



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

**EPİZODİK VE KRONİK MİGREN HASTALARINDA SERUM ADMA DÜZEYİ
ANALİZİ, SERUM ADMA DÜZEYİNİN MİGRENDE KRONİKLEŞME VE
KLİNİĞE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Feride SERT ÖKSÜZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H. Necdet KARLI

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

Özet	iii
İngilizce Özet	v
Giriş ve Amaç	1
1. Migren	2
1.1. Tarihçe	2
1.2. Migren genetiği	5
1.3. Migren epidemiyolojisi	6
1.4. Migren başağrısının fizyopatolojisi	8
1.4.1. Migren aurası.....	9
1.4.2. Kortikal yayılan depresyon.....	10
1.4.3. Migren ve kortikal eksitabilite	11
1.4.4. Migren ve beyin sapı	13
1.4.5. Trigeminovasküler sistem	14
1.5. Birincil başağrıların sınıflandırılması	19
1.5.1. Migren başağrıların sınıflandırılması ve tanı ölçütleri	20
1.6. Migren başağrısının kliniği	25
1.7. Migren komplikasyonları	28
1.8. Olası migren ve migrenle ilişkili epizodik sendromlar	28
1.9. Kronik migren	29
2. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA)	31
3. Migrende NO ve ADMA'nın rolü	34
Gereç-Yöntem	37
Bulgular.....	39
Tartışma ve Sonuç.....	48
Kaynaklar.....	54
Ekler.....	68
EK-1: Baş ağrısı klinik özellikleri sorgulama formu	68
EK-2: Baş ağrısı günlüğü.....	70
Teşekkür	72
Özgeçmiş.....	73

SİMGE VE KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin geniyle ilişkili peptid
CSD	: Kortikal yayılan depresyon
DDAH	: Dimetilarjin dimetilamino hidrolaz
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: Endotleyal nitrik oksid sentaz
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
ICD	: International classification of diseases
IHS	: Uluslararası baş ağrısı topluluğu
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksid sentaz
L-NAME	: N ω -nitro-L-arjinin metil ester
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
nNOS	: Neuronal nitrik oksid sentaz
NTG	: Nitrogliserin
PAG	: Periaquaduktal gri madde
PAMT	: Protein arjinin metil transferaz
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PRMAT-1	: Protein arjinin metil transferaz tip 1
SDMA	: Simetrik dimetilarjinin
TMS	: Transkranyal manyetik stimülasyon
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WML	: Beyaz cevher lezyonları

ÖZET

Migren, disabilite oluşturan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve otonom sinir sistemi bozukluğu ile karakterize yaygın, multifaktöryel nörovasküler bir sendromdur. Son yıllarda migrenle ilgili çalışmalarda altta yatan en muhtemel sebebin kortikal yayılan depresyon (CSD) olduğu ve CSD sırasında Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla nitrik oksit (NO) salındığı gösterilmiştir; ADMA (Asimetrik dimetilarjinin) ise, NOS'un endojen inhibitörüdür. Bu çalışmada, serum ADMA düzeylerinin migren patofizyolojisindeki rolünü, migren tanısında ve migrenin kronikleşmesinde belirleyici bir gösterge olup olmayacağını araştırmayı planladık.

Prospektif olarak planladığımız bu çalışmamızda IHS (Uluslararası baş ağrısı topluluğu) 2013 beta migren tanı kriterlerine göre 30'u sık epizodik migren (EM), 20'si kronik migren (KM) olmak üzere 50 migren hastası ile yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından benzer 30 sağlıklı gönüllünün serum ADMA değerleri; migren hastaları ile kontrol grubu arasında ve migren altgrupları arasında karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 50 migren hastamızın 6 aylık takipleri sonucunda elde edilen ADMA değerleri ile 1.ay ADMA değerleri de karşılaştırıldı. Aynı zamanda ADMA değerleri ile yaş, cinsiyet, atak sıklığı, ağrı şiddeti, karakteri, lokalizasyonu ve bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi, fiziksel aktivite ile artış, aura varlığı arasındaki ilişki araştırıldı.

10'u erkek 50 migren hastasının ADMA değerleri ortalaması 969.84 ng/dl iken, 6'sı erkek 30 kontrol grubunun ADMA değerleri ortalaması 583.87 ng/dl idive iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.001$). ADMA değerleri ortalaması migren altgruplarında EM'li hastalarda 917.30 ng/dl iken, KM'li hastalarda 1048.65 ng/dl idi ($p=0.279$). Auralı ve aurasız migren grupları arasında ADMA değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Migren klinik özellikleriyle ADMA değerlerini karşılaştırdığımız çalışmamızda; ADMA değerleri ile yaş, atak sıklığı, ağrı şiddeti, karakteri, lokalizasyonu, bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi, fiziksel aktivite ile artış varlığı arasında anlamlı ilişki

saptanmadı. Migren hastalarının 1. ay ve 6. ay serum ADMA konsantrasyonlarındaki değişim ile ağrılı gün sayısındaki değişim karşılaştırıldı. Ağrılı gün sayısı artan (n=25), azalan (n=13) ve değişmeyen (n=5) her 3 grubun da 6.ay ADMA değerlerinin 1.aya göre artmış olduğu görüldü. Ancak ağrılı gün sayısında artış olan 25 hastada ADMA değerlerindeki artışın belirgin olarak daha fazla olduğu tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 6 aylık izlem sonucunda EM'den KM'ye dönen 5 hastanın 1.ay ve 6.ay ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda migrenli grupta serum ADMA değerleri ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna dayanarak serum ADMA değerinin migren tanısında destekleyici bir gösterge olabileceği düşünüldü. EM ve KM altgrupları arasında ADMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 6 aylık takip sonucu ağrılı gün sayısı artan hastaların 6.aydaki serum ADMA değerlerinde, ağrılı gün sayısı azalan ve değişmeyen hastalara göre daha belirgin bir artış saptandı. Bu verilerin ışığında; daha fazla olgu ile yapılacak çalışmalarla ADMA'nın ağrılı gün sayısındaki artış ve dolayısıyla migrende kronikleşme ile ilişkisi desteklenebilir.

Anahtar kelimeler: ADMA, epizodik migren, kronik migren, nitrik oksit.

SUMMARY

ADMA LEVELS in EPISODIC and CHRONIC MIGRAINE PATIENTS and ITS EFFECTS ON CHRONIFICATION of MIGRAINE

Migraine is a general-characterized multifactorial and neurovascular syndrome, which makes disabilities, repeater headache attacks with autonomous neural system disorder. In recent years, studies, which are carried out as to migraine shows that the underlying cause is cortical-expansive depression (CSD) and They also show that nitric oxide is emitted via nitric oxide synthase (NOS). (ADMA) asymmetric dimethylarginine is endogenous inhibitor of NOS. In this research, we planned to search that whether serum is a determinant indicator as to role of ADMA levels in migraine pathophysiology, in diagnosis of migraine and as to acute stage of migraine.

In this reseach as we planned perspectively, according to criteria (diagonsis of migraine IHS 2013) Serum ADMA levels of 50 migraine patients whose 30 percent is frequent episodic migraine (EM) whose 20 percent is cronic migraine (KM) and of 30 healthy volunteers similar to those migraine patients as to age and sex are compared between migraine patients, control group and migraine subgroups. ADMA levels of 50 migraine patients, who are examined within research acquired after six-months process are also compared with a-month ADMA levels of same patients. At the same time, the relationship between ADMA levels, age, sex, frequency of attacks, painlevel, paintype, painlocalisation, nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, rising during physical activity, existing of aura has been searched.

It is seen that, the average of ADMA levels of fifty migraine patients whose ten are men is 969.84 ng/dl while, the average of ADMA levels of thirty control group whose six are men is 583.87 ng/dl. As a result it can be said that there is a big difference between two groups ($p < 0.001$). It is seen that the average of ADMA levels in migraine subgroups in patients who have HM

917.30 ng/dl, while it is 1048.65 ng/dl in patients who have KM ($p=0.279$). It is determined that there is no big difference between average of ADMA levels of migraine groups with aura and migraine groups without having aura. The study in which we compared migraine clinical characteristics and ADMA levels, it has been seen that there is no big difference between ADMA levels, age, frequency of attacks, pain level, pain type, pain localisation, nausea-vomiting, photophobia, phonophobia, rising during physical activity, existing of aura. The change between first-month serum ADMA concentrations and sixth-month serum ADMA concentrations of migraine patients has been compared with the change of suffering days. It has been seen that six-month ADMA levels of all the three groups those whose pain is getting worse ($n=25$), those who are getting better ($n=13$) and those who remain unchanged ($n=5$) has risen compared to their first month ADMA levels. However it has also been seen that ADMA levels of those 25 patients whose pain rised, has certainly increased and it is accepted as statistically correct. After six-month observation it has been concluded that there is no significant change between first-month ADMA levels and six-month ADMA levels of those patients, who turned to KM from EM.

In conclusion, in this research, the average of serum ADMA levels in patients with migraine has seen pretty high compared to control group. On this basis, use of serum ADMA levels in diagnosis of migrane can be an effective factor. It is seen that there is no big statistical difference between EM and KM subgroups as to ADMA levels. After six-month observation, it is seen that there is an undeniable increase of six-month ADMA levels of those patients who suffer a lot compared to six-month ADMA levels of those patients who suffer less or who suffer steadily.

Key words: ADMA, episodic migraine, chronic migraine, nitric oxide.

GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroloji polikliniğine müracaateden hastaların en sık şikayetlerinden biri baş ağrısıdır. Kadınlarda baş ağrısının daha fazla olduğu ve genelde 2.-3. dekatlarda daha sık rastlandığı bilinmektedir (1, 2). Migren çok eski zamanlardan beri tanımlanmış, günümüzde çok iyi şekilde ortaya konmuş özellikleri olan bir hastalıktır. Migren; şiddetli, zonklayıcı karakterde, tek taraflı, ataklar şeklinde ortaya çıkan, genellikle fiziksel aktivite ile artış gösteren nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin eşlik ettiği primer baş ağrısıdır.

Dünya popülasyonunun %10-20' sini etkilediği bildirilen migren; şiddet, sıklık ve süre bakımından bireysel değişkenlik gösteren tekrarlayıcı baş ağrısı ataklarıyla karakterli bir hastalıktır (3,4). Klasik bir atak; Prodrom evresi, Aura evresi, Ağrı evresi, Ağrı sonrası evre olmak üzere dört evreden oluşur. Bu evrelerin hepsi her atakta olmayabilir. Ağrı çoğu zaman 4-72 saat içinde sonlanır ve ataklar arasında kişi normal hayatına devam edebilir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda migrenin patofizyolojisinde yalnızca vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür (5,6). Migren primer olarak nöronal bir süreçtir. Migrenin altında yatan aşırı uyarılabilir bir serebral kortekstir. Bu aşırı uyarılabilirlikle birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan "yayılan kortikal depresyon dalgası" (CSD) migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (7,8).

Altta yatan en muhtemel sebebin kortikal yayılan depresyon (CSD) olduğu ve CSD sırasında nitrik oksid (NO) salındığı gösterilmiştir (9). Beyin ve serebral arterlerde bulunan nitrik oksid sentaz (NOS), vazodilatasyonda önemli rolü olan NO sentezlenmesini sağlar. Asimetrik dimetilargininin (ADMA), NOS'un endojen inhibitörüdür.

Ataklar arasında dahi migrenlilerin devam eden atağa yatkınlıkları (10,11) kortikal işlevlerdeki anomalileri (12) ve yaşam kalitelerindeki

bozukluk (13), migrenin sadece epizodik bir durum olmadığını ataklarla seyreden kronik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (14). Bunun yanı sıra bazı migrenlilerin ataklarının sıklığında, süresinde artma ve günlerce devam etmesi şeklinde progresyon görülebilmektedir. Bu durum kronik migren (KM) olarak adlandırılmaktadır. Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun (International Headache Society-IHS) sınıflamalarında değişen ve gelişen tanımlamaları olmakla birlikte son sınıflamaya göre; kronik migren ayda 15 gün veya daha sık ortaya çıkan ve bunların en azından 8'inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı baş ağrısı şeklinde tanımlanmıştır.(15). İlaç aşırı kullanımının sorgulanması ve dışlanması önemlidir.

Bu çalışmada, serum ADMA düzeylerinin migren patofizyolojisindeki rolünü, tanısında, altgrup belirlenmesinde ve migrenin kronikleşmesinde yardımcı bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı amaçladık. Bu bilgilerin ışığında gelecekte migren tedavisinde ve kronikleşmenin önlenmesinde ADMA gibi NO sentaz inhibitörlerinin kullanılması düşünülebilir.

1. Migren

1.1. Tarihçe

Migren, primer baş ağrılarında ikinci sıklıkta görülen genel populasyonun yaklaşık %10'undan fazlasını etkileyen yaşam kalitesini bozan ciddi bir sağlık problemidir (16). Migren terimi Yunanca 'hemicrania'dan kaynaklanmaktadır. Bu terim Latince'de 'hemigranea' ve 'migreneia' kelimeleri ile ifade edilmiş ve son olarak Fransızca olarak 'migraine' olarak kullanılmıştır.

Baş ağrısına ilişkin kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Hatta bu tarihten çok daha önceki dönemlerde baş ağrısını tedavi etmek için kafatasının delindiği bilinmektedir (trapanasyon) (17). Migren ve baş ağrıları ile ilgili ilk bilgilere Mezopotamya'da bulunan Leyden papirüslerinde rastlanmakta olup o dönemlerde tedavi için doğaüstü güçlerden yararlanıldığı öğrenilmektedir. Yine mezopotamyada keşfedilen M.Ö. 2500

yıllarındaki eski mısır uygarlığına ait “Ebers Papirusu” migren, saplanıcı baş ağrısı ve nevralkjiyi tanımlamıştır. M.Ö. 460 yılında Hipokrat görsel aurayı ve sonrasında göz çevresinde başlayan ve başın arka tarafına doğru yayılan ve kusma ile azalan migren baş ağrısını tanımlamıştır (18).

M.S. 1. yüzyılda Celsus baş ağrısının şarap ve güneş gibi etkenlerle arttığını söylemiştir (19). M.S. 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus, çoğunlukla başın tek bir tarafında hissedilen ve bulantı ile birlikte olan ağrılı dönemlerin haricinde tamamen normal zamanların bulunduğu baş ağrısını tanımlamıştır. O zamana kadar migreni en iyi şekilde tanımlamış olması migrenin kaşifi olarak anılmasına yol açmıştır (20).

M.S 129’da doğan Galeneos hemikrania kelimesini kullanmıştır. İbni Sina ise 10.yüzyılda baş ağrılarının değişik nedenleri olabileceğini, bazı duyunun patolojik nedenler ile tıkanmadığını, tersine algıların daha fazla arttığını ve bu nedenle koku, ses ve ışığın migren oluşumuna neden olabileceğini ifade etmiş olup bir bakıma beyindeki aşırı duyarlılığı işaret etmiştir.

Avrupa’da orta çağın sonunda yapılan anatomik çalışmalarda falks serebri tarafından beynin ikiye ayrıldığı görülüp buna bağlı olarak migrenin tek taraflı olabileceği düşünülmüştür.

17.yüzyılda Thomas Willis birçok farklı baş ağrısı tanımlamış olup açlık ve poliürinin migren ataklarına sebep olduğunu bildirmiştir. Willis bayan bir hastasında fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi ağrılı dönem belirtileri, ağrının bazen sağ bazen sol taraflı olması, ağrısız dönemlerde hastanın tamamen normal olması, tetikleyen faktörler gibi migrenin neredeyse bütün semptomatolojisini tariflemiştir. Yine bu dönemde Fothergil görsel aurayı tariflemiştir (21).

18. yüzyıl sonlarında Tissot migrenin gastrik etkilenmelerini bildirmiş olup baş ağrısı için supraorbital nevralkji tanımlamasını yapmıştır. İzleyen yüzyılda migren için farklı vasküler teoriler ileri sürülmüştür. Liveing 1873’de migren hakkında “Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı.” Başlıklı yazısı ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuş olup migreni otonom sinir

sistemindeki bozukluklara bağlı gelişen bir sinir fırtınası olarak tariflemiştir (6).

20. yüzyıl başlarında “vasküler teori” sık sık tartışılmıştır. Vasküler teoriye göre aura intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterlerinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır (22). 1938 yılında John Graham ve Harold Wolff tarafından, ergotamin’in kan damarlarında daralma yaptığı gösterilmiş ve bu da vasküler teoriye kanıt olarak sunulmuştur (23,24). 1944 yılında Leao ve 1981 yılında da Lauritzen ve Olesen migrende serebral kan akımını ve KYD'yi incelemişlerdir ve nörojenik teoriyi ortaya atmışlardır (25,26). 1980li yıllardan sonra özellikle Lauritzen’in serebral hemodinami konusunda birçok çalışması mevcuttur (27-32).

Nörojenik teoriye göre; rafe nükleusunda ve lokus seruleusta başlayan deşarjlar aura döneminden sorumludur. Bu deşarjlar bölgesel bir kan akımı azalmasına neden olurlar. Bölgesel kan akımı azalması nöronal depresyona sebep olur ve bu nöronal depresyonda öne doğru yayılarak KYD oluşturur (33). Migren tedavisinde ergot kullanımı hem vasküler teoriye katkı sağlamış hemde alternatif tedavinin olmadığı o dönemlerde uzunca bir dönem kurtarıcı olmuştur. Ergot kullanımına dair tıbbi literatürdeki ilk yayınlar 1883 yılına kadar gitmektedir. 1943 yılında dihidroergotamin sentezlenmiş olup migren tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ancak asıl olarak sumatriptanın geliştirilmesiyle migren tedavisindeki modern yaklaşım başlamıştır (34). Pot Humphrey ve ark. Serotonin eksikliğinin baş ağrısına sebep olabileceği düşüncesine dayanarak serotonine benzeyen yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdular. Bu gelişme ile akut migren tedavisinin ilk adımları atılmıştır. Ayrıca triptanlar olarak bildiğimiz ilaçların etki mekanizmalarının açığa çıkmasını ve yeni çalışmalara yol göstermesini sağlamıştır.

Migren baş ağrılarında profilaktik tedavi için ilk olarak bir serotonin antagonisti olan metiserjid kullanılmış ve migrenin serotonin artışına bağlı olduğu düşünülmüştür. Migrenin önleyici tedavisinde birçok ilaç

kullanılmakta ve yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Son yıllarda migren ile ilişkili bazı genler tespit edilmiş ve ağrıdan sorumlu olabilecek anatomik yapılar belirlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ailevi hemiplejik migrenin (Familial hemiplegic migraine (FHM)) genleri (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) bulunmuş; aynı zamanda migren ve küme baş ağrısı ile bağlantılı olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir (35,36).

Tıbbın diğer dallarında olduğu gibi hastalıklara global bir bakış için sınıflandırma önemlidir. Bugün tüm dünyada Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society (IHS)' nin sınıflaması kullanılmaktadır. Bu dernek tüm dünyadan, klinisyen ve araştırmacılardan oluşan bir komite (Headache Classification Committee of the International Headache Society) oluşturarak tüm baş ağrıları ve bunların tanı kriterlerini içeren sınıflama (The International Classification of Headache Disorders (ICHD)) yayınlamaktadır. İlkini 1988'de, ikincisini 2004'te ve son olarak ICHD-3 beta versiyon adında 2013 yılında yayınlamıştır (35).

1.2. Migren Genetiği

Çok uzun zamandır migrenin genetik yönünü araştırmaya yönelik yapılan pek çok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir. Kontrollü çalışmalar migrenli bireylerin akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir.

Yakın tarihli topluma dayalı migren aile çalışmasında; Russell ve Olesen (36) ICHD (1988) kriterlerini kullanmışlar ve auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin dört kat, aurasız migreni bulunan bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren bulunma riskinin 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ailesel migren çalışmaları da migrenin ailesel kümelenmesini kuvvetle desteklemektedir. Ne yazık ki regregasyon analizi tek bir kalıtım şekli için yeterli kanıt sağlamamaktadır (38). Tutarsız sonuçlar migrenin genetik çeşitliliğini bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bazı aileler bariz otozomal dominant geçiş gösterirken, bazıları inkomplet

penetranslı otozomal resesif geçiş göstermektedir. Bunun yanında klinik temelli ikiz çalışmaları tutarlı bir biçimde monozigot ikizlerde migren birlikteliğinin dizigot ikizlere oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur; bu da genetik faktörlerin etyolojik rolünü desteklemektedir (39, 40).

Çalışmaların çoğunda migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yaklaşık yarısının genetik faktörlerin pozitif etkisine bağlanabileceği düşünölmüştür; bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarından hesaplanan rakamlarla da benzerlik göstermektedir. İkiz alışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir (41).

1.3. Migren Epidemiyolojisi

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. Migren prevalansı yaş ve cinse göre değişmektedir. Auralı migren insidansı erkeklerde 5 yaş civarında 6.6/1000 kişi-yılı ile tepeye ulaşırken, kadınlarda ise 12–13 yaşları arasında (14.1/1000 kişi-yılı) tepe yapmaktadır. Yirmili yaşlarda ilk kez ortaya çıkması nadir görölmektedir. Aurasız migren insidansı erkeklerde 10–11 yaşları arasında (10/1000 kişi-yılı), kadınlarda ise insidansı 14–17 yaşları arasında tepe yapmaktadır (18.9/1000 kişi-yılı) (42). Yapılan çalışmalarda, 13 yaşından önce migren insidansı açısından kız ve erkek çocuklar arasında fark bulunamamıştır. Puberte dönemi ve sonrasında kadınlarda insidansın arttığı bildirilmiştir. Doğurganlık ağındaki kadınlarda migren prevalansının %15'i geçtiği bulunmuştur. Gebelik sırasında kadınların %75-80'inde atakların hafiflediği diğerklerinde ise azaldığı saptanmıştır (43,44).

Yapılan çalışmalara baktığımızda migren prevalansının genel nüfusta erkeklerde %3.5, kadınlarda %7.4 olarak saptandığı görölmektedir. Stewart ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada yıllık migren prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda %15-17; yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (45). Bu çalışmayı izleyen senede Silberstein ve ark'nın yaptıkları yayınında ise yetişkin erkeklerde yıllık

migren prevalansı %2.1 –14.9 (ort. %9.2) ve kadınlarda %6.3–25.4 (ort. %16.1) olarak bulunmuştur. Türkiye’ de ülke genelinde yapılan toplum tabanlı çalışmada bir yıllık migren prevalansı %16.4 saptanmıştır (46). Baykan ve ark.’nın yaptığı 5 yıllık prospektif çalışma sonucunda Türkiye’de migren insidansının % 2.38 olduğu görülmüştür (47).

Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat büyük olasılıkla kadınlardaki hormonların farklılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir (43). 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 7 rolünün çoktan bitmiş olacağı 70’li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir. Migrenin orta ve ileri derecede işlevsellik kaybına yol açtığı vakaların oranı cinsiyet, yaş, gelir, kentsel-kırsal yerleşim veya yaşanan bölge ile ilişkili bulunmamıştır. Eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi iyi olan kişilerde yüksek oranda tespit edilmiştir (48).

Kadınlarda aurasız migrenin, auralı migrene oranı 2/1 olup, erkeklerde bu oran tersinedir. Aurasız migrende ağrının daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (49). Stewart WF ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada, migren prevalansının Amerika’da yaşayan Kafkas kökenli kadınlarda (%20.4), Afrikalı (%16.2) ya da Asyalı (%9.2) kadınlardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (50). Erkeklerde de benzer bulgular elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ırksal özelliklere dikkat çekilmiş ve genetik yatkınlık desteklenmiştir. Migren prevalansı büyük oranda yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Kadın-erkek oranı da yaşla değişir. Adet başlangıcından 42 yaşına kadar artar ve sonra azalır. 40 yaşından sonra migren prevalansı kadınlarda %12.9- 17.6, erkeklerde %3.4-6.1; cinsiyet oranı 2.5-3.8 olarak tespit edilmiştir (45,51).

1.4. Migren Başağrısının Fizyopatolojisi

Migren patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Giderek artan çalışma sonuçları migren patofizyolojisinin primer nöronal mekanizmalarla ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) gibi yeni görüntüleme yöntemlerinden önce primer başağrılarının yapısal kaynaklı olmadığını göstermek imkansızdı. Bu yöntemlerle birlikte migren ve küme baş ağrılarının nöronal yapılarla ilgili olduğunu ve damar dilatasyonu ile ilgisini gösteren artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır.

Migren ağrısının nasıl ve hangi beyin bölgesinden başladığı ve farklı migren evrelerinde hangi beyin bölgelerinin aktif olduğu aydınlatılamamış bir konudur. Migren kliniği prodrom, aura, baş ağrısı ve postrom dediğimiz 4 ayrı evreden oluşmaktadır ve son on yılda elde edilen bazı veriler interiktal dönemde de beyin aktivitesinin uyarılabilirlik yönünde arttığına işaret etmektedir. Ayrıca aura evresinin ağrıyı başlatıcı etkisi de tartışmalıdır ve ayrıntılı yapılan çalışmalar aura sırasında çoğu hastanın baş ağrısının mevcut olduğunu göstermektedir.

Prodrom döneminde, beyinsapı çekirdekleri ve limbik sistemle ilişkili semptomlar ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla görsel, duyuşsal ve motor geçici nörolojik defisitler görüldüğü aura evresinin beyin kabuğundan kaynaklandığı kabul görmektedir. Uzun yıllardır kemirgenlerde yapılan çalışmalar ise baş ağrısı evresinde trigeminal sinirin aktive olduğunu ve buna ikincil damarlarda genişleme ve nörojenik inflamasyon olduğunu göstermiştir. İnsan çalışmalarında ise bu öne sürülen hipotezler kanıtlanamamıştır.

Patofizyolojide özellikle üzerinde çalışmaların yoğun olduğu ve tartışmalı konuların sürdüğü aura, kortikal yayılan depresyon ve beyinsapı yapılarının üzerinde durulmaktadır. Klinik pratikte karşılaşılan hastaların büyük çoğunluğu aurasız migren, kronik migren hastaları olmakla beraber patofizyolojiye ait deneysel çalışmalar aura modeli olarak kullanılan kortikal yayılan depresyon üzerine odaklanarak gitmektedir.

1.4.1. Migren Aurası

Aura, migrenlerinin %20'sinde gözlenen, baş ağrısı öncesinde görülen geçici bir nörolojik defisittir. En sık görsel aura görülmekle birlikte, duyuşsal veya motor auralar da görülebilir (52). Görsel aura semptomları serebral korteks boyunca yayılır ve tipik olarak negatif semptomları (skotom) takiben pozitif fenomen ile (sintilasyonlar) ortaya çıkar. Migrende vasküler teorinin öncüsü, Harold G. Wolff, aura semptomlarının serebral vasokonstrüksiyon, baş ağrısının ise vazodilatasyonla ilgili olduğunu belirtmiştir (53). Lashley, 1941'de görsel auranın kaynağının karşı oksipital korteks olduğunu göstermiştir ve semptomların 3 ile 5 mm/dk hızla yayıldığını hesaplamıştır (54). Bu fenomen, Leao'nun serebral kortekste depresyon dalgaları ile bağlantılıdır (55, 56). Leao'nun ortaya sürdüğü yayılan kortikal depresyon fenomeni ile ilgili olduğunu savunarak migrende nöronal teoriyi ortaya çıkarmıştır.

fMRI çalışmalarında migrende görsel aura semptomlarının oksipital kortekste kan akımı değişikliği ile ilgili olduğu gösterilmiştir (57,58). fMRI tekniği ile, görsel uyarı ile oksipital korteks aktivasyonu gözlenmiştir. Cao ve ark., 1999'daki çalışmalarında, deneklerin %50'sinde migreni görsel olarak tetiklemiş ve atağın erken dönemindeki olayları ilk olarak değerlendirmişlerdir(59). 6 normal kontrolden hiçbirinde baş ağrısı gelişmemiştir ve görsel aktivasyonda normal BOLD sinyalleri elde edilmiştir. 6 auralı migren ve 2 aurasız migren hastasında görsel uyarı ile tetiklenen baş ağrısı görülmüştür ve 2'sinde görsel değişiklikler eşlik etmiştir. Baş ağrısı öncesinde, oksipital korteste 3-6 mm/dk aralığında devamlı olarak ilerleyen beyin aktivitesinde süpresyon izlenmiştir. Bu nöronal süpresyona doku hiperoksijenizasyonunu ve vazodilatasyonunu işaret eden intensite artışı eşlik etmiştir. Hadjikhani ve arkadaşlarının (58) 2001'deki çalışmasında, spontan auralı migrende de, Cao ve arkadaşlarının (59) çalışmasındaki gibi fMRI görüntülemesinde aynı değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Hadjikhani ve arkadaşlarının fMRI çalışmasında, fokal oligemiyi takiben hiperemi olduğunu ve vasküler bölgelerden bağımsız şekilde öne doğru yayıldığı gösterilmiştir. Kan akımının bozulması ve öne

doğru yayılması, aura semptomlarının ve oksipital korteksteki retinotopik organizasyonundaki periferel hareketiyle örtüşmektedir(58). Bu doku hiperoksijenizasyonunu işaret eden intensite artışı benzer olarak deneysel kortikal yayılan depresyonda da gösterilmiştir(60).Tek vaka olmasına rağmen, Woods ve arkadaşları, aurasız migren atağında da PET'te aynı yayılan olaylar olduğunu göstermiştir(61). Bu yayılan olaylar, görsel değişiklik olsun ya da olmasın görsel olarak tetiklenen baş ağrısına eşlik etmiştir.Migrendeki kortikal yayılan depresyon mekanizması bu çalışmalar ile doğrulanmıştır ve migren aurasındaki iskemiye net olarak desteklememektedir.

Başka bir perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI) çalışmasında, 19 auralı migren hastasında 28 atak görüntülenmiştir (62). Görsel defekti olan auralı migrenlilerde, kontralateral oksipital kortekste kan akımının rölatif olarak azaldığı ama oksipital korteks dışında diğer beyin bölgelerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Aurasız migrenlilerde kan akımında değişiklik izlenmemiştir.

1.4.2. Kortikal Yayılan Depresyon

Kortikal yayılan depresyon (KYD), gri maddedeki nöranal glial membranların masif deporalizasyonu ve iyon değişikliği durumundaki olağanüstü eksitabilitesi ile ilgili olduğu düşünölmektedir (63). Nöronal, glial ve vasköler hücrelerin katıldığı yayılan depresyon dalgalarının, görünür şekilde serebral korteksi etkilediği gösterilmiştir (64,65).

Beyin parankiminde olan depolarizasyon, potasyum, hidrojen, nitrik oksit, glutamat ve araşidonik asid metabolitleri gibi vazoaktif ve nosiseptif iyonların salınmasına neden olmaktadır (66,67). Kortikal yayılan depresyonu takiben 20 dakika içinde kortikal yayılan depresyonun indüklediği nöronal ateşleme pike ulaşır. Ayrıca, KYD'nin, pia-glial bariyerde ve serebral kortekste matriks metalloproteniaz 9'un aktivasyonu ve kan beyin bariyerinde ve kompartmanel bariyerlerde laminin ve diğer markerlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Kemirgenlerde KYD sırasında salınan HMBP1 gibi nosiseptif moleküllerin de trigeminal sinir aktivasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (68). Sonuç olarak, kemirgenlerde

yapılan alışmalar KYD dalgalarının trigeminovasküler lifleri tetiklediği ve lateralize ağrıya yol açtığını göstermiştir (64,69). Ek olarak KYD, meningeal membranda (piamater, araknoidmater ve duramater) olan çeşitli hücresel ve vasküler değişikliğe yol açarak trigeminovasküler sistemi aktive etmektedir (64).

Migren hastalarında, KYD'nin kompleks vasküler fenomenlere katkıda bulunduğunu gösteren fMRI çalışmaları mevcuttur. Farelerde, yayılan depresyon ile multifazik vasküler cevabın ilişkisi olduğu bulunmuştur. Kortikal yüzeyel damarlarda dilatasyon, intrinsik vasküler mekanizmaya bağlı damar boyunca yayılabilir (70). Ardından bölgesel vazodilatasyondan sonra normal çapa döndükten sonra bunu damarların vazokonstrüksiyonu izler (69,70). KYD'ye cevap olarak yüzeyel komponentlerdeki vazokonstrksiyonun varlığı türlere göre ve metodolojik yöntemlere göre farklılık gösterebilir. İnsanlarda, auralı migrenlerde hatta aurasız migrenlerde, vazokonstrüksiyon ile hipoperfüzyon fMRI çalışmaları ile gösterilmiştir (71, 72). İnvivo görüntüleme çalışmalarında, kemirgenlerde KYD ile astrositlerin kalsiyum dalgalarının vazokonstrüksiyonu başlattığı gösterilmiştir (73).

1.4.3. Migren ve Kortikal Eksitabilite

Migrende kortikal eksitabilite değişikliklerini gösteren klinik elektrofizyolojik çalışmalar mevcuttur. Çok sayıda çalışmada migrenlilerde interiktal dönemde kontrollere göre, kortikal uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış ve habituasyonda azalma gösterilmiştir ve iktal dönemde bu farklılıklar ortadan kalkmıştır (74). Diğer çalışmalarda, migren hastalarında transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile oluşturulan fosfen eşiğinde azalma gösterilmiştir (75-77). Spontan veya görsel olarak tetiklenen migren aurasında altta yatan eksitabiliteyi değerlendirmek için oksipital kortekse TMS uygulaması migren açısından daha ilişkili olabilir (78).

Oksipital kortekste TMS uygulanarak fosfenlerin oluşumunu değerlendiren bir çalışmada, auralı migrenlilerde fosfen oluşum eşiğinin düşük olduğu ve oksipital korteks hipereksitabilitesi ile ilişkili olduğu

bulunmuştur (79). Migren hastalarında, TMS ile indüklenen görsel doğruluk süpresyonunda azalma gösterilmiştir (80). Migren hastalarında sensoryal korteks, repetitif uyarılara aşırı reaksiyon verirken, sağlıklı kontrollerde zıt şekilde normal habitüasyon izlenmiştir. Migrenlilerde aynı zamanda, bozulmuş kortikal inhibitör cevaplar ve göze çarpan şekilde intrakortikal fasilitasyon bildirilmiştir (81,82).

Migrenlilerde TMS kullanılarak motor korteksi araştıran birçok araştırma vardır. 3 çalışmada, motor korteks üzerinde çalışılmıştır ve 2 çalışmada migrenlilerde artmış eksitabilite bulunmuştur ve bu nörofizyolojik bulguların migren mekanizmasında rolünün olduğunu düşündürmüştür (83, 84). Auralı ve aurasız migrenlilerin kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada, migrende motor eşiğin arttığı gösterilmiştir (84). Bu bulgular, migren hastalarında artmış kortikal eksitabilite veya azalmış inhibisyonu göstermektedir.

Aynı zamanda, bilinen gerçeğin aksine migrenlilerde kortikal eksitabilitenin azaldığı yönünde çalışmalarda vardır (85). Buradaki farklılık, çalışmaların metodolojik farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Diğer bir açıklamada, migrenlilerde zaman içinde kortikal eksitabilite farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu fikirle birlikte, ardarda verilen TMS uyarıları ile migren hastalarında kontrollere göre fosfen oluşma eşiğinde farklılıklar izlenmiştir (86). Bu da migrenlilerde kortikal eksitabilitede ister azalma ister artma olsun, kortikal eksitabilitenin disregülasyonunu akla getirmektedir (85, 87). Kortikal eksitabilitede anormal değişiklik, migren hastalarının farklı semptomlarını açıklamada rol oynayabilir.

Kortikal yayılan depresyonun başlaması için, serebral korteksteeki eksitabilitede değişiklik olması gerekmektedir. Glial hücreler de migrende kortikal eksitabilite değişiminde anahtar rol oynarlar. Ailesel hemiplejik migren tip 2'de, astrositlerden primer eksprese edilen Na⁺/K⁺ ATPaz mutasyonun sorumlu olduğunu gösteren kanıtlar vardır (88,89). İn vitro çalışmalarda, bu mutasyonla enzim fonksiyonlarının azalması ile ekstrasellüler potasyumu arttırarak eksitabiliteyi arttırdığını düşündürmektedir (89, 90). Potasyum, glutamat, NMDA ve Na⁺/K⁺ ATPaz

inhibitörü ouabain gibi kortikal yayılan depresyonu başlatan farmakolojik ajanlarla yapılan çalışmalarla da bu görüş desteklenmektedir (91,92).

1.4.4. Migren ve Beyin Sapı

Migren patofizyolojisinde beyinsapının önemli rol oynadığına dair kuvvetli bulgular vardır. Bulantı, vertigo ve otonomik semptomlar gibi semptomların beyinsapından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. PET taraması ile 10 migren hastasında beyinsapında diğer bölgelere göre serebral metabolizmada artış gösterilmiştir (80). Ayrıca, medial frontal ve somatosensoryal kortekste olmak üzere parietal bölgede serebral metabolizmanın azaldığı gösterilmiştir. Bu da, yüksek kortikal merkezlerin normal inhibitör etkisinin azaldığını ve kronik migrenlilerde ağrı yollarında beyinsapının artmış aktivitesini akla getirmektedir. PET'in anatomik lokalizasyon eksikliğinden dolayı, aktivasyonun dorsal raphe nükleusta, periakvaduktal maddede (PAG) ve lokus sereleusta olduğu düşünülmektedir (93).

Spontan migren atağında red nükleus ve substantia nigranın aktive olduğu tek kişilik vaka sunumu vardır (94). Aynı araştırmacılar, görsel olarak tetiklenen migrende de red nucleus ve substantia nigranın aktive olduğunu saptamışlardır (95).

Red nükleus ve substantia nigranın motor kontrolde fonksiyonel rolünün olduğu bilinmektedir. Red nükleus, ayrıca ağrı ve noyisepsiyonla da ilişkilidir (96). Çok sayıda hayvan çalışmasında, duyuşsal ve noyisus stimulasyonunda red nükleusun rol aldığı gösterilmiştir. Kapsaisin ile indüklenen ağrıda, ipsilateral red nükleus aktivasyonu gösterilmiştir. Hala, red nükleusun ağrı yollarında veya ağrıya motor cevapta rol oynayıp oynamadığı net bilinmemektedir. fMRI çalışmaları, migren atakları sırasında beyinsapının özellikle dorsolateral ponsun aktive olduğunu göstermektedir (97-99).

Migren atakları sırasında dorsal pons veya PAG aktivasyonuna bağılı olarak, beyinsapı disfonksiyonunun migren ağrısında jeneratör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (100,101). PAG ve rostral ventromedial medulla, lokus seruleus, raphe nükleusu gibi diğer nöromodülator yapılar, primer

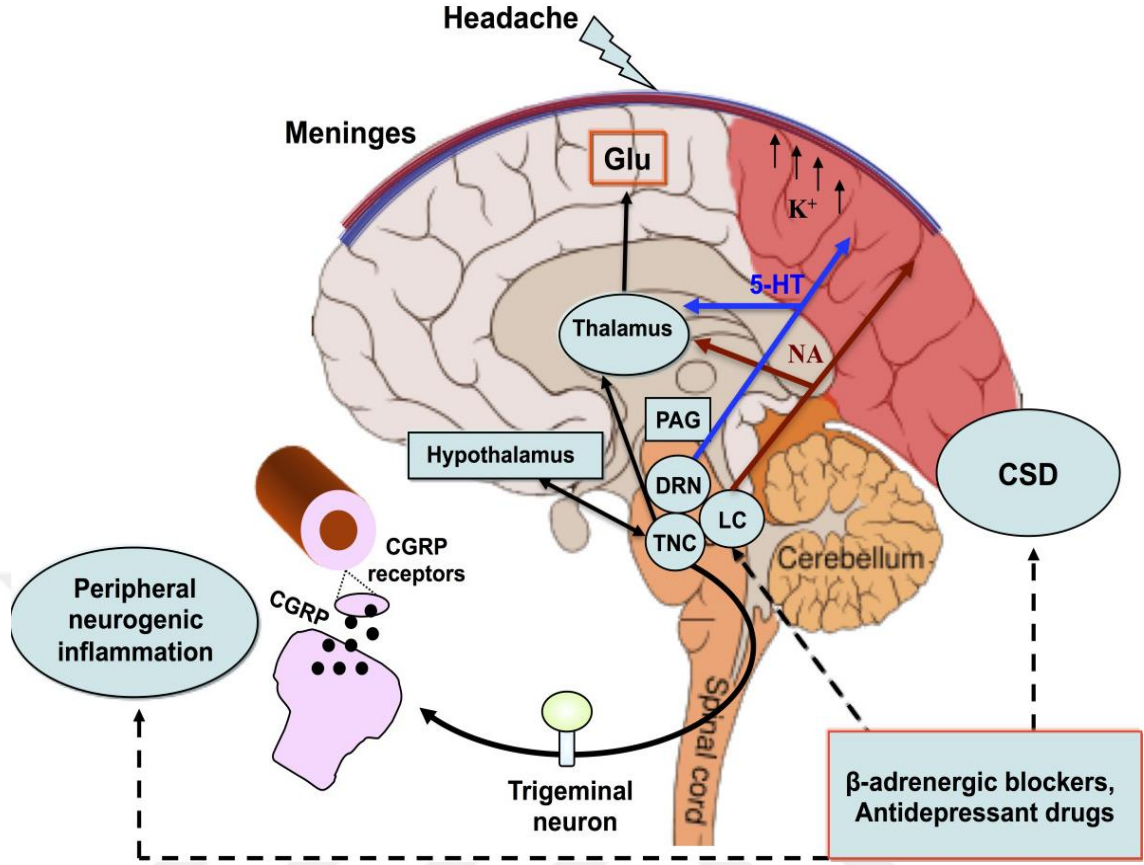
olarak nosisepsiyon modülasyonunda rol almaktadır (102). Görüntüleme çalışmaları, ağrı modülasyonunda PAG'ın yüksek kortikal kontrolde desenden yolun bir parçası olduğunu göstermiştir (103). PAG'ın, talamus, hipotalamus ve otonomik sinir sisteminden gelen bağlantılarda nosisepsif yollarda büyük rolü vardır.

PET ve fMRI çalışmaları, kronik migrenlilerde beyinsapı metabolizmasının ve fonksiyonun değiştiğini göstermektedir (80,104). Bir interiktal görüntüleme çalışmasında, migrenin kronikleşmesi arttıkça, PAG'ın fonksiyon bozukluğunun arttığı gösterilmiştir (105). Migrende, PET ile yapılan bir çalışmada, PAG'ın hiperaktif olduğu bulunmuştur (97). PAG'ın ventrolateral alt bölümü, trigeminal nosisepsiyon modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (106).

Migrende nosiseptif sistemin hiperaktivitesinin genetik predispozisyonun olduğu gösterilmiştir (107). Ratların ventrolateral PAG'ına mikroenjeksiyon ile verilen P/Q kanal blokörü o-agatoxin-IVA'nın trigeminal nosiseptif yolda nöronal aktiviteyi fasilite ettiği bulunmuştur (106). Bu çalışma, trigeminal propriyosepsiyonda hem P/Q-tip kalsiyum kanallarının hemde PAG'ın etkisini göstermiştir. Başka bir çalışmada, PAG'ın elektrik stimülasyonun baş ağrısına yol açtığı gösterilmiştir (108). Ayrıca, beyinsapındaki yapısal lezyonların baş ağrısına yol açtığına dair bir çok yayın vardır (109-111). fMRI çalışmalarında, migren atağı sırasında birçok beyin bölgesinin nosisepsiyonla ilgisinin olduğu bulunmasına karşın (112, 113), nosiseptif yollarda ilk aktivasyonun nereden başladığına dair kesin bir bilgi yoktur.

1.4.5.Trigeminovasküler Sistem

Trigeminovasküler sistemin, baş ağrısında önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu bulgu, bilinci açık olan hastalarda, trigeminal yolla inerve edilen damarlar baş ağrısına yol açarken, beyin parankiminin stimülasyonu ile herhangi bir rahatsızlık olmamasına dayanmaktadır (114,115). İntrakranial yapılardan, ağrı impulslarının taşınmasında trigeminal sinir ve oftalmik sinir önemli rol oynamaktadır (116,117).



Şekil-1: Kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonu

Kemirgenlerden elde edilen verilere göre, baş ağrısı fazında duramaterde nörojenik inflamasyon, plazma protein ekstravazasyonu, artmış kan akımı ve vazodilatasyon önemli rol oynamaktadır (118). Karakteristik baş ağrısı fazında, KYD'nin trigeminovasküler aktivasyonda ve nörojenik ödemde rol oynadığı bulunmuştur (64). KYD'yi, trigeminal sinir aracılığıyla duramateri besleyen arterlerde kan akımının artmasına neden olmaktadır. Anestezik kemirgenlerde kortikal yayılan depresyonu takiben 20 dakikada orta meningeal arterde kan akımı pik yapmakta olup, 50 dakikada kan akımı normale dönmektedir. Kortikal yayılan depresyon, ayrıca, kemirgenlerde ipsilateral duramaterde trigeminal sinir aracılı plazma protein ekstravazasyonunu indüklemektedir (şekil-1). İpsilateral superfisial nosiseptif laminada c-fosboyanması gösterilerek, periferik değişikliklerde ikincil nöronları indüklediği gösterilmiştir (119).

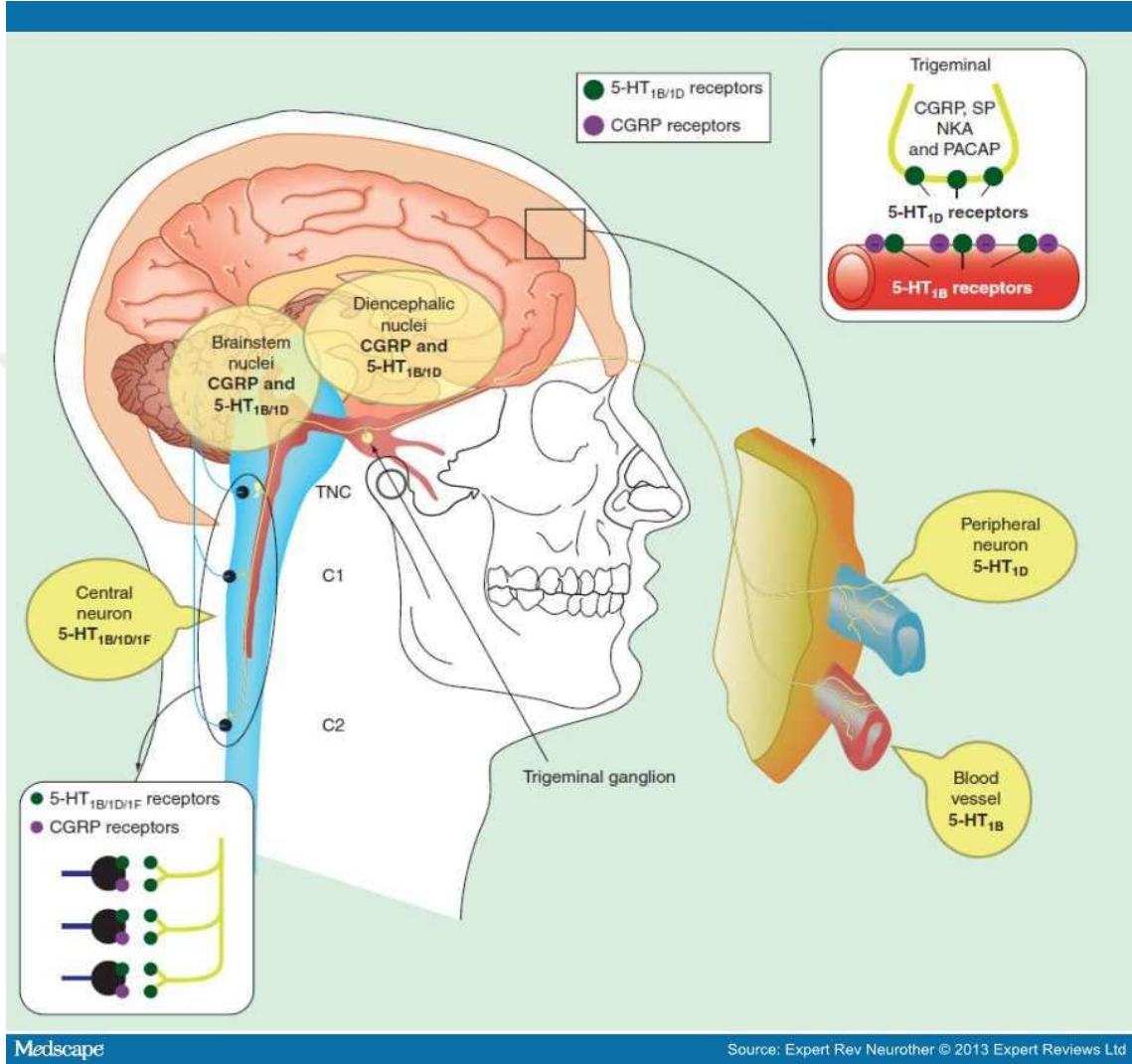
Plazma protein ekstravazasyonunda önemli mediatörlerden birisi nitrik oksittir (NO). NO, konstriksiyona cevaben vasküler hücrelerden salınmaktadır. Nitrogliserin infüzyonu ile migren tetiklenebilir. Bu indükleme ile baş ağrısı 4-6 saat sonra başlamaktadır (120). Bunun altında yatan patofizyolojik mekanizma, duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu ile olduğu düşünülmektedir (121). Başka bir teoride ise NO'da fluktuasyon, plazma protein ekstravazasyonundan bağımsız olarak trigeminal vasküler sistemi aktive ederek, kortikal yapılar katılmadan migren ağrısına neden olabilir.

Kortikal yayılan depresyon ve/veya astrosit kalsiyum dalgalanmaları ile ilişkili olan vazokonstriksiyon, metabolik aktivitede ve kan akımında değişikliğe neden olabilir. Azalmış parankimal kan akımı, nöronal glial aktiviteyi etkileyerek selüler metabolitlerin salınımını ve ekstrasellüler pH'ı düşürerek nosiseptif cevabın tetiklenmesine neden olur. Örneğin, nosiseptif trigeminal nöronlarda geçici reseptör veya iyon kanallarındaki değişiklik, bu durumlarda aktive olabilir (122).

Trigeminal nöronlar, visseral duyuşal nöronlar gibi meninksleri birçok yoldan inerve ederler (123). Spesifik uyarıların duyuşal nöronları tetiklemesi ile migren ağrısının oluşması arasındaki ilişki kesin değildir. İlave faktörler de sorumlu olabilir; mekanik baskı, ekstrasellüler aralıkta iyon değişiklikleri (artmış potasyum, osmolarite artışı, pH azalması), nöropeptidler (bradikinin, substans P, endotelin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörotransmitterler (glutamat, serotonin, histamin, adenosin trifosfat (ATP), adenosin) eikozanoidler ve NO. Farklı eşiklerde farklı uyarılar ile trigeminal nöronların altbirimlerispesifik cevap verebilir (124). Ayrıca, son çalışmalar, astrositlerin intersellüler sinyalde rol oynayarak hem nöronal hem de vasküler aktiviteye etki ettiği gösterilmiştir.

Astrositler nöronal aktiviteyi, birçok nörotransmitter reseptör eksprese ederek etkiler (125). Diğer taraftan, nöronal fonksiyonu modüle eden glutamat, ATP gibi transmitter salınımını sağlar (126). Astrositler

vasküler hücelere yakın ayakları ile damarları sararlar. Astrosit sinyali vasküler tonusu direk etkiler ve eikosanoid, potasyum, ATP salınımına bağı olarak vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyona neden olurlar (127-129).



Şekil-2: Trigemiovasküler sistem ve reseptörler

Sonuç olarak, KYD ve intrinsik beyin parankim olayları, trigeminovasküler lifleri tetikleyerek lateralize ağrıya neden olur. Trigemiovasküler sistem aktivasyonu rolü, triptan ve sonzamanlarda CGRP antagonist etkisine bağı olarak perivaskülertrigeminal nosiseptif inhibisyonuna bağı olarak değıştiginigüçlendirmektedir. İnsan beyinsapındaki primer aferentlerin santral sisteminde 5HT1B/D

agonistlerinin bağlanma yerlerinin keşfi ile trigeminovasküler sistemin önemi gittikçe artmıştır (130, 131) (şekil-2). Ergotamin gibi diğer migren tedavilerinde, primer olarak periferel trigeminal vasküler kompleksi etkilediği gibi santral mekanizmalarıda etkilediği öne sürülmektedir (132).

CGRP, migrende önemli bir mediator olarak kabul edilmektedir ve perivasküler nöronlarda vazokonstrüksiyona cevap olarak vasküler tonusu korumak için salınmaktadır. CGRP içeren nöronların santral ve periferel sinir sisteminde bulunduğu (beyinsapında trigeminal nükeus kaudalis dahil) ve migren atağı sırasında bunların alternative CGRP salınım kaynağı olduğu gösterilmiştir (133-136). Trigeminoasküler sistemin rolü, serebral vazoregölasyonda rol oynayan CGRP'nin migren atağı sırasında juguler vende artmasının gözlenmesine bağılı olarak desteklenmektedir (137). İlginç olarak, trigeminal rizotomi yapılanlarda, trigeminal sinirin duyuşal fonksiyonu bozulmasına rağmen, migren veya küme baş ağrısının engellenmesinde efektif olmamıştır (138). Bu sonuçla birlikte, baş ağrısı olan aynı tarafta periferel trigeminal girdilerin yokluğunda baş ağrısı muhtemel nosiseptif yolların cevabını akla getirmektedir.

Sonuç olarak migren atağı; KYD, kortikal eksitabilite, trigeminovasküler sistemin rol oynadığı nöronal ve vasküler değışikliklerle oluşur. Migren patofizyoloisi hala tam aydınlatılamamış bir konudur. Özellikle aurasız migren, kronikleşme, C lifleri aracılı ağrının beyin kabuğı yanında subkortikal ve beyinsapı bağlantılarının, nöropeptid içeriklerinin ve NO gibi genel tetikleyici yanıtlarının iyi incelenmesi ve deneysel çalışmaların da translasyonel yapılmasına özen gösterilmesine de ihtiyaç vardır (139).

1.5. Birincil Başağrılarının Sınıflandırılması

Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) ICHD-3 beta versiyon (2013)

sınıflama sisteminde primer başağrısı bozuklukları

- 1) Migren
 - a) Aurasız migren
 - b) Auralı migren
 - c) Kronik Migren
 - d) Migren Komplikasyonları
 - e) Olası migren
 - f) Migrenle ilişkili olabilen epizodik sendromlar
- 2) Gerilim tipi başağrısı
 - a) Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
 - b) Sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - c) Kronik gerilim tipi başağrısı
 - d) Olası gerilim tipi başağrısı
- 3) Trigeminal otonomik sefalaljiler
 - a) Küme başağrısı
 - b) Paroksizmal hemikranya
 - c) Kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları
 - d) Hemikrania Kontünua
 - e) Olası trigeminal otonomik başağrısı
- 4) Diğer primer başağrıları
 - a) Primer öksürük başağrısı
 - b) Primer egzersiz başağrısı
 - c) Cinsel aktivite ile ilişkili primer başağrısı
 - d) Primer gökgürültüsü başağrısı
 - e) Soğukun tetiklediği primer başağrısı
 - f) Dışardan basınç ile ilişkili primer başağrısı
 - g) Primer saplama başağrısı
 - h) Nummular başağrıları
 - i) Hipnik başağrısı
 - j) Yeni günlük ısrarlı başağrısı

1.5.1. Migren başağrılarının sınıflandırması ve tanı ölçütleri

Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) ICHD-3 beta versiyon (2013)

sınıflama sisteminde migren alt tipleri

1) Aurasız migren

2) Auralı migren

- a) Tipik auralı migren
 - i) Başağrısı ile birlikte tipik aura
 - ii) Başağrısı olmadan tipik aura
- b) Beyin sapı auralı migren
- c) Hemiplejik migren
 - i) Ailesel hemiplejik migren
 - (1) Ailesel hemiplejik migren Tip 1 (AHM1)
 - (2) Ailesel hemiplejik migren Tip 2 (AHM2)
 - (3) Ailesel hemiplejik migren Tip 3 (AHM3)
 - (4) Ailesel hemiplejik migren diğer lokus
 - ii) Sporadik hemiplejik migren
- d) Retinal migren

3) Kronik migren

4) Migren komplikasyonları

- a) Migren statusu
- b) Enfarktsız persistan aura
- c) Migrenöz enfarkt
- d) Migren aurasının tetiklediği nöbet

5) Olası migren

- a) Olası aurasız migren
- b) Olası auralı migren

6) Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar

- a) 1.6.1 Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık
 - i) Siklik kusma sendromu
 - ii) Abdominal migren
- b) Benign paroksizmal vertigo
- c) Benign paroksizmal tortikollis

7) Aurasız migren

Tanı ölçütleri;

- a) B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak
- b) 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da tedavisi başarısız)
- c) Baş ağrısında aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin bulunması:
 - i) Tek taraflı yerleşim
 - ii) Zonklayıcı
 - iii) Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu
 - iv) Rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme ya da merdiven tırmanma) ile artma ya da aktivitelere kaçınma
- d) Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması;
 - i) Bulantı ve/veya kusma
 - ii) Fotofobi ve fonofobi
- e) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

8) Auralı migren

Tanı Ölçütleri;

- a) B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- b) Tamamen reversible olan aşağıdaki aura belirtilerinden bir veya daha fazlası:
 - i) Vizüel
 - ii) Duyusal
 - iii) Konuşma ve/veya dil
 - iv) Motor
 - v) Beyinsapı
 - vi) Retinal
- c) Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:
 - i) En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
 - ii) Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer
 - iii) En az bir aura semptomu tek taraflıdır

- iv) Başağrısı auraya eşlik ederya da 60 dakika içinde başlar.
- d) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın dışlanması.

9.1. Tipik auralı migren

Tanı Ölçütleri;

- a) B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- b) Her biri tam olarak reversible olan vizüel, sensoryal ve/veya konuşma/dil semptomlarını içeren ancak motor, beyin sapı veya retinal belirtiler içermeyen aura.
- c) Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:
 - 1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
 - 2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer
 - 3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
 - 4. Başağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.
- d) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın dışlanması.

9.1.1. Başağrısı ile birlikte tipik aura

Tanı Ölçütleri;

- a) Tipik başağrılı aura için 1.3.1 kriterlerini sağlar.
- b) Migren karakteristiğine sahip olan ya da olmayan baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içerisinde başlar.

9.1.2. Başağrısı olmadan tipik aura

Tanı Ölçütleri;

- a) Tipik başağrılı aura için 1.3.1 kriterlerini sağlar.
- b) Başağrısı auraya eşlik etmez ya da 60 dakika içinde başlamaz.

9.2. Beyin sapı auralı migren

Tanı Ölçütleri;

- a) B ve D kriterlerini karşılayan en az iki atak
- b) Her biri tam olarak reversible olan vizüel, sensoryal ve/veya konuşma/dil semptomlarını içeren ancak motor veya retinal belirtiler içermeyen aura
- c) Aşağıdaki beyin sapı semptomlarından en az ikisi:
 1. Dizartri
 2. Vertigo
 3. Tinnitus
 4. Hipoakuzi
 5. Diplopi
 6. Ataksi
 7. Bilinç düzeyinde bozulma
- d) Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:
 1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
 2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer
 3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
 4. Baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.
- e) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın dışlanması

9.3. Hemiplejik migren

Tanı Ölçütleri;

- a) B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- b) Her ikisini de içeren aura:
 1. Tamamen reversible motor güçsüzlük

2. Tamamen reversible, vizüel, sensoryal ve/veya konuşma/dil semptomları

c) Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde

yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar

2. Her bir motor olmayan aura semptomu 5-60 dakika sürer ve motor semptomlar

<72 saat sürer

3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır

4. Baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

10

d) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve strok ve geçici iskemik atakın dışlanması Ailesel hemiplejik migren (familial hemiplegic migraine (FHM)) ve sporadik hemiplejik migren olmak üzere ikiye ayrılır.

9.4. Retinal migren

Tanı Ölçütleri;

a) B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

b) Atak sırasında ortaya çıktığı aşağıdakilerden biri ya da her ikisi ile doğrulanan, tamamen reversible monoküler pozitif ve/veya negatif vizüel olaylardan (örneğin; sintilasyonlar, skotom veya körlük) oluşan aura:

1. Klinik görme alanı muayenesi

2. Bir monoküler alan defekti ile ilgili hastanın çizimi (net talimatlardan sonra yapılan)

c) Aşağıdaki üç özellikten en az ikisi:

1. Aura kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır

2. Aura semptomları 5-60 dakika sürer
 3. Baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.
- d) Başka bir ICHD-3 tanısı veya amorozis fugaxa yol açan başka bir nedenle daha iyi açıklanamaması

10) Kronik migren

Tanı Ölçütleri;

- a) 3 aydan uzun süredir ayda 15 gün veya daha fazla B ve C kriterlerini karşılayan baş ağrısı (gerilim tipi benzeri ve / veya migren benzeri)
 - b) Aurasız migren 1.2. kriterlerinden B-D ve/veya auralı migren 1.3. kriterlerinden B ve C'yi sağlayan en az beş atak geçirmiş olmak
 - c) 3 aydan uzun süre boyunca her ay 8 veya daha fazla gün olmak üzere aşağıdakilerden birini sağlamak:
 1. Aurasız migren 1.2. C ve D kriterleri
 2. Auralı migren 1.3. B ve C kriterleri
 3. Hasta tarafından başlangıcında migren olduğuna inanılmış ve triptan ya da ergot türevi ile rahatlama sağlanmış olması
- 11
- d) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

1.6. Migren Baş ağrısının Kliniği

Migren atağı farklı evrelerden oluşmaktadır: Prodrom (haberci evre), aura, baş ağrısı evresi, ağrının bitişi ve ağrı sonrası (postdrom) evreden oluşmaktadır. Tüm bu evreler arasındaki geçiş net olmadığı gibi, her hastada tüm evreler sırasıyla görülmek zorunda da değildir.

1. Prodrom fazı: Baş ağrısı başlamadan günler öncesinde ortaya çıkan nörolojik, psikolojik, otonomik, sistemik semptomlardır. Depresyon, hiperaktivite, konsantrasyon ve dikkat azalması, öfori, huzursuzluk, uykuya eğilim gibi mental durum değişiklikleri prodrom fazında görülebilir (140). Fotofobi, fonofobi, disfazi, esneme, aşırı uyku, sık görülen nörolojik

yakınmalardır. Bunlar dışında sık idrara çıkma, diyare, konstipasyon, üşüme hissi, aşırı yeme, sakarlık gibi genel yakınmalarda söz konusudur. Hastaların %50-60'ında prodrom fazı görülmektedir. Prodrom fazı frontal lob, hipotalamus ve santral noradrenerjik sistemler, locus ceruleus'u içeren birçok yapının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Prodromal belirtiler, migrenin başlangıç evresinde santral sinir sisteminin tutulumuna işaret etmektedir (141).

2. Aura Fazı: Aura bir atağın öncesinde, beraberinde ya da nadiren sonrasında gelişen fokal nörolojik defisitlerdir. Başağrısız aura atakları da görülebilmektedir. Aura, 5-20 dakika arasında gelişir ve genelde auranın 60 dakikadan kısa sürmesi beklenir. Ancak daha uzun olduğu durumlarda mevcuttur. Aura, görsel, motor, duyuusal fenomenler şeklinde olmakla birlikte, dil ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir. Migrenli hastaların %25-30'inde görülmektedir. En sık görsel auralar, ikinci sıklıkta pareteziler görülmektedir. Auralı migren atağının karotis diseksiyonu, epilepsi, geçici iskemik atak, arteriovenöz malformasyondan ayırımı için anamnez önemlidir. Uzamış auralarda sekonder nedenler ekarte edilmelidir.

Görsel auralar, pozitif ve negatif fenomenler şeklinde olabilir. Pozitif semptomlar, ışık parlamaları şeklinde olan fotopsi, teikopsi veya fortifikasyon spektrumu şeklinde olabilmektedir. Titreşen ışıklardan oluşan bir yay, genişleyerek görme alanına yayılmakta, görme alanında kırık çizgiler, ışık çakmaları, renkli çizgiler görülmektedir. Negatif semptomlar ise görme alanının hemianopik, bazende altitudinal olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklindedir. Skotomlar sık görülmektedir. Çocuklarda metamorfopsi, mikropsi, makropsi şeklinde görsel algılama kusurlarına, hatta şekilli karmaşık olanlara, halüsinasyonlara da rastlanılmaktadır. Bu semptomların oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği ve KYD'nin başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Aura, korteks boyunca hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile açıklanabilmektedir. Bu oligemi dalgası oksipital bölgeden başlar ancak damar dağılımı ile uyumlu değildir. Oligemi fazını takiben hiperkapni gelişir. Hiperkapniye karşı otheregülasyon devreye girer. Ataklı hastalarda yapılan

tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve PET ile çalışmalarda bu oligemi gösterilmiştir.

Parestezilerde uyuşukluk elden başlayıp, yukarı kola yayılır, arındanyüze, dudaklara ve nadiren bacağa yayılır. Genelde 10-30 dakika içinde yavaşçayayılması nedeniyle epileptik bir fenomenden ayrılırken, düzelmenin ilk tutulan bölgeden başlaması ile iskemik bir ataktan ayrılabilir. Motor belirtiler genelde duyuşal yakınmalarla birlikte görülür, gerçek bir parezi nadirdir ve genelde tek taraflıdır. Motor aura %18 oranında tanımlanmıştır. Bunun dışında afazi ve duyuşal ataksi gibi auralar da bildirilmiştir (142,143).

3. Baş Ağrısı Fazı: Baş ağrısı fazında ise tipik migrenöz ağrı görülmektedir. Migren için tipik olan başağrısı tek taraflı, zonklayıcıdır. Orta-ağır şiddettedir. Çocuklarda genellikle bilateral özellik gösterirken, erişkinlerin %80- 84'ünde unilateraldir. Bunun dışında bazı hastalarda bilateral olabilir, tek taraflı başlayıp yer değıştirebileceğı gibi jeneralize de olabilir. Baş ağrısı genelde oksipital bölgeden enseden başlar, frontotemporal bölgeye yerleşir. Bu süreç atak tedavisi için uygun bir dönemdir. Eforla aktivasyon gösterir. Öksürmek, hapşırarak, öne eğilmek gibi kafa içi basıncını arttıran durumlarda baş ağrısı şiddetlenir. Ağrı, günün herhangi bir saatinde olabileceğı gibi sabahları daha sık gözlenmektedir. Erişkinlerde baş ağrısının ortalama süresi 4-72 saat iken, çocuklarda 1-48 saat arasında değışmektedir. Hastalar ağrı sırasında karanlık ve sessiz bir yerde yatmak isterler, efordan kaçınırlar. Migren atağı dışında ataklar arası dönemde hastalarda %40 oranında atipik saplanıcı baş ağrıları görülmektedir (144). Bu evrede fonofobi, fotofobi, bulantı ve kusma atakları da görülür. Bulantı- kusma görülme oranı kadınlarda daha siktir. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma sadece üçte bir hastada olur. Fonofobi, fotofobi, kokulardan hoşlanmama şeklinde artmış görsel ve duyuşal algılama mevcuttur.

Baş ağrısına eşlik eden çeşitli sistemik belirtiler olarak iştahsızlık, tenezm, diyare, burun tıkanıklığı, solukluk, saçlı deride hassasiyet, depresyon, yorgunluk, bellek bozukluğu ve vertigogörülebilir.

Ekstremiteler soğuk ve nemlidir. Baş ağrısı sırasında migren hastalarındakutanöz allodini görülmektedir. Allodini kafatası derisinde veya ekstremiteler gibi ekstrasefalik bölgelerde olabilmektedir. Allodini, normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı ya da rahatsız edici algılanma hissidir. Trigeminal yolakların santral duyarılılaşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

4. Postdrom Fazı: Postdrom fazında baş ağrısı giderek azalır ve kaybolur. Ancak yerini yorgunluk, kayıtsızlık, konsantrasyon güçlüğü, duygu durum değişikliği, iştahsızlık, mental zorluk gibi yakınmalar alabilmektedir (145). Baş ağrısı geçtikten sonra fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda depresif bulgular ve yorgunluk görülürken, bazı hastalarda öfori görülebilir, hastalar kendilerini tazelenmiş hissedebilirler. Postdrom fazda fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir.

1.7. Migren Komplikasyonları

Migren Statusu

72 saatten uzun süren ve hastayı güçsüz bırakan migren ataklarıdır.

Enfarktsız persistan aura

Aura semptomlarının radyolojik olarak serebral enfarkt kanıtı görülmeden 1 hafta veya daha uzun sürmesidir.

Migrenöz enfarkt

Bir veya daha fazla aura semptomunun nörogörüntüleme ile de ortaya konulmuş bir iskemik beyin lezyonunu ile bağlantılı olmasıdır. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.

Migrenin tetiklediği epilepsi nöbetleri

Auralı migren atağı tarafından tetiklenen bir nöbet görülmesidir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır.

1.8. Olası Migren ve Migrenle İlişkili Epizodik Sendromlar

Olası migren; başka başağrısı bozukluğu kriterlerini karşılamayan ve migrenin alttiplerinden birinin bütün kriterlerini yerine getirmek için gerekli

özelliklerinden birinin eksik olduğu migren benzeri ataklardır. Aurasız olası migren ve auralı olası migren olmak üzere ikiye ayrılır.

Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık, siklik kusma sendromu, abdominal migren, benign paroksizmal vertigo, benign paroksizmal tortikollis bozukluklarını içeren migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar aurasız migren veya auralı migren hastalıklarına sahip olanlar veya bu hastalıklardan birini geliştirme olasılığı yüksek olanlarda oluşur. Tarihsel olarak çocuklukta kaydedilmiş olsa da erişkinlikte de ortaya çıkabilir.

1.9. Kronik Migren

En az 3 ay boyunca ayda 15 gün ve üzeri baş ağrısı (en az 8'i migrenöz karakterde olan) ile tanımlanan kronik migrenin (KM), son çalışmalarla tahmin edilen prevalansının %1.4-2.2 arasında değiştiği bu oranın kadınlarda (%1.7-4) erkeklere (%0.6-0.7) göre 2.5-6.5 kat daha fazla olduğu gösterilmektedir (146). Türkiyede yapılan bir çalışmada KM insidansı %0.066 olarak bulunmuştur (47).

“Amerikan migren prevalans ve korunma” çalışması Amerika Birleşik Devletleri'nde migren ve KM epidemiyolojisini araştıran geniş bir araştırmadır. Bu çalışmaya göre; yaklaşık %2 kişide KM saptanmıştır (147). Ayrıca bu çalışmada KM'lilerin yaş ortalamasının, vücut kitle indekslerinin EM'lilere göre daha fazla, eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Tüm gün çalışabilme oranı KM'lilerde %37.8 iken EM'lilerde %52.3 olarak daha yüksektir. ABD'de yapılan bir başka çalışmada kronik gerilim tipi baş ağrısı ve kronik migren sıklığı benzer oranlarda bulunmuştur.

Scher ve arkadaşları tarafından KM başlangıcında tahmin edilen olası risk faktörlerini belirlemek için tasarlanmış bir çalışmada 1 yıl boyunca epizodik migrene (EM) sahip bireylerin %3'ünde takipte kronik migren geliştirdiği görülmüştür (148). Bigal ve arkadaşlarının 8.219 bireyin katıldığı epizodik migren çalışmasında 1 yıl içerisinde bu hastaların %2.5'unun kronik migrene ilerlediği görülmüştür (149).

Kronik migren ve epizodik migrenin sosyodemografik özellikleri ve komorbid hastalıkların karşılaştırıldığı geniş popülasyonlu bir çalışmada depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, KOAH, sinüzit, obezite, inme, kronik ağrı gibi birçok durumun kronik migren grubundakilerde daha sık görüldüğü görülmüştür. KM'lilerde eğitim yılının daha az, yıllık gelir seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Migrenin epizodik formdan kronik forma ilerlemesinin çeşitli karakteristik özellikleri vardır. Dönüşüm birdenbire olmaz. Basamaklı bir seyir izler. Baş ağrısı sıklığının frekansı aşamalı olarak artar. Bu dönemde müdahale ile kronikleşme sürecinin önüne geçilebilir, fakat tekrar remisyon olabilir. Epizodik migrenin kronikleşmesinde birçok risk faktörü vardır. Kadın cinsiyet, boşanma, ayrılık ya da ölüm nedeniyle bekar kalmak, beyaz ırkı, düşük sosyoekonomik düzey, horlama, kahve kullanımı, obezite bunlardan bazılarıdır (150).

KM'li hastalarda kahve kullanımının sık olduğu görülmüştür. Yapılan çift kör 20 plasebo kontrollü çalışma ile kafeinin baş ağrısına neden olduğu gösterilmiştir. Çikolata, alkolsüz içkiler, çay ile kafeine maruz kalınabilir. Günde 1 bardak ve daha fazla kahve tüketen bireylerde kafein yoksunluğuna bağlı baş ağrısı bildirilmiştir. Uyku bozukluğu ve apnesi olan hastalarda kontrol grubuna göre diğer risk faktörleri devre dışı bırakıldığında KM prevalansı daha sıktır (148). KM gelişiminde obezitenin ağrı sıklık ve şiddetini artırma üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Scher ve arkadaşlarının geniş tabanlı bir çalışmasında epizodik migrenli hastaların bir yıl takip edildikten sonra BKİ'si 30 ve üzerinde olanlarda 5 kat; BKİ 25-30 arası olanlarda normal kilolu gruba göre 3 kat daha fazla kronik migren geliştiği görülmüş (151).

İlaç aşırı kullanımının kronik migren ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunun bir neden mi, sonuç mu olduğu halen tartışılmaktadır. Castillo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %31, kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ise %17 oranında ilaç aşırı kullanımı saptanmıştır (146). Her ne kadar kronik migrenin tanı kriterleri ilaç aşırı kullanımı olan kronik baş ağrılı hastaların 'kötü ilaç kullanımı baş ağrısı'

olarak sınıflandırılmasını önermekte ise de, kronik migrenlilere yönelik çalışmalarda ilaç aşırı kullanım prevalansının da %31 ile %61 arasında değiştiği kaydedilmekte ve ayın en az 15 günü baş ağrısı olan bunun da %50'den fazlası migrenle uyumlu bulunan tüm hastaların kronik migren olarak kabul edilmesi eğilimi giderek güç kazanmaktadır.

Kronik baş ağrılarının (kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı gibi) ortak bir patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Esas olarak altta yatan iki mekanizma tanımlanmıştır. Santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu (duyarlılaşma) ve antinosiseptif sistemlerdeki yetersizlik olmasıdır (152). Trigeminal nöronların duyarlılaşması, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunda artışa sebep olur.

Migrende santral sensitizasyon, dura ve yüz bölgesinden girdiler alan spinal trigeminal nükleusta tanımlanmıştır. Ayrıca migren hastalarında atak sonrası görülen allodini ile santral sensitizasyonun klinik olarak ilişkili olduğu da bilinmektedir. Santral sensitizasyonla birlikte tekrarlayan epizodlar hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir. Atak sıklığı ile birlikte hastalık süresi ve allodini arasında da bir korelasyon bulunmuştur (153). Kronik ağrı sürecinde; trigeminal nükleus kaudalise gelen devamlı nosiseptif impulslar (uyarılar) ağrının sumasyonu (wind-up) ile sonuçlanır. Wind-up fenomeni belli bir frekansın üzerindeki her uyarandan sonra, izleyen uyarana arka boynuz nosiseptif nöron cevaplılığının hem süresinin hem de şiddetinin artmasıdır. Bu süreçte aktivasyon eşiğinde azalmaya paralel olarak baş ağrısı eşiği düşer ve ağrı artık kronik hale gelir. Kronik ağrıda, santral sensitizasyonun ağrıyla birlikte ve hatta ağrısız dönemlerde bile, sürekli devam ettiği düşünülmüştür (154, 155).

2. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)

ADMA, endotel hücrelerden sentezlenen ve insan idrar, plazma ve dokularında bulunan bir maddedir. ADMA, L-arjininin guanidin analoglarının bilinen üç endojen sirkülasyon ürünüdür (156). ADMA, L-arjininden NOS'un uzaklaştırılması yoluyla NO oluşumunu uyarışmalı olarak inhibe

edebilir ve NOS aktivitesinin endojen modülatörü olarak rol oynar (157). ADMA, proteinlerdeki arjininin metillenmesi suretiyle oluşur ve bu protein arjinin metil transferaz tip 1 (PRMAT-1) etkisiyle gerçekleşir. Serbest arjininden ADMA sentezleyen direk yol bilinmemektedir (158). Intracellüler ADMA seviyeleri PRMAT aktivitesine ve protein turnoverı ile belirlenmektedir (159).

Endotel fonksiyonunun devamında en önemli yolak, NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA'dır. İnsanda NO biyosentezinin major inhibitörü olan ADMA metile nukleer proteinlerin proteolizi sırasında ortaya çıkan aktif bir moleküldür ve insan vücudunda günde yaklaşık 300 µmol ADMA üretimi olmaktadır. ADMA renal atılım ve dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) metabolizması ile vucuttan uzaklaştırılır. ADMA'nın %90'dan fazlası karaciğerde DDAH ile sitrülün ve dimetilamine degrades olur. DDAH enziminin aktivitesi detaylı olarak bilinmemekle birlikte, yüksek ADMA düzeylerine katkısı olabileceği düşünülmektedir (156).

İnsanlarda, ADMA yüksekliği ilk olarak 1990 yılında kronik böbrek yetmezlikli bireylerde saptanmıştır (160). Birçok çalışma ADMA'nın plazma konsantrasyonunun endotel disfonksiyon ve kardiovasküler hastalıklar için gösterge olduğunu düşündürmektedir (157,158).

ADMA metabolizmasındaki basamaklardan herhangi birinde meydana gelen defekt, serum düzeyini etkiler. Başlıca sebepler; PRMT enzimi aktivitesindeki artış ile proteinlerin metillenmesinde artış, metillenmiş proteinlerin yıkımının artması, böbrek yetmezliği sonucu atılımın azalması ve DDAH enzim aktivitesindeki azalmadır. Dejeneratif hastalıkların çoğunda, şiddetli inflamasyon ve organ yaralanmalarında proteoliz artmıştır. Artmış proteoliz, azalmış eliminasyon ADMA birikimine sebep olur.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma ADMA konsantrasyonu yükselmektedir. Bu durum ADMA metabolizmasında karaciğerin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (161,162) . Kronik böbrek yetmezliğinde ADMA'nın konsantrasyonu artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinde serum düzeyi yaklaşık 10 kat artar. Son dönem

böbrek yetmezliği hastalarında hemodiyaliz sonrası ADMA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir(163). Bu hastalarda yüksek ADMA seviyesinin endotelial yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Artmış ADMA seviyeleri renal yetmezlikli hastalarda artmış kardiyovasküler riski temsil eder ki bu da böbrek yetmezliğindeki mortalitenin en önemli nedenidir (164-166).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken evresini gösterir. ADMA endotel disfonksiyon belirtici olarak kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede önemlidir (161). Behçet Hastalığı gibi endotel hasarı ile seyreden dejeneratif hastalıklarda ADMA düzeyi yüksek bulunmuştur (167,168). Hiperinsülinemi veya hiperlipidemi ADMA üretimini stimüle etmekte, ADMA'nın yıkım ya da üretiminden sorumlu enzimlerin aktivitesinde veya seviyesinde değişiklik oluşturmaktadır. Yakın zamanda hipergliseminin, ADMA yıkımını katalizleyen DDAH seviyelerini azaltarak ADMA seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (169). Yüksek glukoz konsantrasyonu ADMA'yı artırır, hiperglisemik insülin eksikliği olan ratlarda insülin tedavisi, glukozu azaltmış ve yüksek seviyelerdeki ADMA düzeylerini normal seviyeye getirmiştir (170).

Koroner aterosklerozu olan veya kardiyovasküler hastalık açısından riskli hasta grubunda endotel disfonksiyonu bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunun periferden ve koroner sirkülasyondan değerlendirilmesinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için önemli bilgi sağlayacağı saptanmıştır(166,171). Hipertansiyonda, hiperlipidemide, hiperhomosisteinemide, koroner arter hastalığında, periferik arter darlıklarında, konjestif kalp yetmezliğinde, stroke, pulmoner hipertansiyonda ADMA seviyeleri artmıştır.

ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonu mekanizması; vasküler NO elde edilebilirliğinin azalması, vasküler süperoksit seviyelerinin artması ile olmaktadır (172,173). Alzheimer, demans ve vasküler demansta, artmış serum ADMA seviyesi etkisiyle NO düzeyinin azalmasının bilişsel fonksiyon kaybının nedeni olduğu düşünülmektedir (174). Oksidatif stres ADMA katabolizmasından sorumlu olan DDAH enziminin aktif bölümünde sistein

aminoasitine zarar vererek enzim aktivitesini azalmaktadır. Böylece ADMA'nın yıkımı azalırken kan düzeyi de artmaktadır (175). Bu nedenle oksidatif stresi arttıran birçok dejeneratif hastalıkta ADMA düzeyi yüksek bulunmaktadır. ADMA konsantrasyonu yüksek olan hastalara L-arjinin verilmesi NOS enzim aktivitesinde artışa neden olur. Yapılan bazı çalışmalarda dışarıdan L-arjinin verilerek, endotel fonksiyonunun önemli derecede düzeldiği, ADMA'nın zararlı etkilerinin ters çevrildiği gösterilmiştir. Yine yüksek ADMA konsantrasyonuna sahip kalp yetmezliği olan hastalara L-arjinin suplementasyonu L-arjinin/ADMA oranını 2 kat arttırmış ve endotele bağlı vazodilatasyon düzelmiştir. Sağlıklı bireylerde dışardan L-arjinin verilmesi endotele bağlı vazodilatasyonu etkilememiştir (176).

NO metabolizması ile bu denli yakın ilişki içinde olan ADMA'nın farklı hastalık gruplarında incelenmesinin, bu hastalıkların oluşum mekanizmaları, erken teşhisleri ve önlenmeleri konusunda ciddi katkıları olacaktır. ADMA düzeyini azaltacak yeni tedavi yaklaşımları ve ADMA'nın adı geçen hastalıklarda bir belirteç olarak laboratuvar yelpazesine katılması, gelecekte yapılacak yeni çalışmalara konu oluşturacaktır.

3. Migrende NO ve ADMA'nın Rolü

Nitrik oksit (NO), tek bir azot ve oksijen atomunun kombinasyonu sonucu oluşan inorganik, renksiz, oksijen yokluğunda suda çözünebilir bir gazdır. Orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle radikal özelliğindedir ve oksijen, süperoksit radikalleri veya demir, bakır, kobalt, manganez gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girer (177). Diğer radikallerden farklı olarak NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. Ancak yüksek miktarda NO hücreler üzerine zararlı etkiler göstermektedir. NO diğer serbest radikaller gibi kısa ömürlüdür (178). Oksijen varlığında hızla nitrite ve nitrate dönüşerek inaktive olur. Bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri yoksa da düzeyleri endojen NO düzeyi hakkında bilgi verir (179).

Bugün için NO'nun vücutta bilinen birçok etkisi vardır ki bunlardan bazıları migren patogenezinde yer alabilir. Serebrovasküler düzenlemede

endotel kaynaklı, dolayısıyla NO aracılığı ile vazodilatasyon önemlidir. Ayrıca perivasküler sinirler aracılığıyla nörojenik vazodilatasyonda da NO'nun önemi büyüktür. Merkez sinir sisteminde ağrı iletimi için gerekli olan nörotransmisyonunda NO aracılık eder. NO trombosit kontrolüne katkıda bulunur. Fazla miktarda üretildiğinde nonspesifik immünite ve nörotoksistide NO'nun etkisi gösterilmiştir. NO perivasküler sinir sonlarında "calcitonin gene related peptide" salınımına yol açar. Bu yüzden nörojenik inflamatuvar reaksiyonlarda da önemlidir (180,181).

Periferik nöronlarda sinir sonlarından duyuşal uyarı iletilmesinde de NO'nun önemli olduğu düşünölmektedir. Migren patogeneğinde NO'nun rolü olduğu düşünölmekte ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Migren NO ilişkisi ilk kez 1993 yılında Olesen ve D'Andrea tarafından ortaya çıkarılmıştır (182). D'Andrea'nın 1994 yılındaki çalışmalarından sonra aynı yıl içinde Olesen, migren ve diğer vasküler tip baş ağrılarında NO'nun anahtar bir molekül olduğunu ifade etmiş ve 1995 yılındaki çalışmasında da benzer sonuçlar elde etmiştir. Lassen ve arkadaşları 1995 yılında H1 reseptörleri tarafından indüklenen migrende NO hipotezini ortaya atmışlar, aynı yıl Fabricius migrende arginin ve NO yolu ile yaygın kortikal depresyonda serebrovasküler regölasyonun önemini açıklamıştır (182-184).

Nattero 1996'da migrenlilerde NO ve endotelin 1'in transkranyal Doppler ölçümleri ile ilişkisini göstermiştir (185). Griffiths ise 1997'de NO migren ilişkisindeki genetik bağlantıları ortaya koymuştur (186). Nitrik oksitin migrendeki rolünü açıklayan başka çalışmalar da yapılmıştır. Ekzojen NO kaynağı olan nitrogliserinin intravenöz infüzyon ile verilmesini takiben, migrenli hastalarda infüzyondan 4-5 saat sonra atak geliştiği görölmüştür. Bu ataklarda orta serebral arterde önemli vazodilatasyon geliştiği tespit edilmiştir (187). Verilen nitrogliserin dozu ile baş ağrısı şiddeti arasında ilişki olup olmadığını göstermek için yapılan bir başka çalışmada 0,5 µg/kg/dak dozuna kadar doz artırıldığıça baş ağrısı şiddetinin arttığı, bu düzeyden sonra ise ağrı şiddetinin doz bağımlı değişmediği gösterilmiştir (188). Diğer bir çalışmada ise nitrogliserin infüzyonunun migrenlilerde, gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ve normal bireylerdeki etkileri

araştırılmış ve 0,015 µg/kg/dak üstündeki dozlarda baş ağrısı oluştuğu ve oluşan baş ağrısı şiddetinin migrenli hastalarda diğer gruplara göre çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Diğer önemli bir farklılık nitrogliserin infüzyonu durdurulduktan sonra bulunmuştur. Gliseril trinitrat infüzyonunun durdurulmasından bir saat sonra bile migren hastalarında baş ağrısı devam etmekteyken, gerilim tipi baş ağrısı olanlarda ve normal bireylerde baş ağrısı azalmakta ve infüzyonöncesi duruma dönölmektedir (183).

Migren patogenezinde altta yatan en muhtemel sebebin kortikal yayılan depresyon (CSD) olduğu ve CSD sırasında NO salındığı gösterilmiştir (189). CSD kan beyin bariyerindeki metalloproteinazları indükler. Mast hücre degranölasyonu ve plazma ekstravazasyonu sonucu trigeminovasküler reflex aktive olur. Trigeminal sinir uyarımıyla CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid), Substans P ve NO salınır ve ağrıya duyarlı bölgelerde vazodilatasyon oluşur. Bu vazodilatasyon hem ağrının oluşumuna hem de yeniden ekstravazasyonla trigeminal sinir uyarımının tetiklenmesine neden olur. Beyin ve serebral arterlerde bulunan NOS (nitrikoksitsentaz), vazodilatasyonda önemli rolü olan NO sentezlenmesini sağlar. ADMA ise NOS'un endojen inhibitörüdür (190).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01/03/2016 tarih ve 2016-4/11 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışma Mart 2016 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran IHS 2013 beta tanı kriterlerine göre migren tanısı almış ve atak arası dönemde olan 50 hasta ve yaş, cinsiyet açısından benzer olan 30 sağlıklı gönüllü ile yürütülmüştür.

Çalışmaya alınma kriterleri; IHS 2013 beta sınıflamasına göre migren tanı ölçütlerini karşılama ve atak sıklığı en az 4 gün/ay olma, 18-65 yaş aralığında olma, çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak olarak belirlendi. Polikliniğimizde migren tanısı ile takipli hastalar detaylı anamnezleri alınarak ve nörolojik muayeneleri yapılarak, IHS 2013 beta tanı kriterlerine göre; sık epizodik (ağrı sıklığı 4-14 gün/ay) ve kronik (ağrı sıklığı ≥ 15 gün /ay) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri, migren ağrılarının başlangıç zamanı, prodrom belirtileri, sıklığı, süresi, lokalizasyonu, karakteri, şiddeti, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesi, aura olup olmadığı, fiziksel aktivite ile artması, ağrıyı tetikleyen ve geçiren faktörler, kullanılan akut ve profilaktik tedavi, bayanlarda menstruasyonla ilişkisi ve özgeçmişleri sorgulandı. Her 2 grup için; her hastaya uygun migren profilaksi tedavisi düzenlenerek, hastalar 6 aylık takibe alındı. Hastalar 1.ay ve 6.ayda UÜTF nöroloji polikliniğinde Dr.Feride Sert Öksüz tarafınca değerlendirildi. 1.ayda ve tedavi sonrası 6.ayda hastalardan serum örneği alındı. Serum ADMA düzeylerini etkileyebilen konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, diabetes mellitus, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar, periferikvasküler hastalıklar ve psikotik bozukluklar gibi diğer durumlar hasta ve kontrol grubu için dışlanma kriterleri olarak belirlendi ve çalışmaya dahil edilmedi.

Migren tanılı hasta grubundan,-sık epizodik ve kronik migrenli toplam 50 hastamızdan- tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda olmak üzere toplamda 2 kez 4 cc venöz kan örneği alındı. Sağlıklı kontrol grubundan ise sadece 1 kez 4 cc venöz kan örneği alındı. EDTA'lı tüpe alınan venöz kan örnekleri ile hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun serum ADMA düzeyleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA yöntemi ile ölçüldü. ADMA değerlerinin ölçülebilmesi için alınan örnekler, tek bir hekim tarafından santrifüj edilerek, plazma ayrıştırıldıktan sonra -80C'de donduruldu. ADMA direct ELISA kiti (immunodiagnostik AG) enzim bağlı yarışmalı immün ölçüm yöntemi kullanılarak ADMA düzeyleri ölçüldü. Elde edilen değerler; migrenliler ve sağlıklı kontrol grubu arasında, migren grupları arasında ve her grubun 6 aylık takip sonrası birinci ve ikinci değerleri arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde; sürekli değişkenler için aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası fark, minimum ve maksimum değerler ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Testte verilen yanıtların normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov analiz yöntemi ile test edilmiş olup, bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; Parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup farklılıklarının karşılaştırılmasında, parametrik test varsayımları sağlanmadığında Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılmıştır. Ölçümsel iki verinin birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesinde pearson ve spearmankorelasyon analizleri kullanılmıştır. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı başağrısı polikliniğine başvuran ve takip edilmekte olan IHS 2013 beta'ya göre migren tanısı alan 10 (%20) erkek, 40 (%80) kadın olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya alındı ve 6ay boyunca takip edildi.Yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından benzer 6 (%20) erkek, 24 (%80) kadın olmak üzere toplam 30 kişi kontrol grubu seçildi. Olguların yaş ortalaması 40.58 iken kontrol grubunda 39.10 idi (tablo 1).

Tablo-1: Hastalar ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P
yaş	40.58±8.359	39.10±7.102	1.000*
cinsiyet (E/K)	10/40	6/24	0.421**

*bağımsız gruplarda t testi

**ki-kare testi

Hastalar 30'u sık epizodik migren (EM), 20'si kronik migren (KM) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. EM'li grupta 24 kadın 6 erkek bulunurken KM'li grupta 16 kadın 4 erkek bulunmaktaydı. EM'de yaş ortalaması 40.6 iken KM'de 40.55 idi (tablo 2).

Tablo-2: Migren alttiplerine göre yaş ve cinsiyet özellikleri (alttipler EM ve KM)

	EM (n=30)	KM (n=20)	P
yaş	40.60±9.231	40.55±7.082	0.984*
cinsiyet			
erkek	6 (%20)	4 (%20)	1.000**
kadın	24 (%80)	16 (%80)	

*bağımsız gruplarda t testi

**ki-kare testi

Ağrı lokalizasyonu, ağrı karakteri ve ağrı Şiddetinin EM ve KM alt grupları arasındaki dağılımları tablo 3’de gösterildi. Ağrı lokalizasyonuna bakıldığında 30 hastanın ağrısı tek taraflı, 12 hastanın çift taraflıyken 8 hastanın ağrı lokalizasyonu deđiŐkendi. Ağrı karakteri olarak 34 hastanın ağrısı zonklayıcı vasıftaydı. Gruplar arasında ağrı lokalizasyonu ve ağrı karakteri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.784$ ve $p=0.137$). Kronik migrenli grupta çok Şiddetli (%20) ve Şiddetli (%50) ağrı tarifleyen hastalar büyük oranı oluŐtururken (toplamda (%70)); Sık epizodik migrenli grupta orta Şiddetli (%80) ağrı tarifleyenler çoğunlukta’ydı ($p=0.002$) (tablo 3).

Tablo-3: Migren alttiplerine göre ağrı lokalizasyonu, ağrı karakteri ve ağrı Şiddetinin dağılımı

		EM (n=30)	KM (n=20)	P
Ağrı lokalizasyonu	tek taraflı	19 (%63.3)	11 (%55)	0.784*
	ift taraflı	7 (%23.3)	5 (%25)	
	deđiŐken	4 (%13.3)	4 (%20)	
Ağrı karakteri	zonklayıcı	18 (%60)	16 (%80)	0.137*
	diğer	12 (%40)	4 (%20)	
Ağrı Şiddeti	orta	24 (%80)	6 (%30)	0.002*
	Şiddetli	6 (%20)	10 (%50)	
	ok Şiddetli	0 (%0)	4 (%20)	

*ki-kare testi

Migren ağrısına eşlik eden bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi varlığı, fiziksel aktivite ile ağrıda artış ve auranın olup olmaması sorgulandı. Toplam 37 (%74) hastada bulantı ve/veya kusma, 39 (%78) hastada fotofobi ve/veya fonofobi, 27 (%54) hastada fiziksel aktivite ile artış ağrıya eşlik etmekteydi. 50 hastanın 16’sı auralı migrendi (%32). Bu eŐlikçilerin

migren alttiplerine göre dağılımı değerlendirildi. Alttipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo-4: Migren alttiplerine göre ağrıya eşlik eden özelliklerin dağılımı (bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi, aura varlığı, fiziksel aktivite ile artış)

	EM (n=30) N(%)	KM (n=20) N(%)	Toplam (n=50) N(%)	P
Bulantı-kusma	23 (%76.7)	14 (%70)	37 (%74)	0.599*
Fotofobi-fonofobi	22 (%73.3)	17 (%85)	39(%78)	0.329*
Aura varlığı	11 (%36.7)	5 (%25)	16 (%32)	0.386*
Fiziksel akt.ile artış	18 (%60)	9 (%45)	27 (%54)	0.297*

*ki-kare testi

Çalışmamıza dahil olan 50 migren hastasının baş ağrısı klinik özellikleri sorgulama formları (ek-1) birlikte doldurularak ayrıntılı anamnez ve muayeneleri incelendi. Hastalardan 1.ayda ve 6.ayda ADMA düzeyi çalışılmak üzere iki kere serum örneği alındı. Hastaların 1.ay serum ADMA değerleri ile kontrol grubunun ADMA değerleri karşılaştırıldı (tablo 5). Migrenli grubun ortalama serum ADMA konsantrasyonu 969.84 ng/dl iken kontrol grubunun ortalama serum konsantrasyonu 583.87 ng/dl idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun ADMA konsantrasyonları

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P
ADMA 1	969.84	583.87	<0.001*

*bağımsız gruplarda t testi

Migren altgrupları olarak sık epizodik migrenli (n=30) ve kronik migrenli (n=20) hastalar arasında da 1.ay serum ADMA değerleri

karşılaştırıldı. EM'li grupta serum ADMA değerleri ortalaması 917.30 ng/dl iken KM'li grupta serum ADMA değerleri ortalaması 1048.65 ng/dl saptandı (tablo 6). Ancak EM'li ve KM'li grubun ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi ($p=0.279$).

Tablo-6: EM ve KM'de ADMA konsantrasyonları

	EM (n=30)	KM (n=20)	P
ADMA 1	917.30	1048.65	0.279*

*bağımsız gruplarda t testi

ICHD'ye göre çalışmaya katılan 50 migren hastasının 16'sı auralı migren 34'ü aurasız migrenli idi. Auralı ve aurasız migrenlilerin de kendi aralarında serum ADMA değerleri karşılaştırıldı. Auralı grupta serum ADMA değerleri ortalaması 911.88 ng/dl iken aurasız grupta 997.12 ng/dl idi (tablo 7). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.505$).

Tablo-7: Auralı ve aurasız migrende ADMA konsantrasyonları

	Auralı (n=16)	Aurasız (n=34)	P
ADMA 1	911.88	997.12	0.505*

*bağımsız gruplarda t testi

Serum ADMA değerleri farklılığı bakımından cinsiyet durumu da incelendi. Çalışmaya dahil edilen 10 erkek hastanın serum ADMA değerleri ortalaması 941.38 ng/dl iken, 40 kadın hastanın ADMA değerleri ortalaması 796.03 ng/dl idi (tablo 8). Ortalama serum ADMA değerlerinde cinsiyet özellikleri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.470$).

Tablo-8: Kadın ve erkek hastalarda ADMA konsantrasyonları

	Kadın (n=40)	Erkek (n=10)	P
ADMA 1	796.03	941.38	0.470*

*Mann Witney U testi

Çalışmaya alınan hastalarımızın serum ADMA değerleri ile yaşları ve migren atak sıklıkları arasında pearson korelasyon analizi çalışması yapıldı. Yaş ve atak sıklığı ile serum ADMA değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=0.220$ ve $r=0.188$). Eş zamanlı olarak serum ADMA değerleri ile ağrı şiddeti, ağrı karakteri ve lokalizasyonu arasında spearman korelasyon analizi çalışıldı. Benzer şekilde serum ADMA değerleri ile ağrı şiddeti, ağrı karakteri ve lokalizasyonu arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 9). P değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-9: ADMA değerleri ile yaş, atak sıklığı, ağrı şiddeti, karakteri, lokalizasyonu arasındaki ilişki

	ADMA 1	
	r	p
Yaş	0.220 ⁺	0.050*
Atak sıklığı	0.188 ⁺	0.191*
Ağrı şiddeti	0.202 ⁺⁺	0.160*
Ağrı karakteri	0.022 ⁺⁺	0.878*
Ağrı lokalizasyonu	-0.004 ⁺⁺	0.979*

⁺pearson korelasyon analizi ⁺⁺spearman korelasyon analizi

*bağımsız gruplarda t testi

Hastalarımızın serum ADMA değerleri ile bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi, fiziksel aktivite ile artış varlığı arasındaki ilişki araştırıldı (tablo 10). Bulantı ve/veya kusma varlığı ile serum ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.122$). Fotofobi/fonofobi varlığı ile serum ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmadı ($p=0.469$). Fiziksel aktivite ile ağrıda artış varlığı ile serum ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.999$).

Tablo-10: ADMA değerleri ile bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi, fiziksel aktivite ile artış varlığı arasındaki ilişki

	ADMA 1		p
	var	yok	
Bulantı-kusma	1024	815.69	0.122*
Fotofobi-fonofobi	946.90	1051.18	0.469*
Fiziksel akt.ile artış	969.78	969.91	0.999*

*bağımsız grupta t testi

Hastalarımızla ilk görüşmemizde her hastaya uygun migren profilaksi tedavileri düzenlendi ve 6 ay boyunca tutmak üzere baş ağrısı günlükleri (ek-2) verildi. 6.ayda 50 migren hastasının 43'üne ulaşılabildi. Bu 43 hastanın serum örneği alınarak 2. Serum ADMA değerleri çalışıldı. 6 ayın sonunda 25 hastada ağrılı gün sayısında artış meydana geldi ve bunların 5'i ICHD'ye sık epizodik migrenden kronik migrene dönüştü. 5 hastanın ağrılı gün sayısında değişiklik olmazken 13 hastanın ağrılı gün sayısında azalma kaydedildi (tablo 11).

Tablo-11: Migren hastalarının 1.ay ve 6.ay ADMA konsantrasyonları ile ağrılı gün sayısındaki değişimin karşılaştırılması

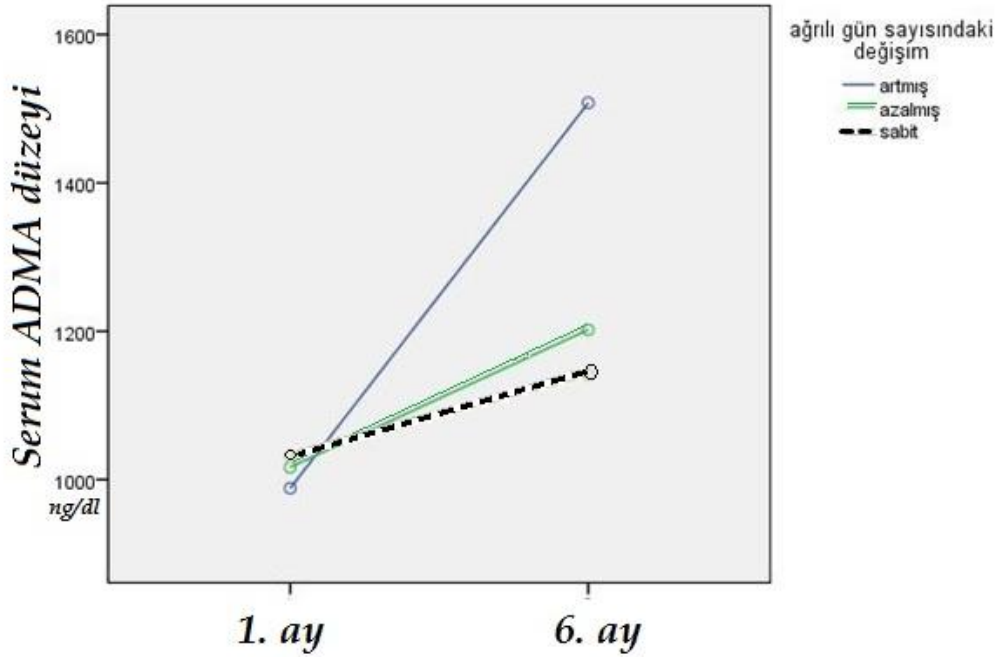
Ağrılı gün sayısındaki değişim	ADMA 1	ADMA 2	P
Artmış (n=25)	988.36	1507.84	0.305*
Azalmış (n=13)	1016.69	1202.00	
Sabit (n=5)	1032.00	1140.80	

*anova testi

Tablo 11'e baktığımızda 6 aylık süre boyunca ağrılı gün sayısı artan 25 hastanın 1.ay serum ADMA değerleri ortalaması 988.36 ng/dl iken, 6.ay

serum ADMA değerleri ortalaması 1507.84 ng/dl şeklinde belirgin artmış saptandı. Ağrılı g¼n sayısı azalan 13 hastanın 1.ay serum ADMA değerleri ortalaması 1016.69 ng/dl iken, 6.ay serum ADMA değerleri ortalaması 1202.00 ng/dl idi. 6 aylık sure boyunca ağrılı g¼n sayısı değişiklik g¼stermeyen grupta ise 1.ay serum ADMA değerleri ortalaması 1032.00ng/dl iken, 6.ay serum ADMA değerleri ortalaması 1140.80 ng/dl idi (p=0.305).

Migren hastalarının 1.ay ve 6.ay serum ADMA konsantrasyonlarındaki değişim ile ağrılı g¼n sayısındaki değişim karşılaştırıldığında ağrılı g¼n sayısı artan (n=25), azalan (n=13) ve değişmeyen (n=5) her 3 grubun da 6.ay ADMA değerlerinin 1.aya g¼re artmış olduğu g¼r¼ld¼. Ancak ağrılı g¼n sayısında artış olan 25 hastada ADMA değerlerindeki artışın belirgin olarak daha fazla olduğu tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (şekil-3).



şekil-3: 6 aylık takip sonucu ADMA konsantrasyonlarındaki değişim ile ağrılı g¼n sayısındaki değişimin karşılaştırılması

6 aylık takip sonucu sık epizodik migrenden kronik migrene d¼nen 5 hasta ayrıca incelendi. Bu 5 hastanın tamamı kadın cinsiyet olup, yaş

ortalamları 44.4 idi. 1. ay ve 6.ay ADMA değerleri tablo 12’de verilen hastaların 1.ay serum ADMA değerleri ortancası 1206 ng/dl iken 6.ay serum ADMA değerleri ortancası 1757 ng/dl şeklinde artmış olarak tesbit edildi (tablo 12). 0.225 p değeriyle istatistiksel olarak anlamlı olduğunun gösterilebilmesi mümkün olmazken daha geniş hasta grubuyla planlandığında daha niteleyici sonuçlara ulaşılabileceği düşünüldü.

Tablo-12: 6 aylık takip sonucu EMden KMye dönen hastaların 1.ay ve 6.ay ADMA değerleri

Emden KMye dönen hastalar	ADMA1	ADMA2	P
Hasta no 1	1206*	507	0.225*
Hasta no 2	745	1757*	
Hasta no 3	1223	2526	
Hasta no 4	1246	2557	
Hasta no 5	587	529	

*Wilcoxon testi *median değerler

EM’li hasta grubu ağırlı gün sayısına göre 4-7 gün/ay ve 8-14 gün/ay olarak 2 gruba ayrıldı (tablo 13). Bu 2 gruba bakıldığında ağırlı gün sayısı arttıkça ADMA değerleri ortalamasının da arttığı görüldü. Bu 2 grubun ve KM’lilerin ADMA değerleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.005$).

Tablo-13: Ağırlı gün sayısı ile ADMA konsantrasyonlarının ilişkisi

	Ağırlı gün sayısı 4-7gün/ay (n=22)	Ağırlı gün sayısı 8-14gün/ay (n=8)	Kronik migren (n=20)	Kontrol (n=30)	P
ADMA 1	849,91	1102,63	1048,65	583,87	<0.005*

*Ki-kare testi

6 aylık takip sonrası EM'den KM'ye dönen hastalar ile KM'li hastaların ADMA konsantrasyonları karşılaştırıldı (tablo 14). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,794).

Tablo-14: EM'den KM'ye dönen hastalar ile KM'li hastaların ADMA konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	EM'denKM'ye dönerHastalar (n=5)	Kronik Migren (n=20)	P
ADMA 1	1001,40	1048,65	0,794*

*Bağımsız gruplarda t testi

TARTIŞMA VE SONUÇ

50 migren hastası 20 sağlıklı gönüllü ile yaptığımız çalışmamızda hastalar ve kontrol grubunun endojen NOS inhibitörü olan serum ADMA değerleri karşılaştırılmış, ADMA'nın kontrol grubuna kıyasla migrenlilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda aynı zamanda 50 migren hastası 30'u epizodik migren, 20'si kronik migren olmak üzere 2 alt gruba ayrılarak gruplar arasında serum ADMA değerleri karşılaştırması yanında; 6 aylık takip sonucu ağırlı gün sayılarındaki değişimler incelenip ADMA'nın migrende kronikleşme ile bağlantılı olup olmadığı da araştırılmıştır. Literatüre bakıldığında migrende kronikleşmede ADMA'nın rolünü araştıran, epizodik migrenliler ile kronik migrenlilerin ADMA değerlerini karşılaştıran başka çalışma görülmemektedir.

Bizim çalışmamızda epizodik migrenlilerle kronik migrenliler arasında istatistiksel olarak ADMA değerleri açısından anlamlı fark bulunmamış, daha geniş kiteli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür. Auralı migren ve aurasız migren alt grupları arasında daha önceki çalışmalarla benzer şekilde istatistiksel olarak serum ADMA değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kadın ve erkek hasta grupları açısından da serum ADMA değerlerinde anlamlı fark görülmemiştir.

Daha önceki çalışmalarda ADMA ile yaş arasındaki ilişki, inmeli hastalarda ve kardiovasküler hastalığı olanlarda gösterilmiştir (191). Bizim çalışmamızda ise ADMA ve yaş arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ayrıca ADMA; atak sıklığı, ağrıkarakteri, lokalizasyonu ve ağrı şiddeti ile de ilişkili bulunmamıştır. ADMA ile migren klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi de araştırdığımız çalışmamızda ADMA değerleri ile bulantı-kusma, fotofobi-fonofobi, fiziksel aktivite ile artış varlığı arasında da ilişki saptanmamıştır.

ADMA'nın migrende kronikleşmeyle ilişkisini araştıran çalışmamızda migren hastalarının 6 aylık takip sonucu ADMA değerleri ile 1.ay ADMA değerleri karşılaştırıldı. Migren hastaları 6 aylık takipte ağırlı gün sayısı

artan, azalan ve değişmeyen olarak 3 grupta toplandı. Her 3 grubunda ADMA değerleri 6 ayın sonunda 1.aya göre artmış saptandı ancak ağrılı gün sayısı artan hastaların ADMA değerlerindeki artış belirgin daha yüksek saptanıp istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Migren, disabilite oluşturan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve otonom sinir sistemi bozukluğu ile karakterize yaygın, multifaktöryel nörovasküler bir sendromdur. Prevalansı en yüksek nörolojik hastalıktır (192). Migren baş ağrısının dünya popülasyonunun %10-20' sini etkilediği bildirilmektedir (193). Erkeklerde yaşam boyu prevalansı %8 iken kadınlarda %25 saptanmıştır. Migrenin bir yıllık prevalansı ise erkeklerde %6, kadınlarda %15 olarak bulunmuştur.

Sık görülen bir hastalık olmasına karşın patogenezi henüz tam olarak belirlenememiştir. Halen kabul edilen görüş migren baş ağrısının ortaya çıkışını açıklayabilecek tek bir patogenetik yolun olmadığı, aksine birçok nörotransmitter ve nöronal yolağın işe karıştığı ve karşılıklı olarak etkileştiği, çok yönlü patogenetik mekanizmanın birlikte rol oynadığı şeklindedir (194).

Son yıllarda migrenle ilgili çalışmalarda büyük gelişmeler kaydedilmiş, migren daha iyi tanımlanmıştır. Altta yatan en muhtemel sebebin kortikal yayılan depresyon (CSD) olduğu ve CSD sırasında NO salındığı gösterilmiştir (195). CSD kan beyin bariyerindeki metalloproteinazları indükler. Mast hücre degranülasyonu ve plazma ekstrasvazasyonu sonucu trigeminovasküler reflex aktive olur. Trigeminal sinir uyarımıyla CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid), Substans P ve NO salınır ve ağrıya duyarlı bölgelerde vazodilatasyon oluşur. Bu vazodilatasyon hem ağrının oluşumuna hem de yeniden ekstrasvazasyonlatrigeminal sinir uyarımının tetiklenmesine neden olur.

Plazma protein ekstrasvazasyonunda önemli mediatörlerden birisi olan nitrik oksit (NO), konstriksiyona cevaben vasküler hücrelerden salınmaktadır. Nitrogliserin infüzyonu ile migren tetiklenebilir. Bu indükleme ile baş ağrısı 4-6 saat sonra başlamaktadır (196). Bunun altında yatan patofizyolojik mekanizma, duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin

upregulasyonu ile olduğu düşünölmektedir (197). Başka bir teoride ise NO'da fluktuasyon, plazma protein ekstrasvazasyonundan bağımsız olarak trigeminal vasköler sistemi aktive ederek, kortikal yapılar katılmadan migren ağrısına neden olabilir.

Migren patogeneğinde nitrik oksitin (NO) önemli rol oynadığı, hatta anahtar molekül olduğu konusunda birçok çalışma rapor edilmiştir (198). Vücuda dışarıdan verilen NO'in migren atağını başlattığı gösterilmiştir (199). Beyin ve serebral arterlerde bulunan NOS (nitrikoksitsentaz), vazodilatasyonda önemli rolü olan NO sentezlenmesini sağlar. Ancak, migren atağı sırasında NO'in sentezinden sorumlu olan çeşitli tiplerdeki nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

NOS enzim inhibitörleri deneysel çalışmalarda değişik hastalıkların tedavisinde denenmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (200). ADMA (Asimetrik dimetilarjinin) ise, NOS'un endojen inhibitörüdür (201).

Bir çok çalışma, CSD'de NO bağlantılı sinyallerin olduğunu düşöndürmüştür. Ulmer ve arkadaşlarının 1995'de yaptığı çalışmada NO salınımını arttıran maddelerin retinal materyallerde CSD'nin hızını azalttığı görölmüştür (202). Read ve arkadaşlarının 1997'de yaptığı çalışmada ise CSD sırasında NO oluşumunun arttığı bulunmuştur (203). Yılmaz ve arkadaşlarının, migrende NO'un rolünü araştırmak amacıyla yaptıkları 52 hastalık bir çalışmada, hem aurasız hem de auralı migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri hem ataklar arası dönemde hem de atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Atak döneminde, ataklar arası döneme göre artış saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (204).

Shimomura ve ark migrenlilerin plateletlerine NO metabolitlerinin konsantrasyonunu ölçmüş, atak döneminde atak arası döneme göre daha yüksek bulmuştur (205). Stirparo ve ark ise aurasız migrenlilerde monositlerde NO üretimini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur (206).

Obrenovitch ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı başka bir çalışmada NOS inhibitörü olan, Nω-nitro-Larjinin metil ester (L-NAME) bireysel CSD dalgalarında iyonik homeostazın düzelmesini belirgin olarak geciktirmiştir (207). CSD, nNOS'da hem mRNA hem de protein seviyelerini artırır. Bu artış muhtemelen CSD'deki sitoprotektif adaptasyona katkıda bulunmaktadır (208).

Lassen ve ark. nonspesifik NOS inhibitörü olan L-NG- metil arjinin hidrokloridi (546C88) spontan migren ataklarında plasebo ile karşılaştırmalı olarak çalışmışlardır. İnfüzyondan 2 saat sonra 546C88 alan 15 hastanın 10'unda baş ağrısında belirgin düzelme görülmüştür, plasebo alan 14 hastanın ise sadece 2' sinde düzelme görülmüştür (209). Fotofobi ve fonofobide anlamlı düzelme sağlanırken, bulantı için anlamlı düzelme sağlanamamıştır (210).

Çelik ve arkadaşlarının Endojen NOS inhibitörü olan ADMA değerlerinin ölçüldüğü; 100 migren hastası ve 100 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada migren hastalarının kontrol grubuna göre serum ADMA değerleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, auralı ve aurasız migren alt gruplarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (211). Artmış ADMA değerlerinin NO üretimindeki artışa sekonder gelişen NOS yüksekliğini inhibe etmek için yükseldiği düşünülmüştür.

Ayrıca, ADMA endotelyal disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir ve kardiyovasküler risk için duyarlı bir göstergedir (212-213). İnsülin rezistans sendromu (IR), diyabet, inme, artmış karotis arter intima-media kalınlığı, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, hipertrigliseridemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıklarda ADMA'nın vasküler endoteldeki etkilerinin azaltılması ile bu tür hastalıkların tanı ve tedavisinde yol alınabileceği öne sürülmektedir (214).

Migren de endotelyal disfonksiyonun eşlik ettiği vasküler hastalıklarla sıklıkla komorbidite gösteren nörovasküler bir bozukluktur. Migrende gözlenen beyaz cevher lezyonları (WML) da migren vasküler hastalık komorbiditesinin bir kanıtıdır. Vasküler risk faktörlerinde yüksek bulunan ADMA'nın migrende de yüksek olması beklenen bulgudur. Szilvia Erde'lyi-

Bo' tor ve ark.'nın yaptığı bir çalışma WML'li migren hastalarında; lezyon içermeyen hasta ve kontrollerden daha yüksek ADMA konsantrasyonları izlendiğini göstermiştir (p <0.001, her ikisi için de) (215). Çalışmamızı planlarken endotelial disfonksiyonun eşlik ettiği kardiyovasküler hastalıkların tümü dışlanma kriteri olarak kabul edilip yalnızca migrene spesifik ADMA değerlerine ulaşılmaya çalışılmıştır.

Epizodik migren ve kronik migren, migrenin iki alt tipi olarak bilinmelerine rağmen son dönemde yapılan çalışmalarda saptanan klinik ve patofizyolojik farklılıkları nedeniyle iki ayrı sendrom gibi değerlendirilme eğilimi vardır. Kronik migren çoğu vakada epizodik migrenden dönüşerek gelişen bir patolojik süreçtir ve son klinik sınıflamada (IHS) ayrı bir klinik antite olarak incelenmektedir. Kronikleşmenin fizyopatolojisi halen netleşmemiştir. Kronik migrende ağrının transmisyonunun kontrolünde etkili inhibisyonun ortadan kalkması ve ağrının kortikal düzenlenmesinde (ağrının kortikal prosesinde) anormallik olduğu düşünülmektedir. Santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu (duyarlılaşma) ve antinosiseptif sistemlerdeki yetersizlik patogenezde rol alan iki mekanizma olarak düşünülmektedir (216).

ADMA'nın migrende kronikleşmeyle ilişkisini araştıran çalışmamızda migren hastalarının 6 aylık takip sonucu ADMA değerleri ile 1.ay ADMA değerleri karşılaştırıldı. Migren hastaları 6 aylık takipte ağrılı gün sayısı artan, azalan ve değişmeyen olarak 3 grupta toplandı. Her 3 grubunda ADMA değerleri 6 ayın sonunda 1.aya göre artmış saptandı ancak ağrılı gün sayısı artan hastaların ADMA değerlerindeki artış belirgin daha yüksek saptanıp istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Buna dayanarak ağrılı gün sayısında artış ve dolayısıyla migrende kronikleşme ile ADMA değerleri arasında pozitif ilişki olduğu düşünüldü. ADMA değerleri ile migrende kronikleşme ilişkisini araştıran çalışma olarak literatür incelendiğinde bizim çalışmamız ilk olmuştur.

ADMA bir NOS inhibitörüdür; migrenlilerde ve ağrılı gün sayısı artanlarda yüksek olması çelişkili, düşük olmasını bekleriz. Bu durum bir sebep mi yoksa sonuç mu? Bu çalışmada tüm migrenlilerde ve ağrılı gün

sayısı artan migrenli grupta ADMA'nın kontrol grubuna göre yüksek olması, ADMA yüksekliğinin artan NO düzeylerine reaksiyon olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ancak bu durum bizim çalışmamızda bireyde migren geliştikten sonraki tabloyu göstermektedir. ADMA düzeylerinin migren patofizyolojisinde ve baş ağrısı olmayan bir bireyde migren gelişiminde rol oynayıp oynamadığının saptanabilmesi; migreni olmayan bireylerde ADMA değerlerine bakıldıktan sonra bu olguların takip edilerek belli bir süre sonunda migren gelişenlerden ve gelişmeyenlerden tekrar ADMA çalışılması ve her 2 grupta karşılaştırılması ile mümkün olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda migrenli grupta serum ADMA değerleri ortalamasının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması, ADMA değerinin migren tanısında destekleyici bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde EM ve KM hastalarının 6 aylık takip sonucu ağrılı gün sayısı artan grupta 6. aydaki serum ADMA değerlerinde daha belirgin bir artış saptanması ADMA'nın ağrılı gün sayısındaki artış ve dolayısıyla migrende kronikleşme ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Migren hasta grubunda yapılacak daha büyük kitleli çalışmalarla migrende kronikleşme ile serum ADMA düzeyleri arasında ilişkinin daha iyi ortaya konabileceği ve NO Sentetaz inhibitörlerinin migrende kronikleşme tanı ve tedavisinde kullanılabilmesi ile ilgili yapılacak yeni araştırmaların bu konuya ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD ve Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA, 1992. 267 (1): p. 64-9.
2. Lipton, R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L. ve Reed M., Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache, 2001. 41 (7): p. 646-57.
3. Headache classification committee of the international headache society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):S1-S160.
4. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current therapeutic targets and future avenues. Curr Vasc Pharmacol. 2006;4(2):117-128.
5. Ertaş M. Migren Türkiye Klinikleri J Neur 2003; 1: 116-123.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Isis Medical Media, 1998: 1 –7.
7. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology 1994; 44: 6-16.
8. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. Curr Opin Pediatr 2004; 16:628-636.
9. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. Lancet 2009;8:679-690
10. Gantenbein AR, Sandor PS. Physiological parameters as biomarkers of migraine. Headache 2006; 46:1069-1074
11. Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, et al. of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. Brain 2003; 126:2009-2015.
12. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. PLoS Med 2006; 3:1915-1921.
13. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: A population-based case-control study. Neurology 2000; 55:629-635.
14. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: Focus on epilepsy and migraine. Lancet Neurology 2006; 5:148-157.
15. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26:742-746
16. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. J Clin Epidemiology 1991;44:1147-1157.

17. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Isis Medical Media, 1998; 1 -7.
18. Historical Introduction, Pathophysiology and Epidemiology of Headache, Migraine Diagnosis and Treatment in Headache in Clinical Practice. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Second Edition Martin Dunitz Ltd, 2002; pp:1 -30.
19. Celsus. In: Thomas L. La Migraine. Paris: Delahaye and Lecrosnier, 1887.
20. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. Background to migraine. London: Heineman, 1967.
21. Fothergill, J. 1784. Remarks on that complaint commonly known under the name of sick headach. *Medical Observations and Inquiries by a Society of Physicians in London*, 6: 103–137.
22. Rowland LP: Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins. 1995; 839.
23. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63
24. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. Therapy for headache. New York: Marcel Dekker Inc., 1990, 1 -8.
25. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:159-390.
26. Olesen, J., Larsen B. ve Lauritzen M., Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*, 1981. 9 (4): p. 344-52.
27. Lauritzen, M., Jorgensen M.B., Diemer N.H., Gjedde A. ve Hansen A.J., Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol*, 1982. 12 (5): p. 469-74.
28. Lauritzen, M., Olsen T.S., Lassen N.A. ve Paulson O.B., Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol*, 1983. 14 (5): p. 569-72.
29. Lauritzen, M., Skyhoj Olsen T., Lassen N.A. ve Paulson O.B., Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol*, 1983. 13 (6): p. 633-41.
30. Lauritzen, M. ve Olesen J., Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain*, 1984. 107 (Pt 2): p. 447-61. 49
31. Lauritzen, M., Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO₂ response. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1984. 4 (4): p. 546-54.
32. Lauritzen M. Pathophysiology of migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117:199-210.
33. Headache and Other Craniofacial Pains in editorial Principles of Neurology, Allan H. Ropper, Robert H. Brown, 7th edition, Mc Graw Hill International editions USA 2005, Chapter 10, pp:144-154.

34. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc., 1990, 1 -8.
35. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
36. Evans RW, Mathew MT. *Handbook of Headache*. Ertaş M (Çeviren) s.28-60, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
37. Russell MB, Olesen J. Increased familial Risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311: 541-4.
38. Ferrari MD, Russell MB. Genetics of migraine. Is migraine a genetically determined channelopathy? In: Olesen J, Tfelt-Hansen P and Welch KMA (eds). *The Headaches*. 2nd edition. New York: Raven Press; 241-50.
39. Merikangas KR, Tierney C, Martin NG et al. Genetics of migraine in the Australian Twin Registry. In: Rose CF, ed. *New Advances in Headache Research*, 4. London: Smith-Gordon; 1994. 27-8.
40. Ulrich VM, Gervil KO, Kyvik C, et al. Evidence of genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45: 241-6.
41. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB et al. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41: 166-72.
42. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1993; 34: 1111 -20.
43. Diamond S. Migraine headaches. *Med Clin North America* 1991; 75 (3): 545-65.
44. Peatfield R, Campbell JK: *Headaches*, 1st edition, Health press LTD. 2002, 20-24.
45. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: a review of population based studies. *Neurology* 1994; 44 (suppl 4) 17-23.
46. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13,147-57.
47. Baykan B, Ertas M, Karli N, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain* 2015; 16: 103.
48. Vural O. *Türkiye Klinikleri Cilt/Vol:1 Sayı/No:2 Ağustos 2003*
49. Rasmussen, B.K., Jensen R., Schroll M. ve Olesen J., Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch Neurol*, 1992. 49 (9): p. 914-8.
50. Stewart, W.F., Lipton R.B. ve Liberman J., Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*, 1996. 47 (1): p. 52-9.
51. Silberstein SD. Migraine and women. *Syndrome* 1995; 7 (9): 37-42.
52. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist* 2007; 13:118-125.

53. Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd edn. Oxford University Press. New York; 1963.
54. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46:331-339.
55. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.
56. Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:705.
57. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344-352.
58. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4687-4692.
59. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache and visual change in migraine sufferers. *Arch Neurol* 1999; 56:548-554.
60. Gardner-Medwin AR, van Bruggen N, Williams SR, Ahier RG. Magnetic resonance imaging of propagating waves of spreading depression in the anaesthetised rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:7-11.
61. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;22:1689-1692.
62. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, et al. Source Department of Neurology, Magnetic Resonance Center, Boston, MA, USA. sanchezm@helix.mgh.harvard.edu. Perfusion weighted imaging during migraine spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999;19:701-707.
63. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev* 2006; 81:457-481.
64. 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* 2002; 8:136-142.
65. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:655-657.
66. Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 1978; 3:1045-1059.
67. Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22:680-688.
68. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Panx1 Channels. *Science* 2013; 339:1092-1095

69. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *J. Neurosci* 2010; 30:8807-8814.
70. Brennan KC, Beltrán-Parrázal L, López-Valdés HE, Theriot J, Toga AW, Charles AC. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression. *J Neurophysiol* 2007; 97:4143-4151.
71. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331:1689-1692.
72. Géraud G, Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F. [Positron emission tomographic studies of migraine.] *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:666-670.
73. Chuquet J, Hollender L, Nimchinsky EA Highresolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci* 2007; 27:4036-4044.
74. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl 2):77-81.
75. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 1999; 39:469-476.
76. Aurora SK, Welch KMA, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23:258-263.
77. Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache: J Head Face Pain* 2005; 45:1394-1399.
78. Teive HA, Kowacs PA, Maranhão Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leão's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. *Neurology* 2005; 65:1455-1459.
79. Aurora SK, Al-Sayed F, Welch KMA The threshold for magnetophoshenes is lower in migraine. *Neurology* 1999; 52:472.
80. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 2007; 47:996-1003.
81. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:833-839.
82. Cosentino G, Fierro B, Vigneri S, et al. Impaired glutamatergic neurotransmission in migraine with aura? Evidence by an input-output curves transcranial magnetic stimulation study. *Headache* 2011; 51:726-733.
83. Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache* 1992; 32:345-347.
84. Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85:110-115.

85. Ambrosini A, Shoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7:377-388.
86. Antal A, Arlt S, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia* 2006; 26:865-870.
87. Stankewitz A, May A. Cortical excitability and migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:1454-1456.
88. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33:192-196.
89. Vanmolkot KR, Kors EE, Turk U, et al. Two de novo mutations in the Na,K-ATPase gene ATP1A2 associated with pure familial hemiplegic migraine. *Eur J Human Genetics* 2006; 14:555-560.
90. Segall L, Mezzetti A, Scanzano R, et al. Alterations in the alpha2 isoform of Na,K-ATPase associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:11106-11111.
91. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2006; 81:457-481.
92. Akcali D, Sayin A, Sara Y, Bolay H. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats? *Cephalalgia* 2010; 30:1195-1206.
93. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
94. Welch KM, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998; 51:1465-1469.
95. Cao Y, Aurora SK, Vikingstad EM, Patel SC, Welch KMA. Functional MRI of the red nucleus and occipital cortex during visual stimulation of subjects with migraine. *Cephalalgia* 1999; 19:462.
96. Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, et al. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* 1998; 121:931-947.
97. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001; 357:1016-1017.
98. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128:932-939.
99. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47:1418-1426.
100. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):570-84.

101. Weiller C, Mayis A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
102. Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Progress Brain Res* 1991; 88:381-94.
103. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, et al. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 22:2748-2752.
104. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache*. 2007;47:996–1003.
105. Welch KM, Nagehan V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness. *Headache* 2001; 41:629-637.
106. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 2001; 106:793-800.
107. Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine. *J Neurosci* 2002; 22:RC213.
108. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* 1987; 27:416-420.
109. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993; 33:452-455.
110. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:107-111.
111. Fragoso YD, Brooks JB. Two cases of lesions in brainstem in multiple sclerosis and refractory migraine. *Headache* 2007; 47:852-854.
112. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRIBOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56:548-554.
113. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47:1418-1426.
114. Penfield W. A contribution to the mechanism of intracranial pain. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1935; 15:399-416.
115. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies in headache: Pain-sensitive structures of the head and their structural significance. *Arch Surg* 1940; 41:813-856.
116. Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurology* 1984; 223:46- 56.
117. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervations of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44:43-75.

118. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(Suppl 3):16-20
119. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13:1167-1177.
120. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4:1027-1030.
121. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
122. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:835-856.
123. Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol* 2006; 95:1298-1306.
124. Levy D, Strassman AM. Mechanical response properties of A and C primary afferent neurons innervating the rat intracranial dura. *J Neurophysiol* 2002; 88:3021-3031.
125. Fellin T, Sul JY, D'Ascenzo M, Takano H, Pascual O, Haydon PG. Bidirectional astrocyte–neuron communication: the many roles of glutamate and ATP. *Novartis Found Symp* 2006; 276:208-217.
126. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev* 2006; 86:1009-1031.
127. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6:43-50
128. Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature* 2004; 431:195-199.
129. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9:260-267.
130. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 15:157-168.
131. Longmore J, Shaw D, Smith D, et al. Differential distribution of 5-HT 1D and 5-HT 1B immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new anti-migraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17:835-842.
132. Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study. *Brain* 1996; 119:249-256.
133. Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the 'migraine generator' region of the human brainstem. *Cephalalgia* 2001; 21:96-101.

134. Jenkins DW, Langmead CJ, Parsons AA, Strijbos PJ. Regulation of calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal nucleus caudalis slices invitro. *NeurosciLett* 2004; 366:241-244.
135. Offenhauser N, Zinck T, Hoffmann J, et al. CGRP release and c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis of the rat following glyceryltrinitrate infusion. *Cephalalgia* 2005; 25:225-236.
136. D'Hanis W, Linke R, Yilmazer-Hanke DM. Topography of thalamic and parabrachial calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive neurons projecting to subnuclei of the amygdala and extended amygdala. *J Comp Neurol* 2007; 505:268-291.
137. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. *Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain* 1994; 117:427-434.
138. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002; 125:976-984
139. Boran ve ark. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50 Özel Sayı 1: 1-7
140. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-872.
141. Evans R, Ninan TM. Migren. In: *Baş ağrısı El Kitabı*. 2 th ed. Lippincott Williams&Wilkins;2005:28-60.
142. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*. 1995;15(2):175-182.
143. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology*. 2000;55(5):732-733.
144. Silberstein SD, Sapel JD, Freitag GF. Migraine Diagnosis and Treatment. In: *Wolf's Headache and other headpain*. 7th ed. Oxford University Pres;2001:201 -237.
145. Pascual J. Migraine postdrome. *Headache*. 2011;51(5):819.
146. Saip S, Siva A: Migren Kliniği ve Tedavisi. Emre M (Editör). *Nöroloji Temel Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013:138-142.)
147. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-349.
148. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA ve ark. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106(1-2): 81-9.
149. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression; *Headache* 2006;46: 1334-43.
150. Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics, and treatment strategies. *Neurol Clin*. 2009 May;27(2): 467–79
151. Buse DC, Manack A, Serrano D ve ark. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81: 428-32.
152. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain* 2008; 9: 295–300.

153. Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain* 2005; 6: 331 -333
154. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614–624.
155. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-637
156. Altinova AE, Arslan M. Endokrin Hastalıklarda Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA). *Marmara Mediacal Journal* 2009;22(1);080-084
157. Böger RH. Arginine metabolism: Enzymology, nutrition and clinical significance. *J.Nutr* 2004;10:2842S-2847S.
158. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine:Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Thromb Vasc Biol*2004;24:1023-1030.
159. Tran TLC, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 2003;4:33-40.
160. Sağlam F. Farklı etiyolojik beyin damar hastalığı alt tiplerinde serum asimetrik dimetil arjinin ve homosistein düzeylerinin klinik ve infarkt büyüklüğüne olan etkisinin araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003
161. Wang J, Sim AS, Wang XL, et al. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):383-8.
162. Nijveldt JR, Leeuwen VP, Van Coen G, et al. Net renal extraction of ADMA and SDMA in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11):1999-2002
163. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):594-600.
164. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2006;58(2):159-78.
165. Carmine Z, Francesca M, Tripepi G. novel cardiovascular risk factos in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(Suppl.1):S77-80.
166. Selcoki Y, Aydın M, İkizek M, et al. Association Between Asymmetric Dimethylarginine and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Turk Neph Dial Transpl* 2011;20(1):58-64.
167. Şahin M, Arslan Ç, Nazıroğlu M, et al. Asymmetric dimethylarginine and Nitric Oxide Levels as a Sign of endothelial dysfunction in Behçet's Disease. *Ann. of Clinical & Lab. Science*. 2006;36(4):449-54.
168. Aydın M, Koca C, Uysal S, et al. Serum nitric oxide, asymmetric dimethylarginine and homocysteine levels in active Behcet's disease *Turk J Med Sci* 2012; 42(Sup.1): 1194-9

169. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, et al. Elevated plasma ADMA as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):765-9.
170. Chan NN, Chan JCN. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia*. 2002;45(12):1609–16.
171. Böger RH. ADMA, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the 'L-arginine paradox and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr*. 2004;134(10 suppl):2842S-47S.
172. Richter B, Niessner A, Penka M, et al. Endurance training reduces circulating ADMA and MPO levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost*. 2005;94(6):1306-11.
173. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocysteinemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res*. 2003;57(1):244-52
174. Arlt S, Schwedhelm E, Kölsch H, et al. Dimethylarginines, homocysteine metabolism, and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012;31(4):751-8.
175. Batista M, Landim P, Filho AC, Chagas ACP. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Endothelial Dysfunction: Implications for Atherogenesis. *Clinics*. 2009;64(5):471–8.
176. Scalera F, Borlak J, Beckmann B, et al. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(10):1816-22.
177. Stamler, J. S., Singel, D. J., Loscalzo, J. (1992) Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 258, 1898-1902.
178. Steven, S. (1995) Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. *Annu. Rev. Physiol*. 57, 737-769.
179. Taha, Z., Kiechle, F., Malinski, T. (1992) Oxidation of nitric oxide by oxygen in biological systems monitored by porphyrinic sensor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 188, 734-739.
180. Gartwaite, J. (1993) Nitric oxide signalling in the nervous system. *Neurosciences*. 5, 171-180.
181. Wei, E. P., Moskowitz, M. A., Bacalini, P., Kontos, H. A. (1992) Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ. Res*. 70, 1313-1390.
182. D'Andrea, G., Cananzi, A. R., Perini, F. (1994) Decreased collagen-induced platelet aggregation and increased arginin levels in migraine: a possible link with the NO pathway. *Cephalalgia*. 14, 352-357.
183. Olesen, J., Iversen, H. K., Thomsen, L. L. (1993) Nitric oxide supersensitivity: A possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport*. 4, 1027-1030.

184. Olesen, J., Thomsen, L. L., Lassen, L. H., Jansen-Olesen, I. (1995) The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*. 15, 94-100.
185. Nattero, G. (1996) Nitric oxide, endothelin-1 and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during migraine attack. *Headache*. 36, 307-311.
186. Griffiths, L.R. (1997) Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology*. 49, 614-617.
187. Castellano, A. E., Micelli, G., Bellatonie, P. (1998) Indomethacin increases the effect of isosorbide dinitrate on cerebral hemodynamics in migraine patients. *Cephalalgia*. 18, 622-630.
188. Iversen, H. K., Holm, S., Friberg, L. (1989) Intracranial hemodynamics during intravenous nitroglycerin infusion. *Cephalalgia*. 11, 183-188.
189. Greco, Rosaria, et al. "Evaluation of ADMA-DDAH-NOS axis in specific brain areas following nitroglycerin administration: study in an animal model of migraine." *The journal of headache and pain* 16.1 (2015): 1-8.
190. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
191. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ et al. (2005) Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res*, 97, e53-e59
192. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Ashina M. Finding new drug targets for the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2009 Sep; 29(9):909-20.
193. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current therapeutic targets and future avenues. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4(2):117-128.
194. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005;11:373-386.
195. Greco, Rosaria, et al. "Evaluation of ADMA-DDAH-NOS axis in specific brain areas following nitroglycerin administration: study in an animal model of migraine." *The journal of headache and pain* 16.1 (2015): 1-8.
196. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4:1027-1030.
197. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
198. Olesen J, Thomsen LL, Larssen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;15:94-100.

199. Neeb L, Reuter U. Nitric oxide in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:258-264.
200. Atochina-Vasserman EN, Beers MF, Kadire H, Tomer Y. et al. Selective inhibition of inducible NO synthase activity in vivo reverses inflammatory abnormalities in surfactant protein D-deficient mice. *J Immunol* 2007;179:8090-8097.
201. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
202. Ulmer HJ, de Lima VM, Hanke W. Effects of nitric oxide on the retinal spreading depression. *Brain Research* 1995;691:239-242.
203. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Parsons AA. The dynamics of nitric oxide release measured directly and in real time following repeated waves of cortical spreading depression in the anesthetized cat. *Neuroscience letters* 1997;232:127-130.
204. Yılmaz G, Sürer H, Coşkun Ö, İnan L, Yücel D. Aural ve aurasız migrende plazma nitrik oksid metabolitleri. *Türk Biyokimya Dergisi* 2005;30(3):236-240.
205. Shimomura T, Murakami F, Kotani K et al. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999;19:218-222
206. Stirparo G, Zicari A, Favilla M et al. Linked activation of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in peripheral monocytes of asymptomatic migraine without aura patients. *Cephalalgia* 2000;20:100-106
207. Obrenovitch T, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2002;22:680-688.
208. Wang M, Obrenovitch TP, Urenjak J : Effects of the nitric oxide donor, DEA/NO on cortical spreading depression. *Neuropharmacology* 2003;44: 949-957.
209. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I et al. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997;349:401-402.
210. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:315-321.
211. High asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels in migraine patients. Reyhani, A., Celik, Y., Karadag, H. et al. *Neurol Sci* (2017) 38: 1287.
212. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hiperhomosisteinemi, endotelial disfonksiyon ve kardiyovasküler risk: ADMA potansiyel rolü . *Atheroscler Özel Sayı* 2003; 4 :61-5.
213. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009;119:1592-1600.
214. Böger RH: The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 59: 824 – 833, 2003.

215. Erdélyi-Bótor S, Komáromy H, Kamson DO, et al. Cephalalgia. Serum L-arginine and dimethylarginine levels in migraine patients with brain white matter lesions 2017 May;37(6):571-580. doi: 10.1177/0333102416651454. Epub 2016 May 19.
216. M. De Marinis, A.Pujia, E.Colaizzo, N.Accornero. The blink reflex in “chronic migraine” Clinical Neurophysiology 2007;118: 457– 463).



EKLER

EK-1 : Baş Ağrısı Formu

BAŞ AĞRISI FORMU -1	MERKEZ NO:
---------------------	------------

HASTA BİLGİLERİ	
ADI:	SOYADI:
DOĞUM TARİHİ :/...../..... YAŐI	CİNSİYETİ: <input type="checkbox"/> KADIN <input type="checkbox"/> ERKEK
	YAŐADIĐI YER : <input type="checkbox"/> ŐEHİR <input type="checkbox"/> KASABA <input type="checkbox"/> KÖY

BAŞ AĞRISI ÖYKÜSÜ	
KISA ÖYKÜ	
NE KADAR ZAMANDIR YIL;AY; GÜN
ATAK/ SÜREKLİ	<input type="checkbox"/> ATAKLAR HALİNDE <input type="checkbox"/> SÜREKLİ
AĞRILI GÜN SAYISI	AYDA GÜN AĞRILI
AĞRİNİN ORTALAMA SÜRESİ (İLAÇSIZ) SAAT
PRODROM	<input type="checkbox"/> BESLENME DEĞİŞİKLİĞİ <input type="checkbox"/> EMOSYONEL DEĞİŞİKLİK <input type="checkbox"/> KOGNİTİF DEĞİŞİKLİK <input type="checkbox"/> DİĞER ...
LOKALİZASYONU	<input type="checkbox"/> TEK YANLI <input type="checkbox"/> sağ <input type="checkbox"/> sol <input type="checkbox"/> İKİ YANLI <input type="checkbox"/> TEMPORAL <input type="checkbox"/> PARYETAL <input type="checkbox"/> FRONTAL <input type="checkbox"/> OCCİPİTAL
KARAKTERİ	<input type="checkbox"/> ZONKLAYICI <input type="checkbox"/> AĞIRLIK HİŐİ <input type="checkbox"/> OYUCU- BATICI <input type="checkbox"/> BASINÇ HİŐİ <input type="checkbox"/> SIKIŐTIRICI <input type="checkbox"/> BİŐAK SAPLANMA <input type="checkbox"/> DİĞER.....

BAŞ AĞRISINA EŞLİK EDEN BULGULAR	<input type="checkbox"/> BULANTI <input type="checkbox"/> KUSMA <input type="checkbox"/> İŞİKTAN RAHATSIZLIK <input type="checkbox"/> HAREKETLE ARTIŞ <input type="checkbox"/> SESTEN RAHATSIZLIK <input type="checkbox"/> KOKUDAN RAHATSIZLIK <input type="checkbox"/> BAŞDÖNMESİ <input type="checkbox"/> DİĞER			
AURA	<input type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/> VAR <input type="checkbox"/> görsel <input type="checkbox"/> duysal <input type="checkbox"/> motor			
TETİKLEYENLER	<input type="checkbox"/> RÜZGAR <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SİGARA <input type="checkbox"/> KOKU <input type="checkbox"/> GIDA <input type="checkbox"/> AÇLIK <input type="checkbox"/> UYKUSUZLUK <input type="checkbox"/> FAZLA UYKU <input type="checkbox"/> ALKOL <input type="checkbox"/> STRES <input type="checkbox"/> MENSTRUASYON <input type="checkbox"/> DİĞER			
GENELDE AĞRI ŞİDDETİ	<input type="checkbox"/> GÜNLÜK AKTİVİTELERİ ETKİLEMİYEN HAFİF AĞRI <input type="checkbox"/> GÜNLÜK AKTİVİTELERİ KISMEN ETKİLEYEN ORTA DERCEDE AĞRI <input type="checkbox"/> GÜNLÜK AKTİVİTELERİ TAMAMEN ENGELLEYEN ŞİDDETLİ AĞRI VAS: 5 0 ----- 10			
TEDAVİDE KULLANDIĞI İLAÇLAR	SÜRE	HALEN KULLANIYORMU	DOZ	BIRAKMA NEDENİ
				<input type="checkbox"/> ETKİ YOK <input type="checkbox"/> YAN ETKİ
				<input type="checkbox"/> ETKİ YOK <input type="checkbox"/> YAN ETKİ
				<input type="checkbox"/> ETKİ YOK <input type="checkbox"/> YAN ETKİ
				<input type="checkbox"/> ETKİ YOK <input type="checkbox"/> YAN ETKİ
				<input type="checkbox"/> ETKİ YOK <input type="checkbox"/> YAN ETKİ
				<input type="checkbox"/> ETKİ YOK <input type="checkbox"/> YAN ETKİ

BAŞ AĞRISI TANISI
IHS-2013 beta KRİTLERLERİNE GÖRE UYGUN OLAN BİR YADA BİRDEN FAZLA SECENEĞİ İŞARETLEYİNİZ
<input type="checkbox"/> AURASIZ MİGREN <input type="checkbox"/> AURALI MİGREN <input type="checkbox"/> RETİNAL MİGREN <input type="checkbox"/> HEMİPLEJİK MİGREN <input type="checkbox"/> KRONİK MİGREN <input type="checkbox"/> MİGREN STATUSU <input type="checkbox"/> OLASI MİGREN

EK-2: Başağrısı günlüğü

(1) GÜN	(2) AĞRININ ŞİDDETİ	(3) AĞRININ SÜRESİ	(5) ADET (KADIN HASTALARDA)	(6) EŞLİK EDEN BELİRTİLER	ilaç aldıysa adı ve adedi
1)				BULANTI <input type="checkbox"/> KUSMA <input type="checkbox"/> IŞIKTAN RAHATSIZLIK <input type="checkbox"/> SESTEN RAHATSIZLIK <input type="checkbox"/>	
2)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
3)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
4)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
5)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
6)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
7)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
8)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
9)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
10)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
11)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
12)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
13)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
14)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
15)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
16)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
17)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
18)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
19)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
20)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
21)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
22)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
23)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
24)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
25)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
26)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> IŞIK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	

27)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> İŞİK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
28)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> İŞİK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
29)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> İŞİK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
30)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> İŞİK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	
31)				B <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> İŞİK <input type="checkbox"/> SES <input type="checkbox"/>	



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Necdet Karlı'ya, çalışma disiplinleri ve hayata bakış açıları ile her zaman örnek alacağım değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Bora, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu, Prof. Dr. Ömer Faruk Turan, Prof. Dr. Mustafa Bakar, Doç. Dr. Sevda Erer Özbek, Doç. Dr. ÖzlemTaşkapılıoğlu ve Doç. Dr. Aylin Bican Demir'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Beni yetiştiren ve üzerimde sonsuz hak ve emeği olan sevgili anne ve babama; hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da desteğini, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen, sevgili eşim Mustafa'ya ve hayatıma varlığıyla anlam katan oğlum Ahmet Emir'ime sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Aydın'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Aydın'da, lise öğrenimimi İzmir'de tamamladım.

2006 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 2012 yılında tamamladım. 17 Aralık 2012 yılında Uludağ Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

