



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MİGREN HASTALARINDA DEKORİN, MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ 2 (MMP-2), MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ 3 (MMP-3) DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. ÖMER KENANOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR-2019





T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MİGREN HASTALARINDA DEKORİN, MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ 2 (MMP-2), MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ 3 (MMP-3) DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. ÖMER KENANOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Prof. Dr. NURİYE METE

(TEZ DANIŞMANI)

DİYARBAKIR-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Nuriye METE'ye,

Anabilim dalında eğitimime katkı sunan birbirinden değerli tüm saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Abdurrahman Kaplan, Prof. Dr. Sabri Batun, Prof. Dr. Leyla Çolpan, Prof. Dr. Levetn ERDİNÇ, Prof. Dr. Eşref Yeğin, Doç. Dr. Gülten Toprak, Doç. Dr. İbrahim Kaplan, Dr. Öğretim Üyesi Aysun Ekinci' ye

Asistanlık eğitimim ilk yılını aldığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D'da başta Prof. Dr. Nevin İLHAN olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimlerini tamamlayıp bizlerle manevi bağlarını koparmayan sayın Uzm. Dr. Cahit Tekin, Sayın Uzm. Dr. İsmail GASER, Sayın Uzm. Dr. Rahile ARSLAN, ve sayın Uzm. Dr. Baver AKCAN DUMAN'a

Çalıştığım süre zarfında hiçbir şekilde kırgınlık yaşamadığım ve bana bir aile ortamı yakınlığını hissettiren kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Emine ÖNDER CEBE, Dr. Mehmet ÇETİNKAYA'ya, Dr. Mevlüt ÜZÜMCÜ'ye

Tezimde çalıştığım hastaları bana yönlendiren Nöroloji asistanı sayın Dr. Fırat KARAARSLAN'a,

Ve burada ismini tek tek sayamadığım birbirinden değerli onlarca laboratuvar çalışanımıza

TEŞEKKÜR EDERİM.

Sevgili aileme en derin sevgilerimle...

Dr. Ömer KENANOĞLU

Diyarbakır/2019

ÖZET

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Matriks metalloproteinazlar (MMP) kan beyin bariyer geçirgenliğini arttırmakta ve ağrı hassasiyetine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda MMP-2'in migreni olan hastalarda yüksek olduğu bulunmuş ve başka bir çalışmada ise MMP- 3'ün düştüğü rapor edilmiştir. Dekorin(DCN) ekstrasellüler matriks elemanı olan ve MMP'ler (2,3,7) tarafından kırılan bir proteoglikandır. DCN'in migren hastalığı ile ilişkisinin olup olmadığını incelemek ve hastalık patogenezi ile ilişkisi tespit edilen MMP 2 ve MMP 3 ile bağlantısını bulmak için bu çalışmayı amaçladık.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji polikliniklerinde takip edilen; Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması 3. Baskı (Beta Sürüm)'e göre Migren tanısı konulan 50 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Demografik verileri kaydedilen kişilerden sabah aç karnına alınan kan numulerinde ESR, CRP, hemogram parametreleri ile serum MMP-2, MMP-3 ve Dekorin düzeyleri analiz edildi. Serum MMP-2, MMP-3 ve Dekorin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Hasta ile kontrol grubunun demografik verileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubun serum MMP-3 değerleri ($33.8 \text{ ng/ml} \pm 40.8$), kontrol grubunun serum MMP-3 değerlerinden ($50.4 \text{ ng/ml} \pm 36.4$) anlamlı olarak düşük bulundu($p:0,032$). Hasta grubun serum MMP-2 düzeyleri ($9.5 \text{ ng/ml} \pm 8.9$) ile kontrol grubunun serum MMP-2 düzeyleri ($11.5 \text{ ng/ml} \pm 7.5$) arasında anlamlı bir fark bulunmadı($p:0,322$). Hasta grubun serum dekorin düzeyleri ($18.7 \text{ ng/ml} \pm 18.7$) kontrol grubunun serum dekorin düzeyleri ($26.0 \text{ ng/ml} \pm 17.1$)'ne göre daha düşüktü. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0,096$). MMP-2, MMP-3 ve Dekorin parametrelerinin birbirleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu.

Sonuç olarak, atak döneminde kanları alınan migren hastalarında sadece MMP-3 düzeylerindeki düşüklük anlamlı bulundu. Matriks metalloproteinazlar tarafından yıkıma uğratılan bir molekül olan Dekorin'in migren patogenezindeki rolünün anlaşılması için, söz konusu parametrelerin etkiledikleri yollar dikkate alınarak

daha geniş hasta grubunda atak olan ve olmayan dönemlerde moleküler düzeyde daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Migren, Dekorin (DCN), Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2), Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3)



ABSTRACT

Migraine is a primary episodic headache disorder accompanied by neurological, gastrointestinal and autonomic changes. Matrix metalloproteinases (MMPs) increase blood brain barrier permeability and cause pain sensitivity. MMP-2 was found to be elevated in patients with migraine and MMP-3 was reported in another study. Decorin (DCN) is a proteoglycan which is the extracellular matrix element and is broken down by MMPs (2,3,7). The aim of this study was to investigate the relationship between DCN with migraine disease and to determine its association with MMP-2 and MMP-3, which are related to disease pathogenesis.

Dicle University Medical Faculty Hospital, Neurology Outpatient Clinic; according to the The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version), 50 voluntary patients with migraine were diagnosed and 40 volunteers were included. ESR, CRP, hemogram parameters and serum MMP-2, MMP-3 and Dekorin levels were analyzed in the blood samples taken in the morning from the individuals whose demographic data were recorded. Serum levels of MMP-2, MMP-3, and DCN were measured by ELISA method.

The data were analyzed statistically. No significant difference was found between the patient and the control group in terms of demographic data. Serum MMP-3 values of the patient group ($33.8 \text{ ng / ml} \pm 40.8$) were significantly lower than the serum MMP-3 values of the control group ($50.4 \text{ ng / ml} \pm 36.4$) ($p: 0.032$). There was no significant difference between serum MMP-2 levels of the patient group ($9.5 \text{ ng / ml} \pm 8.9$) and serum MMP-2 levels of the control group ($11.5 \text{ ng / ml} \pm 7.5$) ($p: 0.32$). Serum decorin levels of the patient group ($18.7 \text{ ng / ml} \pm 18.7$) were lower than the control group's serum decorin levels ($26.0 \text{ ng / ml} \pm 17.1$). However, this low was not found statistically significant ($p: 0.096$). Significant positive correlations were found between the parameters of MMP-2, MMP-3 and Dekorin.

As a result, only low MMP-3 levels were found in migraine patients whose blood was collected during the attack period. In order to understand the role

of Decorin, which is a molecule that is enzymatically degraded by matrix metalloproteinases, in migraine pathogenesis, more extensive studies should be conducted at the molecular level during the with attacks and without attacks in the wider patient group.

Key words: Migraine, Decorin (DCN), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3)



İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK.....	i
BOŞ SAYFA.....	ii
İÇ KAPAK SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.1 Migren Tanımı	5
2.1.2. Tarihçe.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Sınıflama ve Tanı Kriterleri.....	7
2.1.4.1 Aurasız Migren.....	9
2.1.4.2 Auralı Migren	9
2.1.5. Migren kliniği.....	10
2.1.6. Tetikleyici Faktörler.....	14
2.1.7. Migren Patofizyolojisi	14
2.1.7.1. Trigemino-vasküler Sistem	15
2.1.7.2 Aura Şikayetleri ve Kortikal Yayılan Depresyon Dalgaları	18
2.2.1. MMP' ların Genel Özellikleri	21
2.2.2. MMP' ların Sınıflandırılması	23
2.2.3. MMP' ların yapısı	27
2.2.4. MMP Etkinliğinin Düzenlenmesi	29
2.2.5. MMP' ların Fizyolojik Rollerini	30
2.2.6 MMP-2, MMP-3 ve Migren	31
2.3 Dekorin (DCN)	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Gereçler	38
3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler	38
3.3. Örneklerin Seçilmesi ve İşlenmesi	38
3.4. Yöntemler	40
3.4.1 C-reaktif protein (CRP).	40
3.4.2. Hemogram	40
3.4.3. Sedimentasyon ölçümü.....	40
3.4.4. MMP-2 Ölçümü.....	40
3.4.5. MMP-3 Ölçümü.....	42
3.4.6. DCN Ölçümü	43
3.4.7 İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	64
ARKA DIŞ KAPAK.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

MMP	Matriks Metalloproteinaz
DCN	Dekorin
CRP	C-reaktif protein
ESR	Eritrosit sedimentasyon Hızı
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü- β
IHS	Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu
ESM	Ekstrasellüler Matriks
KBB	Kan Beyin Bariyeri
SSS	Santral Sinir Sistemi
LRR	Lösin zengin tekrar
GAG	Glukozaminoglikan
PG	Proteoglikan
PAG	Periaküaduktal gri madde
TNC	Trigeminal nükleus kaudalis
NO	Nitrik oksit
KYD	Kortikal Yayılımlı Depresyon
TIMP	Doku Metalloproteinaz İnhibitörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. IHS (Uluslararası Baş ağrısı Derneği) 2013 Beta Versiyon Migren Sınıflaması	7
Tablo 2. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Aurasız Migren Tanı Kriterleri.....	8
Tablo 3. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 4. MMP grubu enzim ailesi.....	22
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	44
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının Kolmogorov - Smirnov, Shapiro - Wilk testleri yapılarak dağılımlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında normal dağılım gösteren parametrelerin Student t testi ile değerlendirilmesi.....	46
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının Mann -Whitney U testi ile değerlendirilmesi.....	47
Tablo 9. Kadın ve Erkek Hastaların Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi.....	48
Tablo 10. Kadın hasta ve kadın kontrol grubunun Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi.....	48
Tablo 11. Erkek hasta ve erkek kontrol grubunun Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi.....	49
Tablo 12. DCN, MMP-2, MMP-3 'ün hasta ve kontrol gruplarının birbirleri ile korelasyonları.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Trigeminovasküler sistemin neden olduğu Migren Baş ağrısı	16
Şekil 2. Migren Aura'sını başlatan Kortikal Yayılımlı Depresyon Dalgası	18
Şekil 3. Migren patofizyolojisinin kısa özeti	20
Şekil 4. MMP ailesinin gen bölge yapıları.....	28
Şekil 5. DCN'in şematik yapısı.	32
Şekil 6. DCN ve moleküler etkileşimleri.....	33
Şekil 7. TGF- β ve DCN' bağlanması ve etkisizleştirilmesi.....	35

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Maluliyetin önde gelen nedenlerinden biri olan migren Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre engellilik oluşturan 20 hastalıktan biri olarak gösterilmektedir[1, 2]. Yapılan çalışmalarda migren hastalığı yetersiz oranda tanı almakta olup etkin olmayan tedaviler iş gücü kayıplarına neden olmaktadır. Migren prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişiklik göstermekte olup yapılan bir çalışmada erkeklerde %6, kadınlarda %15-17 ortalaması bulunmuştur[3]. Migren herhangi bir yaş döneminde başlamasına rağmen genel olarak 8-40 yaş aralığında sıklığı artış gösteren, diğer bir anlatımla çoğunlukla atakların 30 yaşından önce başladığı bir hastalıktır.

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) migreni, başta auranın varlığı ya da yokluğunu göz önünde bulundurarak; auralı migren, aurasız migren, kronik migren, migren komplikasyonları, olası migren, migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar olarak alt başlıklarda toplamıştır[4]. IHS'nin 2013 'de belirlemiş olduğu tanı kriterlerinin, hiç şüphesiz laboratuvar bulgularıyla desteklenmesi, diğer bir anlatımla laboratuvar tıbbının kliniğe destek vermesi çağımızda hastalık tanılarının standardizasyonunda kolaylıklar sağlayacaktır. Kabul görececek bir biyobelirtecın olması, migren hastalarında tanı kriterlerini de etkileyebileceği gibi rutin tanı aracı olarak kullanılmaya başlanması, olası migren hastalarının diğer baş ağrısı tiplerinden ayırt edebilmesini sağlayacak ve tanısı atlanabilecek hastaların yakalanabilmesi açısından katkılar sunabilecektir. Son yıllarda Matriks Metalloproteinazlar, bu konuda yapılan araştırmalar arasında önemli yer tutmaktadır[5].

Matriks Metalloproteinaz (MMP) ailesi, ekstrasellüler matriksi (ESM) parçalayan multigenik bir endopeptidaz ailesidir. ESM'nin, düzenlenme-dönüşme süreçlerinde parçalanma ve yeniden yapılanma mekanizmaları, MMP'ler aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. MMP'lerin tümü proenzim olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller gibi çeşitli bağ dokusu hücrelerinden salgılanırlar[6]. MMP'ler birçok dokuda olduğu gibi nöronal dokularda da organ gelişiminde rol oynamasının yanında hasar sonrası düzenlenmede

de görevler üstlenmektedirler. Santral Sinir Sistemi'nde (SSS) çok yönlü moleköl olmalarından ötürü Travma, Alzheimer hastalığı, Akut Stroke, Amniyotrofik Lateral Skleroz, Multiple Sklerozis ve Migren dahil olmak üzere birçok hastalıkta üzerlerinde araştırmalar yapılmış ve anlamlı sonuçlara tespit edilmiştir[6]. MMP'ların artışı doku yaralanması ve inflamasyona neden olmaktadır. Aynı zamanda kan beyin bariyer (KBB) geçirgenliğini arttırdığı ve birçok hastalıkta nöroinflamatuvar yanıtta katkıda bulunduğu gösterilmiştir [7]. Artmış KBB bütünlüğü bozukluğu, ağrı duyarlı meningeal yapılarda baş ağrısına sebep olur. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada MMP'lar ile migren arasında doğrudan bağlantı olduğu tespit edilmiştir. MMP-9'un, migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir[8-10]. MMP-2 ile ilgili iki çalışmada, migrenli hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek MMP-2 düzeylerinin bulunduğu, araştırma yapılan hasta grubunun kadın olduğu belirtilmiştir[10, 11]. MMP-3 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, aurasız migrene sahip hastaların atak sırasında sağlıklı kontrollere göre daha düşük MMP-3 düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiş, diğer bir çalışmada ise atak sırasındaki MMP-3 seviyeleri ile kontrol grubu arasında farkın olmadığı bulunulmuştur[12, 13]. Bizimde bu çalışmada asıl amacımız migren hastalarında daha önce çalışılmamış olan serum dekorin düzeylerini saptayarak ,atak dönemindeki değişimi kontrol grup ile karşılaştırmak ve migren patogeneğinde rolü olup olmayacağını tartışmaktır . Bunun için çalışmaya, inflamatuvar yolakları ve kan beyin bariyeri bütünlüğünü etkilediği belirtilen MMP-2 ve MMP-3 parametreleride dahil edildi.Matriks metalloproteinazlar arasından MMP-2, MMP-3'ü, araştırmamıza konu olan dekorin'in yıkılmasına neden olmaları nedeni ile çalışmamıza dahil ettik. Aynı zamanda bu araştırmada eşit sayıda kadın ve erkek hastanın değerlendirilmesi ve bu parametrelerin cinsiyet açısından farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlandı.

Dekorin ise MMP'ler tarafından yıkılan, 12 adet lösin zengin tekrar (LRR) bölgesi içeren ve bir adet kondrotin veya dermatan sülfat'tan oluşan glukozaminoglikan (GAG) yan zincir içeren bir proteoglikandır (PG) [14, 15]. DCN kollajen fibrillerine bağlanması nedeni ile “decorate” kelimesinden türetilen ESM elemanı olup düz kas hücreleri, fibroblastlar, kondrositler gibi bağ dokusu hücrelerinden sentezlenir[16,

17]. LRR bölgeleri DCN'in bilinen biyoaktivitelerinin temelini oluşturmaktadır. Bunlardan LRR IV ve VI bölgelerinin kollajen için yüksek bir affinite gösterdiği, LRR III-V bölgelerinin Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β) ile etkileştiği, Epidermal Büyüme Faktör (EGFR), Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (VEGFR) gibi Tirozin Kinaz reseptörlerinin bağlanması da yine LRR bölgeleri üzerinden olduğu belirtilmektedir[18-21]. DCN, kollajen fibrilogenez ve matriks yapısal elamanı olmasının yanı sıra, hücre büyüme ve farklılaşması, enflamasyon, fibrozis, hücrel immünite yara iyileşmesi, otofaji gibi birçok hücrel süreçte de etkin rol alır[22]. Bu önemli etkileri nedeni ile Ateroskleroz, Hipertrofi ve Miyokard İnfarktüsü gibi kardiyak hastalıklarda, Preeklempside, tümör büyüme, metastaz ve anjiyogenezi ile ilgili kanser çalışmalarında, İskemik Stroke, Multiple Skleroz, Alzheimer hastalığı gibi pek çok hastalıkta üzerinde araştırmalar yapılmıştır[23-28]. Örneğin Meme, Akciğer, Glioma, Multiple Miyelom gibi çeşitli kanser türlerindeki prelinik çalışmalarda tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır[29].

DCN'in, LRR III-V bölgeleri üzerinden TGF- β 'ya bağlanarak kompleks oluşturduğu ve bu yolla dokularda skar oluşumunu önlediği tespit edilmiştir[30, 31]. Auralı ve aurasız migrenli hastalarının incelendiği bir çalışmada TGF- β 'nın kontrol grubuna göre yüksek bulunması bu düşüncüyü destekleyen bir çalışmadır[32]. Bu çalışmada TGF- β 'nın migrende diagnostik bir faktör olabileceği belirtilmiştir

SSS'nin gelişimi sırasında ve periferik sinir sisteminin nöronal basamaklarında DCN üretimi olduğu belirlenmiştir[33].Yapılan hayvan çalışmalarında (rat) DCN'in mRNA'sının ön hipofiz bezinde sentezlendiği gösterilmiştir[34]. Dolayısıyla ratın ön hipofiz bezinde DCN sentezlenebileceği manasına gelmektedir. Başka bir hayvan çalışmasında (rat) DCN'in rat beyninin gelişiminde rolü olabileceği gösterilmiştir. Neokorteksin gri tabakasında, hipokampüste, talamusta, miyelinli fibril yolaklarında (kan damarlarında, pia materde), karotid pleksusta DCN varlığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir[35]. Migren baş ağrısı, trigeminovasküler sistemin hassasiyet ve aktivasyonuna neden olan primer beyin disfonksiyonundan kaynaklanır. Trigeminal sinir kafa içinde pia mater, araknoid mater ve dura materdeki kan damarlarını ve çevresini innerve etmektedir. Bu yapılarda varlığı tespit edilen DCN'in, olabilecek bir değişimi ile migren ağrı oluşumu arasında bir

ilişki kurulabileceğini düşünmekteyiz. Bunlardan en önemlisi DCN'in TGF- β 'ya bağlanarak onu nötralize etmesi ve TGF- β 'nın etkilerini önlemesidir. MMP'ların, DCN yıkımının gerçekleştiği veya TGF- β 'dan serbestleştiği durumda, TGF- β düzeyi yükselir ve TGF- β 'nın etkileri başlar. MMP'lerin seviyelerindeki değişiklikler ile migren arasında bir bağlantının bulunması, ESM yapısal elamanı olan ve MMP'ler (2,3,7) tarafında kırılan DCN ile de migren arasında ilişkinin olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan literatür taramasında migrende, DCN'nin olası rolü yanısıra, MMP'ler ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı.

Bu çalışmada, migren hastalarında atak sırasında , serum MMP-2 , MMP-3 ve DCN düzeylerini ölçerek, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve parametreler arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.1. Migren Tanımı:

Migren; iç ve dış etkilere bağlı olarak ortaya çıkan, etyopatolojisi tam olarak netliğe kavuşturulmamış, genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde görülme sıklığı artış gösteren, 4-72 saat devam eden, gastrointestinal, otonomik ve nörolojik belirti ve bulguların eşlik ettiği, zonklayıcı, sese ışığa karşı duyarlılığın olduğu, bulantı ve kusmanın eşlik edebildiği, tek taraflı (hemikraniyal) özellikte orta veya şiddetli seviyede ağrının bulunduğu nörolojik bir bozukluktur[36].

2.1.2.Tarihçe:

İnsanoğlunun yeryüzünde yaşamını sürdürdüğü ilk çağlardan beri var olduğu tahmin edilen baş ağrısı ile ilgili ilk veriler M.Ö. 9000 yıllarına bulunan neolitik döneme ait kafataslarında tedavi amaçlı yapıldığı düşünülen trepanasyon adı verilen işleme kadar dayanmaktadır. Mısır'da bulunan Ebers papirüsü M.Ö. 1550 yılında migren, saplanıcı özellikteki baş ağrısını ve nevrojijiy tanımlamıştır. M.Ö. 400 yılında Hipokrat özellikle görsel olanlar olmak üzere aura semptomlarından söz etmiş olup hastaların kusma sonrası rahatladığını belirterek migren tanımını yapmıştır[37]. Kapadokyalı Aretaeus M.S. 200 yılında bulantı kusmanın beraberinde görüldüğü başın tek tarafında olan, ağırlı dönemlerden sonra ağrısız dönemin olduğu baş ağrısını tarifleyerek migreni ilk kez tanımlayan kişi olmuştur[38].

Migren terimi M.S. 2. yüzyılda (yy) Galen tarafından Yunanca “Hemicrania” kelimesinden türetilmiş olup sonrasında Latince’ye “migranea“ olarak çevrilmiştir. Şuanda kullanılan “migraine” ise 18. yy’dan itibaren Fransızca telafuzdan elde edildiği haliyle kullanılmaktadır[39, 40].

İbn-i Sina tarafından 10. yy’da ağrıya yaklaşım ve baş ağrıları sebepleri içerikli kabul gören çalışmalar yapılmıştır. 17,18. yy ‘da migren başta olmak üzere baş ağrıları ile ilgili makaleler yayınlanmış yine bu dönemlerde migrenin oluşum mekanizmaları araştırılmış olup etiyoloji ve auralı migren tanımı yapılmıştır. Thomas Willis 17.

yy'da migrende vasküler yönler olduğunu belirtmiştir. 19. yy içinde Avrupa'da yapılmış migrenin hastalık oluşum mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalar yürütülmüş ve migren hakkında nörovasküler teori kabul edilmiştir. Dihidroergotamin ardından triptan gurubu ilaçların 20. yy içerisinde keşfi ile tedavi yöntemleri modernize edilmiştir.[41] Migren ağrısı meydana gelmesinde klasik ya da vasküler hipotez 20. yy'ın başlarında yıllarında Wolf tarafından ortaya konulmuştur. Bu teoriden yaklaşık bir dekat sonra da Leao nörojenik teorinin olduğunu öne sürmüştür.

2.1.3.Migren Epidemiyolojisi:

Tüm toplumlarda görülme sıklığı yüksek olan, dünyada maluliyetin altıncı nedeni olarak kabul edilen migren hastalığının epidemiyolojisi ele alındığında prevelansı hastaların cinsiyeti, gelir düzeyleri, yaş gibi faktörlere göre farklılıklar sergilemektedir[2, 38].

Eğitim durumu göz önünde bulundurulursa prevelans; üniversite mezunu olmaktan okuryazar olmaya doğru giderek artış göstermekte olup migrenin eğitim durumu azaldıkça artış gösterdiği söylenebilmektedir[42].

Stewart ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada prevelans erkeklerde %6, kadınlarda %15-17 ortalaması elde edilmiştir[3]. Beyaz ırktaki prevalans ile ilgili yapılan başka bir çalışmada erkekler için %4-8, kadınlar için %13-18 değerlerine ulaşılmıştır. Amerika ve Avrupa için yapılan bir çalışmada yetişkin popülasyonda prevalans %10-12, cinsiyete göre bakıldığında ise erkekler için %6 kadınlar için %15-18 oranına ulaşılmış, Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise kadın erkek migren hasta oranının 3 olduğu, kadınlardaki prevelansın % 24.6, erkeklerdekinin ise %8.5 olduğu bulunmuştur[42]. Ülkemizde 2008-2013 tarihlerini kapsayan bir baş ağrısı çalışmasında senelik insidansın % 2,38, kadınlarda % 2,98, erkeklerde % 1,93 gibi sonuçlar bulunulmuş olup prevalans için ise % 16,4 değerine ulaşılmıştır[43].

Hastalığın ortaya çıkışı % 80 gibi bir oranda hayatın ilk 3 dekatında başlar, diğer bir ifade ile migren büyük oranda 30 yaşına girilmeden başlar [44]. 40 yaşından sonra hem kadın hem erkeklerde azalma eğilimi göstermektedir. Cinsiyet farkı çocukluk çağlarında anlamlılık göstermez iken puberte çağlarından itibaren kadın üstünlüğü belirginleşmeye başlar. Migren hastalığının cinsiyetler arası farklılıklar göstermesinin altında yatan kesin nedenler tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla beraber kadınlarda gebelik süresi boyunca atak sıklığında düşüş olması, menstürasyon ile ilişkili atakların olması, oral kontraseptif olarak bilinen gebelik kontrolü haplarının tüketilmesi sırasında auralı migrende artış saptanması kadın cinsiyetine bağlı hormonal mekanizmaların etkileri olabileceği yönündedir [3].

Primer baş ağrısı hastalığı olan migren özellikle ekonomik ve sosyal yönler bakımından olmak üzere bireylere ve devletlere birçok açıdan sorun oluşturmaktadır. ABD’ de migren hastalığının ekonomik yükünün bir sene içinde bir milyar doları civarında olduğu belirtilmektedir[45].

2.1.4.Sınıflama ve Tanı Kriterleri:

Migren tanısı laboratuvar ve radyolojik olarak konulamayan, detaylı bir anamnez fizik muayene ile baş ağrısının özelliklerinin belirlendiği, diğer baş ağrısı yapan nedenlerden ayrılarak tanının konduğu otonomik, nörolojik bulguların beraberinde bulunabildiği primer özellikte bir baş ağrısı hastalığıdır.

Uluslararası Baş ağrısı Derneği ilk olarak 1998’te olmak üzere 2004 daha sonra da 2013’te 3. Beta versiyonu olarak migreni güncellemiş olup, gerilim tipi baş ağrısı, küme tipi (cluster) baş ağrısını içine alan primer baş ağrıları ve daha az sıklıkta görülen sekonder baş ağrılarını kapsayan bir sınıflandırma yayınlamıştır. Tabloda 2013 yılında yayınlanan Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society- IHS) 3. Beta sürümünde verilen migren sınıflaması yer almaktadır[4].

1. Migren
1.1 Aurasız migren
1.2 Auralı migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Baş ağrılı tipik aura
1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3 Hemiplejik migren
1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren (AHM)
1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren tip 1 (AHM 1)
1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren tip 2 (AHM 2)
1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren tip 3 (AHM3)
1.2.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
1.2.4 Retinal migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.4.1 Migren statusu
1.4.2 Enfarktsız kalıcı aura
1.4.3 Migrenöz infarkt
1.4.4 Migren aurasının tetiklediği nöbet
1.5 Olası migren
1.5.1 Aurasız olası migren
1.5.2 Auralı olası migren
1.6 Migrenle ilişkili olabilecek diğer epizodik sendromlar
1.6.1 Rekküren gastrointestinal bozukluk
1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2 Benign paroksismal vertigo
1.6.3 Benign paroksismal tortikollis

Tablo-1.IHS (Uluslararası Baş ağrısı Derneği) 2013 Beta Versiyon Migren Sınıflaması

2.1.4.1 Aurasız Migren

Aurasız migren; 4-72 saat gibi bir zaman aralığında devam eden atakların olduğu, genellikle hemikraniyal, zonklayıcı, ağrı şiddetinin orta seviyeden ağır şiddetli seviyeye kadar değişiklik gösterdiği, günlük fiziksel aktiviteler ile ağrıda şiddetlenme olan, ışığa ve sese hassasiyetin beraberinde bulunduğu, bulantı kusmanın eşlik ettiği, rekküren özellik gösteren bir migren alt türü olup tüm migren türleri arasında % 90 gibi bir oranda görülmektedir[41]. Tablo 2’ de aurasız migren tanı kriterleri yer almaktadır

A. B- D kriterlerine uyan en az 5 atak
B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat devam etmesi(tedavi almadan veya tedaviye yanıt alınamayan)
C. Baş ağrısı esnasında aşağıdaki özelliklerden minimum 2 tanesini varlığı
• Tek taraflı olma
• Zonklayıcı özellik
• Ağrının orta veya şiddetli olması
• Yürümek, merdiven çıkmak gibi rutin fiziksel aktiviteler ile şiddetlenme
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az bir tanesinin görülmesi
• Bulantı ve/ veya kusma
• Fotofobi ve fonofobi
E. Altta yatan farklı bir sebebin olmaması

Tablo-2. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Aurasız Migren Tanı Kriterleri

2.1.4.2 Auralı Migren

Kalıcı özellikte olmayan ve tam olarak düzelen fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan daha uzun ama 60 dakikadan daha kısa sürdüğü, tekrarlayan ataklarla

kendini gösteren bir migren alt türüdür. Auralı migren tüm migren hastalarının % 10 'lük kısmını oluşturur. Auralı migren hastalarında görülen bütün baş ağrısı ataklarının auralı olma zorunluluğu yoktur[41]. Tablo 3' de Auralı migren tanı kriterleri yer almaktadır

A. B ve D kriterlerini dolduran en az 2 atak olması B. Tamamı geri dönüşüm sergileyen aşağıdaki aura özelliklerinden en az birinin olması: • Görsel • Sensör (Duyusal) • Konuşma ve/veya dil bozuklukları • Motor • Beyin sapı • Retinal C. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin bulunması • En az bir aura belirtisi ≥ 5 dakika içerisinde yavaşça ortaya çıkar ve/veya iki veya daha fazla belirti birbirini izleyerek olarak oluşur • Ortaya çıkan her bir auranın 5-60 dakika sürmesi • En az bir aura belirtisinin tek taraflı olması • Baş ağrısının auraya beraber veya 60 dakika içinde görülmesi D. ICHD-3 sınıflandırılmasında diğer tanılara uymama ve Geçici İskemi Atak (TİA)'ın dışlanmış olması

Tablo-3. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Auralı Migren Tanı Kriterleri

2.1.5. Migren kliniği

Tekrarlama eğilimi gösteren, baş ağrısının olmadığı dönemlerde tam iyileşmenin olduğu, büyük oranda auralı ve aurasız diye iki ana başlıkta toplanmış olan migren

hastalığının atakları temel olarak dört evreden oluşmaktadır. Baş ağrısından günler saatler önce ortaya çıkan kendini bilişsel, duygu durum, otonomik belirtilerle gösteren prodrom dönemi, baş ağrısı öncesinde ya da baş ağrısı ile birliktelik gösterebilen aura dönemi, baş ağrısı dönemi ve iyileşme olarak da isimlendirilen postdrom dönemleri bir migren atağının bilinen dört evresidir[46]. Bir atak esnasında tüm evrelerin gerçekleşmesi gerektiği düşünülmemelidir, başka bir deyişle dört evrenin de olma zorunluluğu yoktur. Migren atağı sırasında bazen bu süreçlerden bir tanesi, bazen iki veya üçü bazen de dört tanesi bir arada görülebilir. Bu dönemlerin uzunlukları bireysel farklılıklar gösterebileceği gibi aynı bireyde de farklı birçok faktörün etkisiyle değişkenlik gösterebilir[41]

Prodrom dönemi:

Anamnez alınırken dikkat edilmesi durumunda migren hastalarının yaklaşık yarısında prodrom semptomlarının varlığı tespit edilebilir[46]. Baş ağrısının görülmesinden saatler, günler öncesinde ortaya çıkan nöro-psikolojik, sistemik/otonomik haberci semptomlardan oluşmaktadır. Hastalarda aşırı duyarlı olma- tepkisellik, çökkün (depresif) duygu durumu, öfori, nadir de olsa hiperaktivite, durgun ve donuk olma, konsantrasyonda bozulma dikkat eksiliği, düşünme sürecinde uzama veya yavaşlama, konuşma esnasında kelime bulma güçlüğü veya konuşmada takılma, ışığa sese kokuya karşı duyarlılıkta artma, uyuklama/ aşırı uyku isteği benzeri nöro-psikolojik semptomların yanında, halsizlik, acıkma, iştahta artma veya azalma, aşırı idrara çıkma, çok su içme, konstipasyon veya diyare gibi sistemik/otonomik semptomlarda görülebilir[38, 47]. Prodrom dönemi belirtilerinin anatomik olarak frontal loblar, hipotalamus, serebral hemisferler, santral nöradrenerjik sistemlerden kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır. [41]

Aura Dönemi:

Aura; migren baş ağrısından muzdarip bireylerde % 30 gibi bir sıklıkta görülen, baş ağrısı oluşmadan evvel ya da baş ağrısı ile eş zamanlı ortaya çıkabilen, 5-20 dakika olmak üzere bir saatten daha az zaman alan fokal nörolojik kayıplarla kendini gösteren bir durumdur. Görülme sıklığı göz önüne alındığında en sık görsel olmak üzere duyu, motor ve daha nadir olan dil, beyin sapına ait bozukluklar aura olarak

hastalarda kendini gösterir[48]. Auralı migreni olan her hastanın ağrı öncesi aura semptomları göstermesi zorunlu değildir, diğer bir ifadeyle migrenli bireyler aurasız, auralı ve baş ağrısı olmadan aura ataklarını bir arada yaşayabilir[49].

Aura evresinde beyinde kortekste veya beyin sapında fonksiyon bozukluğu nedenli şikayetler oluşmaktadır. Karakteristik aura şikâyetleri görmeyle ilgili homonim bozukluklar, unilateral uyuşma ya da karıncalanmalarla belirginleşen duyuşsal semptomlar, tek taraflı olan motor kayıplar afazi benzeri bulgularla seyir gösteren konuşma güçlükleridir. Bunlardan başka baş dönmeleri, görsel ya da işitsel halüsinasyonlarda aura şikâyetlerine dahil edilebilir[38].

Görsel aura semptomları, fotopsinin var olduğu basit form ve "scintillating scotoma" (takopsiya veya fortifikasyon spektrumu) olarak bilinen komplike formun dahil olduğu pozitif semptomlar ve görme alanında hemianoptik bulanıklığın olduğu negatif semptomlar olarak iki ana başlıkta toplanabilir[38]. Pozitif nitelikteki görsel aura çoğunlukla, fiksasyon noktası olarak bilinen bölgenin dış kısmından başlayan küçük görme alanı kaybı şeklinde ortaya çıkar. Oluşan parlak nokta ya da görme kaybının arkasından yaklaşık bir saat sürebilen görme kusuru yayılımı olabileceği gibi görme alanının % 50 'sinde tutulum meydana gelebilir. Bu büyüme dışında zig-zag biçiminde kırık çizgiler yanı sıra geometrik şekillerde oluşabilir. Bu duruma en sık ve bilindik örnek fortifikasyon spektrumu olarak isimlendirilen görsek fenomen verilebilir. Bazen C ya da yarım ay biçimindeki şekiller görme alanının merkezinden kenarlarına doğru ilerleyerek skotom adı verilen görme kayıplarına sebep olabilirler. Aura dönemi bittiğinde ise görme kaybının ilk ortaya çıktığı bölgeler iyileşme gösterir[50]. Negatif semptomları ise hastaları gözümün önünde perde var veya başka bir ifade ile buzlu bir camın arkasından bakıyorum şeklinde belirtirler. Hastalarda altitüdinale tipte görme kusurları da gözlenebilmektedir. Çocuklar için görsel aura bulguları mikro-makropsi, metamorfopsi şeklinde algı kusurlarından şekilli kompleks olanlara hatta halüsinasyonlara kadar değişkenlik gösterir. Görsel aura şikâyetlerinin görme merkezini içine alan oksipital lopta fonksiyon bozukluğu oluşturan ve migren esnasında ortaya çıkan kortikal yayımlı depresyonla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir. Diğer aura semptomları beyindeki farklı bölümlerin etkileşimi ile açıklanmaktadır[38].

Görsel auradan son en sık görülen duyuşsal şikayetler uyuşma, karıncalanma, iğne batması hissi şeklinde belirtilen parestezik bulgulardan meydana gelir. Duyusal aura genellikle bir elden başlar ve kola yayılır ardından dudak ve dilide içine alacak şekilde aynı taraftaki yüz yarımına ulaşır. Bu bulgular 10-30 dakika gibi bir süre devam ettikten sonra ilk başladığı bölgeden sonlanmak üzere düzelme gösterir[38, 50].

Görsel ve duyuşsal auradan sonra görülen sıklığı göreceli düşük olan aura tipi afazik auradır. Afazik aurada hastalar kelime bulurken güçlük yaşayabilir daha ağır seyir gösterenlerde ise bir sözcüğün yerine başka bir sözcük kullanma şeklinde görülen paraafazik kusurlarında olduğu disfazik bozukluklara kadar değişkenlik gösterebilir. Motor aura olarak bilinen türde ise yüzü de içine alan vücudun yarısında güç kaybı şeklinde şikayetler vardır[50].

Ağrı Dönemi:

Ağrı genellikle başın arka bölümünden, enseden ya da başın bir herhangi tarafından ağırlık hissi veya rahatsızlık şeklinde başlar. Ağrı hissetme eşiğinde azalma ve nörovasküler hadiselerin olduğu bu dönem kısa bir zaman devam eder. Migren hastaları bu dönemin ağrı habercisi olduğunu anlarlar. Migren atakları sırasında en ideal tedavinin olduğu bu kısa zaman aralığını şiddetli, çoğunlukla zonklayıcı, korku verici bir basınç hissi olarak tarif edilen 4-72 saat kadar sürebilen ağrı dönemi takip eder. Migren klasik olarak, zonklayıcı, tek taraflı(unilateral), orta ve ağır düzeydedir ve baş ağrısı günlük aktivitelere engel oluşturup yapılan aktiviteleri ile de şiddetlenme eğilimi gösterir. Hastaların % 40 gibi bir kısmında baş ağrısı iki taraflı olabilir ya da tek taraflı başlangıç tüm kafaya yayılım gösterebilir. Migren atakları gün içerisinde herhangi bir saate ortaya çıkabilir[51]. Baş ağrısına bulantı, kusma, anoreksi, fotofobi/fonobi, depresif ruh hali, hipomani, öfke, baş dönmesi, gözde sulanma, burunda tıkanıklık, taşikari/bradikardi, hipo/hipertansiyon gibi semptomlar eşlik edebilir[52]. Bu dönemde allodini olarak bilinen saç, kafa derisi veya yüze dokunma esnasında hassasiyet, acı veya yanma ortaya çıkabilir. Baş ağrısının günlük fiziksel aktivitelerle artma göstermesinden ötürü hastalar sessiz ve karanlık bir ortamda hareket etmeden ağrının geçmesini beklerler. Bir müddet sonra ağrıda

hafifleme olur ve ağrının niteliği değişir. Zonklayıcı karakterdeki ağrı künt bir hale dönerek sonlanır[53].

Postdrom Dönemi:

Yorgunluk, halsizlik gibi bir durumla atak yükünde azalma ve rahatlama hissine geçilen dönemdir. Bu dönem süresince iştahta azalma yerini açlık hissine bırakır, bireylerde sık idrara çıkma ihtiyacı görülür. Bu dönem hastaların kendilerini iyi hissettikleri dönemdir[41]. Ağrıdan sonra gelen saatler ya da günler sürebilen bu dönemdeki semptomlar kişilerin günlük rutin fonksiyonlarına dönememesine sebep olabilir[54].

2.1.6. Tetikleyici Faktörler

Stres, açlık, uyku düzeninde bozulmalar, bazı kokular, alkol ve bazı gıdalar, mevsimsel değişiklikler, kadınlar için menstürasyon tetikleyici faktörlerin ilk akla gelen nedenleri olsa da bu tüm hastaları için geçerli değildir. Kadınlarda menstürasyon döneminde ya da dışarıdan alınan tedaviler östrojen düzeyinde değişiklikler oluşturarak duyarlı kişilerde atak oluşumunu tetikleyebilir. Buna rağmen kadınlarda bu dönemde oluşan her baş ağrısının migren olmayacağı akılda tutulmalıdır. Kişilerin atak geçirmesine neden olduğu tespit edilen uyaranlarla temasının önlenmesi atak oluşumunda anlamlı azalmalar sağlayabilir[55].

2.1.7 Migren Patofizyolojisi

Migren, genetik hassasiyeti olan bireylerde endojen ve egzogen uyarıcı faktörlerin oluşturduğu atakların görüldüğü, multifaktöryel özellikte nöro-vasküler bir sendromdur[56]. Yapılan çalışmalar fizyopatolojinin primer nöronal mekanizmalardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile birlikte migrenin nöron yapıları ile ilgili olduğu, damar genişlemeleri ile olan ilişkisi yönünde kanıtlara ulaşılmış olmasına rağmen baş ağrısının ne şekilde

ve beyindeki hangi bölgeden ilk olarak ortaya çıktığı tam olarak kesinlik kazanmamıştır[57].

Migren patofizyolojisinde 1930'lu yıllarda Wolf tarafından ortaya atılan ve uzun süre kabul edilen vasküler teorinin yerini günümüzde nörovasküler teori almıştır. Vasküler teoride aura döneminin beyin damalarında vazokonstriksiyona ağrı döneminin ise vazodilatasyona bağlı olduğu belirtilmekteydi[58]. Vasküler teoride vazokonstiksiyon sonrası gelişen vazodilatasyona bağlı damar bölgelerinde bulunan trigeminal nöronlar aktif hale gelip ağrının oluşumuna yol açan vazoaaktif peptidler salgılanmaktadır. Salgılanan bu ağrı yapıcı moleküller nöronlarda inflamasyon artışı vazodilatasyon ve baş ağrısının şiddetlenmesine neden olur. Nörovasküler teoride nöronal uyarılar sonucu kan damarlarında genişleme olmakta, bu da trigeminal sinirin aktifleşmesine ve de baş ağrısına sebep olmaktadır [57, 59, 60]. Migrende baş ağrısına sebep olan uyarılmaya karşı aşırı hassas olan beyindeki kortikal bir yapıdır. İç veya dış etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan nöron dokusundaki kortikal yayımlı depresyon (KYD) dalgasının, atak sırasında oluşan aura, trigeminal sinir ve vasküler yapının aktifleşmesine sebep olduğu düşünülmektedir[59].

2.1.7.1 Trigeminovasküler Sistem

Beşinci kraniyal sinir olan trigeminal sinir ve üst servikal sinirler tarafından uyarılan saçlı deri, kaslar ve ligamanlar, kemikteki periost tabakası, meningial yapılar, sinüzoidal ve damarsal yapılar kafada ağrı duyarlı yapılardır. Ancak beynin parankim dokusunda ağrısızdır. Trigeminal sinir ve damarsal yapılardaki değişikliklerin migren baş ağrısıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir[56].

Trigeminal sinir oftalmik dalı vasıtası ile beynin dura, araknoid ve pia tabaklarındaki damarsal yapıları, kafa içindeki damarların proksimal bölümünü yoğun bir şekilde innerve eder. Trigeminal sinirin mekanik, sıcaklık veya kimyasal etkilerle hassas olan aksonları aktive olduğu zaman ağrı hissi trigeminal gangliona ulaştırılmasının ardından uyarı trigeminal gangliyondan merkezi aksonları vasıtası ile ikinci nöronları meydana getiren, ikinci servikalden bulbusa kadar seyir gösteren, trigeminal nükleus kaudalise (TNC) ulaştırılır. Trigeminal sinirde uyarı olduğu zaman bir taraftan beyinde sapındaki TNC vasıtasıyla ağrı duyusu beyin dokusuna iletilirken öteki

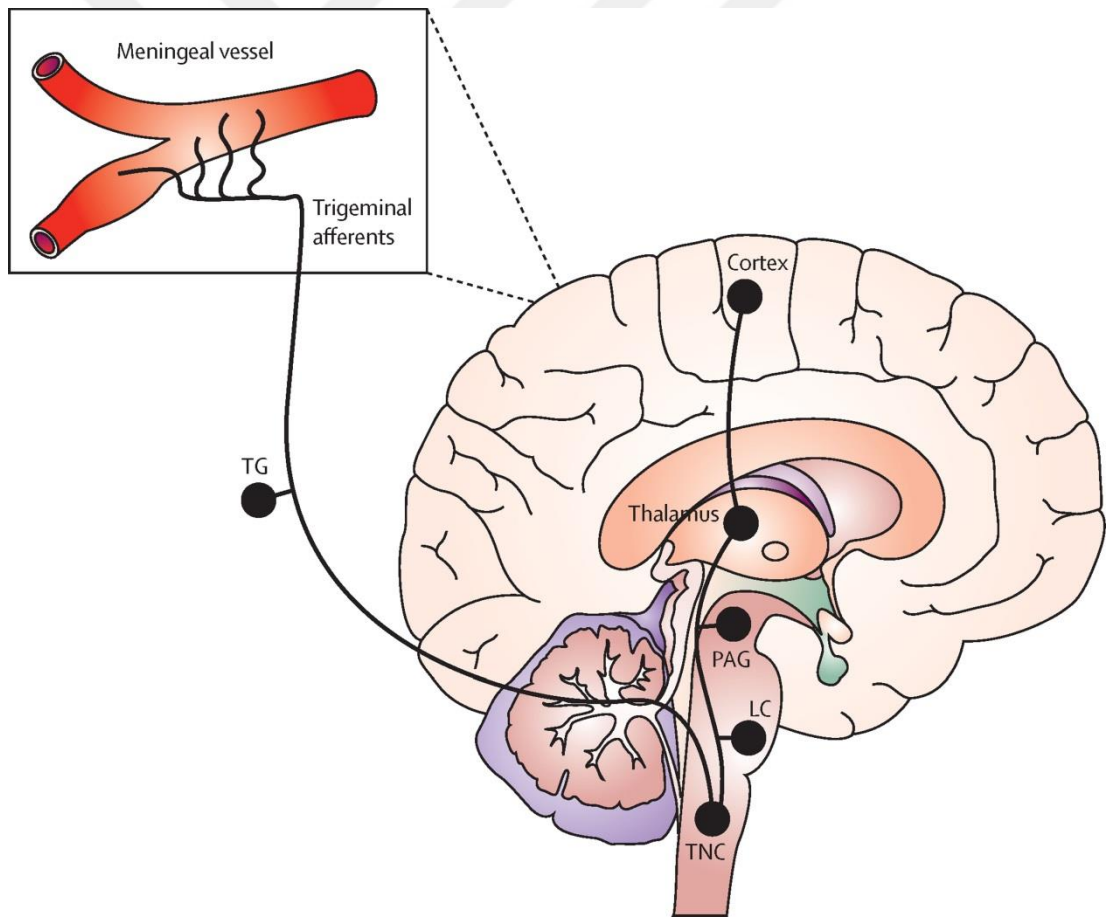
tarafından antidromik olarak Kalsitonin gen iikişkili peptid (CGRP), Substance P gibi nöropeptidler damar çevresine salınır, bu salınımın etkisi ile de damarlarda genişleme, lokal kan akım artışı, ödeme sebep olarak nörojenik inflamasyona sebep olur. Damarlarda olan genişleme ve ödem trigeminal sinirde daha çok uyarı ve ağrı artışına neden olmaktadır. Trigeminal sinire ait olan duyu çekirdekleri servikal sinirlerden fonksiyonel konverjans nedenli uyarı aldığından dolayı ağrı duyuları boyun, yüz bölgesi ya da başın arka kısmına yayılma tavrı gösterir[57, 59, 60].

TNC ‘den çıkan ağrı duyusu beyin sapında çaprazlama yaparak trigeminal leminiskusu oluşturup talamusun posteromedial ventral çekirdeğine ve buradan da kortikal bölgedeki birinci somatosensoryal alan ve singulat kortekse varır. Ağrı sırasında oluşan afektif ve emosyonel bulgulardan ise farklı bir mekanizma sorumlu olup rostral beyin sapı çekirdeklerinden nosiseptif uyaranların limbik sistemdeki çeşitli yollar arasındaki bağlantıları sayesinde olmaktadır[61]. Migren atakları esnasında beyin sapına ait dorsolateral pons, lokus seruleus, dorsal raphe nükleus çekirdeği ve PAG’de aktivasyon görüldüğü Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) yardımıyla gösterilmiş olup bu yapıların migrenlilerde jeneratör ya da düzenleyici olarak rol oynayabileceği iddia edilmiştir[57, 59].

Trigeminal sinirin presinaptik kısmında CGRP, Substance P, Nörokinin A gibi biyomediatörler bulunur. CGRP nöronal inflamasyon, damarlarda genişleme ve ağrının damarsal yapılardan santral sinir sistemine iletilmesinde görev alan nöropeptiddir. Migrenlilerde serumda CGRP düzeyinin yüksek olduğu ve CGRP antagonistleri ile tedavi ile inflamasyon ve damarlardaki genişlemenin düşüş gösterdiği bulunmuştur[62, 63]. Nitrik oksit (NO) mediyatörü de plazmadaki proteinlerin damar dışına çıkmasından sorumlu bir moleküldür. NO migrenli hastalarda Guanozin monofosfat (GMP)’da artış yaparak rol alır. NO içerikli ilaç kullanan kişilerde baş ağrısı sıklıkla görülmektedir ve aynı zamanda migren atak oluşumuna sebep olabilirler[57, 64]. Nitrogliserin infüzyonu yapılması sonrası 4-6 saat kadar bir zaman sonra baş ağrısı ortaya çıkmakta bunun patofizyolojik mekanizmasının dura mater tabakasında gecikmiş inflamatuvar yanıt, iNOS

ifadesinde artış, IL-1, IL6 gibi inflamasyonu arttıran sitokinlerde artış olması şeklinde düşünülmüştür.[65]

Mast hücreleri astımda, alerjik reaksiyonlarda ve immunitede kritik önem taşıyan hücrelerdir. Alerjisi ve astımı olan bireylerde aynı zamanda migrende sık görülmektedir. Bu hastalıkların patogeneğinde rol alan mast hücreleri meningeal ve beyinde de migren patogeneğinde rol üstlenebilir. Mast hücreleri özellikle dura mattere yakın damar çevresinden yoğun bulunur. Trigeminal sinirde uyarı oluşması mast hücrelerinin granüllerini boşaltmasına sebep olur. Postkapiller venüllerdeki trombosit kümeleşmesi gibi değişikliklerin de duruma katılmasıyla steril inflamatuvar cevabın ağrıya yol açtığı tahmin edilmektedir[56].

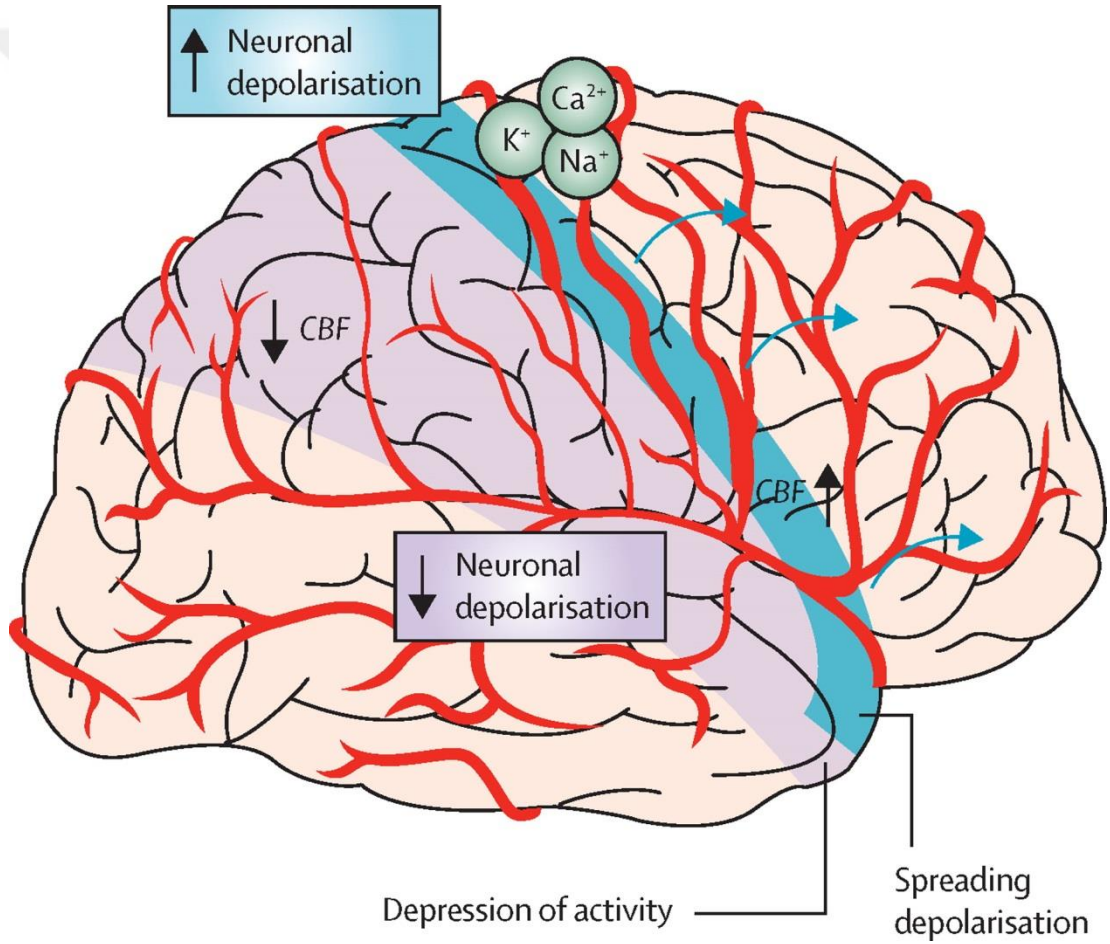


Şekil 1 Trigeminovasküler sistemin neden olduğu Migren Baş ağrısı[66]

2.1.7.2 Aura şikayetleri ve Kortikal Yayılan Depresyon (KYD) Dalgaları

Migrenlilerin % 20'lik bir bölümünde baş ağrısı oluşmadan yaklaşık yarım saat önce oksipital lob kökenli olan ardından genişleyerek nöronal ve glial uyarılmaya neden bir dalga bulunmaktadır. Görüntüleme yöntemleri olan fMRI ve PET sayesinde özellikle görsel aura şikayetlerinin Leao'nun KYD dalgaları olduğu tespit edilmiştir[59, 61]. Yapılan bir çalışmada atak esnasında, arterlerin spazmıyla örtüşmeyip KYD ile uyum gösteren, beyinde kanlanmada azalmanın olduğu bunu hipereminin takip ettiği belirtilmiş olup, bunların nedeninin de aura fazında damarlarda genişleme yapan CGRP olduğu yönünde açıklama yapılmıştır[63]. KYD başlamasında kortikal uyarı potansiyelinde ani düşme, hidrojen (H⁺), potasyum (K⁺), glutamat (Glu), araşidonik asit metabolitleri ve nitrik oksit (NO) gibi hücre dışı iyon ve nörotransmitterlerde lokal artış ve bunlarla beraber görülen hiperemiyi izleyen uzun süreli nöronal uyarılmada düşüş ve beyin kanlanmasında azalma ile karakterize bir dalganın korteks boyunca 3-5 mm/dk hızında ilerlemesidir. Migrenlilerde oksipital korteks kökenli olup yayılım gösteren hiperemi ve oligemi dalgaların görsel aura şikayetleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Aura dönemindeki oligemi ağrı esnasında da sürmekte olup bazı aurasız migren hastalarında da gözlenmektedir[56]. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda KYD dalgasının nörojenik inflamasyona neden olduğu ve trigeminal sinirini beyin sapında bulunan 2. nöronlarını aktifleştirdiği, başka bir ifade ile auranın başağrısı oluşumunu tetikleyebileceği gösterilmiştir. KYD dalgasının damar etrafında bulunan trigeminal sinir sonlanmalarını uyarak, migrenlilerdeki baş ağrısı fazından oluşan değişimlere neden olduğu aynı zamanda dura mater tabakasında inflamasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Görülen bu değişiklikler oligemi oluştuğunda meydana gelmesi insanlara ait verilerle de uyum sağlamaktadır. KYD dalgası beyinde oluşan içsel bir aşırı çalışma şeklinde değerlendirilir ise lateralize baş ağrısını başlatabileceği düşünülebilir[56]. Migrenlilerde auranın oluşması, trigeminal sinir uyarılarak nörojenik inflamasyonun ortaya çıkışı, matriks metalloproteinazlar ve kan beyin bariyeri (KBB) bütünlüğündeki değişimlerde KYD dalgasının etkisinin olduğu belirtilmiştir[61, 67]. Başka bir moleküler mekanizma da nöron pannexin-1 olarak

adlandırılan megakanalların açılıp caspase-1 enziminin aktifleşmedi ki bu yolla inflamasyon arttırıcı mediyatörler salınır, astrositlerde nükleer faktör kappa – B aktifleşir, inflamatuvar sinyaller trigeminal sinirlerde transdüksiyon oluşturur[67]. Yapılan çalışmalarda KYD’un beyinde fonksiyonel hasara neden olabileceği, duyarlı kişilerde serebellum gibi bazı duyarlı beyin alanlarında sessiz iskemik ataklara yol açabileceği öne sürülmüştür[68]. Migrenli hastalarda atak oluşumunu azaltmak için kullanılan antidepresan, beta blokör ve antiepileptik gibi ilaç grupları uzun süreli alındıklarında KYD’u azalttıkları görülmüştür[69].



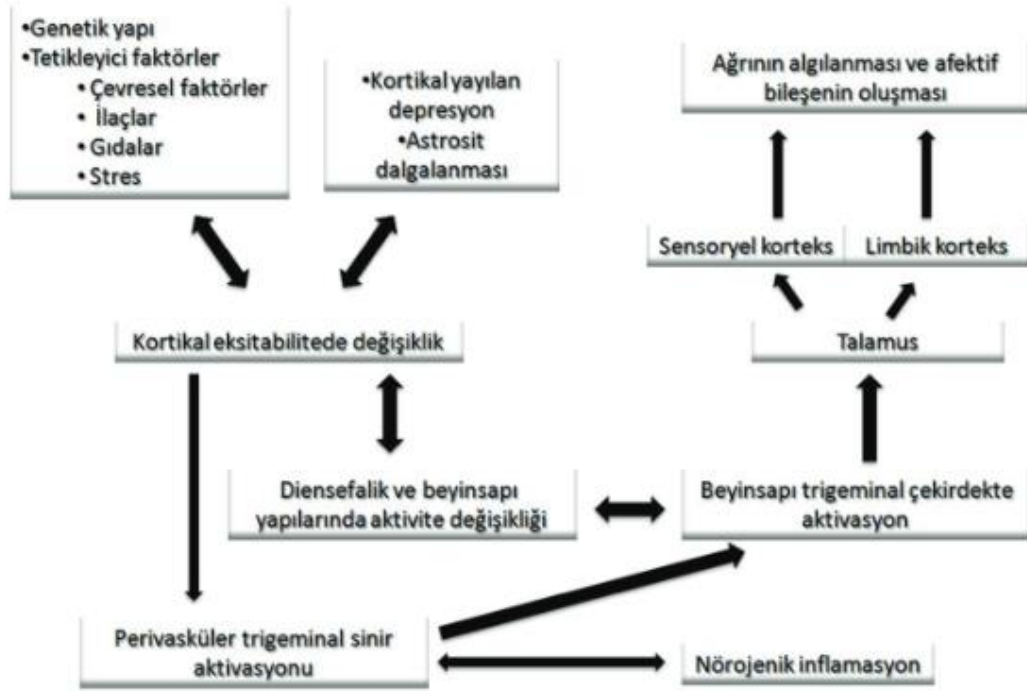
Şekil.2 Migren Aura’sını başlatan Kortikal Yayılımlı Depresyon Dalgası [66]

Migren patofizyolojisinde santral ağrı kuramı kapsamında serotonin (5-hidroksi triptamin; 5-HT) yetmezliğinden söz edilmektedir. Serotonin SSS'de periferik ağrı yapıcı etkisinin aksine ağrı azaltıcı bir tavır sergilemektedir. Migren ataklarda ve ataklar arası zamanlarda yapılan ölçümlerde trombositlerin serotonin salınımında bozulma olduğu öne sürülmüştür[70]. Migren patofizyolojisini aydınlatma serotonin reseptörlerinin bulunmasıyla beraber, damar kasıcı özelliklerinden faydalanmak için kullanılmakta olan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduklarının fark edilmesidir. Triptanlar bu reseptörlere daha spesifik agonist etki eden geliştirilen ilaç grubudur. 5HT-1BD reseptörleri migren ağrısında etkin rol alan trigeminal sinirin akson uçlarında yoğun şekilde bulunmaktadır. Bu grup ilaçlar trigeminal aktivasyon, nöropeptit salgılanması ve inflamasyonu baskırlarlar[49, 71].

Dopamin'ninde migren parogenezinde aktif rol aldığı iddia edilmekte olup yapılmış olan genetik ve klinik araştırmalarda, genetik yönden dopaminerjik uyarılmaya karşı aşırı duyarlı olan bireylerde migren atağının başlamasına neden olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber dopaminerjik aşırı duyarlılığın sersemlik, esneme, bulantı, iştah değişimleri gibi prodromik evre bulguları ve de halsizlik, ruh halindeki değişimler gibi postdromik bulgularında da aktif rol aldığı düşünülmektedir[60].

Migrende genetik yönün varlığı ile ilgili araştırmalar yapılmış ve ailesel hemiplejik migren patofizyolojisinde önemli bir yer edinmiştir. Karakteristik lokuslarda AHM1'de CACNA1A, AHM2'de SCN1A ve AHM3'te ise ATP1A genlerinde mutasyonlar sebebiyle otozomal dominant (OD) kalıtım gösterdiği bulunmuştur[4].

Sonuç itibarı ile migren tipi baş ağrısı genetik duyarlılığı olan bireylerde iç ve dış etmenlerin katkısı ile tetiklenebilmekte santral ve perifer bu sürece katkı sağlamaktadır. Migren fizyopatolojisinin kısa bir özeti şekilde gösterilmiştir.



Şekil.3 Migren patofizyolojisinin kısa özeti [57]

2.2.Matriks Metalloproteinazlar

2.2.1.MMP' ların Genel Özellikleri:

ESM, hücreler arası boşlukta bulunup hücreleri bir arada tutmaya yardım edici bir çevre oluşturan, bir çok hormon için depo görevi gören, organizmada yalnızca iskelet ya da yapısal destek sunmakla kalmayıp hücrelerin çoğalması, farklılaşması göçü, doku şekillenmesi gibi birçok biyolojik aktivitede de rolü olan kompleks ve hareketli bir oluşumdur[6, 72]. ESM yapısında proteoglikan, kollajen lifleri ve glikoprotein olmak üzere üç ana bileşeni bulundurur. Kollajen lifleri iskelet yapısı görüp hücrelere esneklik, proteoglikanlar yastık ve glikoproteinler ise kollajen lifleri ile proteoglikanların hücrelere tutunmasını sağlar. ESM'e tutunma olmasının ardından sinyal oluşmaz ise hücreler apoptozise yönelirler. Ayrıca, ESM birçok büyüme faktörü ile etkileşime girerek hücrelere sinyal iletimini sağlar ve bu sinyal ileti

yolaklarında inhibisyon veya aktivasyon oluşumunu sağlayarak hücrelerin yaşam, çoğalma veya ölüm gibi süreçlerini etkiler. Hücre ve matriks arasında olan etkileşimler ESM yapısında bulunan elemanların yıkımından sorumlu bir grup enzim tarafından düzenlenir[73]. ESM'i yıkan metalloenzimleri belirtmek için matriksinler, metalloproteinazlar gibi isimler kullanılsa da matriks metalloproteinaz ifadesi en sık olarak kullanılmıştır[74]. MMP enzim ailesi yıkımdan sorumlu olan bu enzim ailesi içinde önemli bir grubu meydana getirmekte olup aynı zamanda çinko (Zn^{++}) ve Kalsiyum(Ca^{++}) bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak da adlandırılırlar[73]. MMP'lar ESM 'in sadece yıkımından değil aynı zamanda sentez, yeniden şekillenmesi, hücre düzenlenmesi, dönüşümü benzeri işlevlerinde aktif roller üstlenirler.

MMP ailesi ilk olarak 1949 yılında bağ dokusu ve kan damarları oluşumuna katkıları sayesinde tümöral dokuların büyümesinde rol aldıkları iddia edilmiştir[75]. 1962 senesinde Jerome Gross ve Charles Lapiere MMP'ları ilk olarak tanımlamışlardır[76]. Bununla birlikte omurgalılarda saptanan MMP'ların kollajenazın kurbağa kuyruğunun rezorpsiyonundan sorumlu olduğu belirlenmiştir. MMP'lar bağ dokudaki rolleri 2-3 dekat önce sinovyal eklem inflamasyon, artrit ve kemik çalışmalarında ortaya konulmuştur. [75].

MMP'lerin tümü proenzim halinde fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, lenfositler, nötrofiller gibi çeşitli bağ (destek) dokusu hücreleri tarafından salgılanırlar. Normal dokularda yara iyileşmesi, kemik yeniden modellenmesi, anjiyogenez, sinir iyileşmesi, servikal dilatasyon, meme ve uterusu fizyolojik süreçler, ovulasyon, blastokist implantasyon, embriyoya ait gelişim basamakları, laktasyon gibi patolojik olmayan süreçlerin yanında artrit, kanser invazyon ve metastazı, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, mide deri gibi çeşitli organlarda ülserasyonlar, kan beyin bariyerinin yıkılımı, karaciğer fibrozisi gibi patolojik durumlarda da görev alırlar[6, 77].

Vücutta fizyolojik hadiselerin devam ettirilmesinde MMP'lar ve onlara ait spesifik endojen doku inhibitörlerinin (TIMP) denge halinde olması önemlidir. MMP'lar ve TIMP'ların birçok biyolojik mekanizmada vazifeleri olup normalde dokularda düşük seviyelerde ifade edilirler[72]. MMP gurubunda artış TIMP'ler ile olan dengesinin

MMP leyhinde artış göstermesi sonucunda ESM'de aşırı derecede yıkılıma ve de takip edecek patofizyolojik mekanizmaların başlamasına öncülük eder. Birçok hastalığın nedeni olarak gösterilen MMP 'ler iskemik beyin hadiseleri, Multiple skleroz (MS) Alzheimer Hastalığı (AH) ve Migrenin içinde olduğu hastalıklarda aktif rol aldığı tespit edilmiştir[78].

2.2.2. MMP' ların Sınıflandırılması:

Günümüzde 24 genin kodladığı 26 üyenin olduğu ve üyelerin susbtrat özgünlüğü, domanin düzenlenmesi, dizi benzerlikleri göz önüne alınarak Kollajenazlar, Jelatinazlar, Matrilizinler, Membran Tipi MMP'ler (MT- MMP), Stromelizinler ve de diğer MMP üyeleri olmak üzere altı sınıf altında toplanmışlardır[74, 79, 80].

Grup	MMP alt tip	Diğer Adları	Etki ettiği substrat
Kollajenazlar	MMP-1 MMP-8 MMP-13 MMP-18	Interstisyel/fibroblast kollojenez Nötrofilkollojenez/kollojenez-2 kollojenez-3 kollojenez-4	Kollajen tipI,II,III,VII,X (Fibriler) Kollajen tip I, II, III Kollajen tip I, II, III, IV, gelatin
Gelatinazlar	MMP-2 MMP-9	Gelatinaz A Gelatinaz B	Gelatin, kollajen IV, V, VII, X, elastin, fibronektin, dekorin Gelatin, kollajen tip IV, V, I, III, fibronektin, elastin
Stromelisinler	MMP-3 MMP-10 MMP-11	Stromelysin-1/ transin Stromelysin-2/ transin-2 Stromelysin-3	Kollajen tip III, IV, V, IX, PG, fibronektin, laminin, dekorin Gelatin, tip III, IV, V kollajen, fibronektin a1 proteinaz inhibitörleridir.
Membran tipi MMP'ler (MTMMP'ler)	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-24 MMP-25	MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP MT6-MMP, leukolysin	Pro MMP-2, pro MMP-13, kollajenler, fibronektin MT1-MMP ile benzerdir Pro MMP-2 Pro MMP-2 Pro MMP-2
Matrilisin 1	MMP-7 MMP-26	Matrilysin/pump Matrilysin-2	Vitronektin, Laminin, Fibronektin, dekorin Kollagen IV, Fibronektin, Fibrinojen, pro-MMP-9
Diğerleri	MMP-12 MMP-19 MMP-20 MMP-23 MMP-27 MMP-28	Metalloelastase/makrofaj elastaz (önceleriMMP-18 olarak bilinen) Enamelysin Femalysin - Epilysin	Elastin kollojen IV, Laminin, , Tenascin C, Fibronektin Amelogenin kollojen I, jelatin, kasein kasein

Tablo.4 MMP grubu enzim ailesi,[6, 80, 81]

Kollajenazlar:

Kollajenaz-1 (MMP-1), kollajenaz-2 (MMP-8), kollajenaz-13 (MMP-13) ve MMP-18 bu grubun üyeleridir ve temel olarak interstisyel kollajen I, II, III gibi tipleri yıkma yeteneğine sahip moleküllerdir[82]. MMP-1'un kaynağı fibroblast, keratinosit, monosit-makrofaj ve sinoviyal hücrelerdir. Vücudun fizyolojik PH ortamında interstisyel kollajenlerden tip I, II ve III'ü, filamentlere ait kollajen tip VII, VIII ve X'u ve kollajen yapıda olmayan antiproteaz gibi çeşitli yapıları da yıkar. MMP-8'ün etkinliği MMP-1'e benzerlik gösterip tip I kollajende daha hızlı olan tip III kollajende ise daha yavaş olan bir yıkılımı sağlar. MMP-13'ün diğer üyelerden ayrı olabilecek bir özelliği tip II kollajene olan üstün etkinliğidir ve bu sayede osteoartrit patogenezinde rolü alabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Yıkıma uğramış kollajenler denatürasyondan dolayı jelatine dönüşerek diğer proteinazlarca sindirilirler[75].

Gelatinazlarlar:

Gelatinaz A (MMP-2) ve Gelatinaz B (MMP-9) bu guruba ait üyelerdir ve jelatin ile denatüre olmuş kolajeni yıkarlar. MMP-2 kollajen tip IV, V, VII ve X'u, elastini, fibronektini, laminini ve farklı kemokinleri indükler pro-MMP-1 ile pro-MMP-9 aktive eder[83]. Tip IV kollajen bazal membranın ana bileşimi olup proteinlerinin yaklaşık yarısını oluşturur. İnterstisyel dokuya ait olan kollajeni yıkan enzimler tip IV kollajene etki edemezler. Hayvan deneylerinde bazal membrana etki eden kollajenaz tespit edilmiş ve bunun insanlardaki fibroblast Gelatinaz-A ile aynı olduğu farkedilmiştir. Gelatinaz -A hücreler arası kollajenazların başlattığı sindirimi tamamlar ve yaklaşık 100 kat daha etkilidirler. İnsanlarda makrofaj, granülosit gibi lökositler, keratinositler ve başka tür hücreler Gelatinaz-B molekülünü üretirler[75]. MMP-9 asidik ortamda tip-1 kollajende aminoterminal telopeptidi yıkarak ESM'in remodelling sürecinde görev alır[74]

Stromelizinler:

Stromelizin 1 (MMP- 3) ile stromelizin 2 (MMP-10) etki ettikleri substratlar benzer iken proteolitik bakımdan MMP-3 MMP-10'a göre daha yüksek etki gösterir. MMP-11 her ne kadar stromelizin 3 olarak isimlendirilirse de substrat ve sekans farklılıkları

bakımından MMP-3 ve MMP-9'dan farklı olduğundan dolayı diğer MMP'lar içinde yer alır[82].

Fibroblast hücreleri tarafından pro- stromelizin-1 olarak sentezlenen MMP-3 birçok substrata etki eder. Proteoglikanlar, kollajen tip IV, fibronektin, laminin bunlardan bazılarıdır. Kollajen tip III ve tip IX'u teleopeptidaza benzer şekilde kesebilen MMP-3 jelatin ve kazeine düşük affinite gösterir. Fibrinoliz esnasında önemli görevler üstelendiği düşünülmektedir. MMP-10 MMP-3 gibi benzer substratlara etki etse de yer aldıkları dokular birbirinden farklıdır. Mesela keratinositlerde sadece MMP-10 indüklenirken Romatoid sinoviyada sadece MMP-3 mevcuttur. Yara iyileşmesi basamaklarına bakacak olursak her iki stromelizinin de keratinositler tarafınca eksprese edildikleri görülür. MMP-3 diğerlerine ait ESM substratlarını yıkamazken seçici olarak a-1 tripsin inhibitörünü yıkar. Fizyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen epitelyal tümörlerin destek dokusunda aşırı miktarda var olduğu için serin proteaz inhibitörlerini baskılayarak plazmin benzeri enzimlerin matriks proteinlerini yıktığını sağladığı tahmin edilmektedir[75].

Matrilizinler:

Matrilizin grubunda hemopeksin benzeri bölge mevcut değildir. Endometazlar olarak da isimlendirilen bu gurubun üyeleri MMP-7(Matrilizin 1) ve MMP-26 (Matrilizin 2)'dir. MMP-7 ESM ' ait çeşitli yapılar dışında hücre yüzey molekülü olan pro-defensin, TNF-a, E-cadherin ve Fas-Ligand'a da etki eder[82].

Matrilizinler MMP ailesinin en küçük yapıdaki alt grubu olup birçok substratı parçalarlar. Tip IV kollajen, elastin, entaktin, fibronektin, agrekan ve B4-integrin bunlara örnek olarak verilebilir. Spesifik olarak salgı yapıların epitel dokusu ve makrofajlarda bulunmaktadır. Duktal yapılarda salınarak bu yapıların tıkanıklıklarına engel olduklarına inanılmaktadır. Çevresel bakteri sayısının artışı olması halinde matrilizinlerde de artış olmaktadır. Epitelyal bağışıklıkta rol alan pro-defensinin defensine dönüşümünü katalizleyerek bağışıklıkta görev üstlenirler. Solunum yolundaki epitel onarımında matrilizinlerin önemli görevleri vardır. MMP'ler tümöral dokuların stromasında yer almasına rağmen matrilizinlerin karsinomlarda ve tümör adalarında varlığı tespit edilmiştir. MMP-26 ilk olarak

endometriyal dokuda bulunmuştur. MMP-7 daha geniş etki spektrumuna sahip olup MMP-9'u etkinleştirir. Aminoasit dizilimi bakımından metalloelastaza benzerlik gösterir[75].

Membran Tipi Matriks Metalloproteinazlar (MT-MMP):

Bu grupta yer alana MMP'lar diğer MMP'lardan gibi hücre dışına proenzim formu olarak salınmayıp hücre membranına bağlı halde bulunurlar. Yapısal olarak üyeler birbirlerine çok benzemektedirler. MT-MMP'lar oldukça fazla sayıda substrata etki eden güçlü MMP'lardır. Kollajenler, proteoglikanlar ve fibronektin etki ettikleri başlıca substratlardır. Bununla birlikte yüksek doku spesifitesi sergilerler ve yer aldıkları dokular birbirinden farklıdır. MT-MMP grubunun altı üyesi bulunur. Bunlardan dördü (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-24) tip 1 transmembran proteini, ikisi (MMP-17, MMP-25) glikozilfosfatidilinositol bağlı proteinidir[75].

MT-MMP grubu içerisinde MMP-17 (MT4-MMP) dışındaki üyeler pro-MMP-2'yi aktive etme özelliği vardır. MT-MMP'ler ESM'e ait yapıların birçoğunu sindirebilme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca MMP-14 (MT1-MMP) kollajen I,II ve III'e de etki eder. MMP-14 eksikliği olan farelerin doğumu takiben iskelet anomalilerine sahip olmaları kollajenolitik etkinin yokluğundan kaynaklanmaktadır[82]. MMP-14 anjiyogeneizde görev aldığı bulunmuştur. Ayrıca tümöral adaların çevresinde fibroblast hücrelerinde ve kanserli dokuların hücre membranlarında varlığı gösterilmiştir[75]. MMP-24 (MT5-MMP) beyin dokusuna özel olup serebellumda eksprese edilir. MMP-25 (MT6-MMP) dolaşımda lökositlerce ve santral sinir sistemine ait tümörlerde anaplastik astrositoma ve de glioblastomlarca eksprese edilir[82].

Diğer Matriks Metalloproteinazlar:

Bu gruba ait üyeler yukarda bahsedilen grupların içerisinde yer almayanlardır. MMP-12 (Metalloelastazlar) büyük oranda makrofajlar tarafınca eksprese edilmekte olup makrofajların göçünde görev alırlar. Buna karşın dolaşımdaki makrofaj öncülleri olan dolaşımda olan monositlerde bulunmazlar. Akciğere ait olan elastin dokusunun yıkılmasında ana görev bunlara aittir. Plazminin yıkılmasıyla ortaya çıkan ve endotel hücrelerini proliferasyonunu baskılayarak anjiyogeneiz inhibisyonunu sağlayan

anjiyostatin oluşumu bunlar sayesinde gerçekleşir. MMP-20 (Enamelizin) dişe ait yapılarda bulunur ve mine matkisinin temel elemanı olan amelogenini yıkar. MMP-19, MMP-20 benzer yapı içerirler ve birçok dokuda tespit edilmişlerdir. Dokularda bu denli yaygın bulunmalar onları normal dokular dönüşüm olaylarıyla ilgili görevler üstlendiklerini düşündürmektedir. MMP-19 çeşitli bazal membran proteinlerinde yıkıma sebep olduğu bilinmektedir. MMP-28 dokuda yaralanması esnasında keratinositler tarafından eksprese edilir. MMP-23 erkekler prostat ve testis kadınlarda overlerce eksprese edilir[75].

2.2.3 MMP'ların yapısı:

MMP'lar yapı olarak 5 temel bölümden meydana gelmektedirler. Bu bölümler sırasıyla sinyal peptid, propeptid, çinko (Zn) bağlayan katalizör bölge, hemopeksin benzeri bölüm(substrat özgünlüğünü belirler) ve katalizör bölümü hemopeksin benzeri bölüme bağlayan prolin bakımından zengin kısmı oluşturur[84]. Sinyal peptid, propeptid ve katalitik kısımlar tüm MMP tipleri için ortaktır. Gen alanları amino terminal(N- terminal) uçtan başlayıp karboksi (C-terminal) terminal uça sonlanır[81].

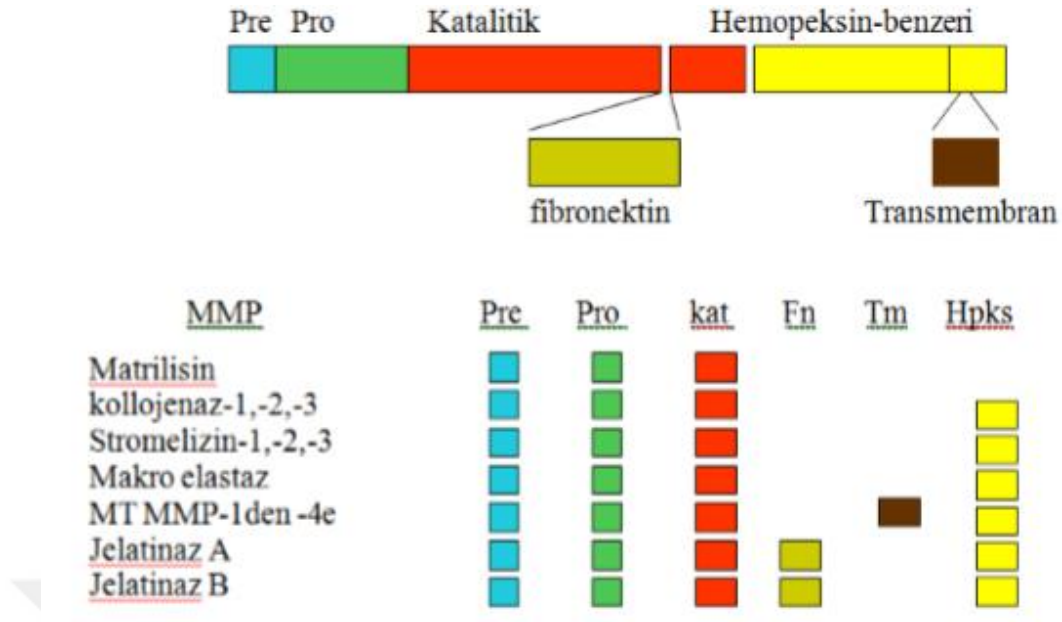
Sinyal peptidi olan ilk bölüm, endoplazmik retikulumda ilk olarak sentezlenen protein olup, yapıyı sekresyon için hedefleyen, ardından molekülden uzaklaştırılan ve latent enzimde bulunmayan 80-90 aminoasit ihtiva eden ve hücreden salınımı kontrol eden amino terminal propeptiddir[72]. Propeptid kısım enzime aktif hale geldiği zaman molekülden ayrılan iyi korunmuş PRCGVDPV dizesi içermektedir. Propeptid yapıda var olan sistein rezidülleri sayesinde enzimin latent tipinin korunduğu düşünülmektedir. Sistein rezidülleri içerdikleri sülfidril gruplarının katalitik bölgede bulunan çinko ile etkileşimi sayesinde proMMP formlarının inaktif halde kalmasını sağlar. Bu duruma "Sistein switch" ismi verilir. Prodaminin molekülden kesilmesi ile proenzimin aktif hale gelmesi sağlanır[6, 81].

Katalitik bölge 180 aminoasitten oluşan, histidin rezidülleri bulunduran, bakterilerdeki MMP'lardan termolizine benzeyen molekülünü stabilitesinden sorumlu olan çinko (Zn^{+2}) içeren bölgedir. Yapıda bulunan histidin rezidülleri

çinkonun bağlanması için 3 bölge oluşturur. Çinkonun bağlandığı dördüncü bölge inaktif MMP yapısındaki sistein aminoasididir. Katalitik bölge üç alfa heliks beş kıvrımlı beta tabakasından meydana gelmiştir. Katalitik bölgede 2-3 kalsiyum (Ca^{++}) iyonu bulunur. Prolin bakımından zengin bölüm ya da menteşe kısmı katalitik bölge ve son bölge arasında bulunur[6, 77, 81].

Hemopeksin benzeri bölge; son bölümde hem bağlayıcı molekülere dizin benzerliği sebebiyle, hemopeksin olarak isimlendirilen bölgede bulunur. Bu bölge N ve C uç kısımları bağlayıcı disülfid bağı bulundurur. Prolin zengin 5-10 amino asitlik bölge ile katalitik bölgeye bağlıdır[6]. MMP-7, MMP-26 hariç diğer tüm MMP'ler hemopeksin/vitronektin benzeri alanlar bulundurur[85]. Bu bölgenin fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen substrat özgünlüğünün sağlanması, hücre yüzeyindeki reseptör alanlarını tanıma özelliği olduğu tahmin edilmektedir. Substratlara bağlanma ve endojen inhibitörle de (TIMP) etkileşime girmede rolleri vardır[6].TIMP ile gelatinaz grubu MMP'ler ve MMP-13 arasındaki bağlanma bu bölge aracılığı ile olur[86]

Bu bölgeler dışında, gelatinaz A ve gelatinaz B katalitik bölgeleri içinde fibronektinin kollajene bağlandığı alan ile ilişkili olan, diğer MMP'lerde olmayan, sistein bakımından zengin jelatin bağlayıcı ekstra bir alan içerirler. MT-MMP'lar ve stromelisin 3 furin benzeri bir alan bulundururlar[6, 72]. Jelatinaz B ve MT-MMP'ların hepsi tip V kollajenin a zinciri benzeri bir alan içerirler[6].



Şekil.4 MMP ailesinin gen bölge yapıları [81]

2.2.4. MMP Etkinliğinin Düzenlenmesi

MMP'ların tamamına yakını proenzim formunda sentezlenir, enzimatik özellikleri propeptid bölge ile çinko bulunduran bölgenin bağ oluşumu mekanizması yolu ile baskı altına alınır. Propeptid bölgede proteolitik aktivite proteolitik bölge ve aktif bölge arasında olan bu bağı parçalayarak aktif bölgenin ortaya çıkmasını sağlar[87]. Proenzimlerin aktif hale gelebilmesi MT-MMP'lar vasıtası ile hücre yüzeyinde, hücrenin içerisinde, başka proteazlarla hücrenin dışında veya “ aktivasyon kaskatı” adı verilen biçimde olabileceği gibi daha önce aktif hale gelen MMP'ların uyarımı sayesinde de olabilir[88]. MMP'ların proteolitik özellikleri transkripsiyonel, proenzimleri aktif hale getirilmesi yoluyla veya doku inhibitörleri yoluyla düzenlenir.

Transkripsiyonel Düzenlenme:

MMP'larda ekspresyon fizyolojik ya da patolojik durumlara göre farklılık gösterir. Ayrıca normal sağlıklı bireylerde MMP ekspresyonunun düşük olduğu bilinmektedir. MMP'ların gen ekspresyonları inflamatuvar sitokinler olan TNF-a, IL-1, IL-6, TGF-β ile, platelet ve epidermal büyüme faktörleri olan PDGF ve EGF'ninde içinde olduğu çok sayıda büyüme faktörü ve çeşitli hormonların etkisi ile uyarılır. MMP gen

transkripsiyonunu TGF- β , heparin, retinoidler, kortikosteroidler, PGE2 ve farklı eikosanoidler baskılar. TGF- β MMP-2 ve MMP-9 'da üretimi arttırıcı MMP-1 ile MMP-9'da üretim azaltıcı etki yapar[87].

Pro-enzimlerin Etkinleşmesi Aşamasında Düzenleme:

MMP'lar sentezlenmesinin ardından inaktif pro-enzim (zimojen) halinde salıverilirler. Pro-peptid bulunduran inaktif MMP'lar, dokuda ya da plazmada proteinazlarca, otokataliz yoluyla, fırsatçı bakteriyel proteinazlarca, ürokinaz plazminojen aktivatör/ plazmin sistemi sayesinde ya da başka MMP'lar tarafınca aktif hale getirilir. MT-MMP'ların hücre yüzeyinde pro-MMP-2'yi aktifleştirmesi örnek olarak verilebilir. MMP'lar çoğunlukla hücre dışında aktive edilirler ama MMP-11,14,15,16,17,28 gibi bazı üyeler hücre içinde furin benzeri proteazlarca aktive edilebilirler[81].

Doku İnhibitörleri Aracılığı İle Düzenlenme:

Vücutta normalde bulunan doku inhibitör proteinleri (TIMP) tarafınca MMP'lar inhibe edilirler. Genetik bakımdan insanda dört TIMP vardır ve bunlar arasından %40'a yakın dizi benzerliği bulunur. TIMP'ların aktif enzimi inhibe edebilme yeteneği vardır. Otoaktivasyonu inhibe etmeyişi TIMP'lar inaktive olana kadar fonksiyon göstermesini sağlar. Bu sayede ESM parçalanması kontrol altında tutulur. TIMP'lar MMP inhibisyonu dışında ayrıca mitojenik ve hücrenin büyümesi uyarılması aktivitesine de sahiptir[81]. TIMP'lar aktif hale gelen MMP'ın katalitik bölgesine bağlanarak substratla etkileşimini önler. TIMP-3 ESM proteinlerine direkt bağlanması bakımından diğerlerinden farklı özellik gösterir. Bunun dışında heparin, tetrasiklinler, α 2-makroglobulin ve sentetik inhibitörler de MMP'lere inhibitör etkiler gösterirler[89].

2.2.5. MMP'ların Fizyolojik Roller

Organizmada normal şartlarda MMP'lar embriyoya ait büyüme, dokuların şekillenmesi ile büyüme sürecinin devam edebilmesi için destek doku tarafından sentezlenmektedirler. Üretimin devamı embriyolojik dönemdeki trofoblastların yapışması, menstürel döngü ve ovulasyon, doku hasarı sonrası rejenerasyon

basamakları ve benzeri durumlarda önemlilik arz eder. Üremeye süreçleri sırasından meme rahim ve prostat gibi organların küçülme aşamalarından yüksek düzeyde sentezleri gerçekleşmektedir. Mesela kollajenaz 2 ve 3'ün gebelik sonrası rahim küçülmesi sırasında sentezlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bunun yanında ovulasyonda MMP'lar foliküllerin çatlaması için duvarların yırtılması basamağında, MMP-2 ve MMP-3 'ün pubertedeki meme dokusunun şekillenmesi sürecinde, MMP-2 ve MMP-9'un yağ hücreleri olan adipositlerin farklılaşmasında rol aldıkları bilinmektedir. Yara iyileşmesinde keratinosit hücrelerinin göçü için MMP'ların gerekli olduğu, MMP-1 proteolitik özelliğinde dolayı bu göçte rol aldığı MMP-3'ün eksikliğinde yara iyileşmesinde sorun olduğu bulunmuştur. MMP-2'nin damarlarda kasıcı etki eden endotelin düzeylerinde yükselmenin yanında gevşemeye yol açan CGRP seviyesinde azalmaya yol açarak bağ doku ve iskelet dokusunda anjiyogenez basamaklarını kötü yönde etkilediği bilinmektedir[81].

MMP'lar KBB'indeki sıkı bağlantıları ve bazal membran proteinlerini sindirerek beyin sağlığı ve hastalıklarından kritik roller üstlenirler. MMP'lar SSS gelişimi, nöronal hücrelerin yaşamını sürdürmesi, anjiyogenezis, nörogenezis, hücrelerin çoğalması ve göçü, aksonal büyüme ve tamiri, miyelinizasyon süreçleri, nöroinflamasyon gibi fizyolojik süreçler ve KBB sızıntısı, nörotoksisite, demiyelinizasyon, tümör metastaz ve anjiyogenezi, nöroinflamasyon gibi patolojik süreçlerini içine alan birçok durumda beyinde görev almaktadırlar. Hem nöroinflamasyon hem de KBB disfonksiyonu Multiple Skleroz, Serebral Anevrizma, İnme, Epilepsi, Parkinson ve kanserler gibi çeşitli hastalıkların ilerlemelerinde artışa neden olur [90]. Multiple Skleroz hastalarında yapılmış MMP-3 çalışmasında relaps ve remisyon halinde seyir gösteren hastalığın relaps dönemlerinde remisyona göre daha yüksek MMP-3 düzeyleri elde edilmiş bununla KBB yıkılımına katkıda bulunacağı yönünde değerlendirilmiştir[91].

2.2.6. MMP -2, MMP-3 ve Migren

Migren atağı ortaya çıkmasında kortikal nöronal aşırı uyarılabilirlik, hipoperfüzyon, membranlar arası iyonik değişiklikler, vazoaktif maddeler ve nörotansmitter anormallikler, nörojenik inflamasyon ve KYD'u içine alan nörovasküler patogenetik mekanizmalar rol oynar. KYD basta auralı migrende olmak üzere ve muhtemelen

aurasız migrenle de ilişkilidir. MMP'lar, Siklooksijenazlar (COX-2), TNF-a ve IL-1 gibi çeşitli gen ifadeleri KYD tarafından arttırılır. Düzeyleri yükselen MMP'lar KBB geçirgenliğinde artışa yol açarak potasyum, nitrik oksit, adenosin, ve diğer faktörlerin dura materde bulunan duyarlı trigeminal sinir uçlarına ulaşmasına neden olur[92].

Yapılan bir çalışmada aurasız migren hastalarında MMP-3 seviyelerinin atak sırasında periferik ve beyin dolaşımında atak olmayan zamana göre daha düşük olduğu tespit edilmiş ve bu düşük seviyelerin artmış ESM yıkılımının göstergesi olup artmış KBB geçirgenliği ile ilişkili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir ve de MMP-3 'ün migren ataklarının erken dönemlerinde düşüş gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır[12]. Başka bir çalışmada yine MMP- 3'ün migrenli hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek seviyelerine rastlanmış bununla beraber nedeninin TIMP'lerin artmış MMP aktivitesini baskılaması olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca azalmış MMP-3 düzeylerinde migren alt tipleri göz önüne alındığında belirgin bir fark görülmemiştir[93]. MMP-3 için yapılan diğer bir çalışmadan gerilim tipi baş ağrısına sahip olan ve migreni olan bireyler arasında MMP-3 düzeylerinde migren yönünde bir farklılığa rastlanılmamıştır[94].

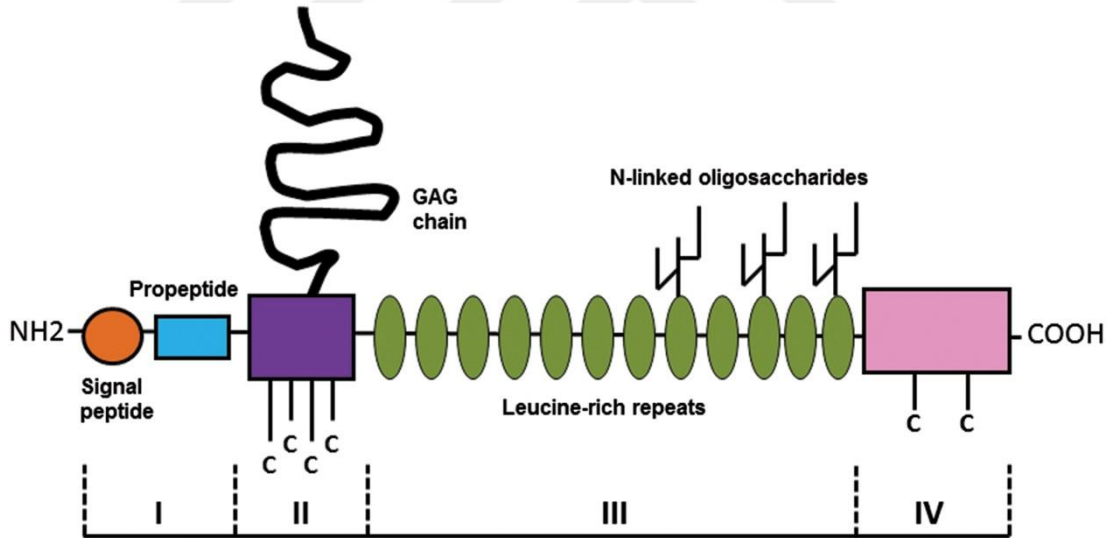
MMP-2 için auralı ve aurasız kadın migren hastalarında kontrol grubuna oranla yüksek düzeylere ulaşılmış ve buna migren patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir[10]. Farklı bir çalışmada migrenli hastalarda MMP-2 seviyelerinde yükseklik tespit edilmiş ve MMP inhibitörlerinin tedavi hedefi olabileceği yönünde belirtilmiştir[11].

2.3 Dekorin (DCN)

Daha önceki literatürde PG-II, PG-40 ve PG-S2 olarak adlandırılmış olan Dekorin (DCN) 18 üyelik SLRP (small leucine-rich proteoglycan) ailesine ait ESM proteindir. DCN ismi molekülün tip I kollajeni dekore etmesinden köken almaktadır. Dekorin denilen çekirdek (core) proteini sayesinde DCN kollajen fibrillerdeki d ve e bantlarını bağlayarak fibrillerin şekillenmesini sağlayıp mekanik faydalar sağlamaktadır. DCN esas olarak fibroblast, kondrosit, düz kas hücreleri gibi birçok mezenkimal doku tarafından eksprese edilmektedir[95]. DCN ESM elemanı olmasının yanında, fibrilogenез, hücre büyüme ve farklılaşması, enflamasyon,

fibrozis, hücrel immunité, yara iyileşmesi, miyogenez fetal membran gelişmesi kanser gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda da görev almaktadır[22, 95].

Memelilerde DCN kompleks geni 8 ekson içerip, 12q21-q22 kromozomunda bulunur ve 92.5-kDa'lık bir moleküler ağırlık ihtiva edip 1080 baz çifti bulundurur. DCN'nin sentezi ve sekresyonu, esas olarak, fibroblastların düz kas hücrelerinin ve makrofajların düz endoplazmik retikülü ve Golgi aygıtlarında olmaktadır. DCN, protein / protein etkileşimlerine katılan bir 42-kDa korunmuş protein çekirdeği ve kondroitin veya dermatan sülfattan oluşan N ucuna yakın bir serin kalıntısına kovalent olarak bağlanan tek bir glikozaminoglikan (GAG) zincirini içerir. DCN yapısal olarak, birbiri takip eden 12 adet lösin bakımından zengin tekrarlar (LRRs), iki sistein bakımından zengin bölge tarafından kuşatılmış kavisli solenoid kıvrım oluşturur. DCN'nin şekli, α -helikslerin bir konveks bölgesini ve lösin açısından zengin bir β -tabakaların konkav bölgesini içeren bir at nalı veya muza benzetilmiştir[96].

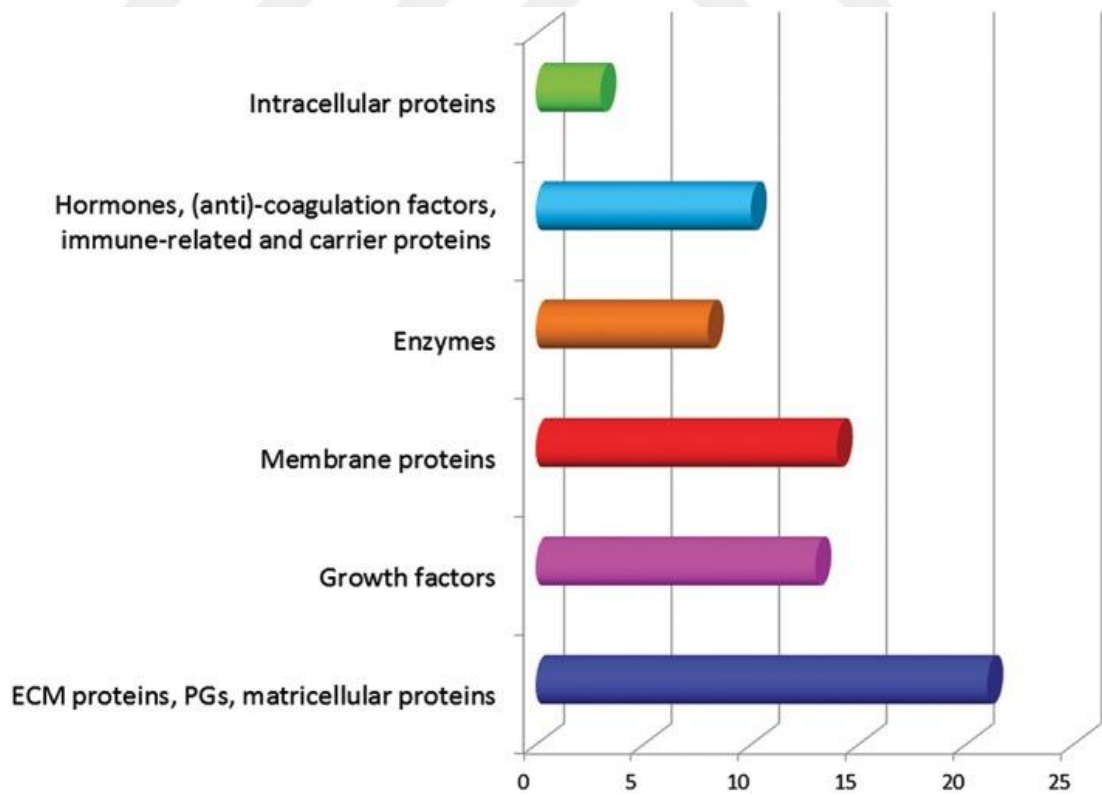


Şekil:5 DCN'in şematik yapısı. [25].

DCN solüsyonlarda bir monomerdır ve molekülün stabilizasyonu için dimerizasyonu gerekli değildir. Ayrıca DCN'in çözünabilir bir faktör olarak birçok düzenleyici sinyal akımını sağlayabilmesi için monomerik formda bulunması gerekmektedir [22].

LRR bölgeleri DCN'in bilinen biyoaktivitelerinin temelini oluşturmaktadır. Örneğin kollajen için LRR IV-VI bölgeleri yüksek bir affinite gösterirken, TGF- β etkileşimi

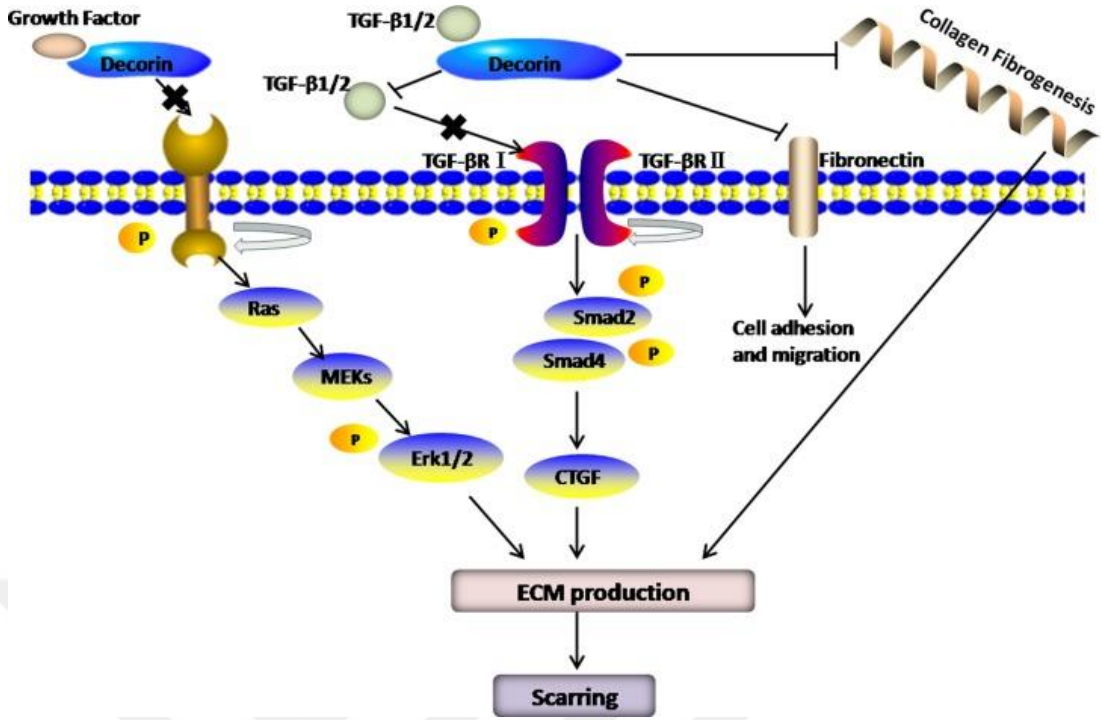
LRR III-V üzerinden, EGFR, VEGFR gibi Tirozin Kinaz reseptörleri de yine LRR bölgeleri üzerinden olmaktadır[12-15]. GAG zincir, hücre içi sinyalizasyonda mutlak gerekli olmasa bile kollajen fibrillogenезisi üzerinde çok önemli bir düzenleyici etkiye sahiptir ve şekillenen kollajen fibrilleri arasındaki mesafeyi kontrol ederek matriks düzenegini değiştirir[96]. GAG'nın moleküler boyutu ve toplam sülfatlanmış GAG'ların miktarı genç deriye kıyasla yaşlı insan derisinde% 40 oranında azalır. Buda yaşlı insanların cilt kırılганlığına katkıda bulunabilir. Ehlers-Danlos sendromunun spesifik bir fenotipinde, GAG zincirleri olmaksızın, DCN moleküllerinin% 30-70'i üretilir. GAG ve kollajen tip I etkileşiminin, düşük yoğunluklu lipoproteinin kolajen bakımından zengin aterosklerotik plak alanlarında toplanması üzerinde önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer bir deyişle DCN aterosklerozdaki tutunmaya yanıt ("response to retention") hipotezine katkı sağlar. Bu nedenle, çoğu PG'de olduğu gibi, DCN'in bir molekül olarak biyoaktivitesi, parçalarının bir toplamı olarak düşünölmelidir[25].



Şekil:6 DCN ve moleküler etkileşimleri [25]

Yapılan çalışmalar, birkaç proteaz ve büyüme faktörünün (MMP-2, MMP-3, MMP-7 ve MT1-MMP) DCN' i parçalara ayırabildiğini (cleave) ve biyolojik olarak inaktive edebildiğini bulmuştur. Ek olarak, enflamatuar hücreler tarafından üretilen proteazlar Toll-benzeri reseptörler (TLR) 2/4 gibi patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) yolunu kullanıp hasar-ilişkili moleküler paterni (DAMP) yoluyla da DCN'i inaktive edebilirler[96].

Fibrozis, ESM sentezi ve bozunması arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanan aşırı ESM birikimi ile karakterize bir durum olup, kronik hasar, enflamasyon veya uzun süreli metabolik hastalıklar (örn. Diyabet ve hipertansiyon, siroz) hallerinde ortaya çıkan patolojik bir süreçtir. Fibrozis akciğerler, kalp, böbrekler ve cilt dahil olmak üzere birçok organda görülür. Fibrojenizde, TGF- β en güçlü pro-fibrotik sitokindir ve TGF- β fibroblastları aktive edip apoptozlarını önler ve kollajen tip I, III ve IV ve fibronektin gibi matriks bileşenlerini aşırı üretmeye zorlar. Ayrıca, TGF- β matris yıkan proteazların sentezini de kısıtlar ve TIMP-1 ve PAI-1 gibi proteaz inhibitörlerinin de seviyelerini artırır. TGF- β ile komplekslerin oluşumu sayesinde DCN TGF- β 'yi nötralize ederek fibröz skarı oluşumunu azaltmış olur. Eş zamanlı olarak yarışmalı inhibisyon yaparak TGF- β 'nın reseptörüne tutunmasına mani olur. DCN TGF- β RI / II aktivasyonunu ve Smad2, Smad3 ve Erk1 / 2 proteini yoluyla sinyalleşmeyi önler. TGF- β 1, 2 ve 3'ün izoformlarının tümü DCN çekirdek proteinine bağlanabilir. TGF- β süper ailesinin başka bir üyesi olan miyostatin de DCN tarafından izole edilebilir. Araştırmalara göre eksojen DCN verilmesi TGF- β aktivitesini down- regüle ederek düzenleyici işlev görür[96].



Şekil.7 TGF-β DCN' e bağlanması ve TGF-β 'nın etkisizleştirilmesi

Ratlarda yapılan bir çalışmada Dekorin'in SSS'de nöronal disfonksiyon ve fibrozis artırıcı molekül olan TGF-β' nın etkilerini durdurarak serebral hemisferlerde skar doku oluşumunu azalttığı gösterilmiştir[97]. Yine ratlarda yapılan bir çalışmada subaraknoid kanama sonrası kronik hidrosefali gelişimini önlemede dışardan verilen Rekombinant insan Dekorini etkili bulunmuş ve bu etkilerini TGF-β1/Smad/CTGF ileti yolunu inhibe ederek yapmıştır[98]. Yapılan bir çalışmada auralı ve aurasız migrenli hastalarda TGF-β'nın kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur[32]. Çok yönlü pro-inflamatuvar bir sitokin olan TGF-β'nın, migrenli hastalarda incelendiği başka bir çalışmada TGF-β seviyelerinde anlamlı bir şekilde yükseklik tespit edilmiş ve artmış olan TGF-β-1 seviyelerinin tekrarlayan migren ataklarının bir sonucu olabileceği, TGF-β 'nın migren patofizyolojisi ile ilgili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir[99].

DCN hücrel immun yanıt ve doğal immunitede TLR2/4 üzerinden göstermiş olduğu etkiler ile yine TGF-β etkileşimi sayesinde inflamasyon yanıtına katkı sunarak ve tümöral dokuların büyümesi için antagonist etkileri ile bazı tümörlerde dışarıdan verilmiş olup tümör tedavisi için umut verici bir hedef haline gelmiştir. DCN'in antitümöral etkileri başlıca pan-RTK inhibisyonu yoluyla tümöral dokularda

anjiyogenezi baskılaması sayesinde, endotel hücrelerinde otofaji ve mitofajiyi indüklemeye yolculuyla olmaktadır[96].Tümöral destek dokuda DCN kaybı invaziv meme kanserlerinden düşük yaşam beklenti süresi ile ilişkilidir. Ayrıca kemik pankreas gibi solid tümörlerin yanısıra mesane kanserlerinde de DCN'in çarpıcı bir şekilde düşüklüğüne rastlanılmıştır. Aynı zamanda Multiple Miyelom, yumuşak doku sarkomları, prostatik üretelyal ve hepatik karsinomlarda DCN düzeyleri azalmış ya da totale yakın oranda ortadan kaybolmuştur. Sistemik verilen DCN çözünen bir faktör olarak tümöral büyüme anjiyojenik etkileri geciktirmiş, bu nedenden ötürü tümöral dokuların ilerlemesi ve yayılımında kemoterapiyle beraber ya da tek başına bir tedavi hedefi haline gelebileceği yönünde değerlendirilmiştir[100].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereçler

- Transferpette otomatik pipet S 10-100 µL, S 100-1000 µL (Almanya)
- Wisemix VM-10 vortex (Kore)
- Santrifüj NF 048 (Türkiye)
- Immage 800 (Beckman Coulter, A.B.D.)
- Vision A Sedimentasyon Cihazı (YHLO BIOTECH)
- Hemogram cihazı CELL-DYN Ruby (Abbott Park, A.B.D.)
- ELISA Okuyucu ELx800 (Biotek, A.B.D)
- ELISA yıkayıcı ELx50 (Biotek, A.B.D)

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Human (MMP-2) ELISA Kit (SunRed, Katalog No:201-12-0905, Lot No:201908)
- Human (MMP-3) ELISA Kit (SunRed, Katalog No:201-12-0908, Lot No:201908)
- Human (DCN) ELISA Kit (SunRed, Katalog No:201-12-3612, Lot No:201908)

3.3. Örneklerin seçilmesi ve İşlenmesi

Çalışmaya Nöroloji polikliniğine başvuran ve Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu kriterlerine göre migren tanısı alan 30 kadın 20 erkek hasta ve 21 kadın 19 erkek sağlıklı kontrol dahil edildi. Migren hastaları yaygın görülen alttip olan aurasız migren hastalarından seçildi. Migren dışında herhangi bir sağlık sorunu olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Kontrol ve çalışma gruplarının vücut kitle indeksleri ve yaş aralıkları birbirine yakın verilerden oluşturuldu. Katılımcılardan Ocak 2019-Nisan 2019 tarihleri arasından örnekler alındı. Hem hasta hem gönüllülere bilgilendirme yapıp Bilgilendirme ve Olur Formu imzalatıldı ve çalışmanın başlatılabilmesi için

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.(Karar No: 295/22.11.2018). Çalışmanın yürütülmesi için Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünden TIP.19.002 Proje numarası ile destek sağlandı.

Katılımcılardan, bir süre dinlenmelerinin ardından ,5-10 ml venöz kan jelli, katkı maddesi içermeyen sarı kapaklı iki adet vakumlu tüpe ve etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren bir adet mor tüpe kan örnekleri alındı. Hemogram, Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) için alınan kanlar laboratuvara iletildi Hemogram, ESR ve CRP tetkikleri merkez laboratuvarında çalışıldı MMP-2, MMP-3, DCN için alınan kan 4000g de 5dk santrifüje tabi tutuldu. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplerinde -80 °C'de muhafaza edildi. Saklanan serumlardan yeterli hasta ve kontrol sayısının elde edilmesinden sonra MMP-2, MMP-3 ve DCN eşzamanlı olarak ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1- Nörolog tarafından migren tanısı almış olmak
- 2- Migren atağının ilk 24 saati içerisinde olmak ve basit antiinflamatuarlar dışında herhangi bir ilaç almamış olmak
- 3-Migren profilaksisi almıyor olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1- Herhangi bir kronik hastalığının bulunması (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Koroner arter Hastalığı, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Astım, Kollajen Doku Hastalıkları, Tanı konmuş Benign veya Malign neoplastik hastalık öyküsü)
- 2- Kronik ilaç kullanımı olan hastalar
- 3- Gebelik, emzirme

3.4. Yöntemler

3.4.1. C-reaktif protein (CRP)

Serumda CRP konsantrasyonları İmmunotübidimetrik yöntem kullanılarak IMMAGE 800 cihazında ölçüldü. Bu yöntemin esası numuneler içerisinde bulunan CRP'nin lateks yapılı partiküllere emdirilmiş anti-CRP antikorları ile temasa geçip presipitasyon (çökme) oluşturmastır. Oluşan kompleks 572 nm'de absorbans gösterir. Çökme sonucu oluşan kompleksin 572 nm'de absorbans yüksekliği göstermesi numune içerisinde bulunan CRP'nin miktarı ile doğru orantılıdır. Yöntemin lineer olduğu ölçüm aralığı 0.02-32, kantitasyonu 0.02 ve referans aralığı $\leq 0,5$ mg/dl'dir.

3.4.2. Hemogram

EDTA antikoagülan bulunduran mor tüpe alınmış olan kandan Cell-Dyn Ruby cihazı ile akış sitometrisi (flow sitometri) prensibiyle ölçüm yapıldı. Ölçüm sonrası WBC, Hgb, Htc ve Plt değerlerine bakıldı.

3.4.3. Sedimentasyon ölçümü

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ,EDTA içeren antikoagülan tüplere alınan örneklerden elde edilen plazmada, Vision A Sedimentasyon Cihazıyla (YHLO BIOTECH) Kızılötesi okuma teknolojisi yöntemi ile çalışıldı.

3.4.4.MMP-2 Ölçümü

Human (MMP-2) ELISA Kit SunRed, Katalog No:201-12-0905, Lot No:201908 ile çalışma yapıldı. ELx800 Biotek, A.B.D marka ve model ELISA okuyucusu kullanılarak 450 nm'de Optik Dansite ölçümü gerçekleştirildi.

Testin Prensibi ve Yapılışı

Human Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2)/Gelatinase A seviyeleri çift antikor sandviç enzim bağı immunsorbent yöntemle (ELISA) çalışıldı.

MMP-2, daha evvel monoklonal antikor ile örtülmüş enzim kuyucuklarına eklendi. Biotinle işaretlenen antikorlar ilave edilip ardından Streptavidin - HRP ile birleştirilip immün kompleksler inkübasyona bırakıldı. Ardından yıkama işlemleri uygulanarak bağı olmayan enzim geride bırakıldı. Takiben kromojen solüsyonları A, B ilave edilerek numunelerin mavi renge dönüşümü gözlemlendi. Eklenen asidin etkisine bağı olarak son renk sarı haline geldi. Renk parlaklığı ve MMP-2 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon vardır.

Standart Dilüsyonları

Standartların (St) dilüsyonu aşağıda belirtildiği gibi yapılmıştır

- St 5 (12 ng/L) : 120 µL orijinal st + 120 µL st dilüent
- St 4 (6 ng/L) : 120 µL orijinal st 5 + 120 µL st dilüent
- St3 (3ng/L) : 120 µL orijinal st 4 + 120 µL st dilüent
- St2 (1.5ng/L) : 120 µL orijinal st 3 + 120 µL st dilüent
- St1 (0.75ng/L) : 120 µL orijinal st 2 + 120 µL st dilüent

Test Uygulama Basamakları

Köre ait kuyucuğa Kromojen A,B ve stop solüsyonu eklendi bitoin işaretli antikor ve numune örnekleri eklenmedi. Diğer kuyucuklara ise geriye kalan diğer işlemler uygulandı. St kuyucuklarına 50 µL st ve 50 µL Streptavidin - HRP konuldu. Standartlara Bitoin işaretli antikor ilave edilmesine gerek duyulmadı. Test kuyucuklarına 40 µL numune, 10 µL MMP-2/Gelatinase A antikor ve 50 µL Streptavidin-HRP ile konuldu. Sıvının membrana ulaşarak karışması ve zemine oturmasına özen gösterildi ve 60 dk 37 C⁰ de inkübasyon yapıldı. Yıkama işlemi gerçekleştirildikten sonra 50 µL Kromojen A, B ilave edilip karıştırıldı. 10 dk 37 C⁰,

inkübasyon yapılmasını takiben stop solüsyonu eklenmesi ile işlem tamamlanmış oldu. Optik dansite değerleri ölçülerek hesaplamaya geçildi.

3.4.5.MMP-3 Ölçümü

Human (MMP-3) ELISA Kit SunRed, Katalog No:201-12-0908, Lot No:201908 ile çalışma yapıldı. ELx800 Biotek, A.B.D marka ve model ELISA okuyucusu kullanılarak 450 nm’de Optik Dansite ölçümü gerçekleştirildi

Testin Prensibi ve Yapılışı

Human Matrix Metalloproteinase 3 (MMP-3) seviyeleri çift antikor sandviç enzim bağlı immunsorbent yöntemle (ELISA) çalışıldı.

MMP-3 daha evvel monoklonal antikor ile örtülmüş enzim kuyucuklarına eklendi. Biotinle işaretlenen antikorlar ilave edilip ardından Steptavidin - HRP ile birleştirilip immun kompleksler inkübasyona bırakıldı. Ardından yıkama işlemleri uygulanarak bağlı olmayan enzim geride bırakıldı. Takiben kromojen solüsyonları A, B ilave edilerek numunelerin mavi renge dönüşümü gözlemlendi. Eklenen asidin etkisine bağlı olarak son renk sarı haline geldi. Renk parlaklığı ve MMP-3 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon vardır.

Standart Dilüsyonları

Standartların (St) dilüsyonu aşağıda belirtildiği gibi yapılmıştır

- St 5 (64 ng/L) : 120 µL orijinal st + 120 µL st dilüent
- St 4 (32 ng/L) : 120 µL orijinal st 5 + 120 µL st dilüent
- St3 (16ng/L) : 120 µL orijinal st 4 + 120 µL st dilüent
- St2 (8ng/L) : 120 µL orijinal st 3 + 120 µL st dilüent
- St1 (4ng/L) : 120 µL orijinal st 2 + 120 µL st dilüent

Test Uygulama Basamakları

Köre ait kuyucuğa Kromojen A,B ve stop solüsyonu eklendi bitoin işaretli antikor ve numune örnekleri eklenmedi. Diğer kuyucuklara ise geriye kalan diğer işlemler uygulandı. St kuyucuklarına 50 µL st ve 50 µL Streptavidin - HRP konuldu. Standartlara Bitoin işaretli antikor ilave edilmesine gerek duyulmadı. Test kuyucuklarına 40 µL numune, 10 µL MMP-3 antikor ve 50 µL, Streptavidin-HRP konuldu. Sıvının membrana ulaşarak karışması ve zemine oturmasına özen gösterildi ve 60 dk 37 C⁰ de inkübasyon yapıldı. Yıkama işlemi gerçekleştirildikten sonra 50 µL Kromojen A,B ilave edilip karıştırıldı. 10 dk 37 C⁰ inkübasyon yapılmasını takiben stop solüsyonu eklenmesi ile işlem tamamlanmış oldu. Optik dansite değerleri ölçülerek hesaplamaya geçildi.

3.4.6.DCN Ölçümü

Human (DCN) ELISA Kit SunRed, Katalog No:201-12-3612, Lot No:201908 ile çalışma yapıldı. ELx800 Biotek, A.B.D marka ve model ELISA okuyucusu kullanılarak 450 nm’de Optik Dansite ölçüm gerçekleştirildi.

Testin Prensibi ve Yapılışı

Human Human Decorin (DCN) seviyeleri çift antikor sandviç enzim bağlı immunsorbent yöntemle (ELISA) çalışıldı.

Decorin daha evvel monoklonal antikor ile örtülmüş enzim kuyucuklarına eklendi. Biotinle işaretlenen antikorlar ilave edilip ardından Steptavidin - HRP ile birleştirilip immun kompleksler inkübasyona bırakıldı. Ardından yıkama işlemleri uygulanarak bağlı olmayan enzim geride bırakıldı. Takiben kromojen solüsyonları A, B ilave edilerek numunelerin mavi renge dönüşümü gözlemlendi. Eklenen asidin etkisine bağlı olarak son renk sarı haline geldi. Renk parlaklığı ve Decorin konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon vardır.

Standart Dilüsyonları

Standartların (St) dilüsyonu aşağıda belirtildiği gibi yapılmıştır

- St 5 (24 ng/L) : 120 µL orijinal st + 120 µL st dilüent
- St 4 (12 ng/L) : 120 µL orijinal st 5 + 120 µL st dilüent
- St3 (6ng/L) : 120 µL orijinal st 4 + 120 µL st dilüent
- St2 (3ng/L) : 120 µL orijinal st 3 + 120 µL st dilüent
- St1 (1.5ng/L) : 120 µL orijinal st 2 + 120 µL st dilüent

Test Uygulama Basamakları

Köre ait kuyucuğa Kromojen A,B ve stop solüsyonu eklendi bitoin işaretli antikor ve numune örnekleri eklenmedi. Diğer kuyucuklara ise geriye kalan diğer işlemler uygulandı. St kuyucuklarına 50 µL st ve 50 µL Streptavidin - HRP konuldu. Standartlara Bitoin işaretli antikor ilave edilmesine gerek duyulmadı. Test kuyucuklarına 40 µL numune, 10 µL Decorin antikor ve 50 µL Streptavidin - HRP konuldu. Sıvının membrana ulaşarak karışması ve zemine oturmasına özen gösterildi ve 60 dk 37 C⁰, de inkübasyon yapıldı. Yıkama işlemi gerçekleştirildikten sonra 50 µL Kromojen A,B ilave edilip karıştırıldı. 10 dk 37 C⁰, inkübasyon yapılmasını takiben stop solüsyonu eklenmesi ile işlem tamamlanmış oldu. Optik dansite değerleri ölçülerek hesaplamaya geçildi.

3.4.7.İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18 sürümü ve Microsoft Office Excel 2010 programı yararlanıldı. Verilere ait yüzdelik, standart sapma, aritmetik ortalama, minimum ve maksimum değerler elde edildi. Kolmogorov - Smirnov ve Shapiro -Wilk testleri kullanılarak verilerin normal dağılım gösterip göstermediği değerlendirildi. Student-t testi kullanılarak normal dağılıma sahip hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olup olmadığına, Mann-Whitney U testi kullanılarak ise normal dağılıma sahip olmayan hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olup olmadığına bakıldı.

Korelasyonları incelemek için Pearson ve Spearman testlerinden yararlanıldı. Korelasyon için 0.5-0.75 güçlü korelasyon var, 0.75-1 çok güçlü korelasyon var olarak değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak- Nisan 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuru yapan ve Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu kriterlerine göre migren tanısı alan 30 kadın ve 20 erkek hasta ile 21 kadın ve 19 erkek sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında demografik verileri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastalara ve kontrol grubuna ait demografik bilgiler tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Parametre	HASTA	KONTROL	P
Cinsiyet (E/K) (n)	20/30	19/21	-
Yaş ($\bar{x} \pm SD$) (yıl)	30.6 $\pm$ 10.2	32.8 $\pm$ 9.5	0,283
Kilo ($\bar{x} \pm SD$) (kg)	70.46 $\pm$ 13.6	70.43 $\pm$ 10.4	0.989
Boy ($\bar{x} \pm SD$) (m)	1,67 $\pm$ 7.9	1,69 $\pm$ 7.3	0,368

E: erkek, K:kadın, n:sayı, SD: standart sapma, , $\bar{x}$: ortalama

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi ve $p>0.05$ olan değerler normal dağılım göstermiştir.(Boy, WBC)

Hasta	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
YAŞ	.109	50	.196	.912	50	.001
BOY	.139	50	.018	.959	50	.079
KİLO	.138	50	.019	.948	50	.029
WBC	.111	50	.172	.956	50	.063
HGB	.130	50	.035	.952	50	.040
HTC	.136	50	.022	.951	50	.039
PLT	.138	50	.018	.946	50	.023
SEDİM	.250	50	.000	.799	50	.000
CRP	.393	50	.000	.295	50	.000
DEKORİN	.283	50	.000	.781	50	.000
MMP2	.272	50	.000	.807	50	.000
MMP3	.293	50	.000	.737	50	.000
Kontrol	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
YAŞ	.123	40	.129	.948	40	.064
BOY	.092	40	.200	.973	40	.453
KİLO	.119	40	.157	.964	40	.237
WBC	.076	40	.200	.991	40	.982
HGB	.119	40	.159	.956	40	.121
HTC	.069	40	.200	.972	40	.423
PLT	.076	40	.200	.989	40	.964
SEDİM	.251	40	.000	.697	40	.000
CRP	.457	40	.000	.394	40	.000
DEKORİN	.168	40	.006	.903	40	.002
MMP2	.164	40	.008	.920	40	.008
MMP3	.129	40	.089	.914	40	.005

Tablo.6. Hasta ve kontrol gruplarının Kolmogorov - Smirnov, Shapiro - Wilk testleri yapılarak dağılımlarının değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubun her ikisinde de normal dağılım gösteren veriler Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.

Parametre	Grup	N	Minimum	Maximum	Ortalama	S. Sapma	P
BOY	HASTA	50	1.50	1.83	1.67	7.94	0,368
	KONTROL	40	1.55	1.84	1.69	7.34	
WBC	HASTA	50	4.6	12.07	7.73	1.6975	0,174
	KONTROL	40	4.2	10.5	7.27	1.3689	

Tablo.7 Hasta ve kontrol gruplarında normal dağılım gösteren parametrelerin (Boy. WBC) Student t testi ile değerlendirilmesi

Hastalar ve kontroller için Mann- Whitney U testi kullanılarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirme yapılmış olup demografik veriler, Tam kan sayımı değerleri, ESR, CRP, DCN, MMP-2 arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup MMP-3 değerinde hasta grupta düşük olacak şekilde anlamlı bir fark bulunmuştur.

Parametre	Grup	N	Minimum	Maximum	Ortalama	S. Sapma	P
YAŞ	HASTA	50	18	63	30.6	10.210	0.181
	KONTROL	40	19	54	32.87	9.568	
KİLO	HASTA	50	45	95	70.4	13.634	0.343
	KONTROL	40	49	92	70.4	10.444	
HGB	HASTA	50	11.7	17.24	14.44	1.685	0.871
	KONTROL	40	10.7	17.2	14.45	1.806	
HTC	HASTA	50	33.9	48.3	40.45	4.062	0.104
	KONTROL	40	31.1	45.3	38.77	3.826	
PLT	HASTA	50	171	424	267	59.172	0.188
	KONTROL	40	163	346	246	39.425	
SEDİM	HASTA	50	2	24	7.68	6.05	0.821
	KONTROL	40	2	24	6.55	4.24	
CRP	HASTA	50	0	6.65	0.59	1.097	0.299
	KONTROL	40	0	1.21	0.36	0.184	
DEKORİN	HASTA	50	0.361	58.36	18.7	18.763	0.096
	KONTROL	40	1.288	54.226	26.0	17.150	
MMP-2	HASTA	50	0.117	29.159	9.5	8.927	0.322
	KONTROL	40	0.100	24.924	11.5	7.514	
MMP-3	HASTA	50	2.022	124.48	33.8	40.855	0.032
	KONTROL	40	1.788	111.61	50.4	36.430	

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi

Hasta grup Mann- Whitney U testi kullanılarak cinsiyetler arasında anlamlı fark olup olmadığı yönünden değerlendirilmiştir. DCN, MMP-2, MMP-3 için kadın ve erkek cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir sonuca ulaşamamıştır.

Parametre	GRUP	N	Mean Rank	P
DCN	Kadın	30	28.46	0.078
	Erkek	20	21.05	
MMP-2	Kadın	30	28.43	0.081
	Erkek	20	21.10	
MMP-3	Kadın	30	28.80	0.050
	Erkek	20	20.55	

Tablo 9. Kadın ve Erkek Hastaların Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi

Kadın hastalar ve kadın kontroller arasında Mann- Whitney U testi kullanılarak hastalığın cinsiyete göre anlamlı fark olup olmadığı yönünden değerlendirilmiştir. DCN, MMP-2, MMP-3 için kadın kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir sonuca ulaşamamıştır.

Parametre	GRUP	N	Mean Rank	P
DCN	Kadın hasta	30	24.23	0.310
	Kadın kontrol	21	28.52	
MMP-2	Kadın hasta	30	25.10	0.605
	Kadın kontrol	21	27.29	
MMP-3	Kadın hasta	30	24.07	0.267
	Kadın kontrol	21	28.76	

Tablo 10. Kadın hasta ve kadın kontrol grubunun Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi

Erkek hastalar ve erkek kontroller arasında Mann- Whitney U testi kullanılarak hastalığın cinsiyete göre anlamlı fark olup olmadığı yönünden değerlendirilmiştir. DCN, MMP-2, için erkek kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir sonuca ulaşamamış, MMP-3 için ise kontrol gurubunda anlamlı olarak yüksek bir değere ulaşılmıştır.

Parametre	GRUP	N	Mean Rank	P
DCN	Erkek hasta	20	17.10	0.107
	Erkek kontrol	19	23.05	
MMP-2	Erkek hasta	20	17.70	0.204
	Erkek kontrol	19	22.42	
MMP-3	Erkek hasta	20	16.05	0.026
	Erkek kontrol	19	24.16	

Tablo 11. Erkek hasta ve erkek kontrol grubunun Mann - Whitney U testi ile değerlendirilmesi

DCN, MMP-2 ve MMP-3'ün korelasyon tespitleri için Sperman testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarında her üç test için çok güçlü korelasyon tespit edildi.

			DCN	MMP2	MMP3
<i>Spearman's rho</i>	DCN	Correlation Coefficient	1.000	.954	.958
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000
		N	50	50	50
	MMP2	Correlation Coefficient	.954	1.000	.913
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000
		N	50	50	50
	MMP3	Correlation Coefficient	.958	.913	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.
		N	50	50	50
			DCN	MMP2	MMP3
<i>Spearman's rho</i>	DCN	Correlation Coefficient	1.000	.899	.923
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000
		N	40	40	40
	MMP2	Correlation Coefficient	.899	1.000	.888
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000
		N	40	40	40
	MMP3	Correlation Coefficient	.923	.888	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.
		N	40	40	40

Tablo 12. DCN, MMP-2, MMP-3 ‘ün hasta ve kontrol gruplarının birbirleri ile korelasyonları

5. TARTIŞMA

İnsanoğlunun binlerce yıldır etkisinden kurtulamadığı migren tipi baş ağrısı tüm toplumlarda işgücü kaybına neden olan nedeni tam olarak bilinmeyen kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda görülme sıklığı olan nörolojik bir sorundur. Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun tanımına göre en sık görülen migren tipi olan aurasız migren 4- 72 saat aralığında devam eden, hemikraniyal özellikte, mide bulantısının eşik ettiği, sese ve ışığa hassasiyetin olduğu fiziksel hareketler ile ağrı şiddetinin arttığı orta veya şiddetli düzeyde zonklayıcı ağrının bulunduğu bir baş ağrısı hastalığıdır. Klasik migren olarak tanımlanan auralı migrende ise geri dönüşümlü görsel duyuşsal konuşma motor gibi nörolojik semptomların baş ağrısına eşlik ettiği ve aurasız migrende olduğu gibi tanının fizik muayene ve öykü ile konulduğu bir migren türüdür. Güncel bilgiler migren tipi baş ağrısının periferik ve santral değişikliklerle meydana geldiğini belirtmektedir [56].

Demir, amin yapıdaki serotonin, dopamin olmak üzere bir çok nörotransmitterin vücutta oluşum basamağında enzimlere kofaktör olarak, enerji metabolizmasında ve nöronal dokuların fizyolojik görevlerinin yerine getirilmesinde önemli roller üstlenir[101]. Sentez reaksiyonlarında gerekli olan demirin beyinde aşırı birikimi oksidatif hasara yol açarak nöronla dokularda yıkılım, hücre ölümü gibi patolojik süreçlere de yol açabileceği gibi vücutta da aşırı miktarda toplanması da baş ağrısının oluşumuna neden olabilir [102, 103]. Yapılan bir çalışmada migreni ve kronik tip baş ağrısı olan bireylerde periakvaduktal gri cevherde demir birikimine rastlanılmış, anemi derecesi arttıkça da baş ağrısı sıklığında da artış görüldüğü tespit edilmiştir[104]. Demirel ve ark. migren ve gerilim tipi baş ağrısına sahip bireyleri karşılaştırmış, migren grubunda Fe, Hgb, Htc, Plt ile baş ağrısı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek bir sonuca ulaşamamışlardır[105]. Yıldırım ve ark .tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 50 migren ve 40 kontrol grubu olacak şekilde inceleme yapılmış, WBC, Hgb, Htc, Plt parametrelerinde kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir farka bulunamamıştır[106]. Bizim çalışmamızda 50 migren 40 kontrol hastası arasında WBC, Hgb, Htc, Plt sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek bir sonuç bulunamamıştır.

Migren hastalığı patogeneğinde nörojenik inflamasyonun güçlü bir etken olduğu belirlenmiştir[107]. Literatürler incelendiğinde migren ile kardiyovasküler hastalıklar, inme ve ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki olduğu ve migren atakları ile beyin damarları arasında nedensel bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir[108, 109]. Mevcut kanıtlar IL-6, TNF- β ve IL-10 gibi çeşitli sitokinlerin migren patogeneğinde rol aldığı ve serbest sinir uçlarındaki inflamatuvar sitokinlerin tekrarlayıcı migren ataklarına yol açtığı belirtilmektedir[110, 111]. Lippi ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada migren hastalarında artmış CRP değerleri gösterilmiş olup bunun migren hastaları için bir markır olabileceği ifade edilmiştir[112]. Tekeşin ve ark. 136 migren ve 80 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış hsCRP ve ESR için migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olacak sonuçlara ulaşmışlardır[113]. Güzel ve ark. 27 auralı 24 aurasız migren hastasını 27 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve CRP ile serum TGF- β 1 düzeylerini migrenli grupta istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek şekilde yüksek bulmuşlardır.[32]. Gudmundsson ve arkadaşları orta yaşlı 5906 birey (55 ± 8.5 yaş) ve genç 1345 bireyde (27.7 ± 5.5 yaş) vaka kontrol çalışması yürütmüşlerdir. Sonuç olarak genç veya ileri yaşta olmanın migrende CRP düzeylerinde değişikliğe yol açmadığını, migren hastaları ile kontrol grupları arasında ise her iki grupta CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır [114]. Bizim çalışmamızdaki migren hastalarının CRP (0.5 ± 1.09) ve ESR (7.68 ± 6.05) değerleri ile sağlıklı bireylerdeki CRP (0.36 ± 1.18) ve ESR (6.55 ± 4.24) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilebilecek bir fark bulunmadı. Çalışmamızda seçmiş olduğumuz hasta grubunun yaş ortalaması (30.6 ± 10.2) ile kontrol grubunun yaş ortalaması (32.8 ± 9.5) birbirine yakın olup her iki grup her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p: 0,283$). Bulduğumuz sonuçlara göre migren atakları sırasında beyinde serbest sinir uçlarında inflamasyon süreci atakların oluşumu ve tekrarında önemli bir yer tutsa bile sistemik olarak inflamasyon göstergesi olan ESR ve CRP düzeylerinin migren için etkileyici olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

MMP'lar beyindeki nöroinflamasyon sürecini dört şekilde etkiler. Bunlardan ilki çeşitli sitokin hücre yüzey reseptörleri hücre-hücre adezyon molekülleri ve pıhtılaşma faktörleri gibi nöroinflamatuvar yollar ve nörosinyal komponentleri

içeren yolla olabileceği gibi MMP'ların direkt olarak ta nöroinflamatuvar süreçleri aktive edebilmesidir. İkinci olarak MMP'ların kendileri bir sinyal molekülü olarak işlev görebilir. Örneğin nöronlar tarafından sentezlenen MMP-3 mikrogial aktivasyon yapar ve proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olur. Üçüncüsü MMP'lar nöroinflamasyon aracılı nörotoksisiteye katkı sunabilir. Örneğin ölü hücrelerce salınan Fas ligand GABA ve Glisin düzeylerini etkilemek yoluyla klor kanal aktivitesini modüle eder ve bu sayede Glutamat aracılı nörotoksisiteyi uyarır ya da hücre ESM etkileşimini değiştirir. Dördüncü yol ise MMP'ların proteoliz yoluyla bazal membran ve Tight Junction denen sıkı bağlantıları sindirerek vasküler bütünlük bariyer sızıntısına neden olmasıdır. [90].

Migren atağı ortaya çıkmasında kortikal nöronal aşırı uyarılabilirlik, hipoperfüzyon, membranlar arası iyonik değişiklikler, vazoaktif maddeler ve nörotansmitter anormallikler, nörojenik inflamasyon ve KYD'ü içine alan nörovasküler patogenetik mekanizmalar rol oynar. KYD başta auralı migrende olmak üzere ve muhtemelen aurasız migrenlede ilişkilidir. MMP'lar, Siklooksijenazlar (COX-2), TNF-a ve IL-1 gibi çeşitli molekülün gen ifadeleri KYD tarafından arttırılır. Düzeyleri yükselen MMP'lar KBB'i geçirgenliğinde artışa yol açarak potasyum, nitrik oksit, adenosin, ve diğer faktörlerin dura materde bulunan duyarlı trigeminal sinir uçlarına ulaşmasına neden olur[92]. Gürsoy ve arkadaşları kafa travması, inme ve migren gibi hastalıklarda KYD dalgalarının kortikal homojenattaki MMP düzeylerini arttırdığını tespit etmişlerdir. Araştırmalarında, MMP-9 seviyelerindeki yükselmenin beynin aynı tarafındaki KYD ile birliktelik gösterdiği, 3-6 saat içinde başladığı, 24 saatte maksimum düzeylere ulaştığı, 48 saat süresince de devam ettiği gösterilmiştir, ayrıca MMP inhibitörü kullanarak yaptıkları çalışmada, membranlar arası iyonik değişiklikler, vazoaktif maddeler ve nörotansmitter anormalliklerde azalma olduğu görülmüştür [115]. KBB bütünlüğünün migren atak oluşmasında olası rolü olduğu, Hemiplejik Migrenin tip II'de KBB açılmasının ödem ve takiben ciddi ataklara sebep olduğu Gadolinyumlu MRI görüntüsü ile tespit edilmiş, deneysel çalışmalarda migren tedavisinde kullanılan sumatriptanın KBB'ni normal çevre koşullarında geçemediği ancak KBB yıkılımı sonrası trigeminal sinir uçlarında etkili olduğu görülmüştür[116-118]. Leira ve ark.'ları 20 tanesi auralı olmak üzere 34 migren hastasını 10 kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Plazma MMP-9 düzeylerinin

migren atak sırasında yüksek olduğunu, MMP-9'un migrendeki KBB değişkenliği ve nöroinflamasyonla ilişkili olabileceğini belirtip MMP inhibitör kullanımının migren tedavisinde hedef olabileceğini ifade etmişlerdir[8].

Çalışmamızda 50 migren hastası ve 40 kontrol katılımcı olmak üzere iki grubu inceledik. Serum MMP-3 değerlerini hasta grupta ($33.8 \text{ ng/ml} \pm 40.8$) kontrol grubuna ($50.4 \text{ ng/ml} \pm 36.4$) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk ($p:0,032$).

Ashina ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aurasız migren hastalarında plazma MMP-3 seviyelerinin atak sırasında periferik ve beyin dolaşımında atak olmayan zamana göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. MMP-3'ün düşük seviyelerinin ESM yıkılımının göstergesi olabileceği, artmış KBB geçirgenliği ile ilişkili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir. Bunun birlikte MMP-3 'ün migren ataklarının erken dönemlerinde düşüş gösterebileceğini ifade edip daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.[12]. Romanic ve arkadaşları migren gibi KBB bütünlüğünün bozulup damarsal geçirgenlik artışın olduğu, beyine inflamatuvar hücre akışında çoğalmanın belirginleştiği ve nöronlarda ölümünün gerçekleştiği bir hastalık olan İnme'de MMP-3 düzeylerini incelemişlerdir. Doku örneklerinde MMP-3 düzeylerini İnme gerçekleşikten sonra ölçülemeyecek düzeylerde düşük bulmuşlardır[119]. Tanriverdi ve ark. 30'u remisyon, 19'u atak esnasında olmak üzere 41 aurasız, 8 auralı 49 migren hastasını 30 sağlıklı gönüllü kontrolle karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak serum MMP- 3'ün migrenli hastalarda kontrol grubundan daha düşük olduğunu, remisyon-atak farkının olmadığını, migren alt tipleri açısından değişkenliğin gözlenmediğini tespit etmişlerdir. MMP-3 düşüklüğünün nedeni olarak, TIMP'lerin artan MMP aktivitesini baskılaması olabileceğini belirtmişlerdir[93].

Duran ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 35 migren hastasından ağrısız dönem ve ve atak esnasında 6,12 ve 24. saatlerde kan alınmış ve plazma MMP-3 düzeyleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda MMP-3 düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Normal olarak elde ettikleri değerlerin nedenini, KYD dalgasının etkisiyle artış gösteren MMP-3'ün erken evrelerde KBB bütünlüğünü bozmak üzerine yeterli etki oluşturamadığı görüşü ile açıklamışlardır[13].

Kazancı ve ark.'ları MMP-3 düzeylerini gerilim tipi baş ağrısı ve migren remisyon/atak hastalarında incelemişlerdir. Serum MMP-3 düzeylerinde atak/remisyon değişkenliğinin olmadığını, migren ve gerilim tipi baş ağrısı arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır[94].

Ashina ve ark. tarafından yapılan çalışmada aurasız hastalar atak ve atak olmayan dönemlerde kıyaslanmış olup sağlıklı kontrollerle veya auralı grupla karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamız Ashina ve ark.'nın yaptığı çalışmayı destekleyici nitelikte olup bunun yanında sağlıklı bireylerle migren ataklılarda MMP-3 düzeylerinin farklı olduğu şeklinde yeni bir veriyi işaret etmektedir. Tanriverdi ve ark.'nın yaptığı çalışmada migren atak geçiren hasta sayısı 19 olup remisyonadaki hasta sayısı 30'du. Bizim çalışmamızda atak geçiren hasta sayısı 50 dir. Tanriverdi ve ark.'larının çalışması ile kıyaslanınca sonuçlarımızın daha anlamlı olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda ayrıca kadın ve erkek hastalar arasında karşılaştırma yapılmış olup MMP-3 hasta grupta cinsiyetler arasında bir farklılık göstermemiştir. . Kadın hasta ve kadın kontroller karşılaştırıldığında MMP-3'ün hasta kadın ve sağlıklı kadın arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak erkek hastaların erkek kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. MMP-3'ün daha önce literatürde migren hastalarında kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuş olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu farkın erkek hastalarda daha önemli bir gösterge olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar, MMP-3'ün migrende nöroinflamasyon sürecinde etkili olması, KBB'i yıkılımına katkı sağlamasında etkili olduğu yönündedir. Serum MMP-3 düzeyi düşüklüğü TIMP aktivitesi tarafından migrende aşırı MMP aktivitenin baskılanması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda 50 migren hastası ve 40 sağlıklı kontrol katılımcı olmak üzere iki grubu inceledik. Serum MMP-2 değerleri, migren hastaları ($9.5 \text{ ng/ml} \pm 8.9$) ile kontrol grup ($11.5 \text{ ng/ml} \pm 7.5$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($p:0,322$).

Martins-Oliveira ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 40 auralı, 40 aurasız olmak üzere 80 kadın migren hastası ve 40 kontrol grubu incelenmiş, MMP-2 düzeyleri, pro-MMP-2/TIMP-2 oranları, hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek şekilde yüksek bulunmuştur. Pro-MMP-2/TIMP-2

oranlarındaki artışın, MMP-2'nin endotelin-1 gibi vazokonstriktörler ile CGRP ve adrenomedulin gibi migrende etkili mediyatörlerin doku düzeylerini değiştirmesi yoluyla olabileceği ifade edilmiştir[10]. Gonçalves ve ark.'ları 153 tanesi aurasız olmak üzere 204 migrenli kadın hastasını 148 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırmış, plazma MMP-2 seviyelerinin auralı hastalarda aurasız olanlardan anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu, MMP-2/TIMP-2 oranlarının hem auralı hem aurasız hastalarda sağlıklı gönüllülerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. MMP-2 yüksek olmasının auralı migrende daha önemli olabileceğini belirtmişlerdir[11].

Rosenberg ve ark. ratlarda MMP ve TIMP'lerin KBB bütünlüğü üzerine etkilerini incelemişlerdir. Beyindeki Orta Serebral Arter'i (MCA) iki saat süreyle tıkadıktan sonra MMP-2 ve onun inhibitörü olan TIMP-2'yi ölçmüşlerdir. TIMP, MMP-2 ile korele bir şekilde 3. saatte artış gösterip 5 gün içerisinde en yüksek düzeylere çıkmıştır. Aynı çalışmada MMP inhibitörü olan BB-1101(British Biotechnology) kullanılmış olup bu maddenin KBB bozulmasını azaltma etkisini 3.saat içerisinde gösterdiği, beyin ödemi 24. saatte azalttığı ve 48. saat sonrasında ise bir etki göstermediği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada KBB bütünlük bozulmasının ilerleyen sürelerde devam etmesinin yalnızca MMP aktivitesi üzerinden olmayabileceği şeklinde ifade edilmiştir[120]. TIMP ifadesinin yetersizliği veya artmış MMP üretim ve aktivitesi, MMP/TIMP arasındaki dengeyi değiştirerek, Multiple Skleroz, Alzheimer hastalığı, Malign Gliomlar gibi birçok inflamatuvar, dejeneratif ve malign hastalıklarda anahtar bir rol oynar. Bu hastalıkların patogeneğinde rol oynatan, KBB bütünlük bozulması, demiyelinizasyon, sitokin üretimi - inflamatuvar yanıt artışı, amiloid birikimi, tümör yayılım ve metastazına yol açan durumların, MMP/TIMP arasındaki dengenin değişimi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir[121].

Çalışmamızda yüksek beklenen MMP-2 düzeylerinin normal çıkmış olmasının bir nedeni, numunelerin atak oluşumun olduğu ilk 24 saat içerisinde alınmış olunması, MMP-2 aktivitesinin düzeyleri yükselen TIMP-2 tarafınca baskılanmış olabileceğidir. Atak dışı zamanlarında dahil edildiği daha geniş hasta popülasyonu ve migren alt tipleri belirlenerek yapılacak farklı bir çalışmada değişik sonuçların alınabilmesi olasıdır. Martins-Oliveira ve ark.'larının yaptığı çalışma ve bizim

çalışmamızdaki sonuçların farklı olmasının nedeni, Martins-Oliveira ve ark.'larının çalışmasında hastaların kadın olarak seçilmiş olması, bizde cinsiyetlere göre eşit seçilmiş olması, onların çalışmasında MMP-2 ölçümünün plazmada, Sodyum Dodesil Sülfat Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) Jelatin zimografi ile yapılmış olması, bizim çalışmamızda serumda ELISA yöntemi ile çalışılması olabilir. Gonçalves ve ark'larında bizim çalışmamızdan farklı olarak MMP-2 düzeylerini hasta grupta sağlıklı kontrol gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Bunun nedeni seçmiş oldukları hastaların hepsinin kadın olması, atak/remisyon ayırımı yapmamaları olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda migren hastaları için yüksek bulunan MMP-2 düzeyleri ile bizim bulduğumuz sonuçlar arasında uyumsuzluğun nedeninin bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların aurasız seçilmiş olması olabilir. Bununla beraber aura ve aurasız olarak eşit gruplar oluşturulduğunda, atak/remisyon dönemleri olarak örnekler toplandığında ve daha geniş hasta gruplarında araştırma yapıldığında farklı sonuçların elde edilmesi olasıdır.

DCN 12 adet LRR bölgesi içeren ve bir adet kondrotin veya dermatan sülfattan oluşan GAG yan zincir içeren bir proteoglikandır[14]. DCN kollajen fibrilogenez ve matriks yapısal elamanı olmasının yanı sıra, hücre büyüme ve farklılaşması, inflamasyon, fibrozis, hücrel immünite yara iyileşmesi, otofaji gibi birçok hücrel süreçte de etkin rol alır[22]. DCN hücre içi proteinler (Filamin A, Tirozin 3 monooksijenaz ve çinko parmakları), hormonlar anti-koagülasyon faktörleri ve immün ilişkili ve taşıyıcı proteinler (insülin, plazminojen aktivatör, von Willebrand Faktör, LDL), enzimler (Matriks Metalloproteinaz 2,3,7), membran proteinleri (EGF reseptörleri 1,2 ve 4, İnsulin benzeri büyüme faktör reseptörü 1, Hepatosit büyüme faktör reseptörü, Toll-like reseptör 2 ve 4), büyüme faktörleri (TGF- β 1 ve 2, Fibroblast büyüme faktör 1,2,7 ve 8 ile), ESM proteinler PG'ler ve matrisellüler proteinler (kollajen I-VI, perlekan, fibronektin ve trombospodin 1) ile ilişki halindedir[25].

Mevcut verilere göre DCN'nin TGF- β ile komplekslerin oluşumu sayesinde TGF- β 'yi nötralize ederek birçok dokuda skar oluşumunu nötralize ettiği ve TGF- β 'nın reseptörleri yoluyla olan sinyalleşmesini önlediği bulunmuştur[30, 31]. Ratlarda yapılan bir çalışmada DCN'in SSS'de nöronal disfonksiyon ve fibrozis artırıcı

molekül olan TGF- β 'nin etkilerini durdurarak serebral hemisferlerde skar doku oluşumunu azalttığı gösterilmiştir[97]. Yine ratlarda yapılan bir çalışmada subaraknoid kanama sonrası kronik hidrosefali gelişimini önlemede dışardan verilen Rekombinant insan DCN'i etkili bulunmuş ve bu etkilerini TGF- β 1/Smad/CTGF (Konnektif Doku Büyüme Faktörü) ileti yolunu inhibe ederek yapmıştır[98]. DCN'in TGF- β 1'i inaktive etmesi SSS dışında Glomerulonefrit ve Akciğer Fibrozisi olmak üzere birçok hastalıkla da ilişkilendirilmiştir[122, 123]. SSS'de astrosit ve nöronlar tarafından ifadesi olan DCN molekülünün spinal kord hasarı gibi durumlarda anti-fibrotik ve anti-inflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir[124]. Aynı zamanda DCN'in diğer LRR üyeleri ile birlikte kompleman kaskatındaki C1q molekülünü bağlayarak pro-inflamatuvar hücre yanıtını azaltıp aterosklerozda da koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmektedir[125].

Çalışmamızda 50 migren hastası ve 40 sağlıklı kontrol katılımcı olmak üzere iki grubu inceledik. Serum DCN değerleri hasta grup (18.7 ng/ml $\pm$ 18.7) ve kontrol grup (26.0 ng/ml $\pm$ 17.1) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi(p:0,096).

Güzel ve ark. 27 auralı 24 aurasız migren hastasını 27 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve CRP ile serum TGF- β 1 düzeylerini migrenli grupta daha yüksek bulmuşlardır[32]. Ishizaki ve ark. 68 migren ve 58 kontrol grubunda çok yönlü pro-inflamatuvar bir sitokin olan plazma TGF- β düzeylerini incelemiş olup migrenli hastalarda kontrollere oranla atak sırasında ve atak olmayan dönemlerin her ikisinde de olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek bir fark bulmuşlardır. Artmış olan TGF- β -1 seviyelerinin tekrarlayan migren ataklarının bir sonucu olabileceği, TGF- β -1'nin ise migren patofizyolojisi ile ilgili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir[99]. BOS içinde sitokin incelenmesinin yapıldığı bir gerilim tipi baş ağrısı, migren ve servikojenik baş ağrısı çalışmasında, IL-1ra, MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein -1) ile beraber BOS TGF- β 1 düzeylerinde de migrenli grupta kontrol grubuna oranla yüksek seviyeler bulunulmuştur[126].

DCN-TGF- β -1 kompleksi çeşitli patofizyolojik durumlarda MMP-2, MMP-3, MMP-7 tarafından kırılır ve TGF- β -1 kompleksten ayrılarak dokularda reaksiyonların başlatılmasına neden olur [15]. DCN dokularda TGF- β 'yı bağlama yoluyla onun

etkilerinin ortaya çıkmasını önlediği literatürdeki bilgilere bakıldığında görülmektedir. Çalışmamızda atak dönemindeki migrenli hastalarda serum dekorin düzeyleri kontrol gruba göre düşük bulundu, ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dekorin, membran proteinleri ve hücre yüzey reseptörleri, enzimler, büyüme faktörleri, ESM proteinleri, proteoglikanlar, matrisellüler proteinler, hormonlar, koagülasyon faktörleri, lipoproteinler ve immunité ilişkili proteinler gibi çok sayıda bağlandığı molekül mevcuttur. DCN'nin çok yönlü bir molekül olmasından dolayı kompleks ve tam olarak açıklanmamış migren patogenezinde rol alıp almadığının belirlenmesi için başta TGF- β yolağı olmak üzere diğer inflamatuvar yolları da içine alan daha kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda atak dönemindeki migren hastalarında, MMP-3 ve MMP-2 düzeyleri ile Dekorin arasındaki bu ilişkinin olup olmadığını kadın ve erkek hastalarda ayrı ayrı araştırdık. Çalışmamızda DCN ile MMP-2 arasında (Hasta: $r=0.954$, $p=0.000$; Kontrol: $r=0.899$, $p=0.000$), DCN ile MMP-3 arasında (Hasta: $r=0.958$, $p=0.000$; Kontrol: $r=0.923$, $p=0.000$), MMP-2 ile MMP-3 arasında (Hasta: $r=0.913$, $p=0.000$; Kontrol: $r=0.888$, $p=0.000$) güçlü korelasyon olduğu elde edildi. Bu veriler DCN, MMP-2 ve MMP-3'ün konsantrasyon değişikliklerinin birbirleriyle ilişki halinde olduğunu göstermektedir. İskemik inme sonrası DCN ve MMP-2 düzeylerinin plazmada ölçüldüğü bir çalışmada MMP-2 ve DCN arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir[127]. Bizim çalışmamızın sonucunda da MMP-2, MMP-3 ve DCN'in korelasyon göstermesi literatürdeki bilgileri desteklemektedir.

Sonuç olarak, nöroinflamasyon, KBB değişkenliği gibi mekanizmalar yoluyla migren patogenezinde rol alan matriks metalloproteinazlar ve dekorin ilişkisinin ortaya konması için, kortikal yayımlı depresyonu da içeren, atak/remisyon ayırımının yapıldığı, aura ve aurasız olmak üzere eşit sayıda hasta popülasyonunda moleküler düzeyde araştırmaların yapılmasını gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Migren hastalığı toplumda sık görülen iş gücü kayıplarına yol açan ve patogenezi tam aydınlatılamamış bir hastalıktır. Bu hastalığın tekrarlayıcı nitelikte ataklarla seyir göstermektedir. Migren hastalığında beyin dokusunda ağrıya duyarlı yapıların uyarılması önemli bir yere sahiptir. Özellikle iç veya dış etmenlerde değişiklikler buna zemin hazırlamaktadırlar. KBB değişkenliği inflamasyon süreci bugüne kadar üzerinde durulan alanlardır. MMP'lar birçok çalışmada ele alınmış olup anlamlı sonuçlar tespit edilmiştir. MMP'lar ve yıkılımdan görev aldıkları DCN molekülünü çalışmamızda inceledik.

Çalışmamıza 30 kadın 20 erkek hasta ve 21 kadın 19 sağlıklı erkek kontrol dahil edilerek serumlarında ELISA yöntemi kullanılarak MMP-2, MMP-3 ve DCN düzeyleri incelendi.

- Hasta ve kontrol grup arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir farka ulaşılamadı.
- Hasta ve kontrol grupları arasında WBC, Hgb, Htc, Plt, ESR, CRP açısından anlamlı bir fark bulunamadı.
- Hasta ve kontrol grubu MMP-3 açısından karşılaştırıldığında hastalarda düşük olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).
- Hasta ve kontrol grubu MMP-2 açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasından anlamlı bir fark elde edilemedi.
- Hasta ve kontrol grubu DCN açısından karşılaştırıldığında her iki grupta anlamlı kabul edilebilecek bir sonuç bulunamadı.

Sonuç olarak MMP-2, MMP-3 ve DCN düzeyleri migrenli hastalar ile kontrol gruplarıyla karşılaştırılmış olup, MMP-3 KBB değişkenliğe katkı sunması, nöroinflamasyon sürecine dahil olması ve KYD dalgasını etkileyip atak oluşumunda rol alması şeklinde, MMP-2'nin migren tanısı olanlardan farklı olarak normal düzeylerde çıkmış olması ise hastalarda aura varlığının belirlenmemesi şeklinde yorumlanmıştır. DCN atak sırasında hastalarda kontrollere göre farklı düzeylerde değerler ulaşılamamış olup daha geniş hasta popülasyonu ve migren alt tipleri

belirlenerek inceleme yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Migrenlilerde yapılan çalışmalarda MMP'lar ile ilgili farklı sonuçların bulunması nedeni ile TIMP'ları da içeren daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Leonardi, M., et al., *The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. The journal of headache and pain, 2005. **6**(6): p. 429.
2. Vos, T., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet, 2015. **386**(9995): p. 743-800.
3. Stewart, W.F., A. Shechter, and B. Rasmussen, *Migraine prevalence. A review of population-based studies*. Neurology, 1994. **44**(6 Suppl 4): p. S17-23.
4. Society, H.C.C.o.t.I.H., *The international classification of headache disorders, (beta version)*. Cephalalgia, 2013. **33**(9): p. 629-808.
5. Mannello, F., *New implications of the proteolytic balance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in migraine with and without aura*. 2009, Elsevier.
6. AKSUN, S.A., D. ÖZMEN, and O. BAYINDIR, *Metalloproteinazlar, İnhibitörleri Velişikli Fizyolojik Ve Patolojik Durumlar*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2001. **21**(4): p. 332-342.
7. Rosenberg, G.A., *Matrix metalloproteinases in neuroinflammation*. Glia, 2002. **39**(3): p. 279-291.
8. Leira, R., et al., *Mmp-9 immunoreactivity in acute migraine*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2007. **47**(5): p. 698-702.
9. Imamura, K., et al., *Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2008. **48**(1): p. 135-139.
10. Martins-Oliveira, A., et al., *Different circulating metalloproteinases profiles in women with migraine with and without aura*. Clinica Chimica Acta, 2009. **408**(1-2): p. 60-64.
11. Gonçalves, F.M., et al., *Matrix metalloproteinase (MMP)-2 gene polymorphisms affect circulating MMP-2 levels in patients with migraine with aura*. Gene, 2013. **512**(1): p. 35-40.
12. Ashina, M., et al., *Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura*. Cephalalgia, 2010. **30**(3): p. 303-310.
13. DURAN, D.N., *MİGRENİLİ VAKALARDA AKUT ATAK SIRASINDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 VE 9 ENZİM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ*. 2006.
14. Weber, I.T., R.W. Harrison, and R.V. Iozzo, *Model structure of decorin and implications for collagen fibrillogenesis*. Journal of Biological Chemistry, 1996. **271**(50): p. 31767-31770.
15. Kazushi, I., et al., *Degradation of decorin by matrix metalloproteinases: identification of the cleavage sites, kinetic analyses and transforming growth factor- β 1 release*. Biochemical Journal, 1997. **322**(3): p. 809-814.
16. Järveläinen, H., et al., *Differential expression of small chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans, PG-I/biglycan and PG-II/decorin, by vascular smooth muscle and endothelial cells in culture*. Journal of Biological Chemistry, 1991. **266**(34): p. 23274-23281.
17. Orgel, J.P., et al., *Decorin core protein (decoron) shape complements collagen fibril surface structure and mediates its binding*. PloS one, 2009. **4**(9): p. e7028.

18. Khan, G.A., et al., *Decorin is a novel VEGFR-2-binding antagonist for the human extravillous trophoblast*. Molecular endocrinology, 2011. **25**(8): p. 1431-1443.
19. Santra, M., C.C. Reed, and R.V. Iozzo, *Decorin binds to a narrow region of the epidermal growth factor (EGF) receptor, partially overlapping but distinct from the EGF-binding epitope*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(38): p. 35671-35681.
20. Svensson, L. and D. Heineg, *Decorin-binding sites for collagen type I are mainly located in leucine-rich repeats 4-5*. Journal of Biological Chemistry, 1995. **270**(35): p. 20712-20716.
21. Schönherr, E., et al., *Decorin core protein fragment Leu155-Val260 interacts with TGF- β but does not compete for decorin binding to type I collagen*. Archives of biochemistry and biophysics, 1998. **355**(2): p. 241-248.
22. Gubbiotti, M.A., et al., *Decorin interacting network: a comprehensive analysis of decorin-binding partners and their versatile functions*. Matrix Biology, 2016. **55**: p. 7-21.
23. Vu, T.T., et al., *The role of decorin in cardiovascular diseases: more than just a decoration*. Free radical research, 2018. **52**(11-12): p. 1210-1219.
24. Lala, P.K. and P. Nandi, *Mechanisms of trophoblast migration, endometrial angiogenesis in preeclampsia: The role of decorin*. Cell adhesion & migration, 2016. **10**(1-2): p. 111-125.
25. Sainio, A.O. and H.T. Järveläinen, *Decorin-mediated oncosuppression—a potential future adjuvant therapy for human epithelial cancers*. British journal of pharmacology, 2019. **176**(1): p. 5-15.
26. Xu, Y.-Z., et al., *Dynamic reduction of plasma decorin following ischemic stroke: a pilot study*. Neurochemical research, 2012. **37**(9): p. 1843-1848.
27. Mohan, H., et al., *Extracellular matrix in multiple sclerosis lesions: Fibrillar collagens, biglycan and decorin are upregulated and associated with infiltrating immune cells*. Brain pathology, 2010. **20**(5): p. 966-975.
28. Snow, A., et al., *Peripheral distribution of dermatan sulfate proteoglycans (decorin) in amyloid-containing plaques and their presence in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1992. **40**(1): p. 105-113.
29. Neill, T., L. Schaefer, and R.V. Iozzo, *Decorin as a multivalent therapeutic agent against cancer*. Advanced drug delivery reviews, 2016. **97**: p. 174-185.
30. Hildebrand, A., et al., *Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor β* . Biochemical Journal, 1994. **302**(2): p. 527-534.
31. Yamaguchi, Y., D.M. Mann, and E. Ruoslahti, *Negative regulation of transforming growth factor- β by the proteoglycan decorin*. Nature, 1990. **346**(6281): p. 281.
32. Güzel, I., N. Taşdemir, and Y. Çelik, *Evaluation of serum transforming growth factor β 1 and C-reactive protein levels in migraine patients*. Neurologia i neurochirurgia polska, 2013. **47**(4): p. 357-362.
33. Minor, K.H., et al., *Decorin, erythroblastic leukaemia viral oncogene homologue B4 and signal transducer and activator of transcription 3 regulation of semaphorin 3A in central nervous system scar tissue*. Brain, 2010. **134**(4): p. 1140-1155.
34. Horiguchi, K., et al., *Expression of small leucine-rich proteoglycans in rat anterior pituitary gland*. Cell and tissue research, 2013. **351**(1): p. 207-212.
35. Kappler, J., et al., *Developmental regulation of decorin expression in postnatal rat brain*. Brain research, 1998. **793**(1-2): p. 328-332.

36. Yücel, Y., *Migraine headache: Diagnostic and management approaches*. Dicle Tıp Dergisi, 2008. **35**(4): p. 281-286.
37. Magiorkinis, E., et al., *Headaches in antiquity and during the early scientific era*. Journal of neurology, 2009. **256**(8): p. 1215.
38. Siva, A.M., *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. Sempozyum Dizisi, 2002. **30**: p. 39-50.
39. Goadsby, P.J., *Current concepts of the pathophysiology of migraine*. Neurologic clinics, 1997. **15**(1): p. 27-42.
40. Saper, J.R., *Diagnosis and symptomatic treatment of migraine*. Headache, 1997. **37**: p. S1-14.
41. Saip S, S.A.M.K.v.T.E.M.E., *Nöroloji Temel Kitabı Güneş Tıp Kitapevi* 2013. 138-148.
42. Ertas, M., et al., *One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults*. The journal of headache and pain, 2012. **13**(2): p. 147.
43. Baykan, B., et al., *Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey*. The journal of headache and pain, 2015. **16**(1): p. 103.
44. Ropper AH, B.R.A.E.E., *dam's and Victor's Principles of Neurology*. 144-167, ed. Ç.e.M. Emre. 2006.
45. Çelik, Y., et al., *Migraine prevalence and some related factors in Turkey*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2005. **45**(1): p. 32-36.
46. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri, *Nöroloji. İkinci baskı Nobel Tıp Kitabevi*, ed. B.B. Öge EA. 2011. 373-393.
47. Kelman, L., *The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2004. **44**(9): p. 865-872.
48. Bigal, M.E. and R.B. Lipton, *Concepts and mechanisms of migraine chronification*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2008. **48**(1): p. 7-15.
49. Silberstein, S.D., et al., *Klinik Uygulamada baş ağrısı*. 2004: Yelkovan Yayıncılık.
50. Cutrer, F.M. and K. Huerter, *Migraine aura*. Neurologist, 2007. **13**(3): p. 118-25.
51. Russell, M.B. and J. Olesen, *Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine*. Bmj, 1995. **311**(7004): p. 541-544.
52. Silberstein, S.D., *Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1995. **35**(7): p. 387-396.
53. Kelman, L. and D. Tanis, *The relationship between migraine pain and other associated symptoms*. Cephalalgia, 2006. **26**(5): p. 548-553.
54. Tarlacı, S., *AKUT MİGREN ATAĞI TEDAVİSİ. PREVALENCE*, 2006. **19**: p. 24.
55. Wöber, C., et al., *Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients*. The journal of headache and pain, 2006. **7**(4): p. 188.
56. Bolay, H., *Nöroloji Temel Kitabı Güneş Tıp Kitapevi* 2013. 131-138.
57. Boran, H.E. and H. Bolay, *Pathophysiology of migraine*. Nöro Psikiyatri Arşivi, 2013. **50**(Suppl 1): p. S1.
58. Press, W.H.H.a.o.h.p.n.e.L.O.U., *Headache and other head pain. 2nd edition. London: Oxford University Press*1963. 221-228. .
59. Silberstein, S., *Migraine pathophysiology and its clinical implications*. Cephalalgia, 2004. **24**(2_suppl): p. 2-7.
60. Bhaskar, S., et al., *Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging*. European Journal of Neuroscience, 2013. **38**(11): p. 3540-3551.

61. Hadjikhani, N., et al., *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex*. Proceedings of the national academy of sciences, 2001. **98**(8): p. 4687-4692.
62. Durham, P.L., *CGRP-receptor antagonists—a fresh approach to migraine therapy?* New England Journal of Medicine, 2004. **350**(11): p. 1073-1075.
63. Goadsby, P., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1990. **28**(2): p. 183-187.
64. Olesen, J. and M. Ashina, *Can nitric oxide induce migraine in normal individuals?* Cephalalgia, 2015. **35**(12): p. 1125-1129.
65. Olesen, J., H.K. Iversen, and L.L. Thomsen, *Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain*. Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience, 1993.
66. Ferrari, M.D., et al., *Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(1): p. 65-80.
67. Karatas, H., et al., *Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels*. Science, 2013. **339**(6123): p. 1092-1095.
68. Sanchez-del-Rio, M., U. Reuter, and M.A. Moskowitz, *New insights into migraine pathophysiology*. Current opinion in neurology, 2006. **19**(3): p. 294-298.
69. Ayata, C., et al., *Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2006. **59**(4): p. 652-661.
70. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nature medicine, 2002. **8**(2): p. 136.
71. LE, İ., *Nörolojide yeni ufuklar: Baş ağrıları*. Ankara: Ayrıntı basımevi, 2011.
72. REEL, B., *Matriks metalloproteinaz enzimleri ve ateroskleroz*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2006. **26**(5): p. 527-537.
73. Murphy, G. and J.J. Reynolds, *Extracellular matrix degradation*. Connective tissue and its heritable disorders, 1993: p. 287-316.
74. Amălinei, C., I.-D. Căruntu, and R.A. Bălan, *Biology of metalloproteinases*. Rom J Morphol Embryol, 2007. **48**(4): p. 323-334.
75. Tüzün Y, G.M., Oğuz O, Aksungur VL., *Dermatoloji Cilt 1 3. Baskı*, . İstanbul 2008 Nobel Tıp Kitabevleri,.
76. Krizkova, S., et al., *Clinical importance of matrix metalloproteinases*. Bratislavske lekarske listy, 2011. **112**(8): p. 435-440.
77. Nagase, H. and J.F. Woessner, Jr., *Matrix metalloproteinases*. J Biol Chem, 1999. **274**(31): p. 21491-4.
78. Mandal, M., et al., *Clinical implications of matrix metalloproteinases*. Molecular and cellular biochemistry, 2003. **252**(1-2): p. 305-329.
79. Honkavuori-Toivola, M., et al., *Combination of strong MMP-2 and weak TIMP-2 immunostainings is a significant prognostic factor in endometrial carcinoma*. Disease markers, 2013. **35**(4): p. 261-266.
80. Nagase, H., R. Visse, and G. Murphy, *Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs*. Cardiovascular research, 2006. **69**(3): p. 562-573.
81. Öztürk, Ö.G., *Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2013. **22**(2): p. 209-220.
82. Visse, R. and H. Nagase, *Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry*. Circulation research, 2003. **92**(8): p. 827-839.

83. Lemaître, V. and J. D'Armiento, *Matrix metalloproteinases in development and disease*. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews, 2006. **78**(1): p. 1-10.
84. Bourbonoulia, D. and W.G. Stetler-Stevenson. *Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion*. in *Seminars in cancer biology*. 2010. Elsevier.
85. Nagase, H., *Activation mechanisms of matrix metalloproteinases*. Biological chemistry, 1997. **378**(3-4): p. 151-160.
86. Kuzuya, M. and A. Iguchi, *Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2003. **10**(5): p. 275-282.
87. Phatharajaree, W., A. Phrommintikul, and N. Chattipakorn, *Matrix metalloproteinases and myocardial infarction*. Canadian Journal of Cardiology, 2007. **23**(9): p. 727-733.
88. Jones, C.B., D.C. Sane, and D.M. Herrington, *Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome*. Cardiovascular research, 2003. **59**(4): p. 812-823.
89. Spinale, F.G., *Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function*. Physiological reviews, 2007. **87**(4): p. 1285-1342.
90. Rempe, R.G., A.M. Hartz, and B. Bauer, *Matrix metalloproteinases in the brain and blood–brain barrier: versatile breakers and makers*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2016. **36**(9): p. 1481-1507.
91. Yong, V.W., et al., *Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators*. Journal of the neurological sciences, 2007. **259**(1-2): p. 79-84.
92. Lakhan, S.E. and M. Avramut, *Matrix metalloproteinases in neuropathic pain and migraine: friends, enemies, and therapeutic targets*. Pain research and treatment, 2012. **2012**.
93. Tanriverdi, M.H., et al., *Low fetuin-A level in migraine: a case–control study*. Neurological Sciences, 2014. **35**(2): p. 271-275.
94. KAZANCI, G., *Gerilim tipi başağrısı ile migren hastalığının atak ve remisyon dönemlerinde karotis intima-media kalınlığı ile serum ST-2, MMP-3 (matriks metalloproteinaz-3) ve İMA (iskemik modifiye albumin) düzeylerinin ayırıcı tanıdaki değeri*, 2018. 2018.
95. Järveläinen, H., A. Sainio, and T.N. Wight, *Pivotal role for decorin in angiogenesis*. Matrix Biology, 2015. **43**: p. 15-26.
96. Zhang, W., et al., *Decorin is a pivotal effector in the extracellular matrix and tumour microenvironment*. Oncotarget, 2018. **9**(4): p. 5480.
97. Logan, A., A. Baird, and M. Berry, *Decorin attenuates gliotic scar formation in the rat cerebral hemisphere*. Experimental neurology, 1999. **159**(2): p. 504-510.
98. Yan, H., et al., *Decorin alleviated chronic hydrocephalus via inhibiting TGF-β1/Smad/CTGF pathway after subarachnoid hemorrhage in rats*. Brain research, 2016. **1630**: p. 241-253.
99. Ishizaki, K., et al., *Increased Plasma Transforming Growth Factor-β1 in Migraine*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2005. **45**(9): p. 1224-1228.
100. Iozzo, R.V. and L. Schaefer, *Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans*. Matrix Biology, 2015. **42**: p. 11-55.
101. Youdim, M.B., *Brain iron: neurochemical and behavioural aspects*. Vol. 2. 1988: Taylor & Francis Group.

102. Benkovic, S.A. and J.R. Connor, *Ferritin, transferrin, and iron in selected regions of the adult and aged rat brain*. Journal of Comparative Neurology, 1993. **338**(1): p. 97-113.
103. Hagen, K., et al., *High headache prevalence among women with hemochromatosis: The Nord-Trøndelag health study*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2002. **51**(6): p. 786-789.
104. Welch, K., et al., *Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2001. **41**(7): p. 629-637.
105. Demirel, H., et al., *The Association Between Haematological Parameters, Migraine and Tension Type Headache*. Turkish Journal of Neurology, 2008. **14**(6): p. 394-398.
106. Funda Yıldırım Baş, S.D., Bahriye Arslan, *Migren Hastalarında Baş Ağrısı Özellikleri İle Hematolojik Parametrelerin İlişkisi* Euras J Fam Med 2015;4(2):: p. 53-56.
107. Spierings, E.L., *Pathogenesis of the migraine attack*. The Clinical journal of pain, 2003. **19**(4): p. 255-262.
108. Yetkin, E., et al., *Decreased endothelium-dependent vasodilatation in patients with migraine: a new aspect to vascular pathophysiology of migraine*. Coronary artery disease, 2006. **17**(1): p. 29-33.
109. Avci, A.Y., et al., *High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients*. The journal of headache and pain, 2015. **16**(1): p. 9.
110. Wang, F., et al., *Association of serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 with migraine*. Neurological Sciences, 2015. **36**(4): p. 535-540.
111. Liu, R., et al., *Effects of tumor necrosis factor- β (TNF- β) 252A> G polymorphism on the development of migraine: a meta-analysis*. PloS one, 2014. **9**(6): p. e100189.
112. Lippi, G., C. Mattiuzzi, and G. Cervellin, *C-reactive protein and migraine. Facts or speculations?* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2014. **52**(9): p. 1265-1272.
113. Tekeşin, A. and A. Tunç, *Evaluation of inflammatory markers in patients with migraine*. ARCHIVES OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE. **4**(1): p. 37-40.
114. Gudmundsson, L.S., et al., *C-reactive protein in migraine sufferers similar to that of non-migraineurs: the Reykjavik Study*. Cephalgia, 2009. **29**(12): p. 1301-1310.
115. Gursoy-Ozdemir, Y., et al., *Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9*. The Journal of clinical investigation, 2004. **113**(10): p. 1447-1455.
116. Kaube, H., K.L. Hoskin, and P.J. Goadsby, *Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption*. British journal of pharmacology, 1993. **109**(3): p. 788-792.
117. Alvarez-Cermeno, J., J. Gobernado, and A. Aimeno, *Transient blood-brain barrier (BBB) damage in migraine*. Headache, 1986. **26**(8): p. 437.
118. Dreier, J., et al., *Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II*. Neurology, 2005. **64**(12): p. 2145-2147.
119. Romanic, A.M., et al., *Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats*. Stroke, 1998. **29**(1020): p. 30.
120. Rosenberg, G., E. Estrada, and J. Dencoff, *Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain*. Stroke, 1998. **29**: p. 2189-2194.
121. Yong, V.W., et al., *Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system*. Nature Reviews Neuroscience, 2001. **2**(7): p. 502.

122. Border, W.A., et al., *Natural inhibitor of transforming growth factor- β protects against scarring in experimental kidney disease*. *Nature*, 1992. **360**(6402): p. 361.
123. Giri, S.N., et al., *Antifibrotic effect of decorin in a bleomycin hamster model of lung fibrosis*. *Biochemical pharmacology*, 1997. **54**(11): p. 1205-1216.
124. Esmaeili, M., et al., *Decorin treatment of spinal cord injury*. *Neural regeneration research*, 2014. **9**(18): p. 1653.
125. Groeneveld, T.W., et al., *Interactions of the extracellular matrix proteoglycans decorin and biglycan with C1q and collectins*. *The Journal of Immunology*, 2005. **175**(7): p. 4715-4723.
126. Bø, S., et al., *Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache*. *Cephalalgia*, 2009. **29**(3): p. 365-372.
127. Xu, Y.-Z., et al., *Decreased plasma decorin levels following acute ischemic stroke: correlation with MMP-2 and differential expression in TOAST subtypes*. *Molecular medicine reports*, 2012. **6**(6): p. 1319-1324.



