



T.C

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**MİGREN HASTALARINDA KORONER MİKROVASKÜLER
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GAMZE ASLAN

Ankara, 2009



T.C

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**MİGREN HASTALARINDA KORONER MİKROVASKÜLER
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GAMZE ASLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. L. ELİF SADE

Ankara, 2009

Bu tez Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA08/203

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji alanında uzmanlık tezimi sunarken, uzmanlık eğitimimde önemli yeri olan ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, tez danışmanım Doç. Dr. L. Elif Sade'ye, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu, Prof. Dr. Bülent Özin, Prof. Dr. Aylin Yıldırım, Doç. Dr. Melek Uluçam, Doç. Dr. İlyas Atar, Doç. Dr. Bahar Pirat, Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp, Uzm. Dr. Egemen Tayfun, Uzm. Dr. Serpil Eroğlu'na, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Hüseyin Bozbaş ve Başkent Hastanesi'nin diğer merkezlerinde çalışan Kardiyoloji Bölümü üyelerine, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımını aldığım Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ersin Öğüş'e, tezimin yapımında katkılarından dolayı Nöroloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ufuk Can'a, tezimin yapımında deneyimlerinden faydalandığım Sn. Vahide Şimşek'e, asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına, sonsuz desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Çağdaş'a, bana her zaman destek olan değerli aileme sonsuz TEŞEKKÜR ederim.

Dr. Gamze Aslan

Ankara, 2009

ÖZET

Migren şiddetli baş ağrısı atakları ile seyreden, otonomik ve nörolojik yakınmaların eşlik ettiği yaygın nörovasküler bir hastalıktır. Vücuttaki bir çok sistemi etkileyebilen migrenin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri henüz net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda koroner akım rezervi (KAR) ölçümüyle migren ile ilişkili olabilecek koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun ortaya konulması amaçlanmıştır.

Kontrollü klinik çalışma olarak planlanan araştırmamıza, migreni olan 40 kişi ve 35 sağlıklı birey alındı. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ön inen arterin orta ya da uç kesiminde koroner arter akımı görüntüldü. Kesikli dalga Doppler ile sistolik ve diyastolik koroner akım hızları, istirahat ve dipiridamol infüzyonu sonrasında (0,56 mg/kg/4 dak) ölçüldü. $KAR \geq 2$ olan değerler normal kabul edildi.

Çalışmaya katılanların 52'si (%69,3) kadın, 23'ü (%30,7) erkekti. Yaş ortalamaları migren ve kontrol grubunda benzerdi ($30,7 \pm 7,5$; $33,7 \pm 5$; $p > 0,05$). Hastaların cinsiyetleri iki grupta da benzerdi.

Çalışmanın sonucunda; migren grubunda, kontrol grubuna göre KAR anlamlı olarak daha düşük saptandı ($1,99 \pm 0,3$; $2,90 \pm 0,5$; $p < 0,05$). Her iki grubun sol ventrikül atım oranları benzerdi. Ancak mitral anülüs lateral ve septal sistolik hızı, kontrol grubuna göre migrenli hastalarda daha azalmış bulundu. Sol ventrikülün doluş basıncını yansıtan mitral akım erken diyastolik hızının, mitral anülüs erken diyastolik hızına oranının (E/E' lateral ve E/E' septal) migren grubunda kontrol grubuna göre arttığı saptandı.

Tüm bu bulgular ışığında; migrenli hastalarda saptanan bozulmuş KAR değerlerinin, koroner mikrovasküler işlev bozukluğuna bağlı olabileceği düşünüldü. Koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun ise; migrenin oluşumunda rol aldığı düşünülen endotel gevşeme bozukluğu, vazomotor fonksiyonlarda bozulma ve sistemik inflamatuvar faktörlerin artışıyla ilişkili olabileceği sonucuna varıldı. Bulgularımızdan bir diğeri olan, mitral anülüs sistolik hızında azalma, migrenli olgularda klinik öncesi sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu gösterebilir. Migrenlilerde arttığı bulunan E/E' oranı ise erken dönem diyastolik fonksiyon bozukluğunu belirtebilir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Koroner akım rezervi, Mikrovasküler işlev bozukluğu

ABSTRACT

Evaluation of Microvascular Function in Migraine Patients

Migraine is a common neurovascular disorder characterized by attacks of severe headache, autonomic and neurological symptoms. Migraine can affect many systems in the body, yet its effects on cardiovascular system are unclear. The aim of the present study was to investigate the potential association of migraine with coronary microvascular dysfunction.

Forty migraine patients and thirty five healthy volunteers were included to our clinical trial. By using transthoracic echocardiography, coronary flow was visualized in the middle or distal part of the left anterior descending artery. Coronary diastolic peak flow velocities were measured with pulse wave Doppler at baseline and after dipyridamole infusion (0.56 mg/kg/4 minutes). $CFR \geq 2$ was considered normal.

52 women (69,3%) and 23 men (30,7%) were included into our trial. Mean ages in migraine and control groups were similar ($30,7 \pm 7,5$; $33,7 \pm 7,5$; $p > 0,05$). Patients' sexes were similar in both groups.

CFR was significantly lower in the migraine group than the control group ($1,99 \pm 0,3$; $2,90 \pm 0,5$; $p < 0,05$). Left ventricular ejection fractions were similar in both groups. Mitral annulus lateral and septal systolic velocities were lower in migraineurs than in the control group. The ratio of early mitral diastolic flow velocity to early mitral annular diastolic velocity (E/E' lateral and E/E' septal) which indicates the left ventricular filling pressure was higher in the migraine group than in the control group.

In the light of these findings, impaired CFR in migraine patients is thought to be caused by the coronary microvascular dysfunction. Microvascular dysfunction is related to impaired endothelial vasodilatation which is associated with migraine, vasomotor dysfunction and increased systemic inflammatory factors. Decreased mitral annular systolic velocity can predict subclinical LV dysfunction in migraine patients. Also increased E/E' ratio in migraine patients can predict early diastolic dysfunction.

Key Words: Migraine, Coronary flow reserve, Microvascular dysfunction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Migren	4
2.1.1. Migren Tanımı ve Tarihçe	4
2.1.2. Migren Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Migren Tanısı ve Sınıflandırılması	6
2.1.3.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren)	7
2.1.3.2. Auralı Migren (Klasik Migren)	8
2.1.3.3. Migren Atağının Evreleri ve Tetikleyen Faktörler	8
2.1.4. Migren Genetiği ve Patogenezi	10
2.1.5. Migren ve Kardiyovasküler Hastalıklar	13
2.2. Koroner Akım Rezervi	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Hastalar	22
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	23
3.3. Koroner Akım Rezervi Ölçümü	23
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR	37

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. 2004 yılında IHS tarafından yapılan yeni migren sınıflaması.....	6
Tablo 2.2. Aurasız migren tanı kriterleri	7
Tablo 2.3. Auralı migren tanı kriterleri	8
Tablo 2.4. Migren atağını tetikleyen faktörler.....	10
Tablo 2.5. Koroner akım rezervinde azalmadan sorumlu faktörler.....	17
Tablo 2.6. Adenozin ve dipiridamolün farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması	19
Tablo 2.7. Farklı hastalıklarda saptanan KAR değerleri	21
Tablo 4.1. Hastaların temel klinik özellikleri	25
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar özellikleri	26
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi parametreleri	27
Tablo 4.4. KAR üzerine etkili olan faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi bulguları.....	28

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Migrenin klinik fazları	9
Şekil 2.2. Migrende potansiyel iskemi mekanizmaları.....	14
Şekil 2.3. KAR ölçümünün şematik olarak gösterilmesi	18
Şekil 2.4. KAR'ın epikardiyal darlık derecesine göre değişen değerleri	18
Şekil 3.1. KAR ölçümü	24
Şekil 4.1. Kontrol ve migren grubunun KAR değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 4.2. Auralı ve aurasız migrenli hastalarda KAR değerleri	29
Şekil 4.3. Tüm gruplardaki kadın ve erkek KAR değerleri.....	30
Şekil 4.4. Gruplar içindeki kadın ve erkekler arasında saptanan KAR değerleri.....	30

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE-DD: Anjiyotensin dönüştürücü enzim- delesyon/delesyon polimorfizmi

AD: Anlamlı değil

BDPH: Bazal diyastolik pik hız

BSPH: Bazal sistolik pik hız

CFR: Coronary flow reserve

CGRP: Kalsitonin geniyle ilişkili peptid

CRP: C-reaktif protein

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diyabetes mellitus

DSH: Diyastol sonu hacim

FHM: Familyal hemiplejik migren

fMRI: Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme

gKAR: Göreceli koroner akım rezervi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HDPH: Hiperemik diyastolik pik hız

HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

HSPH: Hiperemik sistolik pik hız

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

IHS: Uluslararası baş ağrısı derneği

IL: İnterlökin

IMA: İnternal mammarian arter

IVS: İnterventriküler septum

KAH: Koroner arter hastalığı

KAR: Koroner akım rezervi

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

M.Ö: Milattan önce

M.S: Milattan sonra

MIST: Migraine Intervention with STARFlex Technology trial

mKAR: Mutlak koroner akım rezervi

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

NO: Nitrik oksit

PDH: Pik diyastolik hız

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PFO: Patent foramen ovale

PKG: Perkutan koroner girişim

SğKA: Sağ koroner arter

SKB: Sistolik kan basıncı

SIİMA: Sol internal mamarian arter

SIVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çap

SIVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

SLVSC: Sol ventrikül sistolik çap

SÖİA: Sol ön inen arter

SPECT: Single foton emisyon bilgisayarlı tomografi

SPSS: Statistical Program for the Social Services

SSH: Sistol sonu hacim

Tc: Teknisyum

Tl: Talyum

TÖE: Transözefajiyal ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VKİ: Vücut kitle indeksi

VWF: von Willebrand faktör

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, organizmayı iç ve dış uyaranların zararlı etkilerine karşı koruyan bir duyum şeklidir. Baş ağrısı ise; baştaki ağrıya duyarlı yapıların çeşitli faktörlerden etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Baş ağrısı yakınmasıyla oldukça sık karşılaşılır öyle ki toplumda herhangi bir nedenle baş ağrısı görülme prevalansı %90'nın üzerindedir. Baş ağrılarının ise %15-20'sini migren oluşturur. Migren kişilerin günlük yaşam aktivitelerini, ruhsal durumlarını olumsuz etkileyen ve iş gücü kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Migren %75 oranında tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı nitelikte, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarla eşlik ettiği primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur [1]. Bu hastalık kroniktir. Yetişkinlerde yaşam boyu prevalansı kadınlarda %33, erkeklerde %13 olarak bildirilmiştir [2]. Genetik olarak multifaktöriyel bir hastalıktır. Primer baş ağrıları içinde ikinci sıklıkta görülmesine rağmen patogenezi halen açıklanamamıştır. Patogenez ile ilgili vasküler, nörojenik, hipoksik, trigeminovasküler, otonomik teoriler ortaya atılmıştır ve son zamanlarda tartışılan teori ise endoteliyopatidir [3, 4].

Endoteliyopati teorisini destekleyen bir çalışmada; migrenin sadece lokal vasküler değil, sistemik vasküler endotel üzerine olan etkileri de incelenmiştir. Migrenin anormal endotel işlevi ile birlikte olabileceğini düşünen araştırmacılar endotel bağımlı vazodilatasyonu ölçmeyi hedeflemişlerdir. Migreni olan ve olmayan (kontrol) grupta, brakial arterde istirahat ve uyarı sonrasında akım aracılı vazodilatasyon ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre migrenli hastalarda akım aracılı vazodilatasyonun belirgin azaldığı izlenmiştir. Migrenlilerde endotel bağımlı vazodilatasyonun azaldığı görülmüştür. Sistemik vasküler vazomotor anormalliklerin lokal bir sonucu olarak migrenin oluşabileceği ileri sürülmüştür [5]

Son zamanlarda migrenin sadece lokal değil, sistemik etkilerinin de olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle kardiyovasküler sistem ve serebrovasküler olaylar ile ilişkisi incelenmektedir. İskemik inme, iskemik kalp hastalıkları ve migren arasındaki ilişkilere dair potansiyel mekanizmalar ise tartışılmaya devam etmektedir. Migrenin gençlerde iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür

[6]. Görülen migrene bağılı infarkttan ekstrakraniyal, intrakraniyal (karotid arter diseksiyonu, arteriyovenöz malformasyon, venöz tromboz) patolojilerin yanısıra, patent foramen ovale (PFO) ve trombofilik durumların sorumlu olabileceği düşünülmektedir [7]. Auralı migreni olanlarda normal popülasyona göre PFO sıklığı daha fazla saptanmıştır [6, 8]. Migren, PFO ve kriptojenik inme arasındaki ilişkiler incelenirken, yapılan bir çalışmada PFO'nun kapatılmasıyla migren ataklarının azaldığı görülmüştür [9]. Başka bir çalışma olan MIST (Migraine Intervention with STARFlex Technology trial) çalışmasında ise PFO'nun kapatılmasına rağmen migren baş ağrısı sıklığında azalma saptanamamıştır [10]. Migren ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır, ancak mekanizma henüz netleşmemiştir. Çalışmalar çoğunlukla PFO üzerinedir. Koroner arter hastalığı ile migren ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmalardan biri; sağlıklı kadınların alındığı bir çalışmadır. "Women's Health Study" çalışmasında auralı migreni olanlarda miyokard enfarktüsü, iskemik inme, major kardiyovasküler olaylar, koroner revaskülarizasyon ve angina sıklığı artmış olarak saptanmıştır [11, 12]. Başka bir çalışmada, sağlıklı erkeklerin migreni bulunanların migreni olmayanlara göre major kardiyovasküler olay ve miyokard enfarktüsü riskleri artmış olarak saptanmıştır [13]. Migrende birtakım protrombotik faktörlerin arttığı belirtilmektedir. Bu protrombotik faktörler von Willebrand faktör [14], faktör V leiden [15], protrombin faktör 1,2 [16], serotonin [17] ve endotelin-1 [18] gibi vazoaktif faktörlerdir. Bu vazoaktif nöropeptidlerin migren atakları sırasında salınımı inflamatuvar cevaptan sorumlu olabilir [19]. Yine bu vazoaktif ve protrombotik maddelerin migrende görülen iskemik inme ve belki de artmış kardiyovasküler riskten sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise; metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T genindeki polimorfizm sonucunda artan homosistein düzeylerinin, migren ve migrene eşlik edebilecek kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir [20, 21]. Başka bir yayında, auralı migrenin kardiyovasküler risk parametrelerinden yüksek kolesterol seviyeleri, yüksek kan basıncı ve yüksek Framingham risk skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [22]. Bu çalışmalar bize migrenin oluşumunda önemli rol alan endotel ve vasküler işlev bozukluğunun eş zamanlı olarak koroner damarlarda da görülüp görülmediğini araştırmaya yöneltmiştir. Böylece migrenin sadece lokal değil, sistemik bir sürecin bileşeni olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşünerek, bu sistemik süreçte koroner arterlerin nedenli etkilenmiş olduğunu, ucuz ve girişimsel

olmayan bir yöntem olan TTE (transtorasik ekokardiyografi)'yi kullanarak koroner akım rezervi (KAR) ölçümü ile değerlendirilmesi hedeflenmiştir. KAR ölçümü ile migreni olan hastalarda erken dönem ateroskleroz ve mikrovasküler işlev bozukluğunun değerlendirilmesi özellikle planlanmıştır.

Koroner akım rezervi miyokardın metabolik ihtiyacındaki artışa karşılık koroner kan akımının artış kapasitesini gösterir. Hiperemik kan akımının istirahatteki kan akımına oranıdır. Normal KAR değeri ≥ 2 olarak kabul edilmektedir [23]. KAR ölçümü ile koroner mikrovasküler dolaşım ve epikardiyal koroner stenoz gösterilebilir. KAR ölçümünde girişimsel ve girişimsel olmayan metotlar kullanılabilir. Girişimsel olmayan tekniklerden TTE ile orta ve distal sol inen arterde (SÖİA) kesikli dalga Doppler kullanılarak ölçüm yapılabilir. Epikardiyal stenoz olmaksızın hipertansiyon (sol ventrikül hipertrofisi olan veya olmayan), diyabetes mellitus (DM), sendrom X, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) gibi hastalıklarda bozulmuş koroner mikrosirkulasyon azalmış KAR değerleri ile saptanmıştır [24]. TTE ile KAR ölçülerek koroner mikrovasküler dolaşımı güvenilir olarak tayin etmek mümkündür [25]. Bu çalışmamızda migreni olan hastalarda ve olmayan (kontrol) kişilerde transtorasik Doppler ekokardiyografi ile koroner akım rezervi ölçülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Migren Tanımı ve Tarihçe:

Migren, tekrarlayıcı ataklarla seyreden, sıklıkla başın bir tarafına lokalize, zonklayıcı, şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, ataklarda ışık ve sese hassasiyet, bulantı, kusma gibi semptomların eşlik edebildiği primer bir baş ağrısı tipidir [26]. Beraberinde nörolojik, gastrointestinal, otonomik değişikliklerde bulunur [1]. Migrenli bireylerin yaklaşık %20'sinde baş ağrısı öncesinde ya da baş ağrısına eşlik eden görsel, duyuşal, motor tip nörolojik işlevlerde bozulmayla seyreden bir aura semptomu vardır [27]. Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve baş ağrısıyla ilişkili diğer belirtilerin geriye dönük değerlendirilmesine dayanır [28]. Tanıda öykü oldukça önemlidir. Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri baş ağrısına neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması için kullanılır.

Migrenle ilgili ilk kaynaklar M.Ö 3000 yıllarına dayanmaktadır. M.Ö 2500'den kalma 'Ebers Papirüsü' migren ve nevrojiiyi tanımlamaktadır [29]. Hipokrat M.Ö 400 yılında migreni, baş ağrısı öncesinde kusma ile rahatlayan görsel aura semptomlarının olduğu bir durum olarak tariflemiştir. M.S 2. yüzyılda Kapadokya'da yaşamış olan Aerateus ise, migreni başın bir tarafında hissedilen, bulantının eşlik ettiği, ağrısız dönemlerin ağrılı dönemleri takip ettiği baş ağrısı olarak tanımlamıştır. Bu tanımlamayla Aerateus, migrenin kaşifi olarak tanımlanmaktadır [29]. Migren terimi, ilk kez Galen'in M.S. 2. yy'da kullandığı Yunanca "hemicrania" sözcüğünden türetilmiştir. Bu terim Latinceye "hemikranium" olarak çevrilmiş, sonrasında ise "migranea" olarak söylenmeye başlanmıştır. Günümüzdeki ismi Fransızca olan "migraine" 18. yüzyıldan bu yana kullanılmaktadır [30]. 1873 yılında Liveing migrenin nöral teorisini ortaya atmıştır. 1930 yılında John Graham ve Harold Wolff vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Yıllar içinde trigeminovasküler, endotelioyopati, hipoksik, otonomik isimli teoriler ortaya atılmıştır. Baş ağrıları tiplerinin giderek artması, tanı ve tedavi alanındaki gelişmeler bu tanımlamaları standartlaştırma gerekliliğini doğurmuştur. İlk olarak 1962 yılında "Ad-Hoc Committee" tarafından baş ağrıları sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamanın ilerleyen zamanlarda yetersiz

kalması üzerine Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) 1988 yılında tüm baş ağrılarını içeren yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri yayınlamıştır [27]. Fakat bu sınıflama da yeni tanımlanan baş ağrılarını kapsamakta yetersiz kaldığı için en son olarak 2004 yılında IHS tarafından yeni bir sınıflama yapılmıştır [31].

2.1.2. Migren Epidemiyolojisi:

Migren; iş gücü kaybına neden olabilen, kişinin yaşam kalitesini etkileyen, sık görülen bir hastalıktır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda yıllık prevalansı yaklaşık % 10-12 civarında saptanmıştır [32]. Migren prevalansı yaş ve cinsiyete bağlıdır. Migren başlangıç yaşının erkek çocuklarda kızlardan önce olduğu görülmüştür. Ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 7,2 yaş, kızlarda ise 10,9 yaş olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sıktır. Her iki cinsten de pik prevalans orta yaşlarda görülür. Beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla prevalansı daha yüksektir. Ergenlik yaklaştıkça kızlardaki prevalansı erkeklere oranla artar. 25-55 yaşlar arasında kadınlarda en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, kadın cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olabileceği söylenmektedir [33]. Ülkemizde gerçekleştirilen baş ağrısı epidemiyoloji çalışmasında, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için %21,8, erkekler için %10,9 olarak belirlenmiştir [34]. Sosyoekonomik düzeyi yüksek entelektüel kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir [35]. Bu hastaların genellikle mükemmeliyetçi, katı, yarışmacı, aşırı duyarlı ve hüsrana uğramış kişiler olduğu belirtilmiştir [36].

Migrenin ailesel özelliği de bilinmektedir. Aile bireylerinden birinde migren bulunması, o ailenin diğer fertlerinde migren olma olasılığını, ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kat arttırmaktadır [37]. Migrenin %70-80 oranında heredite ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar vardır [37].

2.1.3. Migren Tanısı ve Sınıflandırılması:

Migren tanısında; hastanın medikal öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, lokalizasyonu, özellikleri sorgulanmalı, birlikte olan belirtiler ve nörolojik işlev bozukluğu belirtileri araştırılmalıdır [38]. Bu hastalarda fizik ve nörolojik muayeneler, laboratuvar incelemeleri genellikle normaldir. Yapılan bu tetkikler diğer baş ağrısı yapan nedenlerini dışlamaya yarar. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı kriterleri 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından yayınlanmış ve en son olarak 2004 yılında yine IHS tarafından tekrar düzenlenmiştir (Tablo 2.1) [27, 31].

Tablo 2.1. 2004 yılında IHS tarafından yapılan yeni migren sınıflaması

1	Aurasız migren
2	Auralı migren a. Migren baş ağrısıyla birlikte tipik aura b. Migrene bağlı olmayan baş ağrısıyla birlikte tipik aura c. Baş ağrısı olmaksızın tipik aura d. Familial hemiplejik migren (FHM) e. Sporadik hemiplejik migren f. Baziler tip migren
3	Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları a. Siklik kusmalar b. Abdominal migren c. Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu
4	Retinal migren
5	Migren komplikasyonları a. Kronik migren b. Migren statusu c. İnfarktsız inatçı aura d. Migrene bağlı infarkt e. Migrenin tetiklediği nöbet
6	Olası migren a. Olası aurasız migren b. Olası auralı migren c. Olası kronik migren

Kaynak: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9-160

2.1.3.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren):

%80-85 oranla migrenin en sık görülen tipidir. IHS tanı kriterlerine göre aurasız migren; 4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, zonklayıcı nitelikte, genellikle başın bir tarafında, günlük fiziksel aktivite ile artabilen, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobinin eşlik edebildiği, en az 5 atağın olduğu bir baş ağrısı sendromudur (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Aurasız migren tanı kriterleri

- A. Aşağıdaki ölçütlere (B-D) uygun en az beş migren atağı
- B. Tedavisiz ya da etkisiz tedavi altında 4-72 saat süren baş ağrısı atakları
- C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisini içermelidir:
1. tek taraflı yerleşim
 2. zonklayıcı özellik
 3. orta veya şiddetli ağrı (günlük aktiviteleri engelleyen)
 4. günlük fiziksel aktivite ile artış veya aktivitelerden kaçınmaya neden olma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az birisi olmalı:
1. bulantı ve/veya kusma
 2. fotofobi veya fonofobi
- E. Başka bir bozukluğa bağlanmamalı

Kaynak: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9-160

2.1.3.2. Auralı Migren (Klasik Migren):

Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısıdır (Tablo 2.3). Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler. Aura büyük oranda baş ağrısı öncesidir. Auralı migren tüm migrenlilerin yaklaşık %20'sini içerir [27]. Tüm auranın yaklaşık %90'ını vizüel, kalanını da duysal, motor veya konuşma bozuklukları oluşturur [38]

Tablo 2.3. Auralı migren tanı kriterleri

- | |
|--|
| <p>A. B ölçütlerine uyan en az iki atak</p> <p>B. Aşağıda belirtilen dört özellikten en az üçünün olması</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fokal beyin işlev bozukluğuyla açıklanabilecek ve tamamen düzelen aura belirtileri2. En az bir aura belirtisinin en az 4 dakika yada daha uzun sürede yavaşça ortaya çıkması veya birbirini izleyen iki veya daha fazla belirtinin oluşması3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (Ağrı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir.) <p>C. Baş ağrısı başka bir bozukluğa bağlanmamalı</p> |
|--|

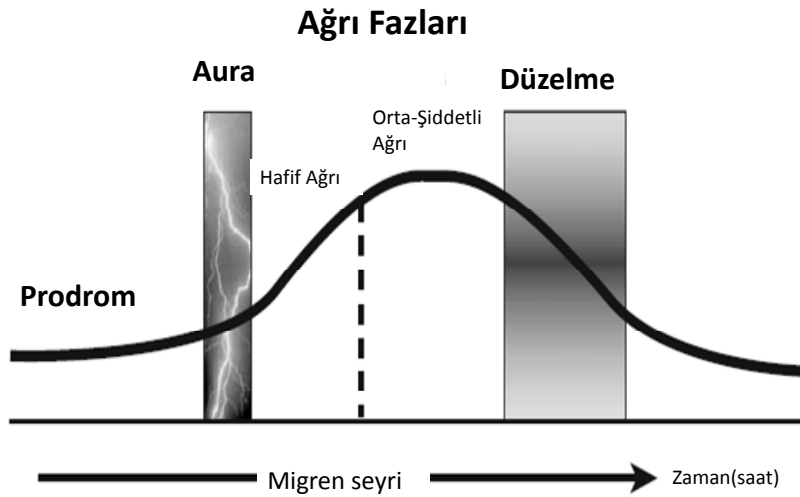
Kaynak: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9-160

2.1.3.3. Migren Atağının Evreleri ve Tetikleyen Faktörler:

Migren atağı sırasında dört evre bulunabilir. Baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkabilen prodrom evresi, baş ağrısının hemen öncesinde görülebilen aura evresi, baş ağrısı evresi ve düzelme evresidir (Şekil 2.1). Pek çok olguda birden fazla evre görülebilir de migren tanısı için mutlak olması gereken bir evre yoktur. Prodrom evresinde, hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani ortaya çıkan psikolojik, nörolojik veya otonomik değişikliklerden yakınmaktadırlar [39]. Aura evresinde ise; atak öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında fokal nörolojik belirtiler görülebilir. Baş ağrısı döneminde, migrende olan tipik baş ağrısı (tek taraflı,

zonklayıcı, orta şiddette, fiziksel aktivite ile şiddetlenen) görülür. Düzeltme evresinde ise; yorgunluk, bitkinlik, halsizlik hissedilir [29].

Migren ataklarının büyük bölümü spontan olmaktadır. Ancak atakların başlamasında bir takım iç ve dış etmenlerin rol aldığı söylenmektedir (Tablo 2.4). Bunların başında stres, açlık, uyku düzensizlikleri, menstürasyon, bazı yiyecek ve içecekler gelmektedir [1].



Şekil 2.1. Migrenin klinik fazları

Kaynak: Schreiber CP. The pathophysiology of migraine. Dis Mon 2006;52:385-401.

Tablo 2.4. Migren atağını tetikleyen faktörler

- Alkollü içecekler
- Uyku düzensizlikleri
- Açlık, öğün atlama
- Fizik egzersiz ve aşırı yorgunluk
- Bazı besinler (çikolata, yumurta, alkol, kafein vb.)
- Bazı ilaçlar (nitrogliserin, oral kontraseptifler vb.)
- Şiddetli kokular
- Stres
- Güçlü ışık
- Menstürasyon
- Sigara
- Hava değişimleri (lodos vb.)

Kaynak: Dowson AJ. Migraine and other headaches : your questions answered. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 2003.

2.1.4. Migren Genetiği ve Patogenezi:

Migren ağrısının birtakım nörovasküler olaylar zinciri sonunda ortaya çıktığı düşünülmektedir [40]. Ancak migrenin oluş mekanizmasını tek bir nedenle açıklamak şu an için mümkün değildir. Patogenezi ile ilgili tartışılan pek çok teori mevcuttur. Bu teorilerin yanında migrenin genetik geçişli olduğundan ayrıca bahsedilmektedir. Yapılan bir meta-analizde, aurasız migrenlilerin birinci derece akrabalarında aurasız migren görülme riskinin 2 kat, auralı migrenlilerinde ise auralı migren görülme riskinin 4 kat kadar arttığı gösterilmiştir [41]. Meta-analizde migrende yapılan ikiz çalışmalarından da bahsedilmiştir. Bu çalışmalarda migrende genetik faktörlerin etiyolojik rol oynadığı ve migrenin multifaktöriyel kalıtımla iletildiği söylenmektedir [41]. Başka bir ikiz çalışmasında ise; monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre migren görülme birlikteliği 1,5-2 kat artmış olarak saptanmıştır [42]. Familyal hemiplejik migren (FHM) epilepsi atakları ve serebellar ataksi, auranın bir parçası olarak hemiplejinin görülebildiği bir migren

varyantıdır. Otozomal dominant geçişlidir. FHM şu ana kadar CACNA1A, ATP1A2 ve SCN1A adlı üç gen ile ilişkilendirilmiştir [43]. CACNA1A (FHM1) geni 19. kromozomda yerleşir ve P/Q kalsiyum kanalıyla ilişkilidir [44]. ATP1A2 (FHM2) geni kromozom 1q23'de bulunmaktadır ve Na/K (sodyum/potasyum) kanallarıyla ilişkilidir [45]. SCN1A (FHM3) geni ise 2q24'de bulunur ve voltaj bağımlı Na kanalıyla ilişkilidir [46]. Bu kanallar beyni uyaran ve baskılayan nörotransmitterlerin salgılanmasıyla ilişkilidir. Özellikle nöronal kalsiyum kanalları serotonin salgılanmasına aracılık eder [47]. Bu kanallarda oluşan mutasyonların nöronal uyarılabilirliği değiştirerek ağrıyı tetikleyen faktörlere olan eşiği düşürdüğü ileri sürülmektedir [47]. Migrendeki genetik eğilim bilinmektedir ve çalışmalarla da gösterilmiştir, ancak tek bir kalıtım şekliyle değil de multifaktöriyel kalıtımla iletiliyor gibi görüldüğünden, daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Intrakraniyal ve ekstrakraniyal kan damar çaplarındaki değişiklikler ve kan damar otoregulasyonunun bozulması migren oluşumunda rol alır. İşte bu damarların çap değişimlerinde ve otoregulasyonlarında otonomik, trigeminovasküler, endotelial ve humoral pek çok mekanizma rol alır. Bu mekanizmalardaki bozukluklar migren patogeneziinde rol alabilir [48].

Migren patogenezi ile ilgili teorilerden ilki trigeminovasküler teoridir. Vasküler hipotez ilk kez Wolff tarafından 1930'lu yıllarda ortaya atılmıştır. Sonraki çalışmalarda entegre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teoride sadece beyin damarlarındaki vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon suçlanırken, nörovasküler teoride trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile ikincil vasküler değişiklikler suçlanmıştır. Trigeminal sinir, baş ağrısı iletiminde afferent yoldur. Trigeminal sinir, meningeal ve kortikal kan damarlarını innerve eder. Trigeminal sinirin uyarılmasıyla ortaya çıkan ağrı transmitteri substans-P ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP), vazodilatasyonla beraber damar duvarında steril bir inflamasyon yapar. Trombositler bu esnada aktive olur [49]. Bu inflamasyon ve vazodilatasyonla trigeminal sinir tekrar uyarılır. Trigeminal sinirin aktivasyonu, trigeminal nükleus caudalis uyarır ve bu baş ağrısı olarak yansır.

Migrenin oluş mekanizmasını açıklayan teorilerden bir diğeri hipoksik teoridir. Buna göre migren nöbetleri beyin metabolizmasındaki bozukluğa bağlıdır. Oksijen ve glikoz yeterli derecede karşılanamamaktadır ve sonuçta serebral hipoksi olmaktadır. Sinir hücreleri yeterli beslenemediği için beynin işlevlerinde bozukluklar görülebilmektedir [3].

Fakat yapılan çalışmaların bazılarında, bu hipoksi gösterilememiş ve oksijen tedavisiyle migren atağının önlenmesinde yarar sağlanamamıştır [3].

Bir başka teori ise endoteliyopatidir. Endotelial hücreler damar duvarında düz kas hücreleri ile kan hücreleri arasında bariyer oluşturan bir katmandır. Bu hücreler aslında metabolik ve endokrin bir organdır [49]. Endotelin-I ve anjiotensin-II'nin yanısıra migrende önemli rol oynayan NO (nitrik oksit) ve prostasiklin salgılar. Salgıladıkları bu vazoaaktif maddeler trombositlerle etkileşir. İşte bu mediatörler ile olan damar çapı değişiklikleri ve eş zamanlı trombosit aktivasyonu migren patogenezinde rol oynayabilir [49].

Bunların dışında farklı bir teoride otonomik teoridir. Bir çok çalışma migrende serebral damarların otonomik kontrolünün anormal olduğunu göstermiştir. Migrenin prodromal fazındaki nörolojik semptomların, noradrenalin salınımıyla olan vazokonstrüksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu vazokonstrüksiyon sırasında biriken vazodilatör maddeler damarı genişletir [50]. Yine yapılan başka bir çalışmada baş ağrısının olmadığı dönemde de migren hastalarında, sempatik tonusun arttığı bulunmuştur [3]. Farklı bir araştırmada ise; migrene güçlü parasempatik işlev bozukluğunun yol açtığı öne sürülmektedir. Bu veriler ışığında, migrende otonomik işlevlerin bozuk olduğu iddia edilmiştir. Yine migrenlilerin serebral arterleri ataklar sırasında salınan nitrik oksite aşırı duyarlıdır. Nitrik oksit sentaz enzimi bilindiği gibi serebral arterlerde sonlanan parasempatik sinirlerde bulunur. Ataklar sırasında artmış nitrik oksitin damarlarda dilatasyona yol açtığı ve bunun da baş ağrısını doğurduğu ileri sürülmüştür [48].

Bu teorilerin dışında beyinde bulunan bazı nörotransmitterlerin migren patogenezinde rol aldığı düşünülmüştür. Bunlardan birisi serotonindir. Migren atağı sırasında trombositlerdeki serotonin düzeyinin düştüğü ve idrardaki metabolitlerinin arttığı bilinmektedir [51]. Yine parasempatik uyarıdan bağımsız olarak artmış nitrik oksit seviyelerinin migren ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir diğer çalışmada migren atağı sırasında hastaların idrarlarında nitrik oksit metabolitleri yüksek düzeyde saptanmıştır [52].

Migrenlilerde görülen aura semptomlarının nasıl oluştuğu ile ilgili olarak; Lashley 1941 yılında kendi görsel aurasını değerlendirmiş ve skotomun vizüel serebral kortekste

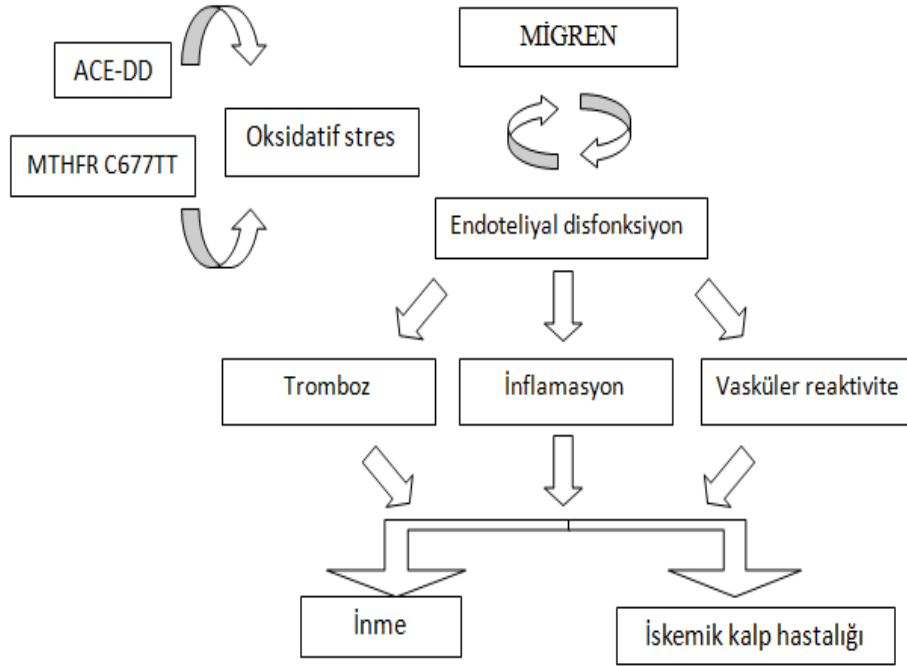
bir bölgedeki deprese nöronal aktiviteye bağlı olduğunu, bu nöronal bozukluğun da 3 mm/dk hızla kortekse ilerlediğini hesaplamıştır. Bundan birkaç yıl sonra Leao tavşan serebral korteksinde yaptığı çalışmalarla, bu elektrofizyolojik değişikliğin kortikal yayılan depresyon olduğunu ileri sürmüştür [53]. Son zamanlarda yapılan fMRI (fonksiyonel magnetic rezonans) ve PET (pozitron emisyon tomografisi) çalışmaları Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları hipotezini desteklemektedir [54]. Bu fenomen özellikle görsel aura semptomlarını açıklamakta kullanılmıştır. Bu fenomen, yayılan kortikal oksipital potansiyeldeki ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerdeki artış ve eşlik eden hiperemiyi izleyen nöronal uyarılabilirlik ve kan akımındaki azalma ile karakterize yavaş yayılan bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Bu yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak duramaterde nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir [55].

Özetle fiziksel, biyolojik, psikolojik stresin ve genetik yatkınlığın etkisiyle beyin duyarlılığı artmış kişilerde migren başlamakta ve normalde duyuşal girdileri düzenleyen beyin sapı mekanizmalarındaki işlev bozukluğunun da duruma eklenmesiyle baş ağrısı ortaya çıkmaktadır. Başlayan baş ağrısı atağı ise uyaranlara olan eşiğin giderek yükselmesiyle sonlanmakta gibi görünmektedir.

Görüldüğü üzere migrenin oluş mekanizmasıyla ilgili pek çok teori mevcuttur, fakat henüz net bir tanımlama yapılamamıştır.

2.1.5. Migren ve Kardiyovasküler Hastalıklar:

Migren ve iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiler incelenirken, migrene bağlı infarkta neden olduğu düşünülen mekanizmaların iskemik kalp hastalıklarına da neden olabileceği düşünülmüştür. Migrene bağlı infarktın potansiyel nedenleri olarak vazospazm, artmış pıhtılaşma eğilimi ve kortikal yayılan depresyonla ilişkili vasküler değişiklikler sorumlu tutulmuştur [56]. Yine inmeye, migren ataklarıyla ilişkili olarak arteriyel diseksiyon, kardiyembolizm ve endotel işlev bozukluğunun neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenler içinde özellikle oksidatif stres faktörlerinin neden olduğu endotel işlev bozukluğunun migrenle beraber görülebilecek iskemik kalp hastalıklarının nedeni olabileceği düşünülmektedir [56] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Migrende potansiyel iskemi mekanizmaları

ACE-DD: Anjiyotensin dönüştürücü enzim- delesyon/delesyon polimorfizmi, MTHFR:Metilentetrahidrofolat redüktaz

Kaynak: Tietjen EG. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. Cephalalgia 2007;27:981-7.

Endotelium, kan ile vasküler duvar arasında biyolojik ve mekanik bir bariyerdir. Endotel prokoagulan, proinflamatuvar faktörler salgılamasının yanısıra proliferatif süreçlerle de yakın ilişkili endokrin bir organdır. Bu organın işlevindeki bozukluklar aterogeneze zemin hazırlar. Vazodilatör faktörlerin azalması (NO gibi), vazokonstriktörlerin artması ve mikrovasküler işlevlerin bozulmasıyla endotelial işlev bozukluğu oluşur [57]. VWF endotelden salgılanan ve arteriyel trombüs oluşumunda görev alan bir glikoproteindir. VWF antijeni ve aktivitesi migrenlilerde daha yüksek saptanmıştır [14]. Plazma VWF düzeyinin kardiyovasküler riski belirleyebileceğine dair yayınlar da mevcuttur [58]. VWF'nin ataklar esnasındaki artışı, migrende görülen artmış pıhtılaşma ve endotel işlev bozukluğundan sorumlu nedenlerden biri olabilir [59].

Yine endotel işlev bozukluğunun bir başka nedeni olan vasküler reaktivite ve tonusun, migrenlilerde hem sistemik [60] hem de serebral [61] damarlarda bozulduğu saptanmıştır. Migrenlilerde periferik arteriyel sertliğin arttığı ve migrenin, sistemik vasküler bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür [60].

Artmış oksidatif stres ve inflamatuvar süreçte endotel işlev bozukluğu da rol alabilir. İnflamasyonun endotel işlev bozukluğu yaparak migren patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir [62]. Oksidatif stres belirteçlerinden NO metabolitleri ve lipid peroksidasyon ürünlerinin, migrenlilerin idrarlarında ataktan önce arttığı saptanmıştır [63]. Migrende görülen iskemik inme, oksidatif stres ve endotel işlev bozukluğunda; anjiotensin dönüştürücü enzim gen delesyon polimorfizmi (ACE-DD) ve MTHFR C677-TT polimorfizmi gibi genetik faktörler de rol alır. ACE-DD genotipindeki yaşlı hipertansif popülasyonda, endoteli hasarlayan ürünlerin (VWF ve trombomodulin) yükseldiği, buna bağlı olarak da endotel işlev bozukluğu görülme riskinin arttığı saptanmıştır [64]. Bu polimorfizm aynı zamanda venöz trombofili [65], pıhtılaşma eğiliminde artış [66], vasküler düz kas tonus artışı ve azalmış bradikinin [67] ile ilişkili bulunmuştur. ACE-DD polimorfizmi auralı [68] ve aurasız [69] migrenle ilişkili bulunmuştur. Aurasız migrenlilerde atak sıklığının ACE-DD genotipi olanlarda arttığı izlenmiştir [69]. MTHFR enzimi bilindiği üzere homosistein metabolizmasında anahtar rol oynar. MTHFR C677T polimorfizmi inme için de genetik bir risk faktörüdür [70].

Vazospazma neden olan serotonin ve endotelin migren patogeneğinde rol oynamaktadır. Migrene bağlı infarkt nedenleri içinde vazospazm da sayılmaktadır [71]. Bir hipoteze göre migrenlilerde vazokonstriksiyon yapan maddelerin sistemik dolaşıma salınımı koroner arterde de spazma neden olur. Bu durum Rose anjina olarak adlandırılmıştır [72].

PFO özellikle gençlerde görülen iskemik inme için bir risk faktörüdür [73]. Migrenin (özellikle auralı) eşlik ettiği iskemik inme olgularında PFO'ya sık rastlanmıştır [74]. Auralı migreni olan ve inme geçirenlerin yanısıra geçirmeyen olgularda da PFO ve izole atriyal septal anevrizmanın sık olduğu görülmüştür [6, 75]. PFO ve auralı migren birlikteliği sık olmasına rağmen aralarındaki ilişkinin ne olduğu net değildir, ancak her ikisine de genetik yatkınlığın olduğuna dair kanıtlar vardır [6, 76]. PFO'nun perkutan yolla kapatılmasıyla migren atak sıklığının azaldığına dair yayınlar mevcuttur [77, 78]. Sadece

PFO'nun varlığı migrenin kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişkisini açıklamada yeterli değildir. Mitral kapak prolapsusu prevalansının migrenlilerde %20-59 arasında değiştiği belirlenmiş, ancak migrende genç yaşta görülen iskemik inme ile ilişkisi gösterilememiştir [79, 80].

2.2. KORONER AKIM REZERVİ

Miyokard kan akımını, fizyolojik ve farmakolojik uyarılara yanıt olarak bazal seviyeden maksimuma kadar arttırabilir. İşte bu cevap KAR ile yani maksimal akımın bazal akıma oranıyla ölçülür (Şekil 2.3). İlk olarak Gould tarafından tanımlanmıştır [81]. Miyokardiyal perfüzyonun iki bileşenini ölçer. Bunlar maksimal akım oluşturmak için gereken epikardiyal stenoz direnci ve mikrovasküler dirençtir. Epikardiyal stenoz varlığında KAR'daki azalma, darlık ancak %50'yi aşınca başlar (Şekil 2.4) [82]. Normal KAR değeri ≥ 2 olarak kabul edilmektedir [23].

KAR girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. Girişimsel yöntemle ölçümde Doppler akım teli ve koroner termofilüsyon kullanılmaktadır. Koroner termofilüsyon yönteminde, basınca duyarlı kılavuz tel üzerine yerleştirilmiş termistörler kullanılır ve kılavuz telden koroner içine oda ısısındaki salinin bolus enjeksiyonunun geliş zamanı hesaplanır [83]. İntrakoroner Doppler akımı ise; kılavuz tel ucundaki ultrason verici-alıcısının geçen kırmızı kan hücrelerinin hızını ölçmesine dayanır [84]. Bu şekilde koroner darlığın distalinde hem istirahatte hem de hiperemik ajan verildikten sonra ortalama akım hızları kaydedilir. Hiperemik ortalama akım hızı, bazal ortalama akım hızına bölünerek KAR hesaplanır. Mutlak KAR (mKAR), darlık olan arterde maksimal hiperemi sırasındaki akım hızının aynı arterde ölçülen bazal akım hızına oranıdır. Göreceli KAR (gKAR) ise; darlık olan arterdeki hiperemik akım hızının aynı hastanın normal koroner arterindeki hiperemik akım hızına oranıdır. KAR'ın girişimsel olmayan değerlendirilmesinde ise; PET, TTE, TÖE (transözefajiyal ekokardiyografi) kullanılmaktadır. TTE'de orta ve distal sol ön inen arterde (SÖİA), TÖE'de ise proksimal SÖİA'da kesikli dalga Doppler kullanılarak ölçüm yapılır. Bu yöntemler içinde en ucuz, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilir olanı TTE'dir. KAR'ın kateter laboratuvarında yapılan ölçümleri ile TTE'de ölçülen değerleri birbiriyle uyum içindedir [85, 86]. TTE'de

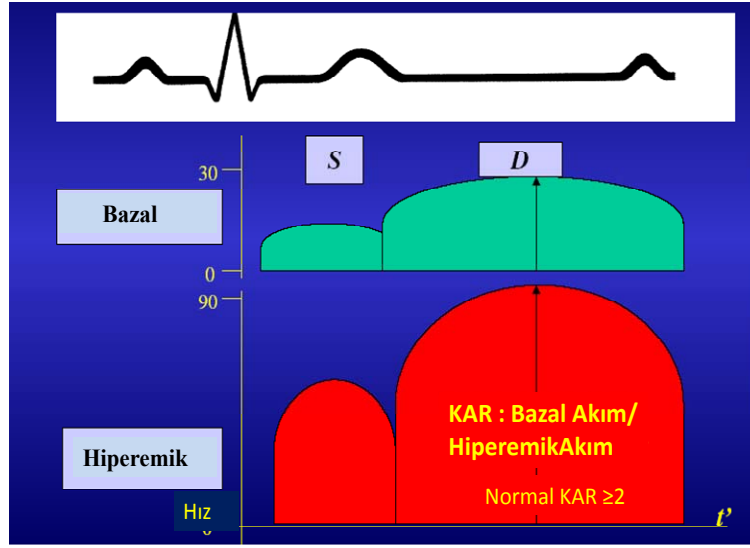
koroner akım ölçümünün uygulanabilirliği SÖİA'da %80-98, SğKA'da %50-87, sirkümfileks arterde %43-72'dir [24, 25, 87]. Perkutan koroner girişim planlanan 40 hastanın alındığı bir çalışmada, Tc-99m sestamibi ve intrakoroner Doppler ile değerlendirilen KAR değerleri arasında yakın ilişki izlenmiştir [88]. Yapılan bir çalışmada ise KAR <2,0 değerinin kardiyovasküler olayların değerlendirilmesinde Tl-210 SPECT'ten daha güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir [89].

Epikardiyal darlık yokluğunda KAR'ı azaltan faktörler Tablo 2.5'de gösterilmektedir [90]. Ayrıca kalp hızı, kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi istirahat kan akımını etkileyeceği için hiperemik akımı da etkileyecektir.

Tablo 2.5. Koroner akım rezervinde azalmadan sorumlu faktörler

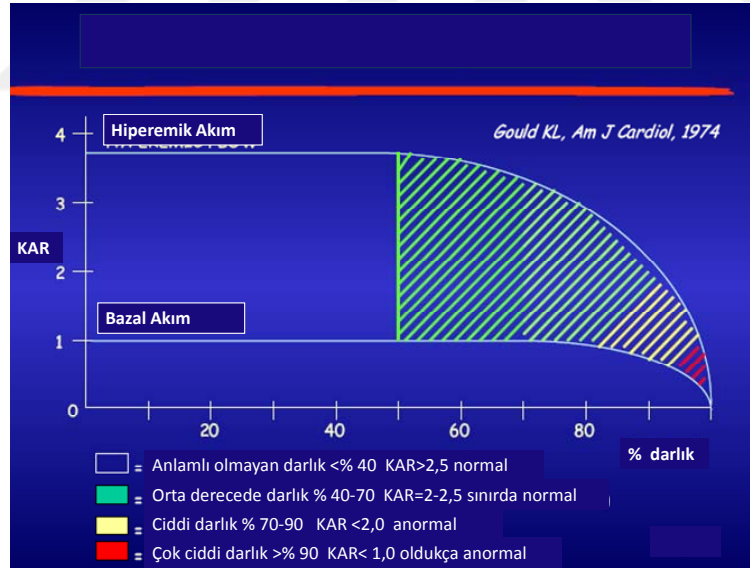
Hipertansiyon	Anormal miyokardiyal metabolizma
Diyabet	Anormal vasküler reaktivite
Hipertrofi	Vaskülit sendromları
Koroner vazospazm	Vazoaktif maddelere anormal duyarlılık
Miyokard enfarktüsü	Endotel işlev bozukluğu

Kaynak: Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. Am Heart J 1998;136:136-49.



Şekil 2.3. KAR ölçümünün şematik olarak gösterilmesi

Kaynak: Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. Cardiovasc Ultrasound 2005;3:8.



Şekil 2.4. KAR'ın epikardiyal darlık derecesine göre değişen değerleri

Kaynak: Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974;33:87-94.

KAR ölçümünde en sık kullanılan vazodilatör farmakolojik ajanlar dipiridamol ve adenozindir. Dipiridamol, adenozinin vasküler endotel ve eritrositlere geri alınımını inhibe eden bir pyrimidopyrimidine bileşiğidir [91]. Bu iki vazodilatör ajanın özellikleri tablo 2.6’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 2.6. Adenozin ve dipiridamolün farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Vazodilatör ajan	Adenozin	Dipiridamol
Doz	140 ug/kg/dk	0,56-0.84 mg/kg
Etki süresi	30 saniye	30 dakika
Maksimum etkinin görülme süresi	30-55 saniye	6-16 dakika
Avantaj	Kısa etki süresi	Uzun etki süresiyle KAR ve duvar hareket anormalliklerinin daha uzun incelenmesi
Dezavantaj	AV ileti gecikmeleri, hiperventilasyon, hipotansiyon, yüzde kızarma, baş ağrısı	Uzamış iskemi, hipotansiyon, yüzde kızarma, baş ağrısı, hiperventilasyon

Kaynak: Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. Cardiovasc Ultrasound 2003;1:4.

Mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler de KAR’da azalmaya yol açar. Bu sayede KAR anjiyografik olarak normal koronerlerde bozulmuş mikrovasküler vazodilatasyonun saptanmasında kullanılır. Koroner anjiyografisi normal olan 111 hastanın incelendiği bir çalışmada, KAR’ın özellikle sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif bireylerde normotansiflere göre azaldığı saptanmıştır [92]. Yine koroner arterleri normal ve hiperlipidemisi olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada KAR’ın azaldığı saptanmıştır [93]. Altta yatan mikrovasküler işlev bozukluğuna bağlı olarak Sendrom X’li olgularda da KAR düşük bulunmuştur [94]. Endotel işlev bozukluğunun görüldüğü, polikistik over sendromu [95], Behçet hastalığı [96], metabolik sendrom [97] gibi hastalıklarda da KAR’ın azaldığı tespit edilmiştir. KAR’ın azaldığı diğer hastalıklar ise; diyabetes mellitus [98], hipertrofik kardiyomiyopati [99], dilate kardiyomiyopati [100]

olarak sayılabilir. Bazı durumlarda ise KAR'daki azalmanın geri dönebildiği saptanmıştır. Aort darlığı nedeniyle aort kapak replasmanı yapılmış hastalarda sol ventrikül hipertrofinin gerilemesiyle [101], hipertansif hastalarda antihipertansif tedaviyle [102, 103] ve hiperlipidemili olgularda statin tedavisi [104] ile KAR'da artış saptanmıştır.

Epikardiyal stenozun fizyolojik önemini değerlendirmede genellikle fraksiyonel akım rezervi kullanılmaktaysa da, KAR da alternatif bir yöntemdir. Çalışmalar KAR'ın sınırdan anjiyografik darlığı olan hastalarda, revaskülarizasyon ihtiyacının gerekli olup olmadığının belirlenmesinde ve tekrar hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacının saptanmasında kullanılabileceğini göstermektedir. Koroner anjiyoplasti ve stent uygulanan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmeye KAR kullanılmaktadır [105]. Perkütan koroner girişim sonrası kardiyak enzimlerin yüksek seyretmesi, KAR düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur [106]. IMA (internal mammarian arter) ve safen koroner bypass greftlerinin açık olup olmadığının değerlendirilmesinde de KAR kullanılmıştır [107, 108]. Akut miyokard enfarktüsü (AMI) geçirmiş ve reperfüze olmuş hastalarda Ueno ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmayla sol ventrikül işlevlerindeki iyileşmeyi göstermede KAR'ın bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur [109]. Bahsedilen bu hastalıklarda görülebilen KAR değerleri Tablo 2.7'de belirtilmiştir [24].

Bozulmuş KAR kötü prognozla ilişkilidir. Marks ve arkadaşlarının Sendrom X'li olgularda yaptıkları bir çalışmada KAR'ın azaldığı grup ile normal KAR olanlar karşılaştırıldığında mortalitenin azalmış KAR olanlarda anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir [110]. Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) 68 hastada yapılmış bir başka çalışmada azalmış KAR bulunanlarda 3 yıllık izlem sonunda kardiyovasküler olay ve ölüm daha fazla izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda HKMP'de prognozu göstermede, bozulmuş KAR'ın bağımsız ve güçlü bir belirteç olduğu belirlenmiştir [111]. İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati olgularda da bozulmuş KAR'ın kötü prognozu göstermede bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir [112].

Her ne kadar KAR değerlendirilmesinin klinikte önemli bir yeri olsa da bu işlemin bir takım kısıtlılıkları vardır. Kan basıncı, kalp hızı, ön yük artışı, hiperviskozite gibi parametreler ölçümü etkileyebilir. KAR tek başına epikardiyal stenoz ile bozulmuş mikrovasküler hastalığı ayırt edemez [113]. KAR'ın tanısal değeri ölçülen sonuca göre değişebilmektedir, KAR 1,5 değerinin altına indiğinde duyarlılığın azaldığı, özgüllüğün

arttığı görülmüştür [24]. Yapılan bir meta-analizde TTE ile birlikte ventrikül duvar hareketlerinin değerlendirilmesine ek olarak KAR ölçüldüğünde duyarlılık 90 ± 3 , özgüllük 86 ± 12 olarak saptanmıştır [24].

Tablo 2.7. Farklı hastalıklarda saptanan KAR değerleri

Hastalık	Sayı	Erkek/Kadın	Ortalama yaş	KAR
Sağlıklı birey	76	47/29	39 ± 12	$3,32 \pm 0,3$
Sendrom X	97	24/73	57 ± 17	$2,27 \pm 0,3$
SÖİA ≥ 70	223	171/152	63 ± 16	$1,38 \pm 0,2$
SÖİA < 70	128	84/44	62 ± 16	$2,2 \pm 0,24$
Hipertansif	323	72/251	56 ± 17	$2,46 \pm 0,44$
Dilate KMP	48	29/19	64 ± 11	$1,94 \pm 0,24$
HKMP	44	35/9	53 ± 11	$2,21 \pm 0,23$
Aort darlığı	22	6/14	74 ± 13	$2,18 \pm 0,34$
Aort yetmezliği	12	5/7	68 ± 12	$2,57 \pm 0,40$
PKG-SÖİA > 3 ay	72	51/21	61 ± 16	$2,52 \pm 0,45$
SIİMA > 3 ay	56	41/15	64 ± 14	$2,60 \pm 0,38$
Enfarktüs sonrası > 3 ay	93	69/24	68 ± 17	$1,98 \pm 0,41$
Atletler	41	41	34 ± 12	$4,5 \pm 0,45$

SÖİA: Sol ön inen arter, PKG: Perkutan koroner girişim, SIİMA: Sol internal mamarian arter, HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

Kaynak: Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. Cardiovasc Ultrasound 2003;1:4.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar:

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvurmuş, IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı konulmuş, 18-55 yaş arası, migreni olan 40 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise 35 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14/10/2008 tarihinde, 2008/AP-801 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir:

- Koroner arter hastalığı
- Diyabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Kalp yetmezliği
- Cerrahi tedavi gerektiren ciddi kapak hastalığı
- Kronik karaciğer yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım
- Serebrovasküler olay geçirenler
- Periferik arter hastalığı
- Romatolojik hastalığı olanlar
- Endokrinolojik bozukluklar
- Malignite
- Sepsis
- Menapoz

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar sorgulanıp, kayıt edildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Elektrokardiyogramları çekildi, ön ekokardiyografik değerlendirme ile sistolik ve diyastolik işlevleri değerlendirildi. İskemik bulgu saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. 50 yaş üstünde veya koroner arter hastalığı açısından şüphe edilen

hastalara Bruce protokolünde efor testi uygulandı. Efor testi pozitif olan vakalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme:

Transtorastik ekokardiyografik değerlendirme ve koroner akım hızı ölçümü Acuson Sequoia C256 (Acuson Siemens, Mountain View, CA, USA) cihazıyla yapıldı. Tüm olgulardan sol lateral dekübit pozisyondayken Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzuna uyularak konvansiyonel ekokardiyografi ölçümleri alındı.

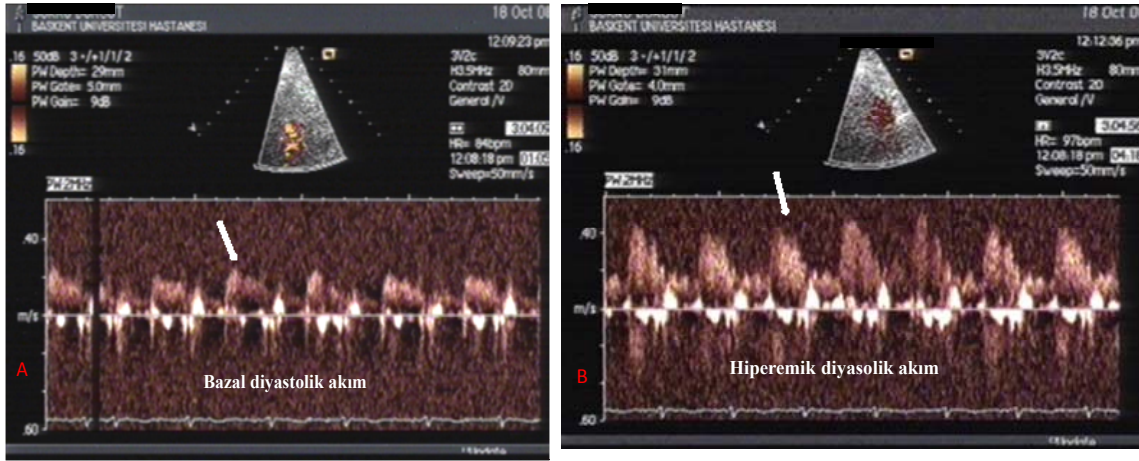
3.3. Koroner Akım Rezervi Ölçümü:

Koroner akım rezervinin incelenmesi aynı cihaz ile 3,5 mHz prob kullanılarak yapıldı. Sol lateral dekübit pozisyonunda sol ventrikülün apikal 2 boşluk uzun eksen görüntülenmesinde, Nyquist hız sınırı 12-15 cm/sn olacak şekilde renkli Doppler ile SÖİA'nın orta veya distal akımı görüntülendi [114]. Kesikli dalga Doppler yöntemiyle önce KAR'ın bazal değeri [PDH (pik diyastolik hız)] ölçüldü. Daha sonra deneklere 4 dakika süre ile intravenöz olarak 0.56 mg/kg dipiridamol infüzyonu uygulandı. Dipiridamol infüzyonu bittikten sonra hiperemik pik diyastolik hız ölçüldü (Şekil 2.4). Hiperemik pik diyastolik hız/bazal pik diyastolik hız formülü ile KAR hesaplandı. Dipiridamol infüzyonu öncesi ve sonrası kalp hızı ve kan basıncı değerleri kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler için, SPSS 11,5 for Windows (Statistical Program for the Social Services Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testiyle, varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bu testler sonucunda parametrik ve parametrik olmayan testlerden hangisinin uygulanacağına karar verildi. Normal dağılıma uygun ve varyanslar homojen olduğunda iki bağımsız grubu karşılaştırmak için parametrik bir test olan Student-t test kullanıldı. Cinsiyet dikkate alındığında iki faktörlü tek yönlü varyans analizi yapıldı. Normal dağılıma

uygun olmayan veya varyansların homojen olmadığı verilerde iki bağımsız grubu karşılaştırmak için parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman Correlation testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi uygulandı. KAR değerini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesinde lojistik regresyon kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



A: Dipridamol infüzyonu öncesi bazal diyastolik akım

B: Dipridamol infüzyonu sonrası hiperemik diyastolik akım

Şekil 3.1. KAR ölçümü

4. BULGULAR

Çalışmaya migreni olan 40 kişi ve 35 sağlıklı birey (kontrol) alındı. Migrenli hastaların 29'u (%72,5) kadın, 11'i (%27,5) erkekti. Kontrol grubunun ise 23'ü (%65,7) kadın, 12'si (%34,3) erkeklerden oluşuyordu. Cinsiyetler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yaş ortalamaları migren grubunda $30,7 \pm 7,5$, kontrol grubunda ise $33,7 \pm 7,5$ idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) migren grubunda $24,2 \pm 4,1$; kontrol grubunda $24,8 \pm 4,2$ olarak hesaplandı. Migreni olan hastaların 11'inde aurasız migren (%27,5), 29'unda auralı migren (%72,5) bulunmaktaydı.

Gruplar içinde sadece bir hastaya risk faktörleri ve semptomunun olmamasına karşın, yaşının 52 olması nedeniyle efor testi uygulandı. Efor testinin negatif bulunmasıyla hasta KAR değerlendirmesine alındı. Çalışmaya alınan hastaların %97'sinde KAR elde edildi. KAR ölçümünde, dipiridamol infüzyonu esnasında hastaların 40'ı (%53) sıcak basması ve yüzde kızarıklık, hastaların 32'si (%42) hafif çarpıntı, infüzyon bitiminden sonra 5 kişi ise hafif baş ağrısı tarifledi. Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında ciddi bir yan etki görülmedi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun temel klinik özellikleri

Özellik	Kontrol (n=35)	Migren (n=40)	P
Yaş	$33,7 \pm 7,5$	$30,7 \pm 7,5$	AD
Kadın / Erkek (%)	65,7 / 34,3	72,5 / 27,5	AD
VKİ (kg/m ²)	$24,8 \pm 4,2$	$24,2 \pm 4,1$	AD
Ailede KAH öyküsü (%) #	17,1	32,5	AD
Sigara (%) #	42,9	52,5	AD

AD: anlamlı değil ($p > 0,05$), KAH: Koroner Arter Hastalığı, #: Ki kare testi uygulanan

Tablo 4.2’de görüldüğü gibi LDL kolesterol, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubunda migrenlilere göre daha düşük, HDL değeri ise daha yüksekti ($p<0,05$). İki grup arasında CRP, kreatinin, hemoglobin, beyaz küre, trombosit değerleri arasında fark izlenmedi. Gruplar arasında sigara kullanımı ve ailede koroner arter hastalığı öyküsü açısından fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

Özellik	Kontrol (n=35)	Migren (n=40)	P
Total kolesterol (mg/dl)	167,5±31,4	186,4±33,2	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	96,2 ±30,4	114,1±23,3	<0,05
HDL kolesterol (mg/dl)	50,5±14,2	42,7±8,6	<0,05
Trigliserid (mg/dl)	100,2±46,8	121,8±36,2	<0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ±0,2	0,7±0,1	AD
CRP (mg/dl)*	0,8 (0,1-11,0)	1,3 (0,1-15,4)	AD
Hemoglobin (g/dl)	13,8±1,7	13,8±1,5	AD
Beyaz küre (bin/μl)	6,662±1,8	5,700±3,5	AD
Trombosit (bin/μl)	255 ±61	269 ±50	AD

AD: anlamlı değil ($p>0,05$), LDL: düşük dansiteli lipoprotein , HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, *: Mann Whitney U testi uygulanan

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi parametreleri

Ölçümler	Kontrol (n=35)	Migren (n=40)	P
IVS (cm) *	0,9 (0,5-1,1)	0,9 (0,6-1,2)	AD
Arka duvar (cm) *	0,9 (0,5-1,1)	0,8 (0,6-1,2)	AD
SIVDÇ (cm)	4,2 ± 0,5	4,0 ± 0,3	AD
SIVSÇ (cm)	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,2	AD
Atım oranı (%) *	59 (50-69)	55 (50-67)	AD
DSH (ml)	85,5 ± 16,7	86,0 ± 17,3	AD
SSH (ml)	34,7 ± 7,8	37,5 ± 8,8	AD
Atım hacmi (ml)	50,8 ± 10,6	47,3 ± 11,2	AD
Mitral anülüs lateral sistolik hızı (cm/sn)	13,0 ± 3,1	11,4 ± 2,4	<0,05
Mitral anülüs septal sistolik hızı (cm/sn)	11,0 ± 2,7	8,8 ± 2,2	<0,05
E/A *	1,3 (1,0-2,0)	1,2 (0,6-1,8)	AD
E/E' lateral*	4,5 (2,8-7,0)	5,1 (2,7-10,8)	<0,05
E/E' septal*	5,2 (3,5-7,6)	6,3 (2,7-12,1)	<0,05
KAR	2,90 ± 0,5	1,99 ± 0,3	<0,05
BDPH (cm/sn) *	28 (22-47)	30 (22-43)	AD
HDPH (cm/sn)	82,9 ± 13,4	60,8 ± 8,5	<0,05
BSPH (cm/sn)	19,1 ± 4,4	19,2 ± 2,9	AD
HSPH (cm/sn) *	40 (25-66)	30 (23-46)	AD
SIVKİ (g/m ²) *	60,2 (38,2-93,9)	61,8 (32,7-80,5)	AD
Bazal kalp hızı (dk)	72,9 ± 11,5	76,3 ± 7,9	AD
Bazal SKB (mmHg) *	110 (100-140)	110 (80-140)	AD
Bazal DKB (mmHg) *	70 (60-80)	75 (60-90)	AD
Hiperemik kalp hızı (dk)	96,2 ± 13,9	99,7 ± 11,4	AD

IVS: interventiküler septum, SLVDÇ: sol ventrikül diyastolik çap, SLVSÇ: sol ventrikül sistolik çap, DSH: diyastol sonu hacim, SSH: sistol sonu hacim, KAR: koroner akım rezervi, BDPH: bazal diyastolik pik hız, HDPH: hiperemik diyastolik pik hız, BSPH: bazal sistolik pik hız, HSPH: hiperemik sistolik pik hız, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, SIVKİ: sol ventrikül kitle indeksi

*: Mann Whitney U testi uygulanan

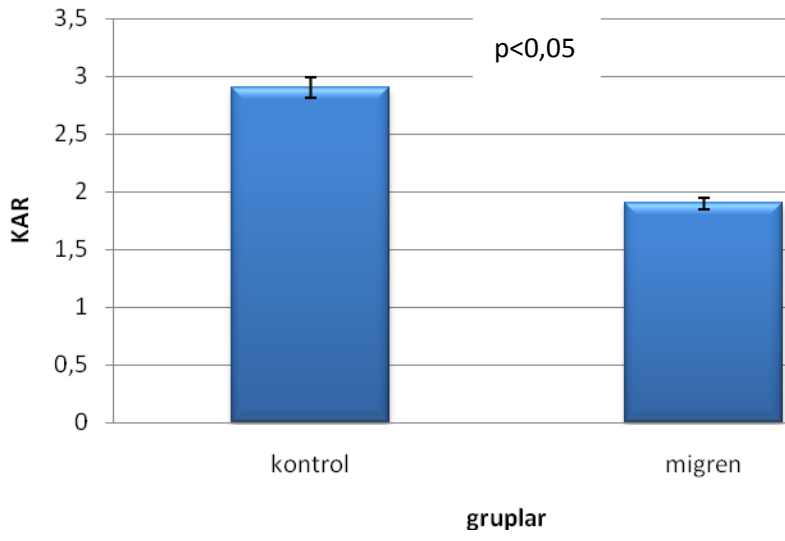
Migren grubunda kontrol grubuna göre KAR anlamlı olarak daha düşük saptandı ($1,99\pm0,3$; $2,90\pm0,5$; $p<0,05$) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.1). İki grup arasında işlem öncesi kan basınçları ve kalp hızları açısından fark yoktu (Tablo 4.3). Hiperemik diyastolik koroner akım hızı kontrol grubuna göre migren grubunda daha düşük idi ($82,9\pm13,4$; $6,8\pm8,5$; $p<0,05$). Mitral anülüs lateral sistolik hızı kontrol grubuna göre migrenlilerde daha azalmış bulundu ($13,0\pm3,1$; $11,4\pm2,4$; $p<0,05$). Mitral anülüs septal sistolik hızı da kontrol grubuna göre migrenlilerde daha düşük bulundu ($11,0\pm2,7$; $8,8\pm2,2$; $p<0,05$) (Tablo 4.3). Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral anülüs erken diyastolik hızına oranları (E/E' lateral ve E/E' septal) migren grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.3). Migren ile kontrol grubu arasında sol ventrikül atım oranları arasında fark izlenmedi (Tablo 4.3). Bu verilerin dışındaki dipiridamol infüzyonu öncesi ve sonrasında sistolik koroner akım hızları, sol ventrikül kitle indeksi (SIVKİ) ve diğer ekokardiyografi ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.3).

Alt gruplarda KAR değerleri karşılaştırıldı. Auralı migreni olanlarda KAR $1,9\pm0,4$ iken aurasız migrenlilerde $2,08\pm0,2$ olarak saptandı ($p>0,05$) (Şekil 4.2). Cinsiyetler arasında KAR değerlerinin farklı olup olmadığı da incelendi. Her iki grubun toplamında kadınlarda erkeklere göre KAR'ın daha düşük olduğu bulundu ($2,32\pm0,6$; $2,63\pm0,6$; $p<0,05$) (Şekil 4.3). Cinsiyet açısından gruplar kendi içlerinde ayrı olarak ve birbirleriyle karşılaştırıldığında, KAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 4.4). Sigara içen ve içmeyenlerin KAR değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark izlenmedi.

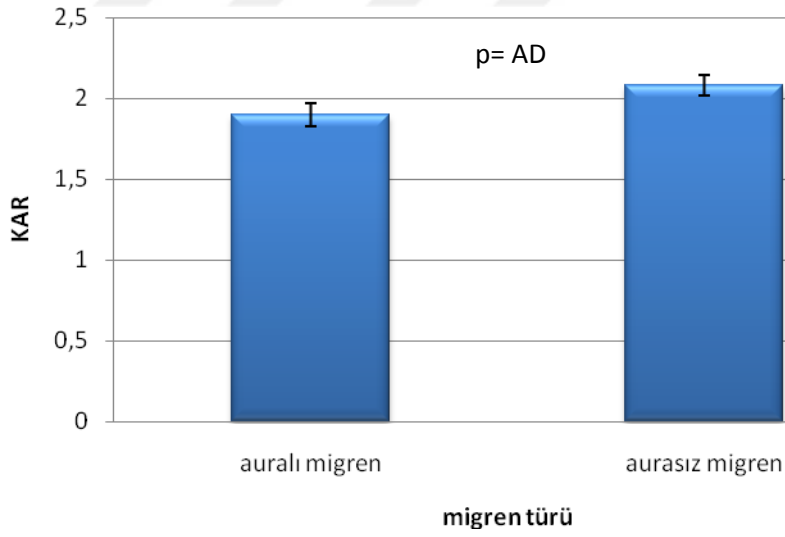
Tablo 4.4. KAR üzerine etkili olan faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi bulguları

Faktör	Beta	Risk oranı	P	Güven aralığı (%95)
Migren	1,54	4,67	0,04	1,06-20,61
Cinsiyet	1,34	3,82	AD	0,64-22,73
Total kolesterol	-0,17	0,98	AD	0,96-1,00

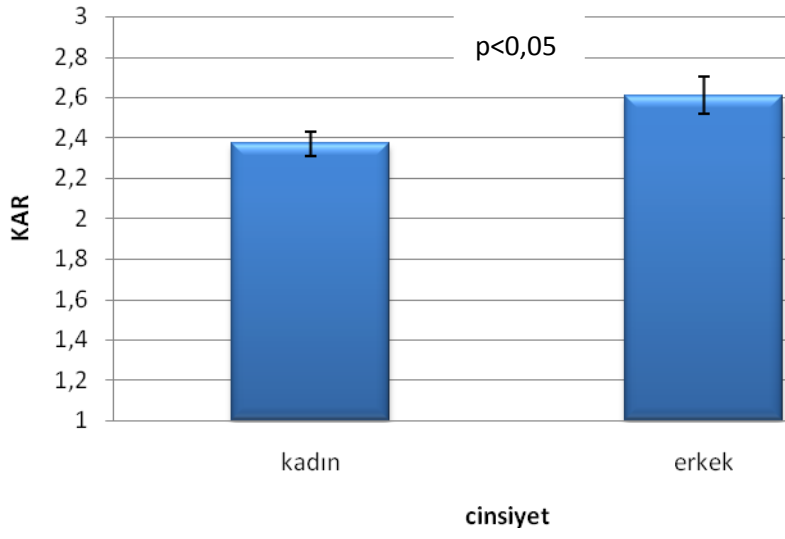
Çalışma grubumuzda KAR, migren dışında cinsiyet ve total kolesterol seviyesine göre de farklılık gösteriyordu. Ancak çoklu regresyon analizinde, migren bu faktörlerden bağımsız olarak KAR ile ilişkili bulundu (Tablo 4.4).



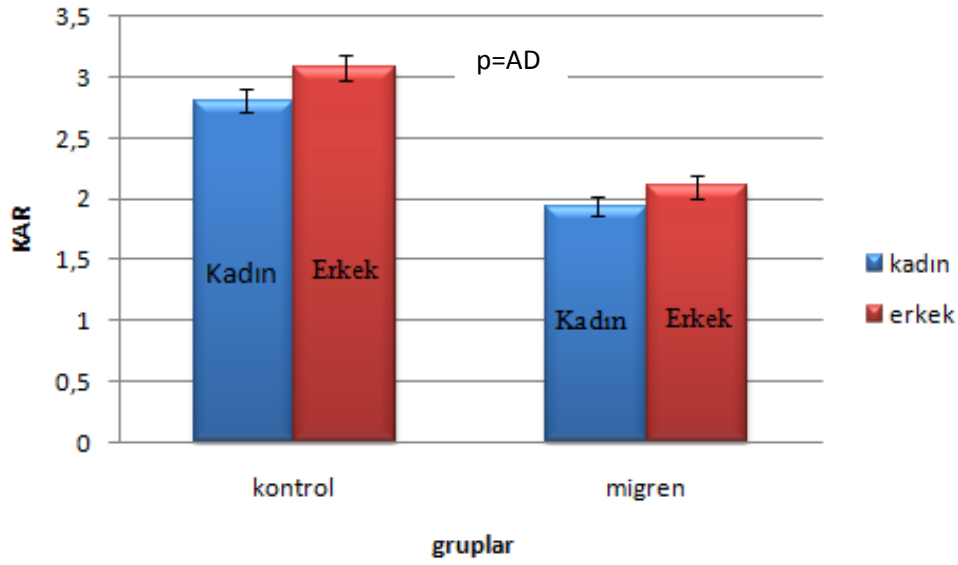
Şekil 4.1. Kontrol ve migren grubunun KAR değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.2. Auralı ve aurasız migrenli hastalarda KAR değerleri



Şekil 4.3. Tüm gruplardaki kadın ve erkek KAR değerleri



Şekil 4.4. Gruplar içindeki kadın ve erkekler arasında saptanan KAR değerleri

5. TARTIŞMA

Endotel işlevlerinin bozulması, aterosklerozun oluş mekanizmalarından biridir. Son dönemlerde, migren hastalığının sadece lokal değil, sistemik vasküler endotel işlevlerinde bozulmalarla birlikte olduğunu belirten çalışmalar yapılmaktadır [60]. Özellikle oksidatif stres faktörlerinin neden olduğu endotel işlev bozukluğunun, migrende görülebilecek iskemik kalp hastalıklarının nedeni olabileceği düşünülmektedir [56]. Migrende görülen pıhtılaşma eğiliminde artış, vazodilatör maddelerin (NO) azalması ve vazokonstrüktör ajanların (serotonin, endotelin gibi) artması endotel işlev bozukluğunun diğer nedenleridir.

Migren atakları esnasında, birtakım nöropeptid ve sitokinler salgılanır. Bu sitokinler, tekrarlayan steril kraniyal vasküler inflamasyonda, nöroinflamatuvar durumlarda, vazomotor değişikliklerde rol alır. Ek olarak migrende spesifik inflamatuvar belirteçler de sistemik dolaşıma salınır. Bunlardan bazıları: C- reaktif protein [115], interlökinler [IL-4, IL-5, IL-10] [116], TNF-alfa ve adezyon molekülleridir [ICAM, VCAM] [117]. Bu belirteçler inflamasyon, oksidatif stres ve pıhtılaşma eğiliminde artışa neden olur.

Migren atakları esnasında ve aralarındaki dönemlerde vasküler anormallikler gözlenmiştir. Yaygın periferik vazokonstriksiyon [118], periferik damar çapı artış ve azalışında bozulma [60], brakial arterde akım bağımlı genişlemenin azalması [5], periferik arteriyel sertlik artışı [119], brakial arter intima-media kalınlığında artış [60], mikrovasküler retinal anormallikler [120] ve dolaşan endotel progenitor hücrelerinin sayılarının azalması [121], vasküler işlevlerdeki bozulmanın ve kardiyovasküler risk artışının biyolojik göstergeleridir.

Migrende kardiyovasküler riskin arttığı yapılmış çalışmalarla da ortaya konmuştur [12, 13]. Migrende mekanizması net olarak bilinmese de tüm bu nedenlerden dolayı kardiyovasküler hastalık görülme riski artabilir. Yaptığımız çalışma ile basit ve girişimsel olmayan bir yöntemle KAR ölçülerek koroner endotel ve vazomotor işlevler migren hastalarında değerlendirildi. Sonuçta migrenli olgularda sağlıklı bireylere göre KAR'ın belirgin olarak azaldığı tespit edildi. Azalmış KAR değerleri; diyabetes mellitus [98], hipertrofik kardiyomiopati [99], dilate kardiyomiopati [100], metabolik sendrom [97], Sendrom X [94], polikistik over sendromu [95] gibi hastalıklarda daha önce yapılmış

Çalışmalarda saptanmıştır. Bu hastalıklarda KAR değerlerinin düşük saptanması, koroner endotel işlev bozukluğuna bağlanmıştır. Migrende azalan KAR değerleri ile gösterilen koroner endotel işlev bozukluğu, bahsedilen çalışmalarda belirtilen sistemik endotelin işlevini bozan faktörlere bağlı olabilir. Migrende artan inflamatuvar belirteçler, vazomotor anormallikler, endotel vazodilatör kapasitenin bozulması ve oksidatif stres faktörlerinin artması koroner mikrovasküler işlevleri bozabilir dolayısıyla KAR'ı azaltabilir.

Geniş gruplarda yapılmış çalışmalarda; migren ile hipertansiyon [108], bozulmuş lipid profili [122], VKİ yüksekliliği [123], insülin rezistansı [124], metabolik sendrom [125], tiroid işlev bozukluğu [126], hiperhomosisteinemi [127], iskemik inme [128] ve KAH [22] arasında ilişkiler bildirilmiştir. Çalışmamızda migren hastalarında, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerleri normal aralıklarda olmakla birlikte; kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. HDL değeri ise, yine normal aralıklarda olmakla beraber kontrol grubuna göre migren hastalarında daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Bu sonuca benzer sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde; çocuklarda saptanan primer ve ailesel lipoprotein bozukluklarının migren ile ilişkili olduğu bulunmuştur [129]. Yapılan bir başka çalışmada da migrenli hastalar migreni olmayanlar ile karşılaştırıldığında, migrenli grupta total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri daha yüksek saptanmıştır [130]. Yağdan zengin diyetin trombosit agregasyonunu arttırıp, serotonin seviyesini azaltarak migren ataklarını tetiklediği gösterilmiştir [122]. Yağdan fakir diyet alımıyla baş ağrılarının sıklığı ve sresinin azaldığı saptanmıştır [122]. Bu atakların sıklık ve sresinin artması maruz kalınan inflamatuvar süreci arttırarak endotel işlevlerinin daha çok bozulmasına neden olabilir. Hiperlipideminin, migrenlilerde endotel geirgenliliğini arttırıp, okside LDL ve diğer inflamatuvar hücrelerin birikimini arttırarak aterosklerotik plak oluşumuna yol açabildiği bildirilmiştir [131]. Migrenli hastalarda kolesterol seviyelerinin yüksek seyretmesi, bu kişilerde ileride kardiyovasküler hastalıkların görülme riskini arttırabilir.

Auralı migrenli hastalarda yapılan çalışmalar, kardiyovasküler olay ve iskemik inme görülme riskinin aurasız migrenlilere ve migreni olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir [12, 132]. Auralı migrende görülen, erken yaşta iskemik inmede rol alan ve henüz net olarak açığa kavuşmayan mekanizmaların, iskemik kalp hastalığında da rol alabileceği belirtilmiştir [133]. Çalışmamızda; auralı migreni olan hastalar ile aurasız

migreni olan hastalar KAR düşüklüğü açısından karşılaştırıldığında; auralı migreni olanlarda daha düşük ortalama KAR değerleri saptanmasına rağmen, aurasız migrenliler ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Auralı migrenli hastalarda aurasızlara göre anlamlı olarak daha düşük KAR saptanmamasının nedeni, çalışmaya alınan hasta sayısının yeterli olmamasına bağlı olabilir. Daha fazla hasta ile planlanacak çalışmalar ile bu sonuç daha farklı saptanabilir.

Çalışmamızda ayrıca migren ve kontrol gruplarının tümündeki kadınlarda, erkeklere göre KAR değerleri daha düşük ölçülmüştür. Kadınlarda erkeklere göre daha düşük KAR değerleri farklı çalışmalarda da saptanmış olup bu durum, kadınlarda koroner vazodilatör kapasitenin daha az olmasına bağlanmıştır [134]. Ek olarak; kadınlarda mikrovasküler işlev bozukluğu erkeklere oranla daha sık görülmektedir [135, 136]. Çalışmadaki kadınlarda KAR'ın daha düşük saptanması bu nedenlerle açıklanabilir.

Mitral anülüsün hareketinin kesikli dalga Doppler akımı ile değerlendirilmesi, global olarak sol ventrikülün sistolik ve diyastolik işlevleri hakkında bilgi vermektedir. Sistolik mitral anüler hız, sol ventrikül global sistolik işlevlerini gösteren bir belirteçtir [137, 138]. Bu konuda yapılmış bir çalışmada, atım oranı normal olsa dahi, sol ventrikül sistolik işlevindeki çok erken bozulmaların sistolik mitral anüler hızda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [139]. 2006 yılında yayınlanmış bir çalışmada, migren atakları sırasında ve ataksız dönemlerde ekokardiyografik olarak sol ventrikül atım oranları ve oransal kısalmaları ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda sağlıklı bireylere göre migrenli olgularda ataklar esnasında sol ventrikül atım oranı ve oransal kısalma değerleri daha düşük izlenirken, atağın olmadığı dönemde iki grup arasında fark izlenmemiştir [140]. Çalışmamızda da ise; migren ve kontrol grupları arasında sol ventrikül atım oranları açısından fark izlenmez iken; mitral anüler sistolik hızlarının migren grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlendi. Bu durum migrenli olgularda, henüz kliniğe yansımamış olan sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu göstermekle beraber atım oranları arasında fark saptanamamasının nedeni ise; migren atağı anında ölçüm alınmaması olabilir. Migrenli olgularda saptadığımız erken dönem sistolik işlev bozukluğunun nedeni ise; bu olgularda saptanan kronik mikrovasküler işlev bozukluğunun sebep olduğu klinik öncesi iskemi olabilir.

Mitral anülüsten kesikli dalga Doppler akımıyla ölçülen diyastolik hızlar ise; sol ventrikülün diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [141]. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral anülüs erken diyastolik hızına oranı (E/E'), girişimsel olarak ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. E/E' oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı, %85 duyarlılık ve %77 özgüllükle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur [138]. Çalışmamızda ise; lateral ve septal E/E' oranları migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek izlenmiştir. Grupların E/E' ortalama değerleri 10'nun altında olmakla beraber migren hastalarında bu oranın artmış olması erken dönem diyastolik işlev bozukluğunun göstergesi olabilir. Kliniğe henüz yansımamış olan bu diyastolik işlev bozukluğu ileri dönemlerde migrenli olguların kalp yetersizliği açısından risk altında olduklarını düşündürebilir.

Tüm verilerin ışığında migren ve kardiyovasküler hastalıklar arasında, mekanizması net olarak bilinmeyen bir ilişki olduğu aşıkardır. Çalışmamızda bu ilişki migrenli hastalarda daha önce değerlendirilmemiş olan KAR ve yandaş ekokardiyografik ölçümler ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda, migreni olan hastalarda henüz kliniğe yansımadığı düşünülen sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları saptandı. Bu bulgularla birlikte migrenli hastalarda ölçülen KAR değerlerinin sağlıklı bireylere göre azaldığı saptandı. Migrenli hastaların KAR değerlerindeki bozulma, hem koroner endotelinde hem de sistemik endotelde görülen ortak fonksiyon bozukluğunun muhtemel bir göstergesi olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kısıtlılıklardan ilki KAR ölçümünde yaşanmaktadır. KAR ölçümü kan basıncı, kalp hızı, hiperviskozite gibi durumlardan etkilenebilmektedir. KAR, tek başına epikardiyal stenoz ile bozulmuş mikrovasküler hastalığı ayırt edemeyebilir. KAR'ın tanısal değeri ölçülen sonuca göre değişebilmektedir, KAR 1,5 değerinin altına indiğinde duyarlılığının azaldığı, özgüllüğünün arttığı görülmüştür [24]. Bir diğer kısıtlılık, migren vakalarında KAR ölçümünün, ataksız dönemde yapılmasının gerekmesidir. Dipiridamol infüzyonu ile yapılan KAR değerlendirmesinde, dipiridamol başağrısını arttırma olasılığı nedeniyle migren atağı sırasında ölçüm alınmasını kısıtlamıştır. Bu nedenle migren atağı sırasında KAR, atım oranı ve diğer ekokardiyografik ölçümlerin nasıl değiştiği bilinmemektedir. Ölçümlerde yaşanan bu kısıtlılıklar dışında; çalışmamızın vaka kontrol çalışması olarak düzenlenmesi ve katılan kişi sayısının yeterli olmaması kesin sonuçlara varılmasını kısıtlamaktadır. Ancak bu çalışma, uzun vadede kesin sonuçlara varılabilmesi için planlanacak, çok sayıda bireyin katıldığı randomize prospektif kohort çalışmalara yol gösterici nitelikte olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Migren hastalarında KAR azalmıştır.
2. Auralı migren ile aurasız migren hastaları arasında KAR değerleri açısından fark yoktur.
3. Grupların genelinde, kadınlarda erkeklere göre KAR daha düşüktür.
4. Mitral anülüs lateral ve septal sistolik hızları, migrenli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşüktür.
5. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral anülüs erken diyastolik hızına oranları (E/E' lateral ve E/E' septal), migrenli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksektir.



7. KAYNAKLAR

1. Dowson AJ. Migraine and other headaches : your questions answered. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 2003
2. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 44(6 Suppl 4): S17, 1994
3. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am* 75(3): 763, 1991
4. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllyla VV. Autonomic dysfunction in migraine: a survey of 188 patients. *Headache* 28(7): 465, 1988
5. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Decreased endothelium-dependent vasodilatation in patients with migraine: a new aspect to vascular pathophysiology of migraine. *Coron Artery Dis* 17(1): 29, 2006
6. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 8(6): 327, 1998
7. Bono G, Minonzio G, Mauri M, Clerici AM. Complications of migraine: migrainous infarction. *Clin Exp Hypertens* 28(3-4): 233, 2006
8. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 52(8): 1622, 1999
9. Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA, Diehl L, Aurora S, Gray WA. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 45(4): 493, 2005
10. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 117(11): 1397, 2008
11. Woodward M. Migraine and the risk of coronary heart disease and ischemic stroke in women. *Womens Health (Lond Engl)* 5(1): 69, 2009
12. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 296(3): 283, 2006
13. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 167(8): 795, 2007
14. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Athanas K, Dafer RM, Khuder SA. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 57(2): 334, 2001
15. Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E, Casartelli A, Montagna P, Pignatti PF. Frequency of factor V Leiden in juvenile migraine with aura. *Headache* 38(10): 779, 1998
16. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia* 21(2): 137, 2001
17. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* 39(9): 1239, 1989
18. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, Palumbo R. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 89(1): 47, 1994

19. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 64(10 Suppl 2): S9, 2005
20. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, Solyom L, Macmillan J, Griffiths LR. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res* 136(1-2): 112, 2005
21. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, Frants RR, van den Maagdenberg AM, van Buchem M, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 59(2): 372, 2006
22. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 64(4): 614, 2005
23. Lambert H, Tries HP, Stein T, Lethen H. Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 12(3): 186, 1999
24. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 1: 4, 2003
25. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 3: 8, 2005
26. Schoenen J. Clinical neurophysiology of headache. *Neurol Clin* 15(1): 85, 1997
27. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 8 Suppl 7: 1, 1988
28. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 44(10 Suppl 7): S6, 1994
29. Silberstein SD LR, Goadsby PJ Headache in clinical practice Isis Medical Media 1, 1998
30. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 15(1): 27, 1997
31. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 Suppl 1: 9, 2004
32. Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine: Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 56(6 Suppl 1): S4, 2001
33. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 41(7): 646, 2001
34. M Zarifoglu AS, O Hayran, K Selekler, F Idiman, The Turkish Headache Epidemiology Study Group An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology* 50: A225, 1998
35. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bèrmpohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 113(10): 1447, 2004
36. Yaltkaya K SB, Oguz Y. Nöroloji Ders Kitabı,. Ankara, Palme Yayıncılık: 263, 1996
37. Irkeç C. Migren ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 1:2: 124, 2003
38. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine epidemiology. *Cephalalgia* 13(3): 216, 1993

39. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol* 15(2): 175, 1995
40. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346(4): 257, 2002
41. Hagen K. [Genetic aspects of migraine]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 123(19): 2727, 2003
42. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 45(2): 242, 1999
43. Vahedi K, Depienne C, Le Fort D, Riant F, Chaine P, Trouillard O, Gaudric A, Morris MA, Leguern E, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations. *Neurology* 72(13): 1178, 2009
44. Westenbroek RE, Sakurai T, Elliott EM, Hell JW, Starr TV, Snutch TP, Catterall WA. Immunochemical identification and subcellular distribution of the alpha 1A subunits of brain calcium channels. *J Neurosci* 15(10): 6403, 1995
45. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33(2): 192, 2003
46. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366(9483): 371, 2005
47. Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci* 25 Suppl 3: S239, 2004
48. Thomsen LL, Olesen J. The autonomic nervous system and the regulation of arterial tone in migraine. *Clin Auton Res* 5(5): 243, 1995
49. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 42(3 Suppl 2): 6, 1992
50. Rubin LS, Graham D, Pasker R, Calhoun W. Autonomic nervous system dysfunction in common migraine. *Headache* 25(1): 40, 1985
51. Sicuteri F. Vasoneuroactive substances and their implications in vascular pain. *Res Clin Studies Headache* 1: 6, 1967
52. Rejdak K, Empl M, Giffin NJ, Afridi SK, Petzold A, Stelmasiak Z, Thompson EJ, Goadsby PJ, Kaube H, Giovannoni G. Increased urinary excretion of nitric oxide metabolites in longitudinally monitored migraine patients. *Eur J Neurol* 13(12): 1346, 2006
53. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359, 1944
54. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 107 (Pt 2): 447, 1984
55. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8(2): 136, 2002
56. Tietjen EG. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia* 27(8): 981, 2007
57. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(2): 168, 2003

58. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 4(6): 1186, 2006
59. Cesar JM, Garcia-Avello A, Vecino AM, Sastre JL, Alvarez-Cermenio JC. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis. *Acta Neurol Scand* 91(5): 412, 1995
60. de Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia* 23(2): 96, 2003
61. Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 17(3): 191, 1997
62. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43(6 Suppl 3): S16, 1993
63. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Marini C, Carolei A. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine. *Cephalalgia* 23(1): 39, 2003
64. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Kanai N, Hoshida S, Mitsuhashi T, Ikeda U, Nishiuma S, Matsuo M, Shimada K. Endothelial cell damage and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 32(2): 444, 1998
65. von Depka M, Czwalińska A, Wermes C, Eisert R, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S. The deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is a moderate risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 89(5): 847, 2003
66. Margaglione M, Celentano E, Grandone E, Vecchione G, Cappucci G, Giuliani N, Colaizzo D, Panico S, Mancini FP, Di Minno G. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16(2): 304, 1996
67. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 332(11): 706, 1995
68. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett* 374(2): 129, 2005
69. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, Maniscalchi T, Follone G, Giubilato A, Tarantello M, Licata G. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 43(3): 133, 2000
70. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke* 36(7): 1581, 2005
71. Sanin LC, Mathew NT. Severe diffuse intracranial vasospasm as a cause of extensive migrainous cerebral infarction. *Cephalalgia* 13(4): 289, 1993
72. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, Stang PE, Brown CA, Folsom AR, Szklo M. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology* 63(12): 2233, 2004

73. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 55(8): 1172, 2000
74. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, Coste J, Mas JL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 33(3): 706, 2002
75. Carerj S, Narbone MC, Zito C, Serra S, Coglitore S, Pugliatti P, Luzzza F, Arrigo F, Oreto G. Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with migraine: an echocardiographic study. *Headache* 43(7): 725, 2003
76. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 32(7): 1563, 2001
77. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 356(9242): 1648, 2000
78. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, Meier B, Windecker S. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 62(8): 1399, 2004
79. Litman GI, Friedman HM. Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. *Am Heart J* 96(5): 610, 1978
80. Spence JD, Wong DG, Melendez LJ, Nichol PM, Brown JD. Increased prevalence of mitral valve prolapse in patients with migraine. *Can Med Assoc J* 131(12): 1457, 1984
81. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 34(1): 48, 1974
82. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 33(1): 87, 1974
83. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJ, Van De Vosse F. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 105(21): 2482, 2002
84. Dupouy P, Aptecar E, Pelle G, Boudali L, Teiger E, Lanoue I, Veyssiere F, Garot P, Pernes JM, Hovasse T, Kern MJ, Rande JL. Early changes in coronary flow physiology after balloon angioplasty or stenting: a 24-hour Doppler flow velocity study. *Catheter Cardiovasc Interv* 57(2): 191, 2002
85. Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 91(4): 412, 2003
86. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, Cadeddu M, Meloni L, Iliceto S. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 34(4): 1193, 1999
87. Fujimoto K, Watanabe H, Hozumi T, Otsuka R, Hirata K, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. New noninvasive diagnosis of myocardial ischemia of the left circumflex coronary artery using coronary flow reserve measurement by

- transthoracic Doppler echocardiography: comparison with thallium-201 single photon emission computed tomography. *J Cardiol* 43(3): 109, 2004
88. Storto G, Cirillo P, Vicario ML, Pellegrino T, Sorrentino AR, Petretta M, Galasso G, De Sanctis V, Piscione F, Cuocolo A. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol* 11(6): 682, 2004
 89. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 37(5): 1316, 2001
 90. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 136(1): 136, 1998
 91. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, Eastham CL, Marcus ML. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 256(2 Pt 2): H383, 1989
 92. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR, Jr., Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 35(6): 1654, 2000
 93. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 94(12): 3232, 1996
 94. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S, Sgueglia GA, Infusino F, La Rosa C, Lanza G, Crea F. Noninvasive evaluation of flow reserve in the left anterior descending coronary artery in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 99(10): 1378, 2007
 95. Topcu S, Caliskan M, Ozcimen EE, Tok D, Uckuyu A, Erdogan D, Gullu H, Yildirim A, Zeyneloglu H, Muderrisoglu H. Do young women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? *Hum Reprod* 21(4): 930, 2006
 96. Gullu H, Caliskan M, Erdogan D, Yilmaz S, Dursun R, Ciftci O, Yucel E, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular functions in patients with Behcet disease. *J Am Coll Cardiol* 48(3): 586, 2006
 97. Pirat B, Bozbas H, Simsek V, Yildirim A, Sade LE, Gursoy Y, Altin C, Atar I, Muderrisoglu H. Impaired coronary flow reserve in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2008
 98. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42(7): 1017, 1993
 99. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, Parodi O, Salvadori PA, Nista N, Papi L, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 17(4): 879, 1991

100. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Yamanaka T, Kakoi H, Takabatake Y. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 125(1): 93, 1993
101. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 36(6): 1889, 2000
102. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, de Divitiis O, de Simone G. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens* 22(11): 2201, 2004
103. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 36(2): 220, 2000
104. Yokoyama I, Yonekura K, Inoue Y, Ohtomo K, Nagai R. Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolemia without gender variance. *J Nucl Cardiol* 8(4): 445, 2001
105. Albertal M, Voskuil M, Piek JJ, de Bruyne B, Van Langenhove G, Kay PI, Costa MA, Boersma E, Beijsterveldt T, Sousa JE, Belardi JA, Serruys PW. Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation* 105(13): 1573, 2002
106. Herrmann J, Haude M, Lerman A, Schulz R, Volbracht L, Ge J, Schmermund A, Wieneke H, von Birgelen C, Eggebrecht H, Baumgart D, Heusch G, Erbel R. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 103(19): 2339, 2001
107. De Simone L, Caso P, Severino S, Scherillo M, D'Andrea A, Varricchio A, Violini R, Mininni N. Noninvasive assessment of left and right internal mammary artery graft patency with high-frequency transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 12(10): 841, 1999
108. Chirillo F, Bruni A, Balestra G, Cavallini C, Olivari Z, Thomas JD, Stritoni P. Assessment of internal mammary artery and saphenous vein graft patency and flow reserve using transthoracic Doppler echocardiography. *Heart* 86(4): 424, 2001
109. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Fujita T, Sakamoto T, Okamura H. Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart* 88(2): 137, 2002
110. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, Weir B, diDonato-Gonzalez C, Waller JL, Houghton JL. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 6(6): 304, 2004
111. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. Prognostic implications of coronary flow reserve on left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 102(12): 1718, 2008
112. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischæmic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 27(11): 1319, 2006
113. Wilson RF, Laxson DD. Caveat emptor: a clinician's guide to assessing the physiologic significance of arterial stenoses. *Cathet Cardiovasc Diagn* 29(2): 93, 1993

114. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 32(5): 1251, 1998
115. Anderson P, Noher H, Swahn CG. Pharmacokinetics in baclofen overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 22(1): 11, 1984
116. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 41(8): 764, 2001
117. Empl M, Sostak P, Riedel M, Schwarz M, Muller N, Forderreuther S, Straube A. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 23(1): 55, 2003
118. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 336(8719): 837, 1990
119. Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K. Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. *Hypertens Res* 30(7): 577, 2007
120. Rose KM, Wong TY, Carson AP, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 68(20): 1694, 2007
121. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, Kim JH, Im WS, Kang L, Park JE, Park HJ, Park HK, Song EC, Lee SK, Kim M, Roh JK. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 70(17): 1510, 2008
122. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med* 8(5): 623, 1999
123. Bigal ME, Gironda M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheftell FD, Lipton RB. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia* 26(4): 445, 2006
124. Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfre W, Pelissetto C, Rubino E, Gentile S, Lo Giudice R, Pinessi L. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia* 25(8): 593, 2005
125. Watson KE, Peters Harmel AL, Matson G. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: the role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 8(4): 253, 2003
126. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 42(7): 575, 2002
127. Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med* 2: 3, 2004
128. Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. *Headache* 43(2): 90, 2003
129. Glueck CJ, Bates SR. Migraine in children: association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics* 77(3): 316, 1986
130. Monastero R, Pipia C, Cefalu AB, Liveri ET, Rosano R, Camarda R, Camarda C. Association between plasma lipid levels and migraine in subjects aged ≥ 50

- years: preliminary data from the Zabut Aging Project. *Neurol Sci* 29 Suppl 1: S179, 2008
131. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms. *J Lipid Res* 34(12): 2051, 1993
 132. Diener HC, Kurth T. Is migraine a risk factor for stroke? *Neurology* 64(9): 1496, 2005
 133. Ikeda K, Kashiwara H, Hosozawa KI, Maruyama Y, Tamura M, Iwasaki Y. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 65(10): 1683; author reply 1683, 2005
 134. Han SH, Bae JH, Holmes DR, Jr., Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 29(11): 1359, 2008
 135. Marroquin OC, Kip KE, Mulukutla SR, Ridker PM, Pepine CJ, Tjandrawan T, Kelsey SF, Mankad S, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Sharaf BL, Reis SE. Inflammation, endothelial cell activation, and coronary microvascular dysfunction in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 150(1): 109, 2005
 136. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 141(5): 735, 2001
 137. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 12(8): 618, 1999
 138. Goresan J, 3rd. Tissue Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 15(5): 323, 2000
 139. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, Manca C, Zeppellini R, Javernaro A, Cucchini F. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 14(8): 764, 2001
 140. Vidalon M. Subclinical left ventricular dysfunction in migraine attacks. *Headache* 46(1): 46, 2006
 141. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 30(2): 474, 1997