük çoğunluğu 3 ile 4 siklus boyunca takip edildi. Takipler sonucunda tedaviye alınan 20 hastadan 14'ü baş ağrılarında tam ve ya tama yakın düzelmeler olduğunu, 5 hastada ağrılarının kısmen azaldığını ve 2 hastada ise tedavi öncesindeki ağrılarının aynen devam ettiğini tesbit ettik.

Çeşitli yayınlarda migrenli hastalarda LH ve FSH düzeyleri genellikle normal düzeyde bulunurken, östrojen ve progesteron seviyeleri çalışmaların bir kısmında normal, bir kısmında ise düşük düzeyde saptanmıştır (7,13,20).

Bizim çalışmamızda ise östrojen tedavisi alan hasta grubu ile her iki kontrol grupları arasında belirgin bir farklılık olmamasına rağmen, menstrüel migrenli hastalarda transdermal östrojen uygulamasından sonra baş ağrılarında önemli oranlarda düzelmeler tesbit ettik.

Menstrüel migrenli kadınlara perkünatöz ve subkütanöz östrojen uygulaması sonucunda, baş ağrılarında olumlu sonuçlar alındığı Magos ve arkadaşları (21) ile De Lignieres ve arkadaşları (22)'nin yaptıkları çalışmalarda da belirtilmektedir. Bu çalışmalarda Magos, menstrüel dönemde uygulanan östrojen preparatlarının kan östrojen seviyelerinin stabilitesini sağladığını, De Lignieres ise menstrüasyon döneminde östrojen seviyelerindeki fizyolojik çekilmelerin ağrı ataklarını kolay-

(aştırdığını belirtmişlerdir. Bu dönemde uygulanan östrojen preparatlarının östrojen seviyelerindeki fluktuasyonları önlediği ve ağrı üzerinde etkili olduğu ileri sürülebilir. Ancak ileri sürülen östrojen seviyelerinin fizyolojik sınırlar içerisinde kalacak şekilde yükseltilmesinin ağrı üzerindeki etkileri yeterince açıklanamamaktadır.

Sonuç olarak, bir menstrüel siklus içerisinde hormon seviyelerindeki dalgalanmaların özellikle de menstruasyon döneminde östrojen seviyelerindeki fizyolojik düşüşlerin bile migren ataklarına neden olabileceği ve bu amaçla bu dönemde fizyolojik sınırlar içerisinde kalacak östrojen tedavisinin ağrı üzerinde etkili olabileceği sonucuna vardır.

Benzer çalışmaların plasebo kontrollü ve daha geniş serilerinde yapılmasının yararlı olacağına inanıyoruz.

### KAYNAKLAR

1. Winter AL. Neurophysiology and migraine. In: Blau JN, ed. *Migraine*, London Chapman and Hill 1987:451-72.
2. Friedman AP, Heacdhache. In: Baker AB, Joynt RJ, eds. *Clinical Neurology*. Philadelphia: Harper Row Publishers, 1987: 2(13):1-44.
3. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins and headache. *Neurology* 1991; 41:786-93.
4. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology* 1992; 42(Suppl 2):37-42.
5. Martlqoni E, Sanees G, Nappi G. Significance of hormonal changes in migraine and cluster headache. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:295-319.
6. Headache Classification Committee of The International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(Suppl 7):13-60.
7. Beckham JC, Krug LM, Penzien DB, Johnson CA, Mossley TH, Meeks GR, et al. The relationship ovarian steroids; headache activity and menstrual distress: A pilot study with female migraineurs. *Headache* 1992; 32:292-7.
8. Adams RD, Victor M. Headache and other craniofacial pain. In: *Principles of Neurology*. Singapore: Mc Graw Hill, 1989: 135-53.

9. Callaghan N. The migraine syndrome in pregnancy. *Neurology* 1978; 18:197-201.
10. Uknis A, Silberstein SD. Review article. Migraine and pregnancy. *Headache* 1991: 372-4.
11. Lundberg PO. Endocrine headaches. In: Rose FC, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Newyork: Elsevier 1986; 48:431-40.
12. Stein GS. Headaches in the first postpartum week and their relationship to migraine. *Headache* 1981; 21:201-5.
13. Davies PTG, Eccles NK, Steiner TJ, Leathard HL, Roce FC. Plasma estrogen progesterone and sex hormone binding globulin levels in the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia* 1989; (Suppl10):143.
14. Welch KMA, Darnley D, Simkins RT. The role of Östrojen in migraine, a review. *Cephalalgia* 1984; 4:227-36.
15. Edelson RN. Menstruel migraine and other hormonal aspects of migraine. *Headache* 1985; 25:376-9.
16. Dlgne K, Damaslo H. Menstruel migraine; differential diagnosis, evaluation and treatment. *Clin Obs Gyn* 1987; 30:417-30.
17. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C. Relevance of prostaglandins in true menstruel migraine. *Headache* 1989; 29:232-8.
18. Irwin J, Morse E, Riddick D. Dysmenorrhea induced by autologous transfusion. *Obstet Gynecol* 1981; 58:286-90.
19. Bach FW, Jensen K, Bleqvad N, Fenger M, Jordal R, Olsen J. Beta-endorphin and ACTH in plasma during attacks of common and classic migraine. *Cephalalgia* 1985; 5:177-82.
20. Eccles NK, Leathard HL. 17 Beta oestradiol and progesterone on human vascular reactivity. In: Rose FC, Basel, Karger AG, ed. *Migraine Clinical and Research Advances* 1985: 56-65.
21. Magos AL, Zilkha KJ, Stadd JWW. Treatment of menstruel migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:1044-46.
22. De Lignleres B, Vincens M, Mouvals-Jervis P, Mas JL, Tou-boul PJ, Bousser MG. Prevention of menstruel migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J* 1986; 293:1540.