



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİGRENDE ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE
SEREBRAL GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet SAÇMACI

KAYSERİ-2014



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENDE ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE
SEREBRAL GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet SAÇMACI

Danışman

Prof. Dr. Meral MİRZA

Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TSU-12-3785 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Bu proje konusunu bana vererek bu konu hakkında çalışma fırsatı veren değerli hocam Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU'na,

Tezimi okuyarak değerli bilgi ve yorumları ile bana destek olan yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof Dr. Meral MİRZA'ya

Benim üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Beni her konuda destekleyen mesai arkadaşlarım ve aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Hikmet SAÇMACI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
RESİMLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.TARİHÇE.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. TANI	3
2.3.1. Migren Tanısı	3
2.3.2. Migrenin Tetikleyicileri	4
2.4. MİGREN BAŞAĞRISININ FİZYOLOGİSİ	7
2.5. PATOGENEZDE DİĞER NEDENLER.....	9
2.5.1. NO	9
2.5.2. Magnezyum.....	9
2.5.3. Mitokondriyal Hastalıklar	9
2.5.4. İmmünopatogenez	10
2.5.5. Kanal Patolojileri.....	10
2.5.6. Hormonlar ve Migren	10
2.5.7. Trombositler ve Serotonin	10
2.5.8. Glutamat.....	11
2.6. ENDOTEL, FONKSİYONLARI VE DİSFONKSİYONU	11
2.6.1. Damar Tonusunun Regülasyonu	12
2.6.1.1. NO	12
2.6.1.2. Prostaglandinler	13
2.6.1.3. Anjiyotensinler ve Kininler	13
2.6.1.4. Endotelinler.....	13
2.6.1.5. Endotel Kökenli Hiperpolarize Edici Faktör	14

2.6.2. Dolaşan Hücre Fonksiyonunun Regülasyonu	14
2.6.3. Koagülasyon ve Fibrinolizisin Düzenlenmesi	14
2.6.4. Endotel Fonksiyonunun Dolaşımdaki Belirteçleri	15
2.6.4.1. ADMA	15
2.6.4.2. Endotelin-1	15
2.6.4.3. vWf.....	15
2.6.4.4. Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) ve Plazminojen Aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1).....	15
2.6.4.5. Adezyon Molekülleri.....	15
2.6.5. Endotel Disfonksiyonu	15
2.6.5.1. Endotel Disfonksiyonuna Yol Açan Durumlar.....	16
2.6.5.2. Endotel Disfonksiyonunun Tedavisi	17
2.7. MİGREN VE VASKÜLER HASTALIKLAR.....	18
2.7.1. Beyaz Cevher Lezyonları.....	18
2.7.2. Migren ve İnme	18
2.7.3. Migren ve İnme Mekanizmaları	19
2.7.4. Migren ve Homosistein.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	47
TEZ ONAY SAYFASI	48

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Prodromal semptomlar	4
Tablo 2. NO salınımına neden olan uyarıcılar.....	12
Tablo 3. Endotel disfonksiyonunu düzelten tedaviler.....	17
Tablo 4. Migrene bağlı inme sınıflaması.....	18
Tablo 5. Hiperhomosisteinemi nedenleri	20
Tablo 6. Olguların demografik özellikleri.....	26
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında değerlendirilen parametreler	27
Tablo 8. MRG ve çeşitli parametreler arasındaki ilişki	29
Tablo 9. FMD'nin Fazekas Evresi ve ağrı şiddeti ile ilişkisi	30

RESİMLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Endotel tabakasının normal işlev görmesi, endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır..... 16
- Şekil 2.** A-Brakial arterin 2 boyutlu görüntüsü. Ok, arter çapını göstermektedir. İntima ve media ayrımı görülmektedir. B- Brakial arterin Doppler görüntülemesi 24
- Şekil 3.** Brakial arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakial arterin cevabının şematik gösterimi..... 24
- Şekil 4.** Hasta ve kontrol grupları arasındaki NO, ADMA ve Endotelin değerleri 28

KISALTMALAR

5 HIAA	: 5 hidroksi indol asetik asit
5-HTE	: Serotonin
ACE	: Anjiotensin converting enzim-anjiotensin dönüştürücü enzim
ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
ADP	: Adenozin difosfat
BCL	: Beyaz cevher lezyonu
Ca	: Kalsiyum
cAMP	:Siklik AMP
CCA	: Common carotid arter- ana karotid arter
cGMP	:Siklik GMP
CGRP	: Calsitonin gen related peptid- kalsitonin genle ilişkili peptid
EDCF	: Endothelium-derived constructor factor- endotel kökenli daraltıcı faktör
EDRF	: Endothelium-derived hyperpolarizing factor- endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
Enos	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
ET	: Endotelin
FHM	: Familyal hemiplejik migren
FMD	: Fow mediated dilatation
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
HOMA-R	:Homeostasis model assesment= insülin rezistans faktörü
ICAM-1	:İnterselüler adezyon molekülü

ICHD-II	: International Classification of Headache Disorders
IHS	: International Headache Society
IL-1beta	:İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
K	: Potasyum
KYD	: Kortikal yayılan depresyon
MCP-1	:Monosit kemoatraktan protein
MELAS	:Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri sendrom,
Mg	: Magnezyum
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
PAI-1:	:Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PET	: Position emission tomografi
PGI2	: Prostrasiklin
ROS	: Reaktif oksijen subsratları
SKA	: Serebral kan akımı
SOD	: Super oksit dismutaz
TGFá	: Transforming growth factor á
TNC	: Trigeminal nükleus caudalis
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü

TXA2	: Tromboksen A2
VC	: Vazokonstrüksiyon
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VD	: Vazodilatasyon
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
VKİ	: Vücut kitle indexi
vWf	: Von Willebrand faktör

MİGRENDE ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE SEREBRAL GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yeni tanı almış migren hastalarında endotel disfonksiyonunu araştırmak, bulguları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve endotel disfonksiyonu ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de saptanan beyaz cevher lezyonları (BCL) nın korelasyonunu irdelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya uluslararası baş ağrısı tanı kriterlerine (ICHD-II International Classification of Headache Disorders) göre migren tanısı almış 51 hasta ile 27 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubuna MRG tetkiki yapıldı. Hiç tedavi almamış hasta grubunda interiktal dönemde kan lipidleri, troid hormonları, nitrik oksit metabolitleri (NO), endotelin, asimetrik dimetil arginin (ADMA), von Willebrand faktör (vWf), homosistein, insülin direnci (HOMA-R, Homeostasis model assesment) ve brakial arter indexi (FMD= Flow mediated dilatation) araştırıldı.

Bulgular: Migren hastalarının MR venografi tetkiklerinde 14 hastada transvers sinüs hipoplazisi görüldü. MRG’de ise 40 hastada BCL mevcuttu. FMD değeri migrenlilerde anlamlı olarak düşük bulundu.($p=0,021$) Baş ağrısı şiddeti ile FMD arasında negatif korelasyon saptandı. Baş ağrısı şiddeti ile BCL ilişkisi araştırıldığında pozitif korelasyon görüldü.($p=0,001$) Kan lipidleri, glukoz, insülin, troid hormonları, homosistein, vWf, HOMA-R, ADMA, endotelin ve NO düzeyleri değerlendirildi.

Sonuç: Bu çalışmada özellikle BCL’si olan olgularda endotel disfonksiyonu belirteci olan FMD, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu bulgu migren patogenezinin katkı sağlayabilir. Özellikle profilaksi ihtiyacı olan hastalarda endotel tedavi edici ilaçlar bir seçenek olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: FMD, BCL, Migren, MRG, Endotel

CORRELATIONS WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SEREBRAL IMAGING IN MIGRAINE

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to research endothelial dysfunction in recently diagnosed migraine patients, to compare the findings with healthy controls and to explicate the correlation between endothelial dysfunction and white matter lesions (WML) on Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Materials and Methods: For this study, according to international diagnostic criteria for headache (ICHD-II International Classification of Headache Disorders), 51 patients diagnosed with migraine with 27 healthy control group were added. In the groups of patients MRI was performed. In untreated patients interictal blood lipids, thyroid hormones, nitric oxide metabolites (NO), endothelin, asymmetric dimethyl arginine (ADMA), von Willebrand factor (vWF), homocysteine, insulin resistance (HOMA-R, homeostasis model assesment) and index of the brachial artery (FMD = Flow mediated dilatation) were investigated.

Results: Transvers sinus hypoplasia was diagnosed at 14 patients in during MR venography test of migraine patients. WML on MRI was present at 40 patients. FMD was low in migraine.($p=0,021$) Negative correlation was found between headache level and FMD. Positive correlation was seen between headache level and WML. ($p=0,001$) Blood lipids, glucose thyroid hormones, homocysteine, vWF, HOMA-R, ADMA, NO, endothelin and NO were evaluated.

Conclusion: In this study, especially in patients with migraine who have WML, the FMD as a marker for endothelial disfunction was found to be statistically significant. This finding may contribute to the pathogenesis of migraine. Especially the patients who need prophylaxis, endothelial therapeutic drug could be considered as an option.

Key words: FMD, WML, Migraine, Endothel

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Migren, otonomik değişikliklerin eşlik ettiği primer, epizodik bir başağrısıdır (1). Sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı başağrısı ile karakterize olup, yaşı ilerledikçe sıklığı azalır (2). Migren patogeneğine yönelik araştırmalar devam etmekte olup günümüzde nörovasküler teori kabul görmüştür. Son yıllarda endotel disfonksiyonunun migren üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda migrende endotele bağımlı vazodilatasyonda bozulma olduğu görülmüş, tekrarlayan ataklarla birlikte BCL’de artış olduğu bildirilmiştir (3). Bu sürecin migren aurası sırasında tekrarlayıcı iskemik hasarların sonucunda ortaya çıktığına inanılmaktadır fakat bu konu ile ilgili çeşitli görüşler de mevcuttur (4).

FMD brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir (5). Endotel fonksiyonunun çeşitli belirteçleri olmakla birlikte FMD yöntemi de bunlardan biridir. FMD yöntemi ile nörojenik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresin migren patogeneğindeki rolü araştırılmaktadır (6).

Bu çalışmada yeni tanı almış ve öncesinde tedavi almamış migren hastalarında endotel disfonksiyonunun varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmanın hipotezi, migrende ataksızlık dönemlerinde endotel bozukluğunun başladığı ve oluşan disregölasyon sonucunda endotelden salgılanan mediyatörler aracılığla beyaz cevher lezyonları oluşuğu şeklindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Baş ağrısı toplum içinde sık görülen semptomlardan biridir ve insanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanıdır (7). Migren, binlerce yıldan beri bilinen ve nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği primer, epizodik bir baş ağrısıdır (1). Sanat ve bilim dünyasında pek çok ünlü kişinin migren baş ağrısı çektiği bilinmektedir ve son 20 yıldır migren baş ağrısının fizyopatolojisi, farmakolojisi, epidemiyolojisi ve genetiği hakkında büyük gelişmeler ve ilerlemeler kaydedilmiştir.

Migren, primer baş ağrıları içinde en sık olanı değilse de, hayat kalitesini etkilemesi nedeniyle çok önemlidir. Migrende tanı öyküye dayanarak konulur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ise benzer baş ağrısına sebep olan başka nedenleri dışlamak için yapılır (8).

Migren ailesel özelliği olan, periyodik, sıklıkla tek taraflı zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olup, çocukluk çağında, adolesan veya erişkin yaşta başlayabilir ve genellikle yaş ilerledikçe sıklığı azalır (2). Bu ağrılar hemen her zaman stereotipik uyaranlar tarafından provake edilir (9).

Bin dokuz yüz seksen sekiz yılında Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından baş ağrısı tanısında özellikle klinik araştırmalarda kullanılmak üzere standart olacak bir sınıflama sistemi oluşturulmuş ve 2003 yılında bazı değişiklikler yapılarak yeniden

yayınlanmıştır. Daha sonra 2013 yılında bir revizyon daha yapılmıştır (10, 11). Ancak en son şeklini, eleştiriler doğrultusunda yeniden değerlendirilerek 2015 yılında alması planlanmaktadır

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Migrenle karşılaşma olasılığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farklılığı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın/erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır. Aile bireylerinden birinde migren bulunması, söz konusu ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kez daha artırmaktadır. Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler ile sosyokültürel seviyeye göre değişkenlik göstermektedir (12).

2.3. TANI

Migren çok geniş yelpazeli nörolojik ve nörolojik olmayan belirtilerle tekrarlayan bir baş ağrısı sendromudur. Asla basit bir baş ağrısı olarak ele alınmamalıdır.

2.3.1. Migren Tanısı

Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamada kullanılır. Bir migren atağında baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan **prodrom** fazı; baş ağrısının hemen öncesinde yer alan **aura** fazı; **baş ağrısı** fazı; baş ağrısının **iyileşme** fazı olmak üzere, başlıca dört dönem vardır. Başlıca prodromal semptomlar Tablo 1'de sunulmaktadır (13).

Tablo 1. Prodromal semptomlar

Ruhsal Belirtiler	Nörolojik Belirtiler	Genel Sistemik Belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi	Ensede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Aşırı uyku	İştahsızlık
Öfori	Disfazi	Beceriksizlik
Aşırı Konuşma	Esneme	Diyare ve konstipasyon
Yerinde Duramama	Ense Sertliği	Susama
Yorgunluk ve bitkinlik hissi		Sık idrara çıkma
		Sıvı retinasyonu

Aura; bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımı olarak betimlenebilir. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer (11).

Baş ağrısı; tipik olarak tek taraflı, % 85 oranında zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen bir ağrı şeklinde bildirilmektedir. Başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir veya jeneralize hale gelebilir

İyileşme; bu dönemde ağrı giderek azalır ve zamanla kaybolur. Hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hisseder.

2.3.2. Migrenin Tetikleyicileri

Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade ederler, ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vb. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyiciler birlikteliği ağrıyı başlatır. Her migreni olan kişi tetikleyici etkenlere aynı duyarlılıkta olmayabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, menstruasyon, az uyumak, fazla uyumak, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişimleri (nem, basınç, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm ya da keskin kokulu kimyasallar), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük ve bazı gıdalardır (14).

ULUSLARARASI BAŞAĞRISI SINIFLANDIRMASI (11)
[INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE
DISORDERS- ICHD-II] (2004)

A. BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

1.MİGREN

1.1. Aurasız Migren

1.2. Auralı Migren

1.2.1 Özgün Auralı Migren

1.2.2 Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

1.2.3 Baş Ağrısız Özgün Aura

1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

1.2.5 Sporadik Hemiplejik Migren

1.2.6 Baziler Migren

1.3. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.3.1 Tekrarlayıcı Kusma

1.3.2 Abdominal Migren

1.3.3 Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

1.4. Retinal Migren

1.5. Migren Komplikasyonları

1.5.1 Süreğen Migren

1.5.2 Migren Statusu

1.5.3 İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

1.5.4 Migrene Bağlı İnfarktlar

1.5.5 Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

1.6. Olası Migren

1.6.1.Olası Aurasız Migren

1.6.2. Olası Auralı Migren

1.6.3. Olası Süreğen Migren

1.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır. *(aşağıda “ * ” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.)* (11).

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun veya olmasın)

*(*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)*

C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı (** tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim*)
2. Zonklayıcı özellikte
3. Orta ya da ağır şiddetli
4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır: (** bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir*)

1. Bulantı ve /veya kusma 1
2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.2. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren) ve Diğerleri

Auralı migren günümüzde klasik migren için kullanılan bir terimdir.

Auralı migren tanı kriterleri şunlardır (11);

A. B ve C maddelerine uyan en az iki atak

B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçünün olması

1. Fokal beyin fonksiyon bozukluğu ile açıklanabilecek ve tamamen düzelen aura belirtileri
2. En az bir aura belirtisinin en az 4 dakika veya daha uzun sürede yavaşça ortaya çıkması veya birbiri ardına iki veya daha fazla belirtinin çıkması
3. Her belirtinin 60 dakikadan kısa sürmesi; eğer birden fazla aura belirtisi varsa süre bununla orantılı olarak artabilir.
4. Baş ağrısının aura sırasında başlaması veya daha sıklıkla auradan sonra arada 60 dakikadan kısa bir belirtisiz dönem sonrasında başlaması

C. Baş ağrısının başka bozukluğa bağlanamaması gerekir.

Auralı migrenin diğer varyantları arasında baziler migren, konfüzyonel migren, familial hemiplejik migren (FHM) gibi türler vardır.

2.4. MİGREN BAŞAĞRISININ FİZYOPATOLOJİSİ

Migren patogenezi uzun yıllardır araştırılmaktadır. En önemli neden ise, aşırı uyarılabilir bir serebral korteksin varlığıdır. Muhtemelen birçok gen üzerindeki etkiler de nöronal iyon kanallarında (özellikle de kalsiyum iyon kanalları) bozukluklara sebep olmaktadır. İç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan “yayılan kortikal depresyon” (KYD) dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Özellikle son yıllarda elde edilen bilgiler doğrultusunda, migren fizyopatolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış ve

entegre nörovasküler teori kabul görmüştür. Vasküler teori, kraniyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren belirtilerinin ortaya çıktığını öne sürer. Entegre nörovasküler teoriye göre ise migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler gerçekleşmektedir (1).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglionu ulaştırır. Bu ağrı duyusu da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla trigeminal nucleus kaudalis (TNC) iletilir. Aksonların aktivasyonu antidromik olarak nöropeptitlerin (Kalsitonin genle ilişkili peptid=CGRP, substance P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna, yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu durum trigeminal nükleusta c-fos ekspresyonuna neden olarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Günümüzde migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Etkili bir tedavi edici ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilebilmektedir. Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salınmakta ve bu yolla da vazodilatasyon gelişmektedir (2,15).

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemnisküs içinde talamusu ulaşır. Buradan da kortekse, birincil duyu merkezine (3,1,2 Brodman alanı) ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (16).

Son zamanlarda Pozitron Emission Tomografi (PET) ve fonksiyonel MRG (fMRG) çalışmaları ile görsel aura belirtilerinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların Leao'nun KYD dalgaları olduğu gösterilmiştir. Bu durum yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon konsantrasyonunda ve nörotransmitterlerde geçici artış, buna eşlik eden hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte artma ve kan akımında azalmayla karakterize yavaş yayılan (2-6 mm/dakika arası, ortalama 3 mm/dakika) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da

oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel belirtilerle bağlantılı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha ötesi korteksteki oligemi, migren ağrısı sırasında da sürmekte, bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir (1).

Özet olarak; genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaranların tetiklenmesiyle ve normalde duysal girdiyi düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının fonksiyon bozukluğu ile birlikte migren baş ağrısının ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

2.5. PATOGENEZDE DİĞER NEDENLER

2.5.1.NO

Migren baş ağrısında NO'nun yeri değişik çalışmalarda incelenmiştir. Nitrogliserin deney hayvanlarında geç dönemde (4- 6 saat) endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve İnterlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6) gibi diğer inflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır (17).

2.5.2. Magnezyum

Magnezyumun (Mg) özellikle menstrüel migren patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Mg-Kalsiyum (Ca) dengesini sağlamak için glutamat NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. Düşük Mg düzeyleri, Ca kanallarının açılmasına ve intraselüler Ca'nın artmasına, aspartat ve glutamat salınımına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak hücre dışında Potasyum (K⁺) düzeyinin artması KYD'yi tetikleyebilmektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada günlük 600 mg oral Mg verilmesinin auralı migrende daha fazla olmak üzere migrenlilerde belirgin etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Mg düzeyindeki düşüklük trombosit agregasyonunun artmasına ve vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Menstrüel migrenlilerde Mg düşüklüğü ve Ca²⁺/Mg²⁺ oranının yüksek olması Mg'nin patogenezindeki rolünü desteklemektedir (18).

2.5.3. Mitokondriyal Hastalıklar

Mitokondriyal ensefalopati (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri sendrom, MELAS) olan kişilerde migren benzeri ataklar sık görülmektedir. Bu

atakların mitokondriyal metabolizma defektine bağlı olarak gelişen hücresel enerji metabolizma bozukluklarının bir sonucu olabileceği öne sürölmektedir (19).

2.5.4. İmmünopatogeneze

Trigeminal ganglion stimöle edildiğinde trombosit agregasyonu ile mast hücrelerinde degranölasyon olduğu ve histamin salgılandığı deneysel çalışmalara gösterilmiştir. Histamin salgılanması ile lokal kan akımı ve vasküler permabilitede artış olmakta, antikorlarla birlikte diğer proteinlerin de hızla birikmesine yol açılmaktadır (20).

2.5.5. Kanal Patolojileri

Kalsiyum kanal defekti, glutamat, potasyum ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınım ve geri alımında bozuklukla beraber beyin enerji metabolizmasında değişikliğe neden olmakta, böylece santral nöronal aşırı uyarılabilirlik gelişmektedir (21). Otozomal dominant geçiş gösteren FHM olgularında yapılan çalışmalar da migren patogenezinde kanal patolojilerinin rolü olabileceğini düşöndürmektedir (22).

2.5.6. Hormonlar ve Migren

Menarş, menopoz, gebelik ve kontraseptif kullanımı gibi olaylar ve girişimler hormonların döngüsünü ve seviyesini değiştirerek migren sıklığını ve şiddetini değiştirebilmektedir. Östrojenler ve progestinler santral serotonerjik ve opioid reseptörler üzerinde güçlü etkiler göstererek nöronal aktiviteyi ve reseptör yoğunluğunu değiştirebilmektedir. Menstrüel migrenin primer tetikleyicisi yüksek ya da düşük östrojen seviyesi değil, östrojenin geri çekilmesidir. Bunun yanında östrojen seviyesindeki artış ve menopoz gibi kalıcı düşöklük yaratan durumlar da başağrılarını etkilemektedir (23).

2.5.7. Trombositler ve Serotonin

Migrenlilerden elde edilen trombositlerin serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HTE), adenosin difosfat (ADP), katekolaminler ve tiramin gibi çeşitli vazoaktif aminlerle karşılaştıklarında daha kolay agrege oldukları bilinmektedir. Normalde kanda bulunan serotoninin çoğunun trombositlerde bulunduğu ve migren atağının başlangıcında plazma serotonin konsantrasyonunda önemli bir artışın ardından idrarda, serotoninin bir

yıkım ürünü olan 5-hidroksi-indol-asetik-asit'in (5-HIAA) artış gösterdiği bilinmektedir. Serotonin büyük arterleri daraltırken, arterioller ve kapillerleri genişletir. Serotonin içeren nöronlar, uzantıları diğer nöronal merkezlere ve serebral mikrodamarlara yaygın dağılımı olan beyin sapı raphe nükleusunda özellikle yoğunlaşmıştır. Bir migren atağı sırasında ve sonrasında PET ile beyin sapı aktivasyonunun görüntülenmesi beyin sapının rolünü göstermektedir (24).

2.5.8. Glutamat

Epileptik hastalarda olduğu gibi, glutamat düzeyindeki artış ve Mg düzeyindeki azalma anormal nöronal eksitabiliteye neden olur. Glutamat santral sinir sisteminin majör eksitator nörotransmitteridir ve belirgin bir şekilde beyin enerji metabolizmasına katılır. Klinik ve prelinik çeşitli deneyler ve gözlemler, migrende glutamerjik sistemi işaret etmektedir (25).

2.6.ENDOTEL, FONKSİYONLARI VE DİSFONKSİYONU

Anatomik olarak keşfedildiği 19. yüzyılda Furchgott ve arkadaşlarının 1980'li yıllarda endotele bağımlı vazoreaktiviteyi tanımladığı zamana kadar endotel, su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünülmekteydi (26). Endotel, yetişkin bir insanda 5500 m² alandan daha fazla yer kaplamaktadır ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır. Dolaşan kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi olan endotel tabakasının görevleri arasında vasküler tonusun, hücre adezyonunun, inflamasyon, damar geçirgenliği ve koagülasyonun kontrolü sayılabilir (27). Pek çok mediyatörün kaynağı olan endotelin salgıladığı mediyatörler ve fonksiyonları aşağıda sıralanmıştır.

- Antiplatelet: Prostatiklin, NO, ecto ADPase
- Antikoagulan: Heparin benzeri proteoglikan, trombomodulin
- Profibrinolitik: tPA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz
- Antifibrinolitik: PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü)
- Vasküler tonusun düzenlenmesi: Prostatiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör), ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim), endotelin

- Düz kas hücre büyümesinin kontrolü: Heparin benzeri moleküller, NO, TGF α (transforme growth factor α), platelet kökenli büyüme faktörü
- Selektif geçirgen bariyer özelliği: Endositik reseptörler, glikokaliks tabakası
- İnflamasyon ve hücre adezyonu: Selektinler, ICAM-1 (inter selüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), IL-8 (interlökin-8).

2.6.1. Damar Tonusunun Regülasyonu

Endotel, lokal olarak etki eden ve böylece vasküler tonusun ayarlanmasını sağlayan NO, prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin ve EDHF gibi birçok mediyatör üretebilir ve bu mediyatörlere tepki verebilir (28). Normalde bazıları vazodilatatör (VD), bazıları vazokonstriktör (VC) etkiye sahip bu mediyatörler; doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak damarsal tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar.

2.6.1.1. NO

Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki (29) tarafından asetilkoline cevap olarak sağlam endotel varlığında tavşan aortik halkasının genişlediğinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır. Bu faktörün NO olduğu daha sonra Palmer ve arkadaşları tarafından 1987 yılında gösterilmiştir. NO salınımına neden olan uyarıcılar Tablo 2’de gösterilmiştir.

L-Arginin $\longrightarrow$ eNOs enzimi $\longrightarrow$ NO

Tablo 2. NO salınımına neden olan uyarıcılar

Asetilkolin	Katekolaminler
Kan akımı (shear stress)	Bradikininler
Serotonin	ADP, ATP
Histamin	Platelet aktive edici faktörler
Trombin	Substance P
Kalsiyum gen ilişkili peptid	

NO sentezinden sorumlu olan enzim, hücre içinde kaveoline bağlı olarak inaktif formda bulunur. Hücre içi Ca^{2+} düzeyinde bir artış kalmodulin oluşumuna, bu da enzimin kaveolinden ayrılarak aktif hale gelmesine neden olur. Hücre içi Ca^{2+} artışı olmadan da “shear stress” kontrolünde NO üretilebilir.

NO biyoaktivitesinin en ilginç düzenleyicilerinden birisi de superoksit anyonudur (30). Normal metabolizmanın bir ürünü olarak bazı reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan bu molekül diğer serbest radikallerle reaksiyona girebilir veya superoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülebilir. Superoksit ve NO unstabil moleküllerdir ve reaksiyona girerek peroksinitrit bileşiğini oluştururlar. Bu da diğer serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar ve sonuçta endotel hasarı ortaya çıkar (31).

2.6.1.2. Prostaglandinler

Endotel hücreleri çeşitli prostaglandin molekülü üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. Prostatiklin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir. PGI₂, VD'ye neden olurken TXA₂, VC yapar. Normal fizyolojik koşullarda PGI₂'nin etkisi hakimdir (32).

2.6.1.3. Anjiyotensinler ve Kininler

Sistemik vasküler etkilerinin yanında renin-anjiyotensin sistemi, lokal vasküler kontrolün sağlanmasında da önemli role sahiptir. Anjiyotensinin; VC, protrombotik, oksidan ve aterojenik etkileri bilinmektedir (32).

2.6.1.4. Endotelinler

Endotelinler (ET), parakrin aktiviteleri ve potent VC özellikleri olan bir grup moleküldür. Düşük plazma konsantrasyonlarına ve kısa yarılanma ömrüne (4-7 dakika) sahiptir. ET-1, ayrıca santral sinir sisteminde nöronlar ve astrositlerden, endometriyal hücrelerden, hepatositlerden, böbrek mezengiyal hücrelerinden, Sertoli hücrelerinden ve meme epitel hücrelerinden üretilir (33).

2.6.1.5. Endotel Kökenli Hiperpolarize Edici Faktör

Bu faktör/faktörlerin karakteristik özelliği düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açmalarıdır. Büyük arterlerde endotel bağımlı relaksasyona, NO ve EDHF katılabilir ama normal şartlarda NO'nun rolü daha baskındır (34).

2.6.2. Dolaşan Hücre Fonksiyonunun Regülasyonu

Endotel kanda dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Aynı zamanda lokal aktif moleküller sentez ederek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder.

2.6.3. Koagülasyon ve Fibrinolizisin Düzenlenmesi

Endotel hücreleri vWf, fibronektin ve trombospondin gibi molekülleri sentezlerler. Vwf, trombositleri subendotelyal matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür. Fibronektin, fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağları oluşturur ve trombospondin de lokal fibrinolizisi azaltarak platelet agregasyonunu kolaylaştırır. Sağlıklı endotel esas olarak antikoagülan bir bariyer olarak iş görür (26).

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen fonksiyonel testler

Bu testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan endotelyal vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotelyal NO salınımını ölçerler.

a. İnvazif koroner testler

b. İnvazif ön kol pletismografi metodu

c. PET ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi

d. Ultrasonografik metod : İlk olarak 1992'de Celermajer ve ark. (5) tarafından femoral ve brakial arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir.

2.6.4. Endotel Fonksiyonunun Dolaşımdaki Belirteçleri

2.6.4.1. ADMA

NOS'un endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Hiperkolesterolemisi olanlarda, karotis arterlerinde ateroskleoruzu olan ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Risk faktörleri ve aterosklerozdaki ADMA yüksekliğinin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA parçalayıcı enzim aktivitesindeki azalma sorumlu tutulmaktadır (35).

2.6.4.2. Endotelin-1

Ateroskleroz, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği gibi endotel disfonksiyonunun eşlik ettiği durumlarda plazma ET-1 düzeyleri yükselmektedir (36).

2.6.4.3. vWf

vWf başlıca endotel hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapıda bir moleküldür ve koagülasyon sisteminde önemli rol oynamaktadır. Son yapılan çalışmalarla yükselmiş plazma vWf seviyelerinin kardiyo-serebrovasküler hastalığı olanlarda, tekrarlayan olay riskini predikte edebileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (37).

2.6.4.4. Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) ve Plazminojen Aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)

Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda yüksek tPA antijen düzeylerinin miyokard enfarktüsü ve inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (38).

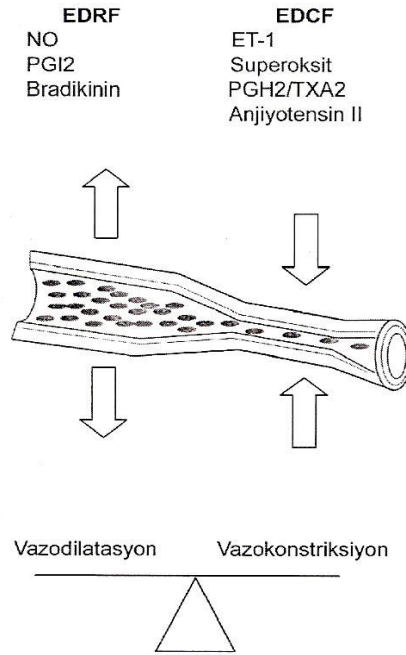
2.6.4.5. Adezyon Molekülleri

Dolaşan lökositler ve vasküler endotel arasındaki ilişkileri düzenleyen adezyon molekülleri de endotel disfonksiyonu tanısı için kullanılabilmektedir. Çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin üzerinde yapılmıştır (38).

2.6.5. Endotel Disfonksiyonu

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır (**Şekil 1**). Endotel disfonksiyonu terimi; genellikle endotel bağımlı VD'deki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen; lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (39). Genel olarak endotel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar

ateroskleroza konu edinse de, endotel disfonksiyonunu sadece aterosklerozun bir erken belirtici olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel kardiyovasküler ve merkezi sinir sisteminin kontrolünde merkezi bir roledir. Bu yüzden aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, vaskülitler, migren gibi birçok hastalığın patogenezinde de rol oynar.



Şekil 1. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır.

2.6.5.1. Endotel Disfonksiyonuna Yol Açan Durumlar

- a. Hiperlipidemi
- b. Hipertansiyon
- c. Diyabetes mellitus
- d. Menapoz
- e. Sigara
- f. İleri Yaş

g. İnsülin Direnci: İnsülinin metabolik etkilerinin yanında sempatik sistem ve NO yolu ile kardiyovasküler etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda insülinin, L-arjininin hücre içine transportunu sağladığı ve NOS'u aktive ettiği gösterilmiştir. İnsülin

direncinde ise NO sentezinde oluşan bozukluk sonucu endotel disfonksiyonu oluşmaktadır (40).

h. Migren ve Endotel Disfonksiyonu

Migren 1991'den beri endotelyopati olarak nitelendirilmektedir. Damar endoteli damarsal fonksiyonları düzenler. Spesifik uyarılara cevap olarak endotel hücrelerinden lokal vazoaaktif mediatörler de VD yapan NO, VC yapan ET-1, fibrinolitik sistemde görevli olan tPA gibi antijenler sekrete edilir. Birçok çalışmada migrende endotel fonksiyonlarının anormal olduğu ve plazma ET-1, vWf'nin yükseldiği gösterilmiştir. ET-1, KYD dalgalarını üretmekte ve migren aura ile migren ataklarından sorumlu tutulmaktadır (41, 42).

Migren esas olarak birçok damarsal hastalıkla ilişkilidir. İskemik inme, koroner arter hastalığı ve servikal arter diseksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Livedo retikularisin migrenli hastalarda yüksek oluşu Serebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy'in (CADASIL) komponenti olarak ilişkilendirilmiştir. Damarsal yapının ve fonksiyonlarının değişkenliğinin migren patofizyolojisinde rol oynadığını birçok çalışma da desteklemiştir (43).

2.6.5.2. Endotel Disfonksiyonunun Tedavisi

Endotelial disfonksiyonu düzeltici yöntemler Tablo 3'te gösterilmiştir (44).

Tablo 3.Endotel disfonksiyonunu düzelten tedaviler

Akut Kronik	
Plazmaferez ile LDL azaltılması	Statinler ile LDL azaltılması
ACE inhibisyonu	ACE inhibisyonu
Antioksidanlar (Vit C, E)	Antioksidanlar (probukol, statinler)
Östrojen	Östrojen
L ve D-arjinin	L-arjinin
Tetrahidrobiopterin	Östrojen + progesteron
Metiltetrahidrofolat	Egzersiz
Glutasyon, Deferoksamin	
Kalsiyum kanal blokerleri	

2.7. MİGREN VE VASKÜLER HASTALIKLAR

2.7.1. Beyaz Cevher Lezyonları

Migrende, özellikle de auralı migrende BCL bildirilmiştir. Muhtemelen bu sürecin migren aurası sırasında tekrarlayıcı iskemik hasarların sonucunda ortaya çıktığına inanılmaktadır fakat bu konu ile ilgili farklı görüşlerde mevcuttur (45).

2.7.2. Migren ve İnme

Hem migren hem de inme, fokal nörolojik defisitlerle, ve serebral kan akımındaki (SKA) bozuklukla ilişkilidir. Migren ve inme arasındaki ilişkiler net değildir. İnme ile ilişkili başağrıları iktal, preiktal veya postiktal fenomenler olarak kaşımıza çıkabilmektedir (46).

Migren ve inme arasındaki ilişkinin, auralı migren ve posteriyor sirkülasyon inmeleri arasında daha belirgin olduğu saptanmıştır. Migren aurası uzadığında inme gelişebilir ve bu durum gerçek '**migrenöz infarkt**' olarak adlandırılır. Bu amaçla yapılan birçok hastane serisinde olgular tek tek gözden geçirilerek migrene bağlanabilecek inme oranının hesaplanmasına çalışılmıştır. 50 yaşın altındaki hastalarda inmelerin % 1-17'si migrene bağlanmaktadır (4).

Bougusslavsky ve ark (47) inmeli olgular arasında yaptıkları değerlendirmede migrenöz infarkt gelişiminde alışılmış arter hastalığının dışındaki mekanizmaların varlığının söz konusu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Migrene bağlı inme sınıflaması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Migrene bağılı inme sınıflaması (45)

Kategori	Özellik
I	İnme ve migrenin birlikte bulunması
II	Migrene benzer klinik özellikler gösteren inme A. Semptomatik migren B. Migren taklidi (migraine mimic)
III	Migrenle tetiklenmiş inme A. Risk faktörleri yok B. Risk faktörleri var
IV	Belirsiz

2.7.3.Migren ve İnme Mekanizmaları

Migren birçok mekanizma ile inmeye yol açabilmektedir. Auralı migren, serebrovasküler reaktivitenin bozulması ve bölgesel kan akımının azalması ile karakterizedir (46). Bu hemodinamik değişikliklerle oluşan KYD'nin serebral kan akımında (SKA) azalma ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Küçük damarların vazokonstriksiyonuna bağılı olarak gelişen SKA'da görülen azalma, genişlemiş intraserebral konduktans damarlarında akımın yavaşlamasına yol açabilmektedir. Migren iskemik inme için alışılmış majör risk faktörleri arasında değildir, ancak mitral kapak prolapsusu, patent foramen ovale, hereditör trombofili (özellikle faktör V Leiden mutasyonu) veya trombosit agregasyonunda artış gibi risk faktörleri ile ilişkili görülmektedir (48).

Migren hastalarında yapılan anjiyografi çalışmalarında; hem vertebral, hem baziler arterlerde ciddi darlıklar ile baziler veya posterior serebral arterlerde oklüzyonlar ortaya konmuştur (49, 50). Bu, spazm olarak yorumlanmakta ve karotis disseksiyonunda görülen tipik 'iplik belirtisi'ne benzerlik göstermektedir. Ayrıca migren disseksiyon açısından da bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (51). VC'ye bağılı olarak anterograd akımı engelleyecek kadar şiddetli bir psödo-oklüzyona yol açıyor olması, uzamış VC, ona eşlik eden hemostaz ve insitu tromboz diğer nedenler olarak belirtilmektedir (52). Moskowitz (53), nörojenik inflamasyon modelinde, trombosit agregasyonunun kan damarlarının lümeninde ortaya çıktığını göstermiştir.

2.7.4. Migren ve Homosistein

Homosistein (Hcy), esansiyel bir aminoasit olan metyonin metabolizması esnasında oluşan, sülfür içeren bir aminoasittir. Plazma Hcy seviyesinin yüksekliği, folat metabolizmasındaki bazı enzim defektlerinde olur ki bu durum da migren ile ilişkili olabilir (54, 55). Hcy ve migren üzerinde yapılan çalışmalar; hem patofizyolojiyi daha iyi anlamayı sağlar, hem de terapötik açıdan farklı tedavi yaklaşımları sunar. Birincisi artmış Hcy seviyesi genetik olarak trombotik risk ile koreledir. Endotel hasarına neden olabilir ve kardiovasküler hastalık riskini artırır. İkincisi ise özellikle auralı migrende klinik ve subklinik lezyonların sayısını artırır. Aslında tedavisinde kolaydır, diet ve vitamin takviyesi ile endotel hasarı ve serebrovasküler zedelenme kontrol altına alınır (55). Hiperhomosisteinemi nedenleri Tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hiperhomosisteinemi nedenleri (55)

Genetik faktörler: 5-10 Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği Sistatyonin Beta sentetaz eksikliği Vitamin B12 ko enzim sentezi ve transport defekti Metyonin sentetaz eksikliği	Fizyolojik faktörler: İleri yaş Erkek cinsiyet Menapoz Azalmış glomerüler filtrasyon hızı Artmış kas kitlesi
Yaşam tarzı: Yetersiz vitamin alımı (folat, vitamin B12, vitamin B6) Sigara içmek Kahve alımı Alkol tüketimi Fiziksel inaktivite	Hastalıklar: Vitamin eksikliği (folat, vitaminB12, vitamin B6) Kronik böbrek yetmezliği Hipotroidizm DM Psöriyazis Malignansiler (ALL, meme, over, pankreas karsinomu)
İlaçlar: Kolesterol düşürücüler (kolestiramin, nikotinik asit, fibratik asit) Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamezepin) Seks hormonları (androjen)	Diğerleri: Siklosporin, diüretik, L- Dopa, teofilin, trimetoprim, metotraksat.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2012-2013 Haziran tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F) Nöroloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 51(8E, 43K) hasta ve 27 (5E, 22K) sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Migren türü baş ağrısı saptanan olgular kişisel onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma için E.Ü.T.F. Etik Kurul onayı alınmıştır (Etik Kurul onay no:2012/58) ve Helsinki deklarasyonuna uyulmuştur. EÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirilmiş ve desteklenmiştir (Proje No: TSU-12-3785). Olgulara çalışma hakkında ayrıntılı şekilde bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır.

Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- ICHD-II'ye göre migren tanısı almış olması,
- 18-45 yaş aralığında olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi,
- Daha öncesinde hiç profilaksi almamış olması ve son 1 aydır günlük NSAİD almamış olması
- Akut atak döneminde olmaması,

Olguların Dışlanma Kriterleri:

- SVH, İntrakranial kitle, kafa travması gibi patoloji olması,

- Diabetes mellitus, tiroid hormon bozukluğu, Cushing hastalığı gibi endokrinolojik bir hastalığın olması,
- Hormonal antagonist veya oral kontraseptif kullanıyor olması,
- Hipertansiyon, kalp hastalığı, astım, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlık gibi kronik rahatsızlığın olması,
- Herhangi bir enfeksiyöz, inflamatuvar ve immunolojik veya otoimmün hastalığının olmaması,
- Sigara ve alkol kullanıyor olması,
- Menstruasyon ve laktasyon döneminde olması

Çalışmaya alınan olgularda tiroid fonksiyon testleri, kan lipidleri, vWf ile homosistein düzeyleri, açlık endotelin, NO, ADMA ile insülin rezistansı değerlendirildi. Serebral görüntüleme açısından serebral MRG ve MR venografi tetkiki yapıldı.

Çalışmamız ataksız dönemde (en azından son 10 gün içinde) gerçekleştirildi. Çünkü atak döneminde zaten hemodinamik instabilite oluşmakta ve kan parametreleri bozulmaktadır.

ADMA, ET, NO Düzeyi Ölçümü

Numune Toplanması: Başağrısı olmayan ataklar arası dönemde 12 saat açlığı takiben alınan kan örneklerinden 5 dk 3000 devirde santrifüj edilerek serum ve plazma kısımları ayırt edildi. Serum kısmı ADMA ve NO için ayırt edilip -20 ve -80 derecede 3 ay muhafaza edildi. Plazma örneği de endotelin için -20 derecede saklandı. ADMA ve endotelin için örnekler ELISA yöntemi, NO için ise griess yöntemi ile yapılmıştır.

Diğer biyokimyasal değerlendirme için uygun tetkikler EÜTF merkez laboratuvarında gerçekleştirilmiştir (56).

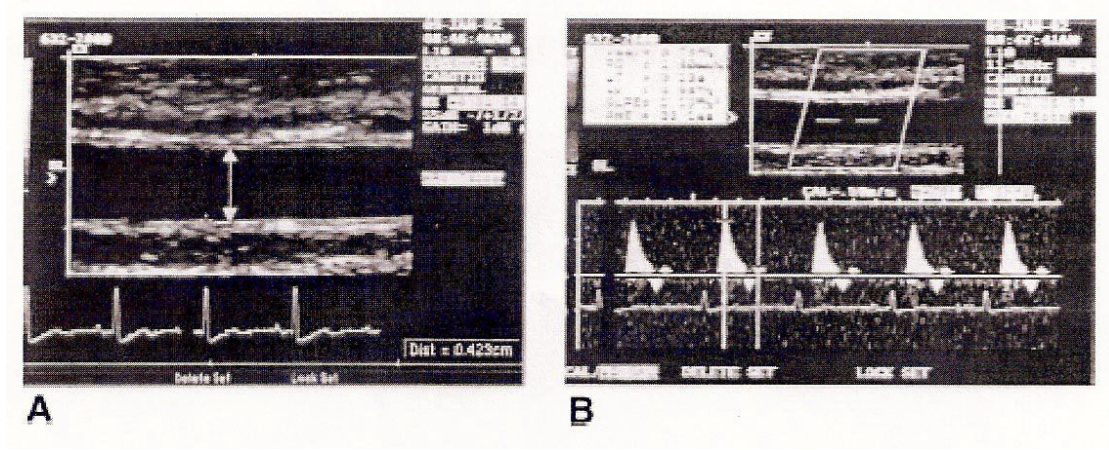
Çalışmaya alınması planlanan hastalarda ilk değerlendirme esnasında herhangi bir intrakranial lezyon ya da olası sinüs ven trombozunu ekarte etmek amacıyla serebral MRG ve MR venografi çekimi yapılmıştır. Patoloji saptananlar çalışmaya dahil

edilmemiştir. MRG çekimi 1,5 Tesla, Achieva; Philips medical system, The Netherlands® cihazı ile uygulanmıştır. Hastalardan sırt üstü yatar konumda FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) sagittal, FLAIR aksiyal, T2 koronal, T2 aksiyal görüntüler alınmıştır.

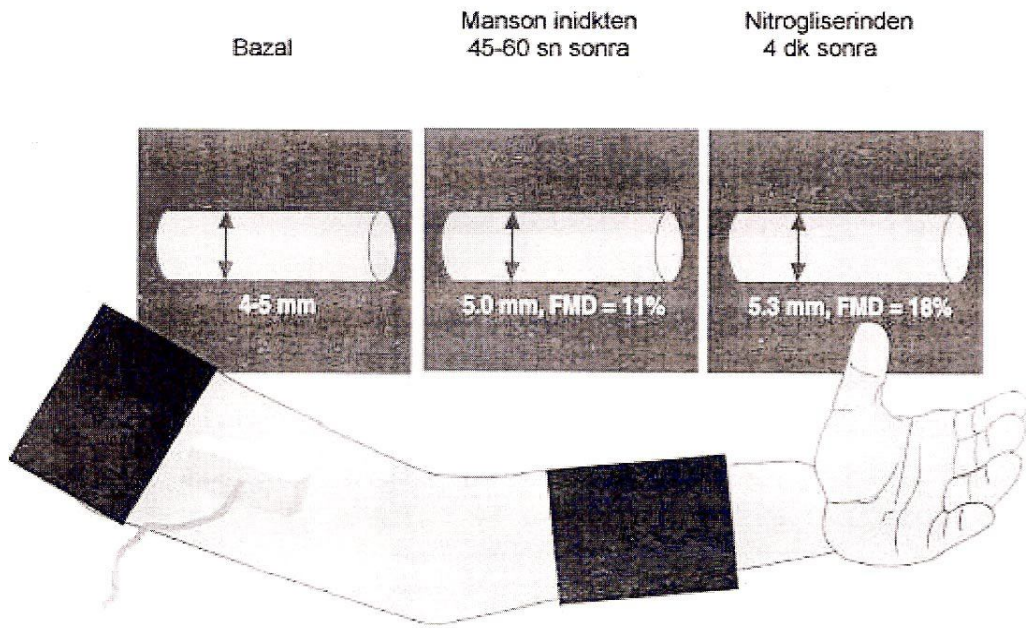
Ultrasonografik Metod= FMD

İlk olarak 1992’de Celermajer ve ark. (5) tarafından femoral ve brakial arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir. Brakial arter yöntemi, antekübital çukurun 5-10 cm üzerinden brakial arteri uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason kullanılarak uygulanır.(Şekil 2) Brakial arter çapı başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu şişirilerek 5 dk beklenir. Manşon transducerin yukarısına yerleştirilirse daha fazla hiperemi ve dilatasyona yol açar, aşağıya yerleştirilirse arter daha iyi görüntülenebilir (57). Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılır ve akıma bağlı dilatasyon (FMD) = arter çap değişikliği / bazal arter çapı (%) formülü ile hesaplanır (5). Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı (intima media tickness) ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür. Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6’dır (57). Akıma bağımlı vazodilatasyon damar çapı ile ters orantılıdır.(Şekil 3)

Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar, çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ultrasonografiyi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır.



Şekil 2. A-Brakial arterin 2 boyutlu görüntüsü. Ok arter çapını göstermektedir. İntima ve media ayrımı görülmektedir. B- Brakial arterin Doppler görüntülemesi (Am Heart J 2003;145'ten alınarak modifiye edilmiştir.)



Şekil 3. Brakial arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakial arterin cevabının şematik gösterimi.(Am Heart J 2003;145'ten alınarak modifiye edilmiştir.)

Hastalara beyin MRG ve MR venografi tetkikleri yapılmış, BCL'si olan hastalarda Fazekas Skalası ile lezyon yükü değerlendirilmiştir.

Fazekas Skalası (58):

Periventriküler beyaz cevher

0: Lezyon yok

1: “Caps” veya “pencil lining”

2: Yuvarlak“halo”

3: Düzensiz periventriküler hiperintensitenin derin beyaz cevhere yayılımı

Derin beyaz cevher

0: Lezyon yok

1: Noktasal lezyon

2: Lezyonlarda birleşme eğilimi

3: Geniş birleşmiş hiperintens lezyonlar

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 21 istatistik paket programında değerlendirildi. Normal dağılım testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin özet istatistikleri ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), normal dağılmayan değişkenlerin özet istatistikleri medyan, 25.persentil, 75. persentil ($(M(Q_1-Q_3))$) değerler olarak verildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise; ki kare testinin exact yöntemi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ICHD-II tanı kriterlerine göre migren tanısı alan 51 hasta (8E %15,7, 43K %84,3) ve 27 sağlıklı kontrol (5E %18,5, 22K %81,5) dahil edildi. Demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Olguların demografik özellikleri

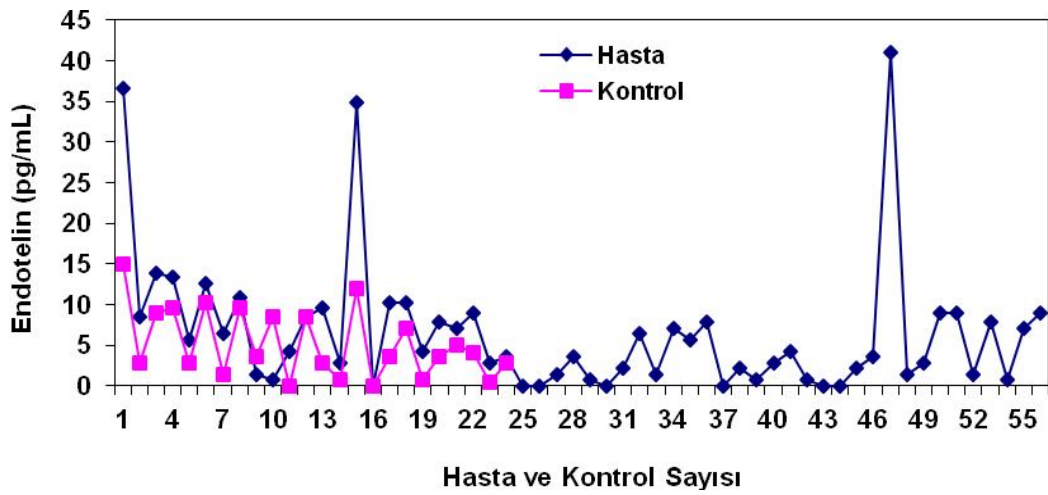
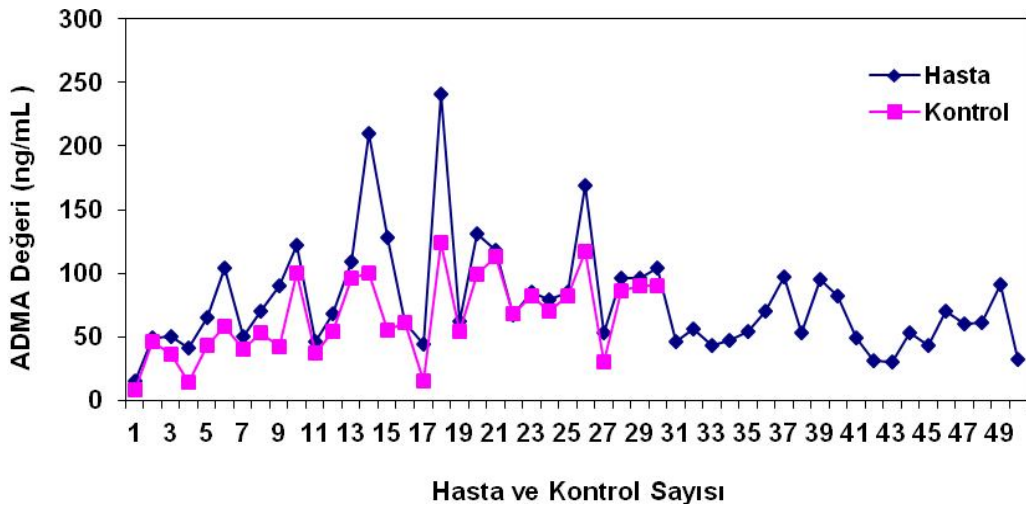
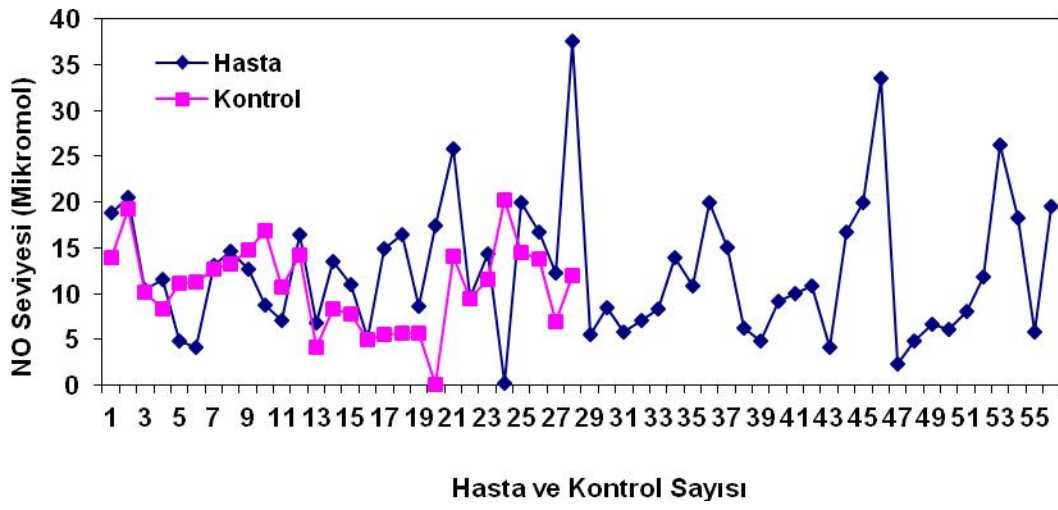
	Hasta (n=51)	Kontrol (n=27)
Kadın	43 (%84,3)	22 (%81,5)
Erkek	8 (%15,7)	5 (%18,5)
Toplam	51	27
Yaş (ort ± s)	32,3 ± 6,02	35,04 ± 8.52
VKİ	24,5 kg/m ²	23,9 kg/m ²

Hasta ve kontrol gruplarının glukoz, kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, TSH, sT4 Homosistein, vWf antijen- aktivite, bazal insülin, HOMA-R indexi, ADMA, Endotelin, nitrat FMD değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7.Hasta ve kontrol gruplarında değ erlendirilen parametreler

	Hasta	Kontrol	
	n (%)	n (%)	
	<i>M</i>	<i>M</i>	p
Glukoz	80	76	AD
Kolesterol	170	168	AD
Trigliserit	130	120	AD
LDL	105	101	AD
HDL	42	44	0,041
TSH	1,55	1,74	AD
ST4	1,24	1,22	AD
Homosistein	14,6	12,6	AD
Vwf antijen	93,8	90,2	AD
Vwf aktivite	91,2	90,5	AD
Ristosetin kof	0,97	0,96	AD
Bazal insülin	6,93	5,63	AD
HOMA-R	22,72	18,37	AD
ADMA	65	61	AD
Endotelin	3,55	4.05	AD
Nitrat	6,47	6,45	AD
FMD	12,12	20	0,021

AD: Anlamlı değil



Şekil 4. Hasta ve kontrol grupları arasındaki NO, ADMA ve Endotelin değerleri

Çalışmaya alınan hastalardan 11'inin beyin MRG ve MR venografisi normal olup 40 hastada MRG' de hiperintens lezyon saptanmıştır. Bu hastalardan 14'ünde (%27,5) MR venografide sağ/sol transvers sinüs hipoplazisi, 3 hastada (5,8) hem hiperintens lezyon, hem de hipoplazi mevcuttu. Otuzyed hastanın (%72,5) MR venografisi normaldi. MRG Lezyonu olan hastalar Fazekas Skalasına göre evrelendirilerek çeşitli parametrelerle MRG ilişkisi Tablo 8'de sunulmuştur.

Ağrı şiddetinin derecelendirilmesi 1=çok hafif rahatsızlık ve 10=hastanın hayal edebileceği en şiddetli ağrı olacak şekilde 1'den 10'a kadar değişen bir skala kullanılarak yapılmıştır (VAS).

Tablo 8. MRG ve çeşitli parametreler arasındaki ilişki

	MRG Normal	MRG BCL	p
Yaş	33	41	AD
VKI	24	25,9	AD
Glukoz	79	80	AD
Kolesterol	170	181,5	AD
Trigliserit	115	130	AD
LDL	105	105,5	AD
HDL	40	43,5	AD
TSH	1,54	1,55	AD
ST4	1,24	1,23	AD
Homosistein	13,5	15,5	AD
Vwf antijen	83,6	95,5	AD
Vwf aktivite	86,1	96,1	AD
Ristosetin kof	0,97	0,98	AD
Bazal insülin	6,67	6,83	AD
HOMA-R	20,7	23,5	0,03
ADMA	65	66,0	AD
Endotelin	2,84	6,03	AD
NO	5,59	6,64	AD

FMD ile ağrı şiddeti ve MRG’de BCL arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve aşağıda Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. FMD’nin MRG’de fazekas evresi ve ağrı şiddeti ile ilişkisi

	n	rho	p
FMD- Fazekas	51	0,392	0,004
FMD- Ağrı	51	0,710	0,001
Fazekas-Ağrı şiddeti	51	0,462	0,56

MRG lezyon yükü ile kan parametreleri değerlendirildiğinde yaş, kolesterol, LDL, vücut kitle indexi ve trigliserit ile pozitif korelasyon saptanmış olup beklenenin aksine homosistein yüksekliği ile MR lezyonları arasında ilişki görülmemiştir, ancak insülin direnci ve lezyon yükü arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. ($p<0,03$)

5. TARTIŞMA

Migren kronik, yaygın ve ataklarla seyreden nörovasküler bir hastalıktır. Migren patogenezi de henüz net olarak aydınlatılamamış olup etyolojide farklı vasküler, nörolojik ve nöroinflamatuvar mekanizmalar rol oynamaktadır (59, 60). NO; migren atakları sırasında trigeminovasküler inflamasyondan sorumlu tutulmaktadır (60). Migren atağı sırasında endotelial NO ve superoksit anyonlar serebral kan akımında artmaktadır (61).

Bu çalışmada nörojenik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresin migren patogenezindeki rolü araştırılmış ve ataklar sonucu oluşabilen beyaz cevher hiperintensiteleri ile ilişkisi tartışılmıştır.

FMD, NO, ADMA, Endotelin

Çalışmamızda migren atakları arasında endotel disfonksiyonu belirteçleri ile serebral görüntüleme korele edilmiş, FMD yöntemi ile yapılan brakial arter USG’de kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,021$)

FMD işlemi esnasında aracılık eden en önemli mediatör endotelial NO olup hiperemik stimulus endotelden NO üretimini artırır. NO düz kas hücrelerinde VD yapar ve migren hastalarında akut atak ağrısına neden olur. NO KYD dalgaları sırasında yükselir ve hemodinamik değişiklikler açısından da önemli rol oynar (6).

Hasta ve kontrol grubu arasında NO değerleri açısından anlamlı fark bulmamamızın ($p=0,958$) nedeni NO'nun interiktal dönemde değerlendirilmesi olabilir. Elde ettiğimiz sonuçla uyumlu olarak Silva FA. ve ark. (59) auralı ve aurasız migrenli hastalarda asemptomatik dönemlerde hasta ve kontrol grubunda nitrat ve nitrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulmamışlardır.

Rossato A. ve ark (62)'nin common karotid arter (CCA) intima kalınlığı ölçülmeden yaptıkları önceki çalışmada FMD, migrenli grupta anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Perko D. ve ark (63)'nin yaptığı çalışmada CCA kalınlığı ölçümü ile değerlendirilen ve eleme yapılan hastalarda FMD yöntemi ile değerlendirme yapılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma başarısı olarak da CCA intima kalınlığının ölçülmesinin önemi vurgulanmıştır.

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunun işlem ncesi CCA'ları değerlendirilmiş ve plak ya da kalınlaşma saptanan hastalar erken evre ateroskleroz göstergesi olduğu için çalışmaya alınmamıştır, böylece hasta ve kontrol grubunda benzerlik sağlanmıştır. FMD ile endotel disfonksiyonu değerlendirilmesinde ise migrenli hastalarda endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir. ($p=0.021$) FMD yöntemi ile yapılan önceki çalışmaların bazılarında, auralı migren tanısı alan hastalarda anlamlılık görece olarak daha yüksek bulunmuştur. Endotel disfonksiyonunu göstermek için yapılan çalışmalarda FMD cevabı bazen normal, bazen de azalmış olarak bulunmuştur. Bununla birlikte iki çalışmada auralı migren grubunda istatistiksel olarak anlamlılık gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklı oluşu USG probunun frekansının 7,5-10mHz olmasına bağlanmıştır. 14 mHz yapılan çalışmada auralı migren grubunda belirgin anlamlılık sağlanmıştır. Buradaki en önemli husus probun yüksek frekansı ile daha iyi rezolusyon sağlanarak minimal küçüklükteki kapillerlerin arter duvarı yüzeyinden itibaren taranmış olmasıdır (6).

Auralı migren hastalarında FMD'deki belirgin anlamlılık ise stres sonrası NO artması ya da nitrate karşı spersensitivite oluşmasından dolayıcıdır. Auralı migren hastalarında arteriyel sistemde kimyasal ve fiziksel stimulusa karşılık supersensitivite olduğu tahmin edilmektedir (6).

Yetkin E. ve ark. (3)'nın endotel bağımlı ve endotelden bağımsız VD'yi göstermek için yaptıkları çalışmada FMD ve nitrat stimülasyonlu FMD'yi değerlendirmişlerdir. FMD migrenli hastalarda düşük bulunmakla birlikte nitrat bağımlı VD'de artış görülmüş ve damarsal tonus kontrolünde sistemik anormallik olduğu düşünülmüştür. Araştırmacılar interiktal dönemde de bu bozukluğun devam etmesi nedeniyle damarsal tonus kontrol değişkenliğinin migrene ait persistan bir fenomene işaret ettiğini belirtmişlerdir. Sonuçta; migren ataklarının tekrarlaması damarsal endotel disfonksiyonuna, disfonksiyon da migren ağrılarının devam etmesine neden olmaktadır. Bu durum bize migren ve damarsal tonusun birbirini etkileyen durumlar olduğunu düşündürür (64).

Bu çalışmada NO, endotelin ve ADMA, ataklar arası değerlendirilmiş olup hasta grubunda ADMA ve NO'da yükseklik saptanmakla birlikte anlamlı istatistiksel farklılık kurulamamıştır. Nedeni ise NO'nun atak anında yükselmesine rağmen ataklar arasında normal kalması olabilir (6, 65). Nitratın kanda yükselmesi, serbest O₂ radikallerinin artışına neden olur. NO'nun en önemli yıkım ürünü peroksinitrit olup, peroksinitrit agresif ve potent hücrel oksidasyon yapar (65). Migren hastalarında NO artışı oksidatif strese neden olur ve peroksinitrit endotel hücrelerinin görevlerini etkiler ve endotel disfonksiyonuna yol açar (66).

Literatürde ataklar arası dönemde FMD'de bulduğumuz anlamlı değişiklik migren atakları sonucu oluşan ve miktarı yükselen peroksinitritin damar endotel hücrelerinde disfonksiyon oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir. Taffi ve ark. (67) ile Uzar ve ark. (68)'nin çalışmalarında bu çalışma ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Endotelin düzeyi bakımından ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemekle birlikte hasta grubunda yükseklik olduğu görülmüştür. Daha önceki yapılan birçok çalışmada görüldüğü gibi migren hastalarında endotel fonksiyonları normal olmadığı için anti endotel antikorları yükselmekte ve endotelyal harabiyet başlamaktadır (69). Ülkemizde ise Yılmaz G. ve ark. (70)'nın yaptığı 36 migrenli hasta çalışmasında ataklar arası dönem ve atak döneminde NO metabolitlerini auralı ve aurasız migrenli hastalarda yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. Bu çalışma literatürde hem atak hem de atak arası dönemde nitrat ve metabolitlerini ölçen ilk çalışmadır.

Migren ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci; insülinin normal miktarına rağmen periferde reseptör düzeyindeki cevapsızlık durumu olup obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi durumlarla ilişkilidir. İnsülin direncinin biyolojik etkileri, anormal fibrinolizis, hiperglisemi, hiperinsülinemi, sistemik inflamasyon, hipertansiyon, vasküler endotel fonksiyon değişkenliği ve aterogenezistir.

Bu çalışmada, obez olmayan migren hastalarında ataklar arası dönemde insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. HOMA-R değerleri kontrol grubunda migrenlilere göre düşük saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak BCL'si olan hastalar değerlendirildiğinde, derin BCL oluşumu ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Migrenli hastalarda insülin reseptör aktivasyonu başağrılarını tetiklemektedir ve bu durum dirençli başağrılarından sorumlu tutulmaktadır(71).

İnsülin direnci, platelet agregasyonu, serum vWf'nun artmış olması ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bu anormallikler migren hastalarında patogeneizde bildirilmiş olup migrende artmış hipertansiyon ve inmeye neden olabilir (72).

İnsülin direncinin iyileştirilmesinin migren açısından da yararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Aerobik egzersizler, plasma endorfin seviyesini artırarak hem migren ataklarının sıklığını azaltır, hem de insülin direncini iyileştirir (73). İnsülin direncinin migren patogenezindeki rolünün iyi irdelenmesi, gelecekte yeni tedavi stratejilerinin gelişmesine öncülük edebilir.

Lipid Profili ve Troid Fonksiyonları

Çalışmamızda kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyi migrenli grupta yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Troid fonksiyonları incelendiğinde istatistiksel anlamlılık gözlenmedi. Gruber H.ve ark (74) migrenli hastalarda VKİ ile birlikte lipid profilini değerlendirmişler ve bulguları 47 normal migren, 17 obez migren; 61 kontrol, 15 obez kontrol ile karşılaştırmışlardır. Obez olmayan migrenliler arasında önemli oranda LDL ve kolesterol artışı saptamışlar fakat HDL de farklılık bulmamışlardır.

Dislipidemi migren ile ilişkilidir. Migrenin genetik epidemiyolojik çalışmalarında; auralı migren hastalarında kolesterol profili kontrol ile karşılaştırıldığında dikkate değer olarak uygunsuz lipid profili bulunmuştur (75). Hiperkolesterolemi veya dislipidemi, endotel geçirgenliğini bozarak damar duvar zedelenmesine yol açmaktadır (76).

Hemostaz ve Migren

Normal hemostazda koagülasyon ve fibrinolizis arasında denge sağlanmıştır. Koagülasyon arttığında tromboz oluşur, bu durum sekonder hemostaz ile yani fizyolojik inhibitörler ile inhibe edilir. Bu dengenin sağlanamayışı özellikle atak döneminde daha fazla olmak üzere iskemik inmeye neden olmaktadır. vWf trombosit glikoprotein 2b3a reseptörü ile aktive olarak trombosit adhezyon ve agregasyonuna neden olur (77). vWf antijen ve aktivitesini değerlendirdiğimizde hasta ve kontrol grubu arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Livedo retikularisi olan migren hastalarında Tietjen GE. ve ark. (78)'nin yaptığı çalışmada vWf antijen ve aktivitesi ile trombosit homeostazisi değerlendirilmiştir. Livedo retikularis sıklığı da migrende artmış olup bu çalışmada livedo retikularisli migrenli hastalarda vWf aktivitesinin endotel disfonksiyonuna bağlı olarak bozuk olduğu, livedo retikularisi olmayan hastalarda ise bozulmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir.

Migren ve inme

Migrenli hastalarda T2 ağırlıklı MRG çekimlerinde beyaz cevherde hiperintens odaklara rastlanma oranı % 5,5-% 46 arasındadır (77, 78). BCL'ye asemptomatik ve sağlıklı bireylerde de rastlanabilmektedir. BCL'nin klinik anlamlılığı kesin olmayıp, lezyonların patogenezi multifaktöriyeldir. Patofizyolojik mekanizma; ataklara bağlı olarak gelişen oligemi ve fokal hipoperfüzyon nedeniyle dokunun yeterli miktarda beslenememesidir (40, 79). Glutaminerjik eksitotoksiste, immün mekanizmalı beyaz cevher demiyelinizasyonu, mitokondrial disfonksiyon da sorumlu olan diğer mekanizmalardandır (42).

Bu çalışmada migren hastalarında migren atak sıklığının artması ile FMD, Fazekas Skalası ve derin BCL arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MRG' de saptanan her

hiperintensite migren ile ilişkilendirilmemelidir. Osborn ve ark. (80) 40 yaş altındaki migrenlilerde BCL oranlarını % 5,5 olarak bulmuşlar, ancak yaşlı migrenlilerde hastalık süresinin ve migrenöz komplikasyonların da lezyonların ortaya çıkışında rolü olabileceğini gözardı etmemek gerektiğini belirtmişlerdir (41).

Cooney ve ark. (79)'nın yaptığı çalışmada migrenlilerde %16 oranında buldukları BCL oranı, genç hastalar ve medikal problemi olmayanlarda %6'ya kadar düşmektedir. Türkoğlu R. ve ark. (41)'nin yaptığı, 45 yaş altı medikal problemi olmayan, BOS oligoklonal band ve vaskülit testleri ile daha detaylı taranan migren hastalarını içeren çalışmada %12 oranında BCL prevalansı saptanmıştır.

Migrende MRG'de T2 hiperintens lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar büyük oranda iskemik orjinlidir fakat bu konu ile ilgili alternatif hipotez ve değerlendirme henüz yoktur (81). Rocca MA. ve ark. (82)'nin yaptığı çalışmada T2 lezyon yükü ile frontal gri cevher azalması arasında ilişki bulunmuştur. Araştırmacılar bunu retrograd dejenerasyonun ilerleyerek makroskopik lezyon oluşumuna yol açması şeklinde açıklamışlardır (83).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, özellikle brakial arter indexine göre endotel bozukluğu gözlenen hastalarda beyin derin BCL yükünün arttığını göstermektedir. Ek hastalığı olmayan migren hastalarında atak sıklığı ve şiddeti ile derin beyaz cevherdeki lezyon yükü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak aynı zamanda yaş ve LDL ile de benzer korelasyonlar sağlanmış olup bu durum çalışmamızın kısıtlamalarından biridir. LDL kolesterol artışı olan hastalar elenip kalan hastalar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da BCL yükünde artış olduğu görülmüştür. Hasta grubunun daha geniş tutulması bu konuda daha anlamlı veriler sağlayabilir.

Migrenlilerde elde ettiğimiz endotel disfonksiyonu migren etyopatogenezinde önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Migren hastalarında noninvazif olarak brakial arter ultrasonografi yöntemi ile endotel disfonksiyonu hakkında önemli ipuçları yakalanabilir ve yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir. MRG'de BCL ile ultrasonografik anormalliklerin paralellik göstermesi, çalışmamızdaki bir diğer önemli bulgudur. Beyaz cevher hiperintensitesine yol açan pek çok durum olmakla birlikte bu bulgunun

ultrasonografi bulgularıyla örtüşmesi önemlidir ve migren fizyopatolojisindeki klasik teorileri pekiştirmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta popülasyonunun az olması, parametrelerin longitudinal takip edilebilmesi için izlem süresinin kısa olması sayılabilir. Ayrıca çalışmamızda kadın sayısının literatür ile uyumlu olarak fazla olması ve bunların bir kısmının da premenopoz döneminde bulunması sonuçları etkilemiş olabilir. Çünkü premenopoz dönemde hormonal düzensizlikler, endotel disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Premenopoz dönemini saptamak için hormon tetkiklerinin yaptırılması gerekirdi. Bu da bu çalışmanın kapsamı dışında olduğu için bu parametrelere bakılmamıştır. Bu başka bir çalışmanın konusu olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada migren hastalarında gösterilen endotel disfonksiyonu önemlidir. Bu bulgu gelecekte yeni tedavi alternatiflerinin geliştirilmesine bilimsel bir katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

- 1.** Hasta grubunda FMD yöntemi ile değerlendirilen brakial arter indeksinde belirgin anlamlılık gözlemlendi.
- 2.** İnteriktal olarak araştırılan tiroid hormonları, kan lipid değerleri, insülin, HOMA-R indexi, ADMA, endotelin, NO, vWf, homosistein parametrelerinde belirgin anlamlılık gözlemlenmedi.
- 3.** MRG’de derin BCL sayısının çokluğu ile ağrı şiddeti ve FMD indexi arasında anlamlı paralellik mevcuttu.

KAYNAKLAR

1. Yücesan C. Migren ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi 2008;1:10-21
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurologia.(7th ed). Mc Graw Hill Press, New York 2011, pp. 166-89.
3. Yetkin E, Ozişik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Increased dilator response to nitrate and decreased flow mediated dilatation in migraineurs. Headache 2007;47:104-10.
4. Chabriat H, Tournier-Lasserre E, et al. Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. Neurology 1995;45:1086-91.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-15.
6. Vernieri F, Moro L, Altamura C et al. Patients with migraine with aura have increased flow mediated dilation. BMC Neurology 2010;10:18-24.
7. Öge AE. Nöroloji (1th ed). Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2004, pp. 309-21.
8. Ertaş M. Migren. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi 2003;1:116-24.
9. Lewis PR, Raskin N, Green N. Paroksizmal bozukluklar. Meritt's Neurology.(11th ed), (Çeviri editörü: Barış Baslo, Candan Gürses) Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul 2008, pp.981-90
10. Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi 2003;1;94-97.
11. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004;24:16-151.

12. Silberstein SD, Stiles MA, Young WB, Peres M. Epidemiology of migraine. Atlas of Migraine and Other Headaches (2nd ed). Taylor and Francis, India 2005, pp.41-51.
13. Stephen DS, Richard L, Peter JG, Headache in clinical practice (2nd ed). Martin Dunitz Ltd, England 2002.
14. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986;73:359-62.
15. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002;8:136-42.
16. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia* 1999;19:602-21.
17. Reuter U, Bolay H, Oleson I et al. Delayed inflammation in rat meninges: Implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001;124:2490-502.
18. Köseoğlu E, Talaslıoğlu A, Gönül AS, Kula M. The effects of manesium prophlaxis in migraine without aura. *Magnesium Research* 2008;21:101-108.
19. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The Headaches (2nd ed). Raven Press, New York 1993, pp.165:508.
20. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991;44:97-112.
21. Vagenes H, Schaible H. Effects of antagonist to high-threshold calcium channels upon spinal mechanism of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000;85:9-18.
22. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med.* 2007;13:39-44.

23. Dowson AS, 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;45:274-82.
24. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. (5th ed). Çeviri Editörü: Ersin Tan, Sevim Erdem Özdamar. Kalkan matbacılık, Ankara 2008, pp. 2011-63.
25. Scheller D, Szathmary S, Kolb J, Tegtmeier F. Observations on the relationship between the extracellular changes of taurine and glutamate during cortical spreading depression, during ischemia, and within the area surrounding a thrombotic infarct. *Amino Acids* 2000;19:571-83.
26. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000;54:107-111.
27. Adler Y, Levinger U, Koren A et al. Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;86:1102-05.
28. Mombouli J, Vanhoutte PM. Endotherapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:61-74.
29. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
30. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension* 1999;34:539-45.
31. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:584-89.
32. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994;46:205-29.
33. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 1995;333:356-63.

34. McMillen MA, Sumpio BE. Endothelins: polyfunctional cytokines. *J Am Coll Surg* 1995;180:621-37.
35. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-47.
36. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, et al. Circulation and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med* 1991;325:997-01.
37. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;351-55
38. Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-38.
39. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Dis* 2001;12:485-491.
40. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006;37:1109–12.
41. Türkoğlu R, Arsan F, Çetinkaya Y, Örken C, Tireli H. Migrenlilerde Ak Madde Lezyonlarının Prevalansı. *Düşünen Adam* 2004;17:39-42
42. Trauninger A, Ossy EL, Kamson DO, et al. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients *J Headache Pain* 2011;12:97–103
43. Chabriat H, Tournier-Lasserre E, Vahedi K et al. Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. *Neurology* 1995;45:1086-91.
44. Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll. Cardiol* 1999;34:631-38.
45. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994;44:33-36.

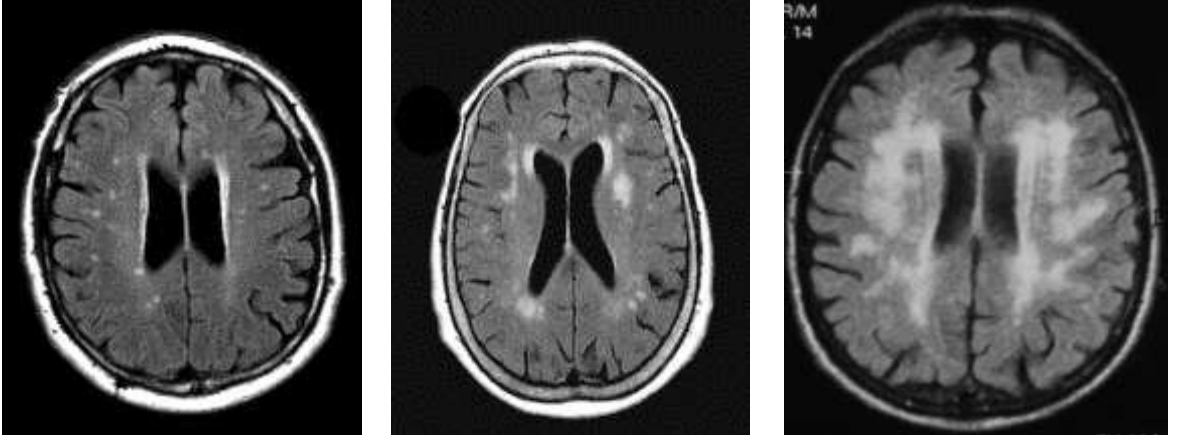
46. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447-61.
47. Bougousslavsky J, Regli F, Van Mele G et al. Migraine and Stroke. *Neurology*. 1988;38:223-27.
48. Leo AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neuruphysiol* 1944;7:359-90.
49. Bousser MG, Baron JC, Mas JL. More on unusual angiographic appearance during an attack of hemiplegic migraine. *Headache* 1986;26:487-98.
50. Shuaib A. A stroke from other etiologies masquerading asa migraine-stroke. *Stroke* 1991;22:1068-74.
51. d'Anglejan-Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL et al. Migraine: a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989;29:560-1.
52. Rothrock J, North J, Madden K. et al. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*. 1993;43:2473-2476.
53. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neural* 1984;16:157-200.
54. Mutlu Sarı SÖ, Hız F, Bilge S, Çelebi A. Migrenli Hastalarda Homosistein Düzeyleri. *Jarem* 2011;1:4-7
55. Över F, Bıçakcı Ş, Sarıca Y, Sertdemir Y. Beyaz Cevher Lezyonları ve Migren. *Türk Nörol Dergisi* 2007; 13: 201-206
56. Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfre W, Pelissetto C, Rubino E. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia* 2005;25,593-97.
57. Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flowmediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000;23:571-75.

58. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318–22
59. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007;47:45–51.
60. Sarchielli P, Alberti A, Vaianella L et al. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks. *Headache* 2004;44:961–68.
61. Yilmaz G, Surer H, Inan LE, Coskun O, Yucel D. Increased nitrosative and oxidative stress in platelets of migraine patients. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:23–30.
62. Rossato A, Veronese F, Maggioni F et al. Autonomic dysfunction and endothelial changes in migraine sufferers. *Panminerva Med* 2011;53:13-18.
63. Perko D, Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium dependent vasodilatation in migraine patients. *Cephalalgia* 2011;31:654-60.
64. Schwedt TJ. Endothelial dysfunction in migraine. *Cephalalgia* 2009;29:997-02.
65. Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S et al. Hyperinsulinaemia in migraineurs is associated with nitric oxide stress. *Cephalalgia* 2009; 30:593–98.
66. Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:338–49.
67. Taffi R, Vignini A, Lanciotti C, Platelet membrane fluidity and peroxynitrite levels in migraine patients during headache-free periods. *Cephalalgia* 2005;25:353–58.
68. Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G ve ark. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain* 2011;12:239–43.

69. Vanmolkot FH, Hoon J. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurology* 2010;10:119-29
70. Yılmaz G, Sürer H, Coşkun Ö, İnan L, Yücel D. Auralı ve Aurasız Migrende Plazma Nitrik Oksit Metabolitleri. *Türk Biyokimya Dergisi* 2005;30:236-40.
71. Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfre W, Pelissetto C, Rubino E. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia* 2005;25,593-97
72. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, et al. Migraine in metabolic syndrome. *Neurologist* 2009;15:55–58.
73. Köseoğlu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AÖ. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003;23:972-976
74. Gruber H, Bernecker C, Pailer S, et al. Lipid profile in normal weight migraineurs evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol* 2010;17:419–25.
75. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614–620.
76. Sherifa A. Hamed. The vascular risk associtaions with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis* 2009;205:15-22.
77. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009;40:2977-82.
78. Tietjen GE, Al-Qasmi MM, Athanas K, Utley C, Herial NA. Altered hemostasis in migraineurs studied with a dynamic flow system. *Trombosis Research* 2007;119:217-22.
79. Cooney BS, Grossman RI, Farber RE, et al. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache* 1996;36:616-21

80. Osborn RE, Alder DC, Mitchell CS: MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. *Am J Neuroradiol* 1991;12:521-24.
81. Dodick DW, Roarke MC. Crossed cerebellar diaschisis during migraine with prolonged aura: a possible mechanism for cerebellar infarction. *Cephalalgia* 2007; 28:83–86.
82. Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Tortorello P, Falini A, Comi G, Filippi M. Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-T MRI study. *Stroke* 2008;28:1061-8.
83. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz A, et al. White matter microstructural alterations in migraine: A diffusion-weighted MRI study. *Pain* 2012;153: 651–56.

EKLER



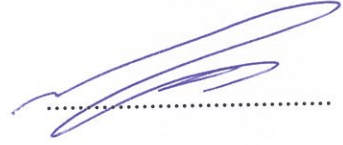
Modifiye Fazekas skalası (score 0-3)

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hikmet SAÇMACI'ya ait "Migrende Endotel Disfonksiyonu ve Serebral Görüntüleme İle Korelasyonu" adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 21/05/2014

Başkan : Prof. Dr. Meral Mıran



Üye : Prof. Dr. Emel Kösoglu



Üye : Prof. Dr. Fısn Perde
Erdogan

