



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİGREN OLGULARINDA SERUM TRANSFORMİNG GROWTH
FACTOR 1 β VE C-RP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Işıl GÜZEL

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nebahat TAŞDEMİR

DİYARBAKIR–2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Prof. Dr. Nebahat Taşdemir, Doç. Dr. M. Ufuk Aluçlu, Doç. Dr. Yusuf Tamam, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Uzar, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Acar, Yrd Doç. Dr. Yavuz Yücel, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Uğur Çevik ve birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara ve bu çalışmada istatistik konusunda hiçbir yardımı esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Yusuf Çelik’e teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Güzel I, Migren olgularında serum transforming growth factor 1 β ve C-RP düzeylerinin değerlendirilmesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2011.

Migren toplumda sık görülen bir baş ağrısı nedenidir. Buna rağmen patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Migren ağrısını ve aura gibi eşlik eden belirtileri açıklayabilecek pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Nörojenik inflamasyon (NI), migren baş ağrısının oluşumunda önemli anahtar basamaklardan biridir. NI ile migren patogenezi arasındaki ilişki ilk olarak Dalessio tarafından tarif edilmiştir. Lokal steril inflamatuvar mekanizmalar ile salınan mediatörlerin vasodilatasyon yapıcı etkilerine bağlı olarak migren baş ağrısının oluştuğu bildirilmiştir. C-reactive protein (CRP) aktif sistemik inflamasyonun hassas bir indikatörüdür. Literatürde, migren hastalarında anormal CRP düzeylerinin kompleks klinik durumlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Transforming Growth Factor- β 1, hücre büyümesinde, diferansiasyonda, hücre hasarı sonrasında tamirde, immunomodulasyonda ve aterosklerozda rol aldığı düşünülen multifonksiyonel antiinflamatuvar bir sitokindir. Bu nedenle bu çalışmada Dicle üniversitesi Nöroloji Anabilim dalına başvuran 2004 IHS kriterlerine uyan, herhangi başka kronik hastalığı olmayan, auralı ve aurasız migren hastalarında serum C-RP ve TGF 1 β düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçladık. Migren tanısı almış 51 hasta auralı ve aurasız olmak üzere iki gruba ayrılmış ve 27 adet migren hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tümünden TGF 1 β , C-RP, tam kan, biyokimya tetkikleri yapılmak üzere antekubital veninden kan örnekleri alınmıştır. Çalışma sonucunda gruplar arası C-RP ve TGF 1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç olarak tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olan migren etyopatogenezinde TGF 1 β gibi proinflamatuvar sitokin, CRP gibi inflamasyon markırlarının migrende yüksek

bulunması ile migren etyopatogenezinde nörojenik inflamasyonun rol alabileceğine dair bulgular, bu çalışma ile ortaya konulmaktadır.

SUMMARY

Güzel I, Evaluation of serum transforming growth factor 1 β and C-RP levels in migraine patients, Dicle University School of Medicine, Department of Neurology, Diyarbakir, 2011.

Migraine is the most frequent cause of headache. However the etiology of migraine is still not clear. A lot of mechanism has been suggested to reveal the migraine headache and aura. Neurogenic inflammation (NI) is an important key point in developing migraine headache. First time Dalessio explained the association between neurogenic inflammation and pathogenesis of migraine. The headache of migraine occurs related to the vasodilatation effect of local sterile inflammatory mediators. C-RP is a sensitive indicator of active systemic inflammation. In the literature there are studies assessing that abnormal C-RP levels are associated with complex clinical conditions in migraine patients. TGF 1 β is a multifunctional proinflammatory cytokine that takes role in cell growth, differentiation, cell repair, immunomodulation and atherosclerosis. Therefore, in this study, we assessed to compare the C-RP and TGF 1 β levels in migraine patients with and without aura applied to our clinic. Twenty five patients with and without migraine and twenty five patients as control group applied to Dicle University, School of Medicine, Department of Neurology included to this study. Antecubital blood samples were taken from all of the patients for C-RP, TGF 1 β , hemogram and biochemical tests. According to the study there was a statistically significant difference between the groups in terms of C-RP and TGF 1 β levels.

In conclusion, this study suggests that serum C-RP and TGF 1 β levels may be a diagnostic factor to differentiate migraine patients with and without aura and control group.

Teşekkür	2
Özet	3
Summary	5
İçindekiler	6
Simgeler – kısaltmalar	7
Tablolar	9
Şekiller	10
1.Giriş	11
2.Genel Bilgiler	12
2.1. Tarihçe	12
2.2. Epidemiyoloji	13
2.3.Tanım ve sınıflama	
2.3.1. Aurasız migren	14
2.3.2. Auralı migren	16
2.3.3. Baş ağrısız migren aurası	17
2.3.4. Baziller tip, oftalmolojik ve hemiplejik migren	18
2.3.5.Klinik	20
2.3.6 Migren komplikasyonları	20
2.3.7Migren fizyopatolojisi ve genetiği	21
2.4 İnflamasyon	23
2.4.1 Akut İnflamasyon	29
2.4.2 Kronik inflamasyon	30
3.Materyal ve Metod	31
4. Bulgular	34
5.Tartışma	42
6. Kaynaklar	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

TGF 1 β : Transforming growth factor 1 beta

C-RP: C reaktif protein

KYD: Kortikal yayılıcı depresyon

NI: Nörojenik inflamasyon

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

TNF: Tumor necrosis factor

M.Ö: Milattan önce

M.S: Milattan sonra

ICD: International classification of diseases

IHS: International headache society

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRA: MR anjiyografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

FHM: Ailesel hemiplejik migren

SP: Substance P

NKA:Nörokinin A

ET-3: Endotelin 3

CGRP: Kalsitonin geni bağımlı peptit

TACR 1: Taşikinin reseptörü

EDNRB: Endotelin reseptör tip B

CALCR: Kalsitonin reseptörü

ALT: alanin aminotransferaz

AST: aspartat aminotransferaz

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: düşük dansiteli lipoprotein

TABLolar

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa
Tablo 1	Uluslararası Baş Ağrısı Derneği İkinci Baş Ağrısı Sınıflaması	15
Tablo 2	IHS aurasız migren tanı kriterleri	16
Tablo 3	IHS auralı migren tanı kriterleri	17
Tablo 4	Akut ve kronik inflamasyonun karşılaştırılması	28
Tablo 5	Yaşlarına göre hastaların dağılımı	34
Tablo 6	Hastaların yaş, cinsiyet, meslek grupları ve medeni durumlarına göre dağılımı	35
Tablo 7	Gruplar arası hemogram değerlerinin ANOVA testini takiben Bonferroni metodu ile karşılaştırılması	37
Tablo 8	Gruplar arası biyokimyasal değerlerin ANOVA testini takiben Bonferroni metodu ile karşılaştırılması	39
Tablo 9	Gruplar arası C-RP ve TGF 1 β düzeylerinin ANOVA testini takiben Bonferroni metodu ile karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa
Şekil 1	Nörojenik inflamasyonun moleküler kaskadı	24
Şekil 2	Kompleman sistemi	25
Şekil 3	Araşidonik asit metaboliteleri	26
Şekil 4	Akut inflamasyon	29
Şekil 5	Gruplar arası hemogram değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 6	Gruplar arası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması	38
Şekil 7	Gruplar arası kan lipid değerlerinin karşılaştırılması	38
Şekil 8	Gruplar arası C-RP düzeylerinin karşılaştırılması	40
Şekil 9	Gruplar arası TGF 1 β düzeylerinin karşılaştırılması	41

1.GİRİŞ

Migren toplumda sık görülen bir baş ağrısıdır. Buna rağmen patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Migren ağrısını ve aura gibi eşlik eden belirtileri açıklayabilecek pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Son yıllarda nörovasküler ağrı sendromu olarak değerlendirilmeye başlanan migrenin patofizyolojisinden serebral korteksteki anormal nöronal eksitabilite, kortikal yayılcı depresyon (KYD) ve trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu sorumlu tutulmaktadır. Migren ağrısının oluşumunda özellikle son mekanizma önemlidir ve birçok çalışmada trigeminal sistem üzerinde santral ve periferik sistemlerin etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1,2). Nörojenik inflamasyon (NI), migren baş ağrısının oluşumunda önemli anahtar basamaklarından biridir. NI ile migren patogenezi arasındaki ilişki ilk olarak Dalessio tarafından tarif edilmiştir. Lokal steril inflamatuvar mekanizmalar ile salınan mediatörlerin vasodilatasyon yapıcı etkilerine bağlı olarak migren baş ağrısının olduğu bildirilmiştir (3, 4). Bu mediatörlerin, nöronlardaki spesifik reseptörlerine bağlanarak etki ettiklerini bildiren çalışmalarda vardır (5). Bu nedenle bir çok çalışmada migren hastalarında periferik kanda, IL-1 (interlökin) , IL-6, IFN (interferon) gamma, TNF (tumor necrosis factor) alfa gibi mediatör düzeyleri çalışılmıştır (6). C-reactive protein (CRP) aktif sistemik inflamasyonun hassas bir indikatörüdür, kan damarlarında oksidatif stres ve inflamasyona neden olabilmektedir ve bu durum ateroskleroz ve prokoagulan durumlarla ilişkilendirilebilir . Tekrarlayan kortikal yayılcı depresyon, vasküler inflamasyona yol acararak , arter hasarına ve tromboza eğilim yaratabilir. Literatürde, migren hastalarında anormal CRP düzeylerinin kompleks klinik durumlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (7, 8). Transforming Growth Factor- β 1, hücre büyümesinde, diferansiasyonda, hücre hasarı sonrasında tamirde, immünomodulasyonda ve aterosklerozda rol aldığı düşünülen, hala tam olarak mekanizması çözülmemiş, multifonksiyonel antiinflamatuvar bir sitokindir (9).

Bu çalışmada, migren hastalarında plasma CRP ve Transforming Growth Factor 1 β düzeylerini değerlendirmeye amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Çok uzun yıllardır, baş ağrısı hakkında araştırmalar yayınlanmıştır. Baş ağrısını ortaya çıkaran etkenler, sonlandıran yöntemler, migren komponentlerinden olan baş ağrısı, aura, bulantı veya kusma gibi belirtiler ve ailevi eğilim tanımlanmıştır. Baş ağrısına dair kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Bu konuda en eski kaynak Sümerler dönemine kadar dayanmaktadır. M.Ö 400'lü yıllarda Hipokrat migren baş ağrısına öncülük edebilecek ve kusma ile rahatlayan görsel aura'yı tanımlamıştır (10). M.S. 2. yy'da Kapadokya'da yaşamış ve baş ağrısı konusunda çalışmalar yapmış olan Aretaeus, başın bir tarafında hissedilen, bulantının eşlik ettiği ve ağrısız dönemlerin de olduğu bir durum tarif etmiştir. Aretaeus bu tanımla migreni ilk kez tarif etmiştir ve migrenin kaşifi olarak kabul edilmektedir (10).

Migren şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve devam etme süresi çok değişken olan, periyodik, genellikle (%75) başın bir tarafına lokalize, nöbetlerde sıklıkla anoreksi, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği bir baş ağrısı sendromudur. Yunanca yarım baş anlamına gelen 'hemikranios' kelimesinden türemiştir.

1873 yılında Tisso migreni diğer baş ağrısı nedenlerinden ayırt etmek için çalışmalar yapmış ve migreni supraorbital nevralji olarak isimlendirmiştir. Daha sonra Mollendorf, DuBois, Eulenburg ve Reymond bu hastalık için değişik vasküler teoriler öne sürmüşlerdir. Liveing 1873' de migren hakkında "Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı" başlıklı ilk monografi yazmış ve migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Sorunu "sinir fırtınaları" olarak adlandırdığı otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlamıştır (10).

20. yüzyıl başlarında John Graham ve Harold Wolff migrenin vasküler bir baş ağrısı olduğundan ve ağrının da primer olarak vasojenik etkili olduğunu bildiren bir teori yayınlamışlardır. Bu teoriye göre aura belirtileri intrakraniyal arterlerde vasokonstriksiyona;

baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterinin dallarında aşırı pulsasyon ve genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır (11).

1944 yılında Leao ve geçen dekada Olesen ve Lauritzen adını verdikleri , nörojenik teoriyi ileri sürmüşlerdir. Aura döneminde Rafe nukleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel bir kan akımı azalması yaptığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bununla, yayılan depresyon (spreading depresyon) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (12).

2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar başağrısı bozukluklarının kapsam ve dağılımı ile, toplum ve bireyler üzerindeki etkilerini tanımlamakla beraber, sıklıkla prevalans veya insidansa odaklanmaktadır. **Prevalans**, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin, **insidans** ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanmaktadır. Prevalans ortalama insidans ile ortalama hastalık süresinin çarpımı sonucu hesaplanır. Çalışmada süre uzadıkça prevalansın artması beklenmektedir.

Migren prevalansının, çalışma tipine ve tanım şekline bağlı olarak %1,5 ile 33 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Migren olgularının ağırlıklı olarak kadın olduğu daha önceden yapılan popülasyon bazlı prevalans çalışmaları ile ortaya konmuştur. Erkek kadın oranının 1/ 2- 1/5 arasında olduğu bilinmektedir. Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir; daha sonra ergenlik yaklaştıkça, kızlardaki prevalans erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır. Migren adolesan yaşlarda başlama eğilimi olan bir hastalıktır, prevalansı 40 yaşına kadar artar daha sonra ise azalır. Hem erkek hem de kadında en sık görülme yaşı 35- 45 yaş arasındır. Reprodüktif çağda migrenin prevalansı ve tipi kadın erkek arasında farklılık gösterir ve bu çağda kadınlarda daha çok aurasız migren izlenir (16). Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değişiklikler ,migren prevalans oranlarının bazı yönlerinden sorumlu olarak düşünülmektedir. Bununla beraber, sadece

hormonal faktörler bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürülmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70’li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir (14,17).

2.3 Tanım ve sınıflama

Halen migren için güvenilir biyolojik belirteçler olmadığından, tanı sınıflaması akut epizodun klinik özelliklerine göre yapılır. Migren son olarak, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği’nin, İkinci Baş Ağrısı Sınıflama Komitesinin yaptığı düzenlemeye göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

2.3.1 Aurasız Migren

Aurasız migren (yaygın migren) epizodik olarak ortaya çıkar ve fokal serebral veya beyin sapı bozukluklarına bağlı belirlenebilen herhangi bir nörolojik belirtiyi izlemez veya birlikte olmaz. IHS-II’ ye göre aurasız migren tanısı koymak için, her biri 4–72 saat süren ve dört ağrı özelliğinden en az ikisini, ilişkili özelliklerinden ise en az birini gösteren 5 atak gerekmektedir. Dört ağrı özelliği içerisinde tek taraflılık, zonklayıcı nitelik, orta-ağır şiddet ve ağrının rutin fizik aktivite ile artması yer almaktadır. Ataklara bulantı ve/veya kusma ya da fotofobi ve fonofobiden en az biri eşlik etmeli ve yineleyici epizodik atakların bildirilmiş olması gerekmektedir. Fotofobi, fonofobi ve rutin fizik aktivite ile artan zonklayıcı nitelikte ağrısı bulunan bir hasta bu kriterleri karşılamaktadır; aynı şekilde bulantının eşlik ettiği tipik tek taraflı zonklayıcı ağrı da uygundur. Ancak migrenin diğer nedenleri dışlanmalıdır (15).

Tablo 1: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği İkinci Baş Ağrısı Sınıflaması

Migren

- 1.1 Aurasız Migren
- 1.2 Olası Auralı Migren
- 1.3.1 Auralı Migren
- 1.3.2 Migren baş ağrılı tipik aura
- 1.3.3 Migren olmayan baş ağrılı tipik aura
- 1.3.4 Baş ağrısız tipik aura
- 1.3.5 Ailesel hemiplejik migren
- 1.3.6 Sporadik hemiplejik migren
- 1.4 Baziler tip migren
- 1.5 Sıklıkla migrenin öncüsü olan çocukluk dönemi periyodik sendromları
- 1.5.1 Siklik kusma
- 1.5.2 Abdominal migren
- 1.5.3 Çocukluk döneminin iyi huylu periyodik vertigosu
- 1.6 Retinal migren
- 1.7 Migren komplikasyonları
- 1.7.1 Kronik migren
- 1.7.2 Migren statusu
- 1.7.3 Enfraktsız ısrarlı aura
- 1.7.4 Migrenöz enfarkt
- 1.7.5 Migren ile tetiklenen nöbetler

Aurasız migren epizodlarının frekans ve ağırlığı hastadan hastaya ve zaman içinde aynı hastada son derece değişkendir. Atakların ayda 1-4 kez nüksetmesi nadir değildir. Kadınlarda doğurganlık yıllarında menstruel siklus ile ilişkili ataklar yaygın bir paterndir. Haftada birden daha sık ataklar kronik günlük baş ağrısı paterninin gelişmekte olduğuna işaret edebilir (13).Aurasız migren kriterleri IHS tarafından tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. IHS aurasız migren tanı kriterleri

A) B-D' ye uyan en az beş nöbet

B) Tedavisiz veya başarısız tedavi ile 4-72 saat süren baş ağrısı atakları

C) Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur:

1. Tek taraflı yerleşim
2. Zonklayıcı nitelik
3. Orta veya şiddetli derecede ağrı
4. Merdiven çıkma veya benzeri fiziksel aktivitelerle ağırlaşma

D) Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri

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

E) Aşağıdakilerden en az biri

1. Öykü, fizik ve nörolojik muayene organik bir hastalığı düşündürmez
2. Öykü ve/veya nörolojik muayene bu hastalıklardan birini telkin eder, ancak bu olasılık uygun incelemelerle ortadan kaldırılır
3. Böyle bir hastalık mevcuttur fakat migren nöbetleri ilk olarak bu hastalıkla yakın zamansal ilişki göstererek ortaya çıkmamıştır.

2.3.2 Auralı Migren

Auralı migrende geçici görsel, duyuşal veya lisan bozuklukları veya diğer fokal serebral veya beyin sapı belirtileri periyodik baş ağrılarından önce veya ağrı ile birlikte ortaya çıkar. Migren atağı kapsamında tek taraflı motor belirtiler gelişebilir. Ancak bunlar bugün hemiplejik migren olarak ayrıca sınıflandırılmıştır. Aura migrenlilerin yaklaşık %15'inde ortaya çıkar ve genellikle her atakta olmaz (13). Auralı migren, genellikle 5-20 dakika içinde yavaş olarak gelişen ve genellikle 60 dakikadan kısa süren, serebral korteks veya beyin sapında lokalize edilebilen nörolojik semptom nöbetleri ile ortaya çıkan idiopatik, tekrarlayıcı bir durumdur. Nörolojik aura semptomlarını, ara vermeksizin ya da 1 saatten daha kısa süren

bir aradan sonra çoğunlukla baş ağrısı, bulantı ve/veya fotofobi izler. Baş ağrısı genellikle 4-72 saat sürer, ancak hiç ortaya çıkmaması da mümkündür. Auralı migren kriterleri IHS tarafından belirlenmiştir (Tablo 3). Aura semptomları diplopi, dizartri, ataksi gibi beyin sapı bulgularını içeriyorsa ‘baziler migren’ adını alır. Eğer aura semptomları 60 dakikadan uzun, bir haftadan kısa sürerse bu ‘uzamış auralı migren’ olarak adlandırılır (15).

Tablo 3. IHS auralı migren tanı kriterleri

A) B’ ye uyan en az iki nöbet

B) Aşağıdaki özelliklerden en az 3’ü

1. Fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonunu gösteren, tamamen geri dönüşümlü, bir ya da daha çok aura semptomu
2. En azından bir aura semptomu 4 dakikadan daha uzun bir süre içinde tedricen gelişir veya 2 ya da daha çok semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar.
3. Aura semptomlarından hiçbiri 60 dakikadan uzun sürmez. Eğer birden çok aura semptomu varsa kabul edilen süre orantılı olarak artar
4. Baş ağrısı, aurayı 60 dakikadan kısa bir serbest arayla izler

C) Aşağıdakilerden en az biri

1. Öykü, fizik ve nörolojik muayene organik bir hastalığı düşündürmez
2. Öykü ve/veya nörolojik muayene bu hastalıklardan birini telkin eder, ancak bu olasılık uygun incelemelerle ortadan kaldırılır
3. Böyle bir hastalık mevcuttur fakat migren nöbetleri ilk olarak bu hastalıkla yakın zamansal ilişki göstererek ortaya çıkmamıştır.

2.3.3 Baş Ağrısız Migren aurası

Migren aurasının özelliği olan görsel, duyuşal, motor veya psişik bozukluğu olan baş ağrısı izlemezse, epizoda baş ağrısız migren aurası, migren eşdeğeri veya baş ağrısız migren denir. En fazla auralı migren geçmiş olan hastalarda görülür. Epizotlar yeni hastada, genellikle 40 yaşından sonra başlayabilir, ancak hemen hemen her yaşta ortaya çıkabilir.

Ataklar auralı migren zemininde geliştiği zaman migren eşdeğerleri kolayca tanınır. Böyle bir öykünün yokluğunda geçici bozukluğun geçici serebral veya beyin sapı iskemisi epizodundan ayırt edilmesi zor olabilir. MRG/MRA, serebral anjiyografi, ekokardiyografi ve hemostaz testleri daha ciddi olguları dışlamak için gereklidir. Yavaş yayılımı ve her iki görme alanında zig zag görünümü ile tipik bir parıldayan skotom ardında baş ağrısı izlensin veya izlenmesin daima migren belirtisidir. Bu durumda invaziv girişimlerin yapılmasına nadiren gerek duyulur. Olayın migren olduğundan kuşku duyulursa kontrastlı BT veya MRG yapılması mantıklı bir yaklaşımdır. Migrende aura dönemini temsil eden akut konfüzyon epizodları olabilir. Akut konfüzyonel durum en sık çocuklarda veya adölesanlarda görülür. Fakat daha geç dönemlerde de olabilir. Uzun süreli bir auralı migren öyküsü yokluğunda başlangıçta epizodların migrenle ilgili olduğu nadiren düşünülür. Yaşlı bir hastada tanı ancak geçici iskemik atağında içeren daha ciddi durumlar dışlandıktan sonra düşünülür. Bir migren eşdeğeri olarak akut konfüzyonel duruma baş ağrısı eşlik etmeyebilir. Bu durumun migren olabileceği hastanın öz geçmişindeki daha tipik auralı migren öyküsünden düşünülebilir (13).

2.3.4 Baziller tip, Oftalmoplejik ve Hemiplejik Migren

Baziller tip migren daha önce baziler arter migreni, Bickerstaff migreni ve son olarak da baziler migren olarak adlandırılmıştır (12). Etiyolojisinde ilgili mekanizmaların vasküler değil, nöral mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Her yaş ve her cinsten hasta gruplarını etkileyebilir ancak, kadınlarda baskınlık burdada söz konusudur. İlk kez genellikle çocukluk çağında veya 13-19 yaş arasında başlar. Aura genellikle bir saatten kısa sürer (10-15 dakika) ve ardından sıklıkla oksipital yerleşimli çok şiddetli baş ağrısı ortaya çıkar. Ayrımındaki tek özelliği klinik olarak beyin sapına lokalize edilen aurasıdır. Tipik olarak; hemianoptik aura bazen iki görme alanını kapsayarak geçici körlüğe yol açabilir. Görsel auranın ardından sıklıkla ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı, kusma, nistagmus, iki yanlı pareteziler veya mental durum değişikliği görülebilir. Sinir sisteminin olgunlaşması ile

atakları seyrekleşir ve genellikle aurasız migrene dönüşür. Baziler migren ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir, fakat bu yaşlarda arterioskleroza bağlı, vertebro baziler arter yetmezliği daha yaygın olduğu için mutlaka ekarte edilmelidir (11, 13).

Oftalmoplejik migren çoğunlukla çocukluk çağında başlayan çok nadir bir durumdur. Oküler kranyal sinir parezisi (sıklıkla okülomotor sinir, nadiren dördüncü ve altıncı kranyal sinir) ve pupil dilatasyonu ile tek taraflı migrenöz göz ağrısı ve kusma ile karakterize en az iki atak olması karakteristiktir. Oftalmoplejinin süresi saatlerden (sıklıkla 1-4 gün), aylara değişebilir. MRG taramalarında sinirin orta beyin çıkışında kalınlaştığı ve kontrastlandığı görülebilir. Yapısal nedenler (parasellar, retroorbital, kavernoöz sinüs veya orta kranyal çukur lezyonları) , anevrizmalar, akut sfenoid sinüzit, sfenoid mukosel, infeksiyöz nedenler (Lyme, sifiliz, HIV, koksidioidomikoz) ve inflamatuvar nedenler (lenfoma, lösemi sarkoidoz, Tolosa-Hunt, Fisher Sendromu) mutlaka dışlanmalıdır. Bu nedenle bu hastalara MRG, MRA çekilmeli, LP yapılmalı ve serolojik testlerine bakılmalıdır. Ataklar tekrarlamaz ise prognoz iyidir.(65, 68)

Hemiplejik migren; sporadik ve ailesel olarak iki alt gruptur. Prevalansı olguların % 4 ila %30 'da olduğu düşünülmektedir. Başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Ataklar minör kafa travması ile tetiklenebilir. Özellikle çocukluk döneminde; konfüzyondan komaya kadar değişen oranlarda uyanıklık ve bilinç değişiklikleri görülebilir. hemipleji bir saatten kısa sürebilir (tipik auralı migren) veya günlerce haftalarca devam edebilir. Dizatri ve afazi hastaların %50'sinden fazlasında oluşur; hemen hemen her vakada hemihipoestezi hemipareziye eşlik eder. Baş ağrısı hemipareziden önce olabilir veya hiç bulunmayabilir. 350 hücre/mm³'e kadar çıkan BOS pleositozu yada 200 mg/dl 'ye çıkan geçici BOS protein yükselmeleri olabilir. Etkilenmiş bir kişide yaşam boyu değişiklikler gözlenebilir yani klinik ve genetik bir heterojenite söz konusudur. Aile içerisinde, hem ailesel hemiplejik migrenli

(FHM) bireylerin, hem de auralı veya aurasız sıradan migren formları birlikte bulunabilir (11,13).

Migren ağrısı ile birlikte oküler ya da vasküler sebeplere bağlı olmaksızın tekrarlayıcı monooküler skotom ya da korluk semptomları meydana gelirse, bu durum 'retinal migren' olarak adlandırılır (15).

2.3.5 Klinik

Migren her yaşta başlayabilmesine karşın, ilk atak en sık ergenlik çağında ortaya çıkar. Hastaların % 90'ı 40 yaşına doğru ilk ataklarını geçirmişlerdir. Migren yaşlı hastalarda ortaya çıktığında kuşku ile karşılanmalıdır. Çünkü bu yaşlarda primer baş ağrılarını taklit eden önemli intrakranial bozuklukların insidansı fazladır. Puberteden sonra migren kadınlarda daha yaygındır. Çocuklarda; kızlara oranla erkeklerde biraz daha fazladır. Hastaların % 90'ında aile öyküsü vardır (13). Toplumlar arasında bazı değişkenlikler olmasına karşın, Avrupa ve Birleşik Devletlerde yapılan birkaç geniş toplum temelli çalışmada migrenin prevalansının kadınlarda yaklaşık %18, erkeklerde % 6 olduğu gösterilmiştir (14). Migren bir kez gelişti mi hastanın ömrünün büyük bir kısmında, değişik sıklıklarla nüksetmeye meyillidir. Daha sonraki yıllarda ataklar daha az sıklıkta ve şiddette ortaya çıkma eğilimindedir. Ancak bu genel bir bulgu değildir (13).

2.3.6 Migren Komplikasyonları

Migren komplikasyonları süregelen migren, migren statusu, iskemi olmaksızın dirençli aura, migrene bağlı infarkt ve migrene bağlı epileptik nöbet olarak sınıflandırılabilir. Süregelen migren ilaç aşırı kullanımının bulunmadığı, ayda 15 ya da daha fazla gün , toplam 3 aydan fazla olan migren baş ağrısı olmasıdır, migren statusu ise 72 saatten uzun süren ve işten alıkoyan migren atağının olması ile karakterize bir durumdur. İskemi olmaksızın dirençli migren aurası durumunda ise 1 haftadan uzun süren aura belirtileri vardır ve bir ya da daha fazla migren aurası iskemik beyin lezyonu ile ilişkilidir. Görüntülemeye ilgili bölgede infarkt

alanı tespit edilir. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar. Migrene bağlı epileptik nöbet ise migren aurası tarafından tetiklenen nöbettir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır.

2.3.7 Migren fizyopatolojisi ve genetiği

Migren fizyopatolojisine yönelik uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. Ancak halen migren fizyopatolojisine tam anlamıyla belirlemek mümkün olamamıştır (18). Gerilim ve diğer emosyonel durumların bazı migrenlilerce atakların öncesinde olduğu iddia edilmektedir. Net olarak çok küçük bir aile grubunda fark edilir mendelyan patern (otozomal dominant) gösterilmiş olmasına rağmen genetik kökeni de tam olarak aydınlatılamamıştır (13).

Fizyopatolojide en sık üzerinde durulan teoriler vasküler, nörojenik, hipoksik ve trigeminovasküler teoriler olup endoteliyopati son zamanlarda ortaya atılan, otonomik teori ise uzun yıllardır dikkat çeken teorilerdir (19, 20).

Vasküler teori bilinen en eski migren teorisidir ve ilk kez Thomas Willis tarafından ortaya atılmıştır (21). Graham ve Wolf tarafından süperfisiyel temporal arterin frontal dalının pulsasyonunun amplitüdü ve migren baş ağrısının şiddeti arasındaki pozitif ilişkinin gösterilmesi, ekstrakraniyal vasküler teorinin temelini oluşturur. Vasküler faktörlerin önemi daha yeni bulgularla desteklenmeye devam etmektedir. Klasik migreni olan 11 hastalık bir grupta Olsen ve arkadaşları Xenon inhalasyon metodu kullanarak nörolojik semptomların görüldüğü periyotlar sırasında serebral dolaşımda bir azalma bildirmişlerdir. Kan akımındaki azalmanın hem iskemi hem de, nörolojik kayba yol açacak derecede düştüğü ve sonuncusunun vasküler bir kökeninin olduğu görüşüne varmışlardır (13). Cutter ve arkadaşları, perfüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanarak 4 hastada aura sırasında oksipital serebral kan akımında azalma saptamışlardır (22).

Nöral teoriler de ise; migrenin primer olarak beyinde nöronal işlevsel bozukluğuna bağlı ortaya çıktığı iddia edilmektedir. Serebral kan akımı auralı migren esnasında azalır, fakat aurasız migrende değişmez. Aura gelişirken kan akımı oksipital korteksden başlayan ve öne doğru 2-3 mm/dk hızla ilerleyen bir 'spreading oligemi' dalgası olarak progresif bir şekilde azalır (23). 'Spreading depresyon', 3 mm/dk hızla yayılan, vasküler alanlara uymayan, anormal ve deprese kortikal elektrik deşarjlarıdır. Migrene eşlik eden görsel kayıpların da aynı hızla yayıldığı bulunmuştur. Hayvanlarda yapılan araştırmalarda 'spreading depresyon'un korteksle sınırlı kalmadığı, beyin sapı ve hipotalamik yapılara da yayıldığı gösterilmiştir (19). Lance'a göre lokus seruleusdan kaynaklanan beyin sapı noradrenerjik nöronları ve rafe nükleusundan kaynaklanan serotonerjik bir sistem, kortekse yayılır ve bu sistem migrenöz olaylar için en önemli merkezdir (25).

Hipoksik teori, serebral hipoksinin bir migren atağını başlatan sebep olduğunu ileri sürer. Nöronların enerji gereksinimini ve tüketimi arasındaki dengesizlik nöronların hipoksisine yol açabilir ve bu dengesizlik aynı zamanda nörotoksinlerin etkisinin sonucu da olabilir. Bu teoriye göre migren nöbetlerini tetikleyici mekanizmalar, oksijen veya glikoz gereksiniminin karşılanmasındaki bir yetersizlik sonucu beyin metabolizmasındaki bir bozuklukla ilgili olabilir. Bu yetersizliğe, beyine oksijen ve glikoz getiren kan akımındaki azalma veya biyokimyasal anormalliklerle sonuçlanan metabolik işlemler neden olabilir. Sonuç olarak hipoksik teori, oksijen veya glikoz azalmasıyla aktive olan mekanizmaların beyin disfonksiyonuna neden olduğunu kabul eder (19).

Trigeminovasküler teori, aura ve migrenin ağrılı fazına ilişkin alternatif ama önemi olmayan bir hipotez trigeminal sinirdeki nöral mekanizmadan köken alacak şekilde Moskowitz tarafından öne sürülmüştür (24). Bu hem ekstrakranial hem de intrakranial tutulan damarların küçük, miyelinsiz, trigeminal sinirden köken alan liflerle inerve edildiği ve hem ağrı hem de otonomik fonksiyonlara (trigeminovasküler kompleks) hizmet ettiği gerçeğine

dayanır. Bu liflerin aktivasyonu ayrıca substance P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve diğer peptitlerin damar duvarı içerisine salınımına neden olarak serebral damarların genişlemesine ve gerginliklerin artmasına yol açar.

Migren genetiği ile ilgili çalışmalar özellikle son yıllarda artan ilgiye sahiptir (32-36). Ailesel hemiplejik migren (FHM) tanısı aura safhasında tek taraflı motor zayıflık ve en az bir birinci derece veya ikinci derece akrabada benzer atakların varlığına dayanmaktadır (37). FHM genetik olarak heterojen olup CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2) ve SCNA1 (FHM3) genlerinde mutasyonlar saptanmaktadır (34).

Migrenli hastaların soy geçmişleri incelendiğinde %10 ile 90 arasında olan geniş bir pozitiflik oranı saptanmıştır. Migrenli hastaların yakınlarında göreceli risk 1,4–13,1 kat arasında iken ortalama olarak migrenlilerin yakınlarında migren riskinin 6 kat fazla olduğunu göstermektedir (37, 38). Ancak bu çalışmalar geniş tabanlı ve kontrollü çalışma değildir. IHS kriterleri kullanılarak yapılan kontrollü çalışmada kontrol grubuna göre migrenlilerin aile üyelerinde risk %50 fazla bulunmuş, ancak göreceli risk istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve auralı migrenlilerin yakınlarındaki riskin aurasızlarınkine göre daha fazla olduğu saptanmıştır (39, 40).

Özellikler 1990'ların başlarında başlayan moleküler genetikteki gelişmelere paralel olarak migrenin genetiği ile ilgili çalışmalarda hızlanmıştır. Migrenin oldukça nadir bir formu olan ailevi hemiplejik migrenlilerde yapılan çalışmada hastalık kromozom 19p13 üzerine lokalize edilmiştir (41).

2.4 İnflamasyon

İnflamasyon, damar duvarının patojenlere, hücre hasarına veya irritanlar gibi zarar verici uyarılara karşı verdiği kompleks biyolojik cevaptır. Amaç organizmadan zararlı uyarıyı ortadan kaldırmak ve doku onarımını başlatmaktır. İnflamasyon, infeksiyon ile eş anlamlı

değildir. Enfeksiyon eksojen patojenler ile olmakta, inflamasyon ise organizmanın patojene cevabıdır. İnflamasyon yokluğunda, yara ve enfeksiyon asla iyileşmeyecek ve dokunun ilerleyici hasarı organizmanın yaşamına son verecektir. Bunun ile birlikte iflamasyonun kontrolsüz oluşu alerjik rinit, romatoid artrit ve arteroskleroz gibi hastalıklara neden olur. İnflamasyon bu nedenle organizmada sıkı bir kontrol altındadır.

1910 yılında Bruce deneysel hayvan modellerinde hardal yağının sinir bileşim noktalarında yarattığı inflamasyonun duyuşsal sinir ablasyonu ile önlenebileceğini gösterdikten sonra nöronal inflamasyon ve bunun hastalıklarla olan ilişkisi daha çok tartışılmaya başlanmıştır (26, 27). Migren ile nöronal inflamasyon arasındaki ilişki ilk kez Dalessio (30, 31) tarafından tanımlanmıştır. Dalessio migrenin lokal steril bir inflamasyon sonucu meydana gelen vazodilatasyon ile oluştuğunu ortaya koymuştur. (Şekil 1)

Şekil 1: Nörojenik inflamasyonun moleküler kaskadı. Nörojenik inflamasyonu iki adet fizyolojik kolu vardır. Biri plasma protein ekşravazasyonu, diğeri ise nörojenik vazodilatasyondur. Trigeminal nöronlardan (yeşil) nöropeptitlerin salınımının aktivasyonu veya inhibisyonu dış uyaranlarla sağlanabilir. (SP: Substance P, NKA:Nörokinin A, ET-3: Endotelin 3, CGRP: Kalsitonin geni bağımlı peptit, TACR 1: Taşikinin reseptörü, EDNRB: Endotelin reseptör tip B, CALCR: Kalsitonin reseptörü)

İnflamasyon bulgu vermeye başladığı zamana ve yanıtın süresine bağılı olarak sınıflandırılabilir. Akut inflamasyon dakikalar, saatler veya birkaç gün sürebilirken, sıvı ve plazma proteinlerinin eksüdasyonu yanı sıra esas olarak polimorfonükleer lökositlerin emigrasyonu ile karakterizedir. Bulgu ve semptomlar dakika ve saatler içinde oluşur. Subakut

inflamasyon da ise bulgu ve semptomlar günler-haftalar içinde oluşur. Kronik inflamasyon da süreç daha uzun olup, histolojik olarak lenfosit-makrofaj infiltrasyonu, kan damar proliferasyonu, fibrozis ve doku nekrozu ile karakterizedir. Bulgu ve semptomlar haftalar ve aylar içinde gelişir. İnflamasyonda oluşan damarsal ve hücreyel yanıtlar kimyasal mediatörler tarafından oluşturulur. Kimyasal mediatörler iltihabi uyarılar tarafından tetiklenmekte olup plazma veya hücrelerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu faktörler tek başına, birkaç faktör bir arada veya zincir şeklinde etkilerini gösterebilir. Nekrotik hücre veya dokuların kendileri de iltihabi mediatörlerin salgılanmasına yol açabilir. İltihabın sonlanması bu faktörlerin etkilerinin inhibe edilmesine ve hasar oluşturan etkenlerin ortadan kaldırılmasına bağlıdır. İnflamasyonda rol alan kimyasal mediatörler; histamin, serotonin, plazma proteazları, kinin sistemi kompleman sistemi (şekil 2), immunoglobulinler gibi vazoaktif aminler; polipeptit yapıdaki sitokinler (interferonlar, interlökinler, koloni stimüle edici faktörler, tümör nekrotizan faktörler ve lenfotoksin) ve lipid yapıdaki araşidonik asit metabolitleridir (şekil 3) (42).

Şekil 2: Kompleman sistemi

Şekil 3: Araşidonik asit metabolizması.

Bazı hücre büyüme faktörlerinin de inflamasyon da rolü olduğu anlaşılmıştır. Bir çok hücre tarafından sentezlenen TGF β hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstraselülerler matriks oluşumu ve programlı hücre ölümü gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünü ve birçok farklı sinyalizasyon yolu ile etkileşerek hücrenin homeostazın sağlamaktadır. 390 amino asitten oluşan büyük protein prokürsörü bir moleküldür (43). TGF 1 β nın daha çok büyüme inhibitörü olarak görev yaptığı kabul edilmek de ise de inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir (42).

TGF β yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25 kDa'luk bir homodimerdir. TGF β hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve LTBB (latent TGF β -bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF β formunda salgılanır. Pro-peptidin N-terminalinde "latency associated protein" (LAP) olarak adlandırılan bir dizi bulunur. Latent TGF β 'nin yapısından LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığı ile uzaklaştırılması (veya LAP'ın konformasyonel değişimi) sonucu aktif TGF β oluşur (69). Bir kaskad şeklinde ilerleyen TGF β sinyalizasyon yolunun aktivasyonu ligandın reseptörlerine bağlanması ile başlatılır. Hücre membranında TGF β tip I (TbRI) ve TGF β tip II (TbRII) olmak üzere iki tip reseptör bulunur. Endoglin ve betaglican olarak da adlandırılan TGF β tip III reseptörleri (TbRIII) TGF b'nin ilk iki tip reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırır. TGF β tip II

reseptörün membran dışı bölgesine, sonra da tip I reseptörüne bağlanır. Oluşan ligand/reseptör kompleksi ikişer TbRI ve TbRII içeren bir heterotetramerdir. TbRI ve TbRII reseptörleri serin/treonin kinaz özelliğine sahiptir. TGF β nın tip II reseptörüne bağlanması, bu reseptörün kinaz aktivitesinin ortaya çıkmasını ve tip I reseptörün yapısında bulunan GS (glisin, serin) bölgesinin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Bu şekilde aktiflenmiş TbRI sitozolde bulunan Smad proteinleri fosforiller (69). Smad proteinlerinin yapısında bir bağlaç bölgesi tarafından birleştirilen iki globüler bölge bulunmaktadır. Bağlaç bölgesinde ubiquitin ligazın bağlandığı ve fosforilasyon yerleri bulunmaktadır. Bu bölge, diğer sinyalizasyon yolların TGF β yolu ile kesiştiği noktadır. Böylece TGF β -Smad yolu hücredeki diğer sinyalizasyon yolları ile karşılıklı etkileşime girer. Bu şekilde hücreyi hangi yönde etkileyeceği belirlenir.

TGF β bilinen en güçlü, immün-supresif moleküllerden biridir. TGF β immün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve inflamatuvar cevabı baskılamaktadır. Migren atağının uyarılması ile proinflamatuvar sitokinler (IL6 ,IL1B ,TNF) ilk yanıtı verirler ,daha sonra uyarılan bölgeye gelen hücreler ve residentel hücrelerden salınan sitokinler (IL1, IL3 ,IL4, IL6 ,IL8 ,IL10 ,IL12 ,IFN gamma ,makrofaj inflamatuvar protein ,TGF 1 β ,TNF alfa) salınır. Bu sitokinler kompleks bir ilişki ağıyla inflamatuvar olayı stümüle veya inhibe ederler. Proinflamatuvar sitokinler olan IL1ve TNF alfa nöronal apoptoza,azalmış serebral kan akımına yol açarak reaktif oksijen radikallerinin ve nitrik oksit (NO) oluşumuna yol açar. Antiinflamatuvar sitokinler (IL10-TGF1 β) ise; TNFalfa ve IL1 ,IL6 seviyelerini azaltır ayrıca endotel/granülosit adezyonu, sitotoksiteyi,kemokin, adezyon moleküllerini, lökosit adezyonunu azaltarak NO ve reaktif oksijen radikallerini azaltır.

CRP Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için bu ismi almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol aldığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül

olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden (protomerden) meydana gelir.

Akut inflamasyon konağın zararlı uyarana karşı başlangıç cevabıdır ve hasarlı dokuya kandan plazma ve lökositlerin geçişini artırır. Biyokimyasal olaylar kaskadı; lokal kan damarı, immün sistemi ve dokudaki farklı hücreleri etkileyerek inflamasyon cevabını artırır ve olgunlaştırır. (Tablo 4).

Tablo 4: Akut ve kronik inflamasyonun karşılaştırılması

	AKUT	KRONİK
Etken	Patojen, doku hasarı	Ortadan kaldırılamayan patojen, yabancı cisim, otoimmünite
Ana sorumlu hücre	Notrofil, makrofaj, monosit	Mononukler hücreler , Fibroblast
Primer mediatör	Vazoaktif aminler, Eikozano idler	INF, sitokinler
Başlangıç	Erken	Geç
Süre	Birkaç gün	Aylar, yıllar
Sonuç	İyileşme, abse, kronik inflamasyon	Doku hasarı, fibrosis

2.4.1 Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, ağrı, ısı, kızarıklık, şişlik ve fonksiyon kaybı gibi klasik belirtilerin görüldüğü akut bir reaksiyondur. Arteriol dilatasyonu, kapillerler ve venüllerde artmış permeabilite vardır. Enflamatuvar bölgeye, plazma proteinlerini içeren sıvı eksudasyonu, ve

lökosit migrasyonu olur. İnflamasyon hasarlanmış dokuya lokalize, koruyucu bir cevaptır (Sekil 4).

Şekil 4: Akut inflamasyon

2.4.2 Kronik inflamasyon

Hasar oluşturan uyarılar devam ederse tam iyileşme oluşamaz ise kronik inflamasyon gelişir. Kronik inflamasyonda olaylar doku hasarı, akut inflamasyon, eksuda, eksuda organizasyonu, granülasyon dokusu ve fibröz skar şeklinde gelişir. Kronik inflamasyonda akut inflamatuvar belirtileri gözlenmez. Bunu yerine kronik inflame dokuda mononükleer hücre (lenfosit, monosit, makrofaj ve plazma hücresi) infiltrasyonu, doku hasarı ve iyileşme çabası gözlemlenir. Bu olaylara anjiogenezis ve fibrozis katılır. Kronik inflamasyon etkenleri tüberküloz, sifiliz ve bazı mantar enfeksiyonları gibi inatçı enfeksiyonlar, endojen veya eksojen toksik ajanlara uzun süre maruz kalma ve otoimmünite dir.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Haziran 2009 ile Haziran 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF), Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Prospektif olarak dizayn edilen bu çalışmaya Nöroloji polikliniğinden ya da bir başka hekim tarafından değerlendirilmek üzere bölümümüze yönlendirilen IHS tanı kriterlerine uygun olarak migren tanısı almış ve kronik hastalık öyküsü olmayan olgular dâhil edilmiştir.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı ve çalışma öncesi tüm hastalardan yazılı onam alındı. Toplam 78 hasta, auralı migren grubu, aurasız migren grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastalardan tümünden TGF 1 β , CRP, hemogram ,beyaz küre, platelet, Glukoz düzeyleri, alanin amino transferaz ve aspartat amino transferaz düzeyleri ve kan lipid düzeyleri (kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein) yapılmak üzere antekubital veninden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri hastaların 12 saat kati açlığı sonrasında ve hasta grubunda ataklarının birinci gününde alındı. Kan örneklerinin plazma eldesi amacıyla santrifüjü 3000 rpm 5 dakika döndürülerek elde edildi ve – 80 °C de saklandı. Tetkiklerin tümü Dicle Üniversitesi Merkez laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. IHS (2004) tanı kriterlerince nörolog doktor tarafından migren tanısı almış olan
2. Herhangi bir kronik hastalık anamnezine sahip olmayan veya yapılan rutin testlerinde, nörolojik ve dahili genel muayenesinde kronik hastalık bulgularına sahip olan
3. Atığın birinci gününde olan ve atak için basit antiinflamatuvar ilaçlar dışında ilaç almayan
4. Migren profilaksisi için herhangi bir ilacı hiç kullanmamış olan veya en az üç ay önce bırakmış olan
5. Aşırı ilaç kullanımı olmayan (ayda 15 den fazla)

6. Aktif enfeksiyon bulguları olmayan (ateş ,miyalji,yorgunluk,öksürük, burun akıntısı) ve boğaz bakısında hiperemisi olmayan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Herhangi bir hekim tarafından kronik hastalık tanısı konmuş olan (Kardiyovasküler hastalık, astım,serebrovasküler tromboemboli, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolestrolemi öyküsü olan hastalar) veya kronik hastalık öyküsü olmayıp da rutin hemogram (12.2-18.1g/dL) , beyaz küre (2.00-14.00 K/uL), platelet (142-424 K/uL),, Glukoz düzeyleri (70-140 mg/dL), alanin amino transferaz (10-35 u/L) ve aspartat amino transferaz (10-40 u/L) düzeyleri ve kan lipid düzeyleri; kolesterol (112-200 mg/dL) , trigliserit (50-240 mg/dL), yüksek dansiteli lipoprotein (37-90 mg/dL) ve düşük dansiteli lipoprotein (60-160 mg/dL) seviyelerinde bozukluk saptanan
2. Kronik ilaç kullanımı olan (oral kontraseptif ,antiaggregan ve akut non-spesifik veya spesifik antimigren ilaçlar gibi)
3. Gebelik veya emzirme dönemindeki kadın hastalar
4. Aktif enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışmaya kabul edilmemiştir.

Aura semptomlarının kabul edilme kriterleri;

1. Yanıp sönen ışıklar, noktalar, çizgiler gibi görmeyle ilişkili şikayetler
2. Görüş alanında görmenin azaldığı ya da tamamen yok olduğu bölgeler gibi görmeyle ilişkili şikayetler
3. Görüş alanının sağ yada sol yarısında görülmeyen alanın bulunması
4. İğnelenme, karıncalanma, uyuşma gibi duyuşal şikayetler
5. Konuşmayı başlatma , kelimelerin,hecelerin kolayca ve normal hızda artarda eklenmesinde zorluk görülen akıcı olmayan konuşmanın olması

6. Baş dönmesi, yutma güçlüğü, çift görme ve benzeri şıkayetleri olan ve bu şıkayetlerinin bitiminden altmış dakika içinde veya sonunda baş ağrısı başlayan hastalar auralı migren olarak kabul edilmiştir.

Hastaların sosyoekonomik durumu gelir durumlarına göre (aylık gelir <500 TL, 500-1000 TL, >1000 TL) olarak belirlendi.

Periferik kan sayımı venöz kan örneğinde, pıhtılaşmayı engellemek amacı ile EDTA lı tüpte Cell-Dyne Analyzer 3700 cihazı ile otomatik olarak yapılmıştır. CRP değerleri immunonefelometre (Beckman coulter, image S/N 2528) metodu ile ölçüldü. CRP için <0,5 mg/dl değeri normal olarak belirlendi. TGF 1 β (Invitrogen Corporation 542 Flynn Rd, Camarillo, CA 93012) düzeyleri ELISA yöntemiyle kit içeriklerine uygun olarak çalışıldı.

Elde edilen veriler SPSS 15.0 For Windows istatistik paket programı ile değerlendirilerek verilerin homojen olduğu tespit edildi. Sürekli değişkenler için Ortalama ve Standart sapma hesaplandı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel test olarak, ölçümü yapılan veriler için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, niteliksel veriler için χ^2 testi kullanıldı, $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Üç grubun ortalama değerleri ANOVA testi ile hesaplandı ve takibinde, grupların çoklu karşılaştırılmasında Post Hoc Bonferroni testi uygulandı.

4.BULGULAR

Dicle Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalında migren tanısı almış 51 hasta auralı ve aurasız olmak üzere iki gruba ayrılmış ve 27 adet migren hastalığı olmayan hastada kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 17 ile 79 yaş aralığında olup ortalama yaşları 35.91 ± 1.50 idi. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 21-30 yaş arası grup 28 hasta ile (%) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: Yaşlarına göre hastaların dağılımı.

Yaş	Hasta Sayısı (n)	%
≤ 20	7	8.97
21-30	28	35.89
31-40	14	17.94
41-50	21	26.92
>50	8	10.25
Toplam	78	100

Auralı ve aurasız migren grubundaki hastaların ortalama yaş değerleri incelendiğinde; auralı migren grubu hastaların ortalama yaşları 36.62 ± 2.65 yaş olduğu ve aurasız migren grubundaki hastaların yaş ortalamasının ise 35.16 ± 2.53 olduğu saptanmıştır. Bu değerlerin istatistiksel analizi yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=.694$) (Tablo 6).

Hastaların cinsiyet ve meslekleri incelendiğinde 36 hastanın kadın ve 15 hastanın erkek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 30'unun ev hanımı olduğu, 36'sının evli, 15'inin de bekâr olduğu belirlenmiştir. Hastaların auralı migren grubunda 17'sinin, aurasız migren grubunda 16 'sının sosyoekonomik durumunun düşük olduğu belirlenmiştir. Hastaların cinsiyet, meslek, medeni durumları ve sosyoekonomik durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo 6)

Tablo 6: Hastaların yaş, cinsiyet, meslek grupları ve medeni durumlarına göre dağılımı*

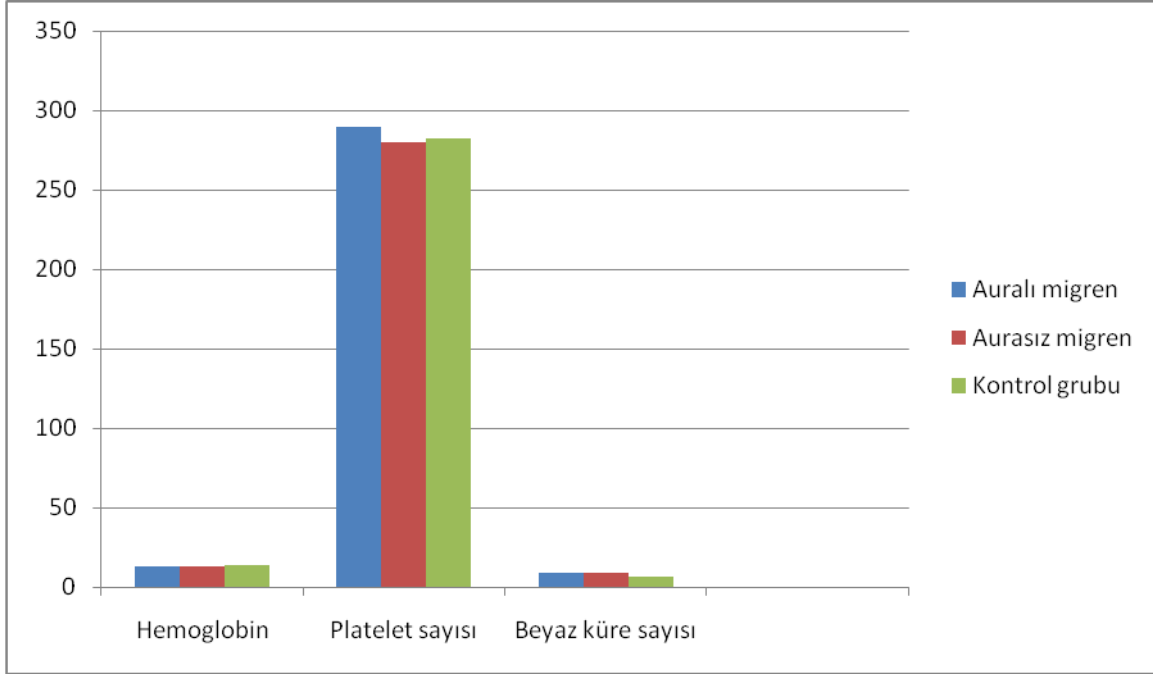
	Auralı migren grubu (n=27)	Aurasız migren grubu (n=24)	Test Değerleri
Yaş ($\bar{x} \pm SD$)	36.62 $\pm$ 2.65	35.16 $\pm$ 2.53	t=.396;p=.694
Cinsiyet			χ^2 =.074;p=.786
Erkek	7(25.9)	8(33.4)	
Kadın	20(74.1)	16(66.6)	
Meslek			χ^2 =2.107;p=.716
Ev hanımı	16(59.3)	14(58.3)	
Diğerleri^a	11(40.7)	10(41.7)	
Medeni Durum			χ^2 =.336;p=.786
Evli	20(74.1)	16(66.6)	
Bekar	7(25.9)	8(33.4)	
Sosyoekonomik Durum			t=2.346;p=.546
<500 TL	17 (62.9)	16 (66.6)	
500-1000 TL	6 (22.2)	5 (20.8)	
>1000 TL	4 (14.9)	3 12.6)	

*Veriler n(%) olacak şekilde düzenlenmiştir, ^a:öğretmen, memur, öğrenci, serbest meslek

Hastaların baş ağrısı özellikleri incelendiğinde; auralı ve aurasız migren grubu hastaların tümünde ağrının tek taraflı ve zonklayıcı özellikte olduğu, orta ya da ağır şiddette olup günlük ve bedensel hareketlerle arttığı tespit edildi. Auralı migren grubu hastalarının 25'inde ve aurasız migren grubu hastalarının 21'inde ağrıya bulantı ve/veya kusma, fotofobi, ve fonofobinin eşlik ettiği tespit edildi. Auralı migren grubunda hastalarda en sık belirtinin yanıp sönen ışıklar, noktalar ve çizgiler gibi görmeyle ilgili şikâyetler olduğu tespit edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin ortalama düzeyleri tablo 7'de gösterilmiştir. Hastaların ve kontrol grubunun anamnezde kronik hastalığı olup olmadığı sorulmuş olup ,kronik hastalık öyküsü vermeyen hastaların daha önce bilinmeyen herhangi bir

hastalığa sahip olup olmadıklarının tayini için hasta ve kontrol grubundan; ortalama hemoglobin düzeyleri, platelet sayıları ve beyaz küre ölçümleri yapılmış olup, sayıları karşılaştırıldığında, gruplar arasında hemoglobin düzeyleri, platelet sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 5). Beyaz küre sayıları değerlendirildiğinde ise hem auralı hem de aurasız migren hastaları grubunda beyaz küre sayısının kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.03$)



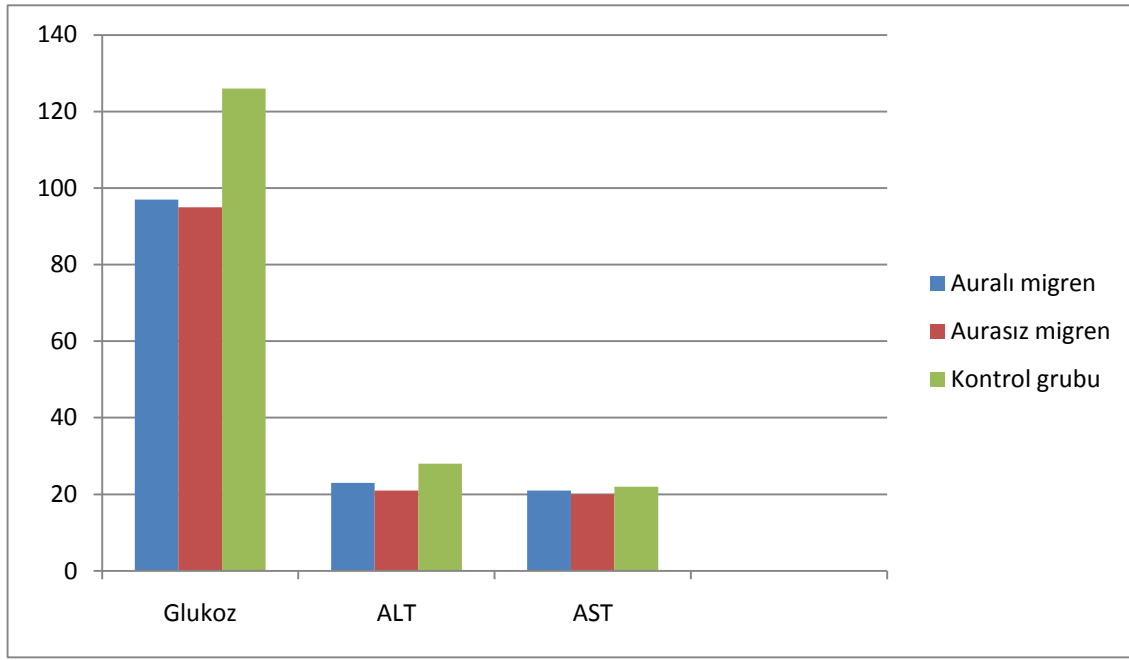
Şekil 5: Gruplar arası hemogram değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplar arası hemogram değerlerinin ANOVA testini takiben Bonferroni metodu ile karşılaştırılması

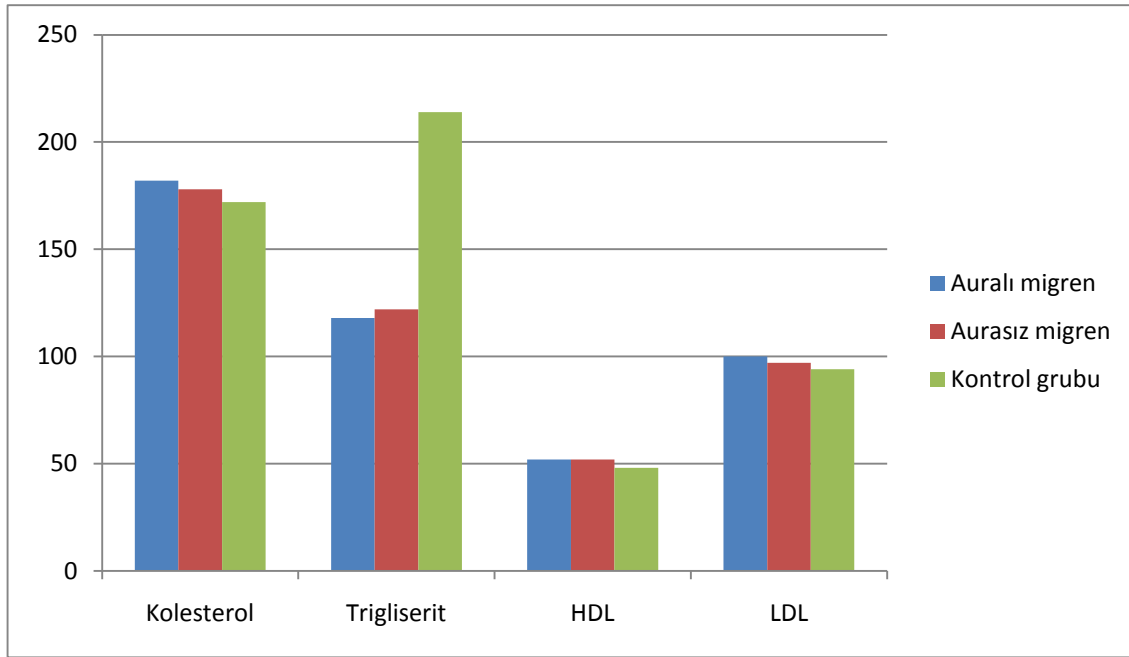
Değişkenler	Auralı migren grubu (n=27) $\bar{x} \pm SD$	Aurasız migren grubu (n=24) $\bar{x} \pm SD$	Kontrol grubu (n=27) $\bar{x} \pm SD$	F	P	Bonferroni Test (p)
Hemoglobin(g/dl)	13.03±1.74	13.87±4.83	14.44±1.86	1.436	.244	a-b p>.05 ^g a-c p>.05 b-c p.>.05
Platelet(K/uL)	290.74±49.08	280.95±53.30	282.40±74.5	0.203	.817	a-b p>.05 ^g a-c p>.05 b-c p.>.05
Beyaz küre sayısı (K/uL)	9.21±0.75	9.30±0.67	7.13±0.31	4.620	.033	a-b p<.05^g a-c p<.05 b-c p<.05

P<.05 ise gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların ve kontrol grubunun ortalama biyokimyasal değerleri tablo 8 de özetlenmiştir. Glukoz düzeyleri, alanin amino transferaz ve aspartat amino transferaz düzeyleri (Şekil 6) ve kan lipid düzeyleri (kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein) (Şekil 7) çalışılmıştır. Bu değerlerin istatistiksel analizi yapıldığında glukoz değerleri, trigliserit düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinin ise daha düşük olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<.05)



Şekil 6: Gruplar arası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması



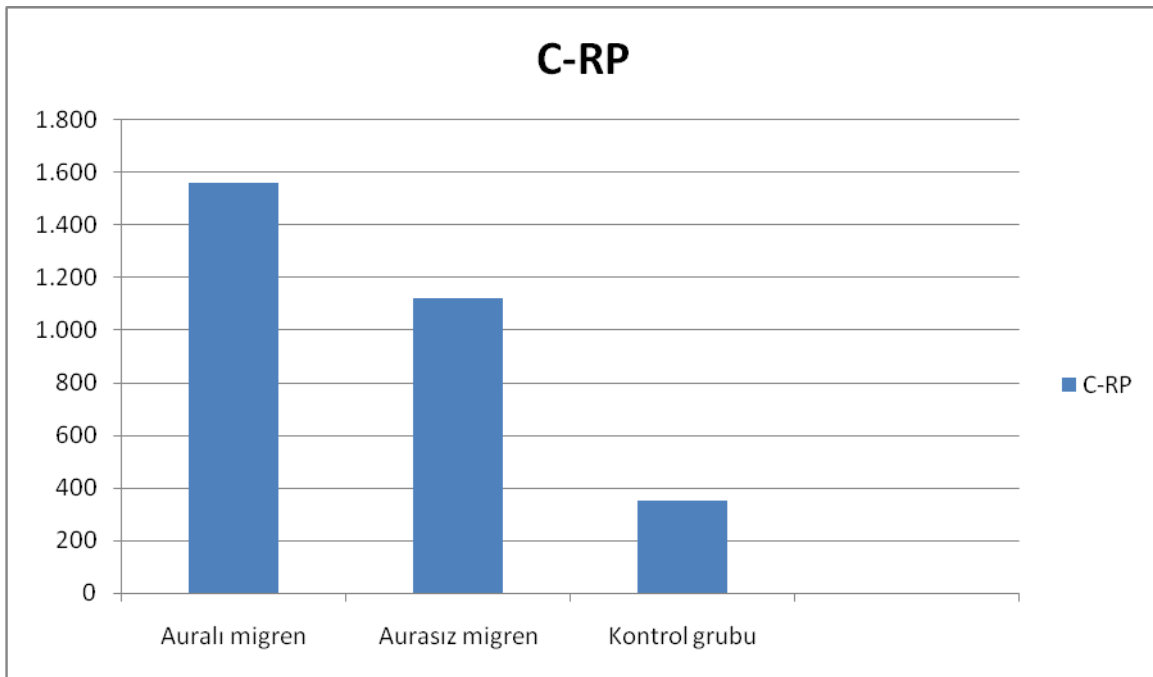
Şekil 7: Gruplar arası kan lipid değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Gruplar arası biyokimyasal değerlerin ANOVA testini takiben Bonferroni metodu ile karşılaştırılması

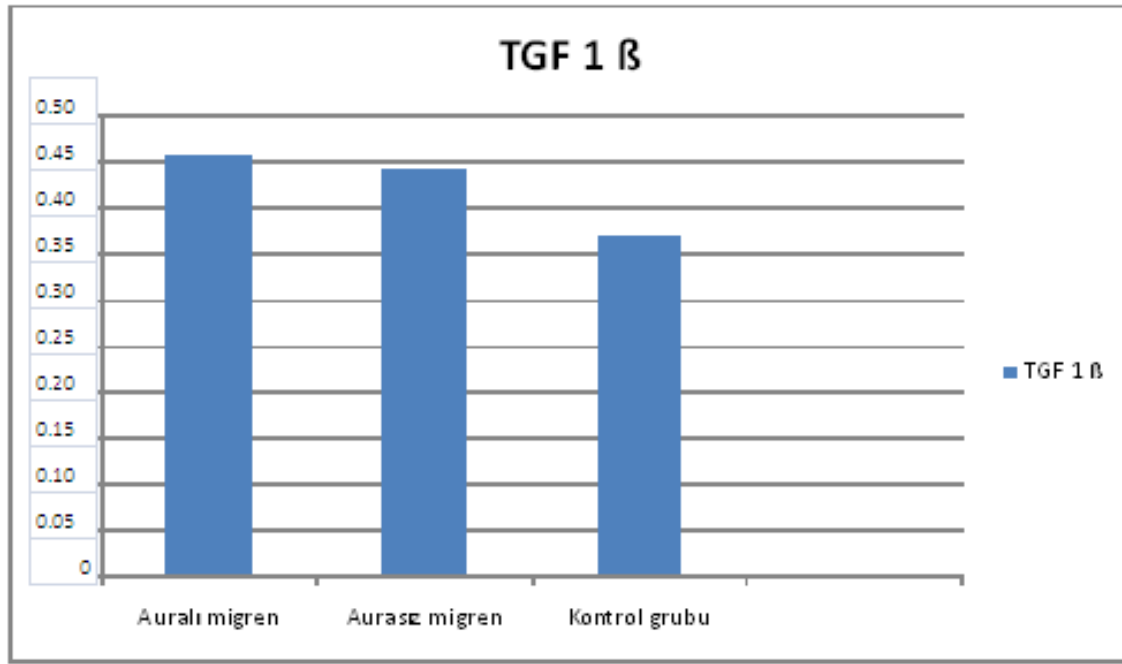
Değişkenler	Auralı migren grubu (n=27) $\bar{x} \pm SD$	Aurasız migren grubu (n=24) $\bar{x} \pm SD$	Kontrol grubu (n=27) $\bar{x} \pm SD$	F	P	Bonferroni Test (p)
Glukoz (md/dl)	97.11±14.11	95.70±9.87	126.66±61.69	5.690	.005	a-b p>.05^g a-c p<.05 b-c p<.05
ALT (U/L)	23.70±23.30	21.41±11.47	28.92±16.50	1.187	.311	a-b p>.05 ^g a-c p>.05 b-c p>.05
AST (U/L)	21.96±8.41	20.12±6.68	22.96±6.03	1.204	.364	a-b p>.05 ^g a-c p>.05 b-c p>.05
Kolesterol (md/dl)	182.18±35.69	178.87±27.17	172.44±47.70	0.453	.637	a-b p>.05 ^g a-c p>.05 b-c p>.05
Trigliserit (md/dl)	118.00±54.05	122.91±96.62	214.00±137.48	7.443	.001	a-b p>.05^g a-c p<.05 b-c p<.05
HDL (md/dl)	52.62±10.97	52.45±16.88	48.16±13.68	9.162	<.001	a-b p>.05^g a-c p<.05 b-c p<.05
LDL (md/dl)	100.00±28.86	97.37±24.23	94.92±36.19	0.188	.829	a-b p>.05 ^g a-c p>.05 b-c p>.05

P<.05 ise gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein

İnflamatuvar belirteçlerden olan C-RP ve TGF 1 β düzeyleri şekil 8 ve 9 da gösterilmiştir. C-RP düzeyleri auralı migren grubunda 1.562 ± 0.72 mg/dl, aurasız migren grubunda 1.120 ± 0.28 mg/dl ve kontrol grubunda ise 0.350 ± 0.16 mg/dl bulunmuştur (Şekil 8). Bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üç grup kendi arasında karşılaştırıldığında auralı ve aurasız migren grubu arasında fark olmadığı ancak her iki grubun değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. TGF 1 β düzeyleri auralı migren grubu, aurasız migren grubu ve kontrol grubunda sırası ile 0.457 ± 0.11 ng/ml, 0.441 ± 0.09 ng/ml, ve 0.370 ± 0.10 ng/ml olarak bulunmuştur (Şekil 9). Bu değerlerin istatistiksel analizi yapıldığında bu değerlerinde hasta gruplarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 9).



Şekil 8: Gruplar arası CRP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Gruplar arası TGF 1 β düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Gruplar arası C-RP ve TGF 1 β düzeylerinin ANOVA testini takiben Bonferroni metodu ile karşılaştırılması

Değişkenler	Auralı migren grubu (n=27) $\bar{x} \pm SD$	Aurasız migren grubu (n=24) $\bar{x} \pm SD$	Kontrol grubu (n=27) $\bar{x} \pm SD$	F	P	Bonferroni Test (p)
C-RP (mg/dl)	1.562±0.72	1.120±0.28	0.350±0.16	4.010	0.015	a-b p>.05 [§] a-c p<.05 b-c p<.05
TGF1β (ng/ml)	0.457±0.11	0.441±0.09	0.370±0.10	3.936	0.026	a-b p>.05 [§] a-c p<.05 b-c p<.05

C-RP: C reactive protein; TGF 1 β: Transforming growth factör 1 beta

5. TARTIŞMA

1910 yılında Bruce deneysel hayvan modellerinde hardal yağının sinir bileşim noktalarında yarattığı inflamasyonun duyuşal sinir ablasyonu ile önlenebileceğini gösterdikten sonra nöronal inflamasyon ve bunun hastalıklarla olan ilişkisi daha çok tartışılmaya başlanmıştır (26, 27). Jancsó ve arkadaşlarının 1967 yılında capsaisin duyarlı periferel duyuşal sinirlerde nöropeptitlerin retrograd salınımı sonrasında oluşan vasodilatasyon ve vasküler permeabilityyi göstermesi sonrasında nöronal inflamasyon daha çok tartışılmaya başlanmıştır (28). Bugün sinir sisteminde lokal kan akımları ve vasküler permeabilitenin küçük lifli duyuşal nöronlar (C fibers ve bazı A δ fibers) tarafından modülasyonu daha iyi bilinmektedir. Moleküler düzeyde ise bu modülasyon substance P (SP), neurokinin A (NKA), endothelin-3 (ET-3), ve calcitonin gene ilişkili peptide (CGRP) gibi inflamatuvar nöropeptitlerin periferel salınımı ile düzenlenmektedir (29). Migren ile nöronal inflamasyon arasındaki ilişki ilk kez Dalessio (30, 31) tarafından tanımlanmıştır. Dalessio migrenin lokal steril bir inflamasyon sonucu meydana gelen vazodilatasyon ile oluştuğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışmada migrenli hastalar esas olarak anamnez ve başağrıları IHS kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bütün hastalarımıza ayrıntılı anamnez sonrasında fizik muayene, nörolojik muayene, boğaz bakısı yapılmış ve hemogram, biyokimyasal tetkikler, serum C-RP ve TGF 1 β düzeyleri çalışılmıştır. Hastalar auralı ve aurasız migren grubu olmak üzere iki gruba ayrılmış ve kontrol grubu da baş ağrısı olmayan hastalardan seçilmiştir. Çalışmamızda; migrenin patogenezinde diğer tüm faktörler gibi henüz açıklığa kavuşturulamamış olan NI ile migrenin ilişkisini belirlemek açısından, hastaların serum C-RP ve TGF 1 β düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Migrenli hastaların yaş dağılımları ve cinsiyet özellikleri incelendiğinde, migrenin kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha sık olduğu ve 2. ve 4. dekat arasında en sık görülürken 40'lı yaşlarda giderek azaldığı bildirilmektedir (45, 46). Bizim hastalarımız da

literatüre uygun olarak; hastalarımızın %70. 58'i bayandı ve en sık yaş aralığı 20–40 yaş arası idi.

Migren de sosyoekonomik ve kültürel faktörler incelendiğinde literatürde değişik veriler bulunmaktadır. Bank ve ark. çalışmalarında migrenin sosyoekonomik ve kültürel düzeyi yüksek olan hastalarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir (47). Ancak diğer çalışmalar da ise, bu çalışmaya ters olacak şekilde migrenin sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük olan insanlarda daha sık olduğu ortaya konulmuştur (48-50). Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğu sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük olan insanlardan oluşmaktadır.

Migrende semptomatik hastalar genellikle auralı migrenli hastalardır. Bu hastalar yaklaşık olarak migrenli hastaların % 10' unu oluşturur. Semptomlar genellikle baş ağrısı öncesinde oksipital lob nöronlarında önce aktivasyon ve daha sonra depresyon olmasından kaynaklanan görsel belirtilerdir. Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben en çok 1 saat içinde ağrı başlar (44, 51-53). Hastaların yaklaşık % 10'unda yüksek karakteristik sendrom oluşur. Genellikle küçük bir santral skotom halinde başlar ve yavaşça genişleyerek C şeklini alır. Genişleyen dış kenarda parlak açılar oluşur titreşen skotom genişledikçe renkli hale gelir ve görme alanının tutulan yarısının periferine doğru hareket eder. Sonunda periferik görme alanından kaybolur; sürecin tamamı 20-25 dakika sürer, bu fenomen nadiren oluşur ve migren için patognomoniktir. Migren auraları kortikal nöronların uyarılması sonucu oluşup bunun ardından bu hücrelerde görece bir refrakter dönem olduğundan pozitif bir fenomeni (yanıp sönen ışıklar, kaslarda sızlama) , negatif bir fenomen (uyuşma, skotom, güçsüzlük) takip eder (44). Bizim çalışmamızda auralı migren hastalarımızın semptomları incelendiğinde en sık belirtinin yanıp sönen ışıklar, noktalar ve çizgiler gibi görmeyle ilgili şikâyetler olduğu tespit edilmiştir.

Migrenin patogenezi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde genetik faktörler, kişilik özellikleri, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, immunolojik faktörler, serebral ve ekstraserebral kan akımı, trombositlerden salınan faktörler, hormonal durum ve psikolojik etkenler olarak özetlenebilir (54-57).

Migrenin patogeneziini açıklamaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Silva ve ark. alışmalarında migrenli hastalarda interiktal dönemde endotelial fonksiyonları araştırmışlar (58) ve migrenli hastalarla kontrol grubu arasında; ön kol akım aracılı vazodilatasyon, açlık nitrat ve nitritler ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$), glukoz, lipid profilleri, kreatinin, CRP ve kan sayımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim alışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hem auralı ve hem de aurasız migren grubunda; CRP (auralı migren grubu için 5 kat yüksek, aurasız migren için 3,5 kat yüksek) , glukoz düzeyi, beyaz küre sayımı, trigliserit ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Migren atağı sırasındaki nörojenik inflamasyon nöronal aktivasyona bu da perivaskuler sinir sonlanmalarında proinflamatuvar nöropeptidlerin salınmasına neden olmaktadır (59). Vasküler yapıdaki inflamatuvar süreçlerin iskemik serebrovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (60). Bu nedenle migren atakları sırasında tekrarlayan perivasküler inflamasyon iskemik serebrovasküler hastalık riskinde artışı olası kılmaktadır (61). C reaktif protein sistemik inflamatuvar yanıtın duyarlı bir belirteci ve iskemik serebrovasküler hastalıkları da içeren kardiyo vasküler morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür (62).

Vanmolkot ve ark (63) 50 genç migren hastasında serum CRP düzeylerini inceledikleri prospektif çalışmalarında, migrenli hastalarla kontrol grubu arasında CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulguya dayanarak nörojenik inflamasyonun migrende rolü olduğu sonucuna varmışlardır.

Welch ve ark (64) retrospektif olarak dizayn ettikleri çalışmalarında kompleks klinik bulguları olan migrenli hastalarda CRP düzeylerini değerlendirmişler ve hipertansiyon, glukoz intoleransı, hiper veya hipotiroidizm ve otoimmün poliglandüler bozukluğu olan hastalarda, diğer hastalara göre CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulmuşlardır.

. Munno ve ark. (70) yüksek kemokin düzeylerinin trigeminal siniri aktive ettiklerine ve böylece trigeminal sinirden vazoaktif peptitlerin salınarak inflamasyonu başlatabileceğini IL4 ve IL5 in migren hastalarında yüksek bulunduğunu çalışmalarıyla kanıtlamış ,bunu TH2 tip sitokin imbalansının ve NO yüksekliğinin migren patofizyolojisinde rol alabileceğini savunmuştur.

Bir diğer proinflammatuvar sitokin olan TGF 1 β düzeyi ile migren arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma Ishizaki ve ark (64) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada TGF 1 β 'nın nörojenik inflamasyonda ve ilişkili olarak migrende, patogeneizde rol oynayabileceği düşüncesi ile, 68 migrenli hasta ve 58 sağlıklı hastanın serum TGF 1 β düzeyleri karşılaştırılmış ve hem baş ağrısı esnasında hem de hastalıksız evrede TGF 1 β düzeylerinin kontrol grubuna oranla, migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Yazarlar bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak TGF 1 β 'nın migren baş ağrısının gelişiminde rol oynayabileceği kanısına varmışlardır.

Bizde çalışmamızda, serum CRP ve TGF 1 β düzeylerinin migren hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu saptadık. Güçlü bir antiinflamatuvar olan TGF 1 β nın, nedeni tam olarak bulunamamış olan nöronal inflamasyonda görev alması nedeniyle, yüksek olması bize migrenin patofizyolojisi hakkında nöronal inflamasyonun diğer teorilerden daha güçlü bir sebep olduğunu destekleyebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Kaube H, Keay KA, Hoskin KL Expression of c-fos like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res* 1993; 629:95–102
2. Goadsby PJ, Hoskin KL, Knight YE Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain* 1997; 73:23–28
3. Dalessio, D.J. Vascular permeability and vasoactive substances: Their relationship to migraine. *Adv. Neurol.* 1974; 4: 395–401
4. Dalessio, D.J. A classification of headache. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1970;10: 647–665
5. Empl M, Sostak P, Riedel M, Schwarz M, Müller N, Förderreuther S, et al. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23:55–58
6. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM Di Venere A, Jirillo E, Buscaino GA Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor- α -cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurology* 1990; 45:257–263
7. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36:1316–29
8. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache.* 2006; 46:197–9
9. ClarkDA, Coker R. Transforming growth factor- β (TGF- β). *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(3):293–298.
10. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. IsisMedical Media, 1998; 1–7.

11. Rowland LP: Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins. 1995; 839
12. Adams RD, Victor M : Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10.
13. Şahin G (çeviri). Baş ağrısı ve diğer kraniofasiyal ağrılar. In Ropper AH, Brown RH eds. Principles of Neurology, 8. Baskı. Güneş Kitapevi, 2006, Ankara.
14. 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. 2001;41(7):646-57.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Cephalalgia 1988; 8(suppl7): 1-96
16. Börü UT, Koçer A, Lülecı A, Sur H, Tutkan H, Atlı H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey. Tohoku J Exp Med. 2005 May;206(1):51-9
17. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. JAMA 1992; 267: 64-9.
18. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji ders kitabı, 3. baskı. Ankara: Palme yayıncılık, 1998; 263-82.
19. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. Med Clin North Am 1991; 75 (3): 763-89.
20. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in adult migraine: a survey of 188 patients. Headache 1988; 28: 465-470.
21. Sacks O. In migraine: Evolution of a common disorder. London: Faber&Faber 1970: 26.
22. Cutter FM, Sorenson AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migraine aura. Ann Neurol 1998;43:25-31.

23. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992; 42 (suppl 2): 6-10.
24. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993 Jun;43(6 Suppl 3):S16-20.
25. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43 (suppl 3): 11-15.
26. Bruce, A.N. Über die Beziehung der Sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1910;**63**: 424.
27. Bruce, A.N. Vasodilatory axon reflexes. *Q. J. Exp. Physiol.* 1913;**6**: 339–354.
28. Jancsó N, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol Chemother.* 1967;31(1):138-51.
29. Holzer, P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen. Pharmacol.* 1998;1:5–11.
30. Dalessio, D.J. Vascular permeability and vasoactive substances: Their relationship to migraine. *Adv. Neurol.* 1974;4:395–401.
31. Dalessio, D.J. A classification of headache. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1970;10:647–665.
32. Colson NJ, Fernandez F, Lea RA, Griffiths LR. The search for migraine genes: an overview of current knowledge. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64:331–344.
33. Van de Ven RC, Kaja S, Plomp JJ, et al. Genetic models of migraine. *Arch Neurol* 2007; 64:643–646.
34. Van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:299–305.
35. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto, et al. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 2007; 6:521–532.
36. Russell MB. Genetics in primary headaches. *J Headache Pain* 2007; 8:190–195.

37. VVaters WE. Migraine: Intelligence, social class, and familial prevalence. *BMJ*. 1971;2:77-81.
38. Couch JR, Bears C, Verhulst S. Importance of maternal heredity in the etiology of migraine. *Neurology*; 1986; (Supply 1) 36:99-100.
39. Stewart WF, Staffa J), Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine : a population-based study. *Ann Neurol*. 1997;41:166-72.
40. Bamer A, Uduman SA, Qassimi EM, Khalaity G, Sztriha L, Kilpelainen H et al. Genetic and enviromental factors associated vvith migraine schoolchildren. *Headache*. 2000;40(2):152-57.
41. Baier WK. Genetics of migraine and migraine accompagnee: a study of eighty-one children and their families. *Neuropediatrics*. 1995;16:84-91.
42. Özoran Y, Çobanoğlu Ü. Akut ve kronik inflamasyon. Kuzey Gm, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S eds. *Temel Patoloji*, 2007, Güneş Kitapevi, Ankara.
43. Glycoproteomic analysis of two mouse mammary cell lines during transforming growth factor (TGF)-beta induced epithelial to mesenchymal transition. *7thspace.com*. 2009;01-08. Retrieved 2009;01-21.
44. Raskin NH, Green MW. Migren ve diğer baş ağrıları. In Rowland LP eds. *Merritt's Neurology*, Çeviri editörleri: Baslo B, Gürses C. 11. Baskı, 2008, Güneş Kitapevi, Ankara.
45. Bille B. Migraine in school children. *Acta Paed. Scand*. 1962;51 (suppl 136):3151.
46. Bille B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30 year folow-up.In: Ferrari MD, Lataste X es. *Migraine and other headaches*. New Jersey:Parthenon, 1989.
47. Bank J, Marton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache* 2000; 40: 164—9.
48. Molgaard CA, Rothrock J, Stang PE, Golbeck AL. Prevalence of migraine amongmexican americans in San Diego, California: Survey 1. *Headache*. 2002 ; 42: 878-882.

49. Scher AI, Stewart WE, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 2009;38: 497—506.
50. Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. *Neurol Clin.* 1996; 14: 421—34.
51. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia.* 1988;8:1-96.
52. Winner P. Martinez W. Mante L. Bello L. Classification of pediatric migraine:proposed revisions to the IHS criteria. *Headache.* 1995;35:407-410.
53. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;2 : 16-151.
54. Fanciullacci M. Iris adrenergic impairment in idiopathic headache. *Headache.* 1979;19(1):8-13.
55. Anthony M. Biochemical indices of sympathetic activity in migraine. *Cephalalgia.* 1981;1(2):83-9.
56. Somerville BW. A study of migraine in pregnancy. *Neurology.* 1972;22(8):824-8.
57. Couch JR, Hassanein RS. Platelet aggregability in migraine. *Neurology.* 1977;27(9):843-8.
58. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, Zarruk JG, Guzmán JC, Morillo CA et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache.* 2007;47(1):45-51.
59. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005; 64:S9—15.
60. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2518—32.

61. Welch KMA. Stroke and migraine the spectrum of cause and effect. *Funct Neurol.* 2003;18:121-126.
62. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36:1316–29.
63. Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia.* 2007;27(7):843-6.
64. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, Araki H, Nakaso K, Kusumi M, et al. Increased plasma transforming growth factor-beta1 in migraine. *Headache.* 2005;45(9):1224-8.
65. Nelson JA, Wolf MD, Yuh WT, Peeples ME. Cranial nerve involvement with Lyme borreliosis demonstrated by magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):671-3.
66. Pachner AR, Duray P, Steere AC. Central nervous system manifestations of Lyme disease. *Arch Neurol.* 1989;46(7):790-5.
67. Blake PY, Mark AS, Kattah J, Kolsky M. MR of oculomotor nerve palsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(8):1665-72
68. Schmitt T, Erbguth F, Taghavy A. Oculomotor paralysis as the leading symptom of meningovascular syphilis. Report of two patients and review of the literature]. *Nervenarzt.* 1993;64(10):668-72.
- 69 .Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci* 2003; 116:217-24.
70. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Headache. 2001 Sep;41(8):764-7