

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

YİYECEKLERİN MİGREN ATAKLARININ TETİKLENMESİNDEKİ ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)
Dr. Kadriye ALPAY
Prof. Dr. Mustafa ERTAŞ

İSTANBUL- 2009

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanlarımız Sayın Prof. Dr. Oğuzhan Çoban ve Sayın Prof. Dr. Jale Yazıcı başta olmak üzere tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine,
Tez projesinin oluşumu ve geliştirilmesi konularında verdiği destekle birlikte, eğitim sürem boyunca akademik araştırmaların içinde yer almamı sağlayarak mesleki gelişimime katkıda bulunan, değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Ertaş'a;
Tez çalışmamdaki hasta seçimleri ve sonuçların değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Betül Baykan'a;
Tez çalışmam sırasında her türlü desteği benden esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Barış Baslo'ya;
Asistanlığım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bu çalışma sırasında da daha yakinen tanıdığım sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Elif Kocasoy Orhan'a;
Tez çalışmamın yürütülmesi sırasında, laboratuvar çalışmalarında önemli katkılarda bulunan, Nurcan İstanbullu, Tuba Demirdelen ve diyetisyen arkadaşım Didem Kanca'ya;
Aynı çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,
Rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire, kat personeli ve Anabilim Dalı sekreterlerimize,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
Ark.	: Arkadaşları
ELISA	: Enzyme-Linked Immunadsorbent Assay
FHM	: Familyal Hemiplejik Migren
IgE	: İmmunglobulin E
IgG	: İmmunglobulin G
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
VAS	: Vizüel Analog Skala

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET	IV
A. Türkçe özet	IV
B. Abstract	V
II. GİRİŞ VE AMAÇ	1
III. GENEL BİLGİLER	2
A. Tanım	2
B. Tarihçe	2
C. Klinik Özellikler	3
D. Patofizyoloji	7
IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
A. Hastalar	15
B. Antikor tayini	15
C. İstatistiksel analiz	16
V. BULGULAR	18
VI. TARTIŞMA	27
VII. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
VIII. YARARLANILAN KAYNAKLAR	33
EKLER	39
Ek-1 Çalışmaya katılma kriterleri – ilk değerlendirme	39
Ek-2 Hasta takip formu (1)	40
Ek-3 Hasta takip formu (2)	41
Ek-4 Migren günlüğü	42
Ek-5 Gıdalar ve kodları	43
Ek-6 Örnek diyet listesi	44
Ek-7 Gönüllü hastaları araştırma konusunda bilgilendirme Formu	45

I. ÖZET

A. TÜRKÇE ÖZET

Migren tipi baş ağrısının tetikleyicileri arasında gıdalar, eskiden beri bilinen, üzerinde halen tartışmaların sürdüğü, bilimsel ilgi uyandıran bir konudur. Gıdalar, migren atağına yol açabilmekte, antikör aracılı mekanizmaların ağrıyı davet eden unsurlar olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, besin antijenlerine karşı intoleransı olduğu ELISA ile gösterilen migren hastalarının diyetine bu gıdaların eklenmesi ve çıkartılması ile migren ataklarının karakteristiklerinde olabilecek değişiklikler ortaya konmuştur.

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olan bu çalışmaya; Nöroloji Anabilim Dalı Baş Ağrısı polikliniğinden takipli 25 aurasız migren hastası (2 erkek, 23 kadın; ortalama yaş 36.4 yıl) rızaları alınarak, poliklinik başvuru sırasına göre katılmıştır. Hastaların almakta olduğu ilaç tedavisi üzerinde değişiklik yapılmamıştır. Üç basamakta gerçekleştirilen bu çalışmada; ilk olarak 6 hafta boyunca hastaların diyetinde herhangi bir değişiklik olmaksızın migren ataklarının sayısı, sıklığı, süresi, şiddeti kaydedilmiştir. Ardından hastaların serumunda; intolerans gösterdikleri gıdalara yönelik IgG tipi antikör bulunup bulunmadığı ELISA ile test edilmiştir. Bu testte 266 farklı gıda antijenine karşı antikör taranmıştır. İkinci aşamada hastalar, duyarlı oldukları antijenleri barındıran gıdaların eklendiği diyetle (provokatif diyet) konmuş; bu diyet altında migren ataklarının sayı, sıklık, süre ve şiddetleri kaydedilmiştir. İzleyen 2 hafta boyunca hastalar normal diyetlerine dönmüşlerdir. Son aşamada da hastaların intolerans gösterdikleri gıdalar diyetten uzaklaştırılmış ve bu koruyucu diyet altında iken 6 hafta boyunca yaşadıkları migren ataklarının karakteristikleri kaydedilmiştir. Provokatif diyet dönemindeki atak özellikleri, koruyucu diyet altındaki atak özellikleri ile karşılaştırılmıştır.

Migren hastaları, koruyucu diyet altında iken provokatif diyet dönemine kıyasen anlamlı derecede daha az sayıda atak geçirmişlerdir. Koruyucu diyet altında hastaların ağırlı gün sayısında anlamlı derecede azalma olmuştur. Ancak, atakların süre ve şiddetinde ise iki dönem arasında fark saptanmamıştır. Provokatif antijenlerin diyetten uzaklaştırılması atakların tetiklenme olasılığını azaltmakta, fakat bir kez atak başladıktan sonra atağın süre ve şiddetinde bir değişiklik yapmamaktadır.

Bu bulgular; migren atak sıklığını ve ağırlı gün sayısını azaltmaya yönelik koruyucu tedavi yaklaşımları arasında, hastaların duyarlı oldukları gıdaların saptanıp diyetten çıkartılması şeklindeki bir önlemin değerine işaret etmektedir.

B. ABSTRACT

Food intolerance is a very well known phenomenon among migraine causatives. The relationship between migraine and diet is still debated and a great deal of scientific curiosity is directed to this topic. Furthermore, antibody associated immune reactions directed to food antigens are postulated as underlying mechanisms of food intolerance in leading pain. Present study was designed to answer to question of “What happens to migraine by means of frequency, duration and severity of pain episodes if related food antigens were eliminated from diet?”

Patients with migraine without aura who are already being observed at the headache clinic of Neurology Department were recruited to study which was proven by Local Ethical Committee of Istanbul Medical Faculty. Twenty-five patients (2 males, 3 females; mean age 36.4 years) were enrolled. The scheme of drug therapy of patients either for acute pain episode management or prophylaxis is kept as it was. Study was performed 3 consecutive steps. At the first step, patients were followed for 6 weeks under regular diet in order to recognize migraine characteristics. Soon after, blood sample was taken to search for IgG antibodies directed to food antigens. Patient’s sera were tested for antibodies targeting 266 different food antigens by ELISA. At the second step, patients were followed 6 weeks under provocative diet enriched by foods which patients were intolerant. The number, frequency, duration and severity of pain episodes were recorded. At the final step, foods related to patient’s intolerance were eliminated from diet and the number, frequency, duration and severity of pain episodes were recorded under this protective diet for 6 weeks. The characteristics of pain episodes observed under provocative and protective diets were compared.

Comparing to provocative diet conditions, patients had less pain episodes under protective diet. The number of pain episodes and painful days were significantly decreased by the elimination of foods from diet which were related to patient’s intolerance. However, the severity and total duration of pain episodes did not change significantly by putting the patient on protective diet. Protective diet regimen reduced the number of pain episodes by eliminating the triggering food antigens but did not alter the course of pain episodes by means of duration and severity.

In conclusion, dietetic arrangement helps to decrease the frequency of pain episodes in migraine patients in whom food intolerance was documented.

II- GİRİŞ VE AMAÇ

Migren primer baş ağrılarının en sık görülen alt tipidir. Türkiye'deki sıklık değeri 15-55 yaş aralığında %16.4 (kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9) olup, aurasız migrende ise bu değer %12.9, (kadınlarda %17.1, erkeklerde %8.5) olarak saptanmıştır (Türkiye Baş ağrısı Epidemiyolojisi Çalışması, 1997-1998). Migren, günlük yaşam aktivitelerini ve üretkenliğini sınırlayan sık bir hastalıktır. Migren tanısı alan hastalar; akut atak tedavisi ve yanı sıra gereğinde proflaktik tedavi altına alınmaktadır. Oysa ki, migren atağını tetikleyen unsurların saptanması ile hastaların atak sıklığı azaltılabilir, gereksiz ve aşırı ilaç kullanımından sakınmak mümkün olabilir. Uyku düzeninin bozulmasının, öğün atlamak gibi beslenme düzensizliklerinin migren atağını davet ettiği bilinmektedir. Bu tetikleyicilerin yanı sıra, gıdalar da atakları tetikleyebilmektedir.

Bu çalışmada, aurasız migren hastalarının baş ağrısı parametreleri üzerine diyetin etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya katılan migrenlilerin geniş bir gıda spektrumuna karşı serum IgG düzeylerinin belirlenip, bir dönem "duyarlılık saptanan gıdaları içeren" ve bir dönem de "bu gıdaların çıkartıldığı" diyet koşulları altında, migren seyrindeki değişikliğin saptanması amaçlanmıştır.

III. GENEL BİLGİLER

A. TANIM

Migren; epizodik baş ağrısı ataklarına nörolojik, gastrointestinal ve otonom belirtilerin değişik yoğunlukta eşlik edebildiği bir primer baş ağrısı hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların en az %17'si, erkeklerin %6'sı, çocukların da %4'ü bir yıl içerisinde en az bir migren atağı geçirmiştir (1,2).

B. TARİHÇE

Baş ağrısı insanoğlunu uygarlığın erken dönemlerinden bu yana rahatsız etmiştir. Migren terimi ilk defa Galen'in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca "hemicrania" kelimesinden türetilmiştir. Hatalı bir şekilde Galen bunların çok yoğun, çok sıcak ya da çok soğuk buharların yükselmesinden kaynaklandığını düşünmekteydi. 17. yüzyılda nörolojinin isim babası Thomas Willis, migrenle ilgili ilk bilimsel incelemeleri yaparak vazodilatasyon teorisini ortaya koymuştur (3). Takip eden yıllar içerisinde bu tip baş ağrısına konulan popüler isimler arasında; "hasta edici baş ağrısı", "kör baş ağrısı" sayılabilir .

Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humprey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır. Serotoninin baş ağrısını giderebileceği kavramına dayanarak, serotonine benzer yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdular. Bu gelişme akut migren tedavisi çalışmalarını başlattı ve bugün triptanlar olarak adlandırılan ilaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yol açtı.

Bugün migren ve diğer baş ağrılarının patofizyolojilerinin anlaşılması neticesinde, tanı ve tedaviye yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Modern önleyici tedavi, migrenin aşırı serotonerjik aktiviteye bağlı olduğu inancı ile başladı. Sicuteri migren ve küme baş ağrılarında profilaktik tedavi için bir serotonin antagonisti olan metiserjidin geliştirilmesine katkıda bulundu (4). Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Antiepileptik ilaçlar denenmiş ve bazıları şimdiden migren tedavisinde etkili olmuştur. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, klinisyenlerin baş ağrısına olan ilgileri de artmıştır. Klinik alanda giderek gelişen tedavi yaklaşımlarına paralel şekilde, migren patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı fonksiyonel görüntüleme yöntemleri gibi laboratuvar tekniklerinin de gelişiyor olması, sürece ayrı bir ivme kazandırmıştır.

C. KLİNİK ÖZELLİKLER

Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır. Fizik ve nörolojik muayeneler ve laboratuvar bulguları genellikle normal sonuçlanır ve daha çok diğer nedenlerden kaynaklanan baş ağrılarını dışlamak için kullanılır. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarında kullanılan tanı kriterleri ilk olarak 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti (IHS) tarafından yayınlanmıştır. İlk yayınlanmasını takiben söz konusu kriterler birkaç kez elden geçirilmiştir. Temelde bu kriterler daha çok kılavuz niteliğindedir ve yalancı negatif değerlendirmeye yol açabileceği bilinmektedir. Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyetinin 2004 yılında yayınlanmış olan ikinci sınıflamasında migrenin alt tipleri için kriterler önermektedir:

IHS Migren Sınıflaması (2004)

1.Migren

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Tipik aura ile giden migren

1.2.2. Tipik auralı *nonmigren* baş ağrısı

1.2.3. Baş ağrısız tipik aura

1.2.4. Familyal hemiplejik migren

1.2.5. Sporadik hemiplejik migren

1.2.6. Baziler migren

1.3. Çocukluk dönemi periyodik sendromları

1.3.1. Periyodik kusma

1.3.2. Abdominal migren

1.3.3. Çocukluk döneminin benign paroksizmal vertigosu

1.4. Retinal migren

1.5. Migren komplikasyonları

1.5.1. Kronik migren

1.5.2. Migren statusu

1.5.3. Enfarktsız ısrarlı aura

1.5.4. Migrene bağlı enfarkt

1.5.5. Epilepsi nöbetini tetikleyen migren

1.6. Olası migren

1.6.1. Olası aurasız migren

1.6.2. Olası auralı migren

1.6.3. Olası kronik migren

Migren atağı dört döneme ayrılabilir: Bağ ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan **prodrom** dönemi; bağ ağrısının hemen öncesinde **aura** dönemi; **bağ ağrısı** dönemi ve **düzelme (postdrom)** dönemi. İnsanların çoğunda migren atağı birden fazla dönem içermesine rağmen, migren tanısı açısından zorunlu bir dönem yoktur.

Prodrom Dönemi (Öncü Fenomenler):

Hastaların %20'si ile %60'ında bağ ağrısından önceki saatler ve günler içerisinde öncü fenomenler görülür. Hastalar genellikle duygudurumlarında veya davranışlarında ani olarak ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, bünyesel veya otonomik özellikler gösterebilen değişikliklerden yakındır.

Aura Dönemi:

Bir atak öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin bir karışımıdır. Aura belirtilerinin çoğu, 5-20 dakika içerisinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer (5). Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde görülebilir, bazen de dil veya beyin sapı işlevlerini etkileyebilir. Migrenin en tipik aurası teikopsi veya

fortifikasyon skotomudur. Titreyen ışıklardan oluşan, ringa kılçığına benzer şekilli bir yay, giderek genişleyerek görme alanının daha fazla kısmını kaplar. Aura semptomları içerisinde görsel algıya dair bozukluklar ve hatta halüsinasyonlar dahi görülebilir. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, zumlama veya mozaik görüntü gibi karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize ataklar daha çok çocuklarda görülür ve ardından baş ağrısı başlar (6). En sık görülen ikinci aura tipi ise paretezilerdir. Uyuşukluk elden başlar, proksimale doğru ilerler ve kola yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Nadiren bacak da etkilenebilir (7). Hastaların %18'inde motor belirtiler de görülür. Motor belirtiler sıklıkla da duysal belirtilerle birlikte (8); bununla birlikte aura semptomu olarak gerçek zaaf nadirdir ve olduğunda sıklıkla tek taraflıdır (7).

Baş Ağrısı Dönemi:

Migrenin tipik baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir. Fiziksel aktivite ile şiddetleniyor olması tipik bir özelliğidir. Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyetinin tanı kriterleri açısından, baş ağrısının karakteristikleri arasında bunların hepsinin birden bulunması gerekmez. Ağrı, başlangıcından itibaren iki taraflı olabilir (hastaların %40'ında) veya tek taraflı başlayıp sonra yayılabilir (9). Başlangıç genellikle hafiftir, sıklıkla sonraki 2-12 saat içerisinde en yüksek şiddete ulaşarak tipik atak baş ağrısına dönüşür ve yavaş yavaş azalarak sonlanır. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir (7).

Düzelme Dönemi:

Bu dönemde ağrı giderek azalır ve kaybolur. Baş ağrısını takiben hasta kendisini bitkin, huzursuz hissedebilir, konsantrasyon güçlüğü, saçlı deride hassasiyet, duygudurum değişiklikleri görülebilir. Bunların aksine bazı hastalar, ataklarının ardından kendilerini çok iyi hissedip adeta yenilendiklerini ifade edebilirler.

Auralı Migren

Prodromal belirtilerden sonra nörolojik semptomların görüldüğü aura dönemini izleyerek ortaya çıkan baş ağrısı ile karakterizedir. Sıklıkla ailevi bir sendrom olup çocukluk veya erken erişkin dönemde başlar, kadınlarda menapozla birlikte azalır. Toplumdaki sıklığı yaklaşık %1'dir. Aura döneminde, fokal serebral ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğunu gösteren geri dönüşümlü belirtiler görülebilir. Bulantı ve kusma genellikle baş ağrısı ile birlikte başlar. Bu sendromda tüm dönemler 6-48 saatte tamamlanır (10, 11). Aura semptom

olarak geçici hemipleji ve ailesel özellik taşıyorsa “familial hemiplejik migren” olarak adlandırılır. Beyin sapı ve oksipital kortekse ait semptomların oluşturduğu auralı migren ise “baziler migren” olarak adlandırılır ve nadir görülür. “Retinal migren”, bir saatten kısa süren retinal körlük ve skotom atakları ile karakterizedir. “Baş ağrısız migren aurası”nda ise belirtiler 5-60 dakika devam eder ve baş ağrısı bu aurayı takip etmez.

Auralı Migren tanısı için kriterler:

- A. B–D kriterlerini dolduran en az 2 atak geçirmiş olmalı
- B. Motor güçsüzlük olmaksızın, aura semptomu olarak aşağıdakilerden birisinin varlığı
 - 1. Tam düzelen pozitif ve/veya negatif görsel semptomlar
 - 2. Tam düzelen pozitif ve/veya negatif duysal semptomlar
 - 3. Tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı
 - 1. Homonim görsel semptomlar ve/veya ünilateral duysal semptomlar
 - 2. Bu aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede gelişmesi
 - 3. Söz konusu semptomun 5 ile 60 dakika arası sürmesi
- D. Aurasız migren tanı kriterlerini dolduran baş ağrısının aura sırasında veya auradan sonraki 60 dakika içerisinde başlaması
- E. Altta yatan başka bir sistemik veya nörolojik hastalığın olmaması.

Aurasız Migren

Migren hastalarının %80-85’i bu grupta yer almaktadır. Prodromal dönem belirtileri görülmesine karşın aura belirtileri yoktur. Baş ağrısı tek taraflı zonklayıcı, bazen de sızlayıcı nitelikte olabilir. Fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Auralı migrene göre baş ağrısı dönemi daha uzun sürer; 72 saate kadar uzayabilir (10, 11).

Aurasız Migren tanısı için kriterler:

- A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısı ataklarının 4–72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Baş ağrısının, aşağıdaki özelliklerden en az iki veya daha fazlasını içermesi;

1. Tek taraflı yerleşim
2. Zonklayıcı karakterde
3. Orta veya şiddetli ağrı
4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma

- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının eşlik etmesi;

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

- C. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması (12, 13).

D. PATOFİZYOLOJİ

Bugüne değin, migren patofizyolojisini izah eder nitelikte tek bir birleştirici hipotez oluşmamıştır. Migren tipi baş ağrısının temelinde genetik bir yatkınlık bulunduğu, migrenli hastaların beyin kimyasının kalitatif ve kantitatif olarak migren tipi baş ağrısı yaşamayanlardan farklı olduğu bilinmektedir. Bu farklılıklar, nöronal hipereksitabiliteyi arttırıp ve spontan depolarizasyonlara yol açarak migren atağı geçirme eşiğini düşürmektedirler. Bu faktörler arasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yolağında bozukluk, nöronal voltaj-kapılı kalsiyum kanal fonksiyonunda farklı şekillenme, intrasellüler kalsiyum miktarındaki eksiklik, ya da bunların kombinasyonu sayılabilir. Nöronal eksitabilite artışı yayılan aktivasyon ve depresyondan sorumlu bir fenomendir ve bu eksitabilite değişikliğini bölgesel serebral kan akımındaki değişiklik izlemektedir. Hayvan deneyleri ile periakuaduktal gri maddedeki P/Q tipi kalsiyum kanallarının fonksiyonel blokajının trigeminal nükleus kaudalinde aktivite artışına yol açtığı gösterilmiştir. Daha da önemlisi, yayılan kortikal depresyonun direkt olarak trigeminal nükleus kaudalis nosiseptif

afferentlerini aktive ettiği saptanmıştır. Bu bulgular; intrinsek bir beyinsapı disfonksiyonunun veya kortikal biyoelektriksel olayın nasıl trigeminal aktivasyona yol açtığına dair anatomik ve fizyolojik kanıtlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Trigeminal nosiseptif afferentler bir kere aktiflediklerinde meningeal damarları innerve eden nosiseptif trigeminal liflerin akson terminallerinin antidromik nöropeptid salınımı ile nörojenik inflamasyonu oluşturabilmektedirler. Trigeminal nükleus kaudatus aynı zamanda perivasküler nörojenik inflamasyon ile uyartılan trigeminal vasküler afferentlerden de uyarılar almaktadır. Anlaşılacağı gibi bu, migren atağını tetikleyebilecek iki yollu bir sistemdir: atak, vasküler sistem tarafından (vazodilatör maddeler aracılığı ile) ya da kortikal yayılan depresyon gibi santral mekanizmalarla veya beyinsapı ağrı düzenleyici merkezlerinin aktivasyonu ile oluşturulabilir.

Migren genetiği

Migrenli hastalardaki ailevi özellik 17. yüzyıldan beri bilinmektedir. Kalıtım paterni polijenik, multifaktöryel karakterdedir. Bu konudaki bilgilerin büyük kısmı “familial hemiplejik migren” üzerine yapılan çalışmalar ile kazanılmıştır. Familial hemiplejik migren, otozomal dominant kalıtılan nadir bir auralı migren tipidir. Esasen, hemipleji dışında tipik migren atakları söz konusudur. Bu hastalarda hemiparezi, auralı migren için tanımlanan bir saatten daha uzun sürmektedir. Familial hemiplejik migren bünyesinde ataksi, nistagmus, ve hatta koma hali bile tanımlanmıştır. Joutel tarafından 1993 yılında FHM'nin 19. kromozom ile ilişkisi gösterilmiştir (19p13). Test edilen ailelerin yaklaşık yarısında CACNA1A geninde mutasyon saptanmıştır. 19p13 lokusundaki bu gen, beyne spesifik P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa-1 subünitini kodlamaktadır (14,15). Gardner ve ark. 1997 yılında FHM için 1. kromozomda farklı bir lokus tanımlamışlardır (1q31). Bu lokus, nöronal kalsiyum kanalının alfa-1E subünitinin bulunduğu yerdir (16). Son yayınlarda CACNA1A'nın sadece FHM hastalarında değil, hemiplejisiz migren hastalarında da sorumlu gen olabileceği bildirilmektedir (17). FHM, auralı migrenin nadir bir genetik alt tipi olsa da auralı ya da aurasız migren ile klinik benzerlikler göstermektedir. Buradan hareketle her iki durumun da ortak bir patofizyolojiye sahip oldukları varsayılabilir. FHM migrenin genetik temeline dair ipuçları saptandıkça, migrenin daha sık karşılaşılan formları için de benzer çalışmalar gündeme gelmiş; ancak 19p13 lokusu için çelişkili sonuçlar alınmıştır. Nyholt ve ark. tarafından 1998 yılında yayınlanan bir çalışmada, 19. kromozomun CACNA1A4 genindeki mutasyonun bazı ailelerde sorumlu defekt olduğu bildirilmiştir (18). Bu bilgiye dayanarak

FHM hastalığının de genetik olarak heterojen tabiatta olduğu söylenebilir. Auralı migren hastalarında yapılan çalışmada 4. kromozomdaki lokusa (4q24) bağlantı gösterilmiştir (19).

Migren sendromunun oluşumu

Migren ve diğer vasküler kökenli baş ağrısı sendromlarında intrakranyal ve ekstrakranyal vasküler reaktiviteye dair anormallik olduğu klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır. Migren atağı sırasında ekstrakranyal damarların dilatasyonu kan akımını arttırmaktadır. Auralı migrenin aura fazında serebral korteks üzerinde bölgesel kan akımının azaldığı radyoaktif ksenon sintigrafisi ile gösterilmiştir. İlk bakışta bu bulgular eskiden beri söylenen “aura fazında serebral vazokonstriksiyon, baş ağrısı fazında da eksternal karotis arter akımında artış” gözlemini destekler gözükmemektedir (20). Ancak, vazokonstriksiyon–vazodilatasyon modelinin bir takım açık noktaları vardır. Fonksiyonel MRG ile migren aurası sırasındaki oligemi fazından önce fokal hiperemi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kortikal kan akımının hala az olduğu dönemde de baş ağrısı başlayabilmektedir. Bu özellik, ağrıyı yaratan tek faktörün vazodilatasyon olmadığını göstermektedir. Serebral korteks üzerinde dakikada 2–3 mm hızla ilerleyen oligemi dalgası, damar sulama alanlarına da uymamaktadır. Bu nedenle, serebral arterlerin vazospazmı ile gelişen serebral iskeminin migren aurasını oluşturan faktör olması pek mümkün gözükmemektedir. Kaldı ki; aura sonrası ortaya çıkan baş ağrısı da çoğu kez uymayan taraftadır. Vasküler teorinin aleyhinde olan bir diğer gözlem de, hastaların yaklaşık 2/3’ünde saptanan ve prodrom dönemi olarak bilinen; duygudurum değişikliği, susama, aşırma, aşırı esneme ve sersemlik gibi belirtilerden oluşan dönemdir. Bu dönemdeki bulguların vasküler veya iskemik hipotez ile açıklanması mümkün değildir. Woods ve ark. tarafından 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada, aurasız migren atakları olan bir hastanın atak sırasında PET incelemesi ile yayılan oligemisi olduğu gösterilmiştir (21). Daha eski olmakla birlikte, Lashley 1941 yılında kendi sintilasyonlu skotoması üzerinde çalışarak tamamen teorik temelli bir yaklaşımla bu bulgunun oksipital korteksten başlayıp dakikada 3 mm yayılan bir değişiklik ile ilişkili olabileceğini söylemiştir. Yine, 1944 yılında Leao epilepsi üzerine yaptığı çalışmalar sırasında hayvan deneyleri ile yayılan kortikal depresyonu gözlemlemiştir. Sıçanların oksipital korteksini aktive etmekle dakikada 3-4 mm hızla yayılan bir elektriksel depresyon dalgası oluşturmuştur. Leao ve Lashley’in gözlemleri migren aurasının birincil olarak nöronal bir olay olduğu yönündeki hipotezi gündeme getirmiştir. İnsan korteksinde yayılan depresyon dökümente edilmemiş olsa da, fonksiyonel MRG incelemeleri bu yönde oldukça destekleyici veriler sunmaktadır. Bunun yanı sıra, gerek beyin ve gerekse ektranöral dokuların enerji metabolizmasına dair değişiklikler gösterdiği migren

hastalarında saptanmıştır. Welch ve Ramadan tarafından 1995 yılında migren hastalarında beyin enerji metabolizmasında anormal mitokondriyal oksidatif fosforilasyona dayanan farklı bir şekillenme olduğu gösterilmiştir. Adı geçen araştırmacılar bu çalışmalarını migren hastalarının kas ve trombositlerinde yapmışlar; bu hücrelerin mitokondriyal oksidatif zincir ve matriks enzim aktivitelerini incelemişlerdir (22). Bu bulguları destekler nitelikte migren hastalarının oksipital kortekslerinde fosfokreatin ve fosforilasyon potansiyellerinin azaldığı; buna karşın ADP düzeylerinin arttığı fosfor-31 MRS ile gösterilmiştir. Fosfor-31 ile yapılan MRS çalışmalarında atak sırasında yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azaldığı ancak hücre içi pH'sının değişmediği saptanmıştır. Bu bulgu, enerji yetersizliğinin kusurlu aerobik metabolizmadan kaynaklandığını ve vazospazma ikincil gelişmiş iskemiden olmadığını doğrulamaktadır. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve NMDA reseptörlerinin kapı-kontrolünde rol oynayan magnezyum iyonunun migrenli hastalarda, özellikle oksipital loblarda eksikliğine dair bulgular yine Welch ve Ramadan tarafından 1995 yılında bildirilmiştir (22). Magnezyum eksikliği bir yandan mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu sekteye uğratmakta; bir yandan da NMDA reseptörlerinin kapı kontrol bozukluğuna yol açarak nöronal polarizasyonu instabil hale getirmektedir. Bu durum en nihayetinde nöronal eksitabilite artışına ve spontan depolarizasyon için gerekli olan eşiğin düşmesine neden olmaktadır. Bu nedenlerle; yayılan depresyon, esasen “yayılan depresyonun takip ettiği yayılan aktivasyon” olarak tanımlanmalıdır. Bu tanım klinik olarak saptanan pozitif görsel sintilasyonları ve takip eden negatif görsel skotomayı izah edebilmektedir. Bu teori aynı zamanda yayılan oligeminin neden öncesinde fokal bir hiperemi olduğunu da açıklar. Tüm bu bulguların bir araya getirilmesi ile ortaya çıkan tablo şu şekilde özetlenebilir: damar çapı ve kan akımındaki değişiklik birincil olarak nöronal bir olaydır, nöronal eksitabilite artışı ve spontan depolarizasyonlar ile tetiklenmektedir. Bu eksitabilite artışının ardından uzun süreli bir hipometabolizma gelmektedir ki bu hipometabolizma, mitokondriyal disfonksiyonun sebep olduğu enerji metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Watanabe ve ark. tarafından 1996 yılında yayınlanan bir bulgu yukarıda betimlenen tabloyu daha da destekler gözükmektedir (23). Watanabe ve ark. bu çalışmada migrenli hastaların atak arası dönemde oksipital kortekslerinde laktat düzeylerinin arttığını ortaya koymuşlardır. Diffüzyon ağırlıklı MRG tekniğinin kullanıma girmesi ile birlikte migren aurasının birincil olarak nöronal bir olay olduğuna ilişkin kanıtlar daha da güçlenmiştir. Cutrer ve ark. 1998 yılında spontan migren aurası sırasında doku iskemisini göstermekte son derece duyarlı olan bu yöntemi kullanarak migrenli hastaların beyninde herhangi bir değişiklik bulunmadığını bildirmişlerdir (24).

Temele dair bu tartışmalar süregiderken, migren atağını başlatan beyin bölgesinin ne olduğu hala netleşmemiştir. Bununla birlikte, beyinsapı ve hipotalamik jeneratörler tetikleyici olarak öne sürölmüştür (25,26).

Trombositler ve serotonin

Migrenli hastaların trombositlerinin vazoaktif aminlere cevaben daha kolay agrege oldukları bilinmektedir. Bu agregasyonu tetikleyen vazoaktif aminler arasında serotonin (5-hidroksitriptamin), ADP, katekolaminler ve tiramin sayılabilir. Bunun yanı sıra, trombositlerin kanda bulunan serotoninin büyük çoğunluğunu barındırdıkları, migren atağının başlangıcında plazma serotonin konsantrasyonunda belirgin artış olduğu; bunu serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin idrarla atılımındaki artışın takip ettiği bilinmektedir. Trombositlerin serotonin serbestlemesi için ilk önce agregasyon yapması gerekir. Migren hastalarının trombositleri, atak aralarında bile daha az konsantrasyonlarda monoaminoksidaz enzimi içermektedirler. Migrenin temel patofizyolojisinde doğrudan rolü olmamakla birlikte serotonerjik sinir terminallerine benzerliğinden dolayı trombositlerde gayet detaylı çalışmalar yapılmıştır. Serotonin, geniş çaplı arterlerde vazokonstriksiyon; arteriol ve kapillerlerde ise vazodilatasyon yapmaktadır. Bundan daha önemlisi serotonin, kendisi bir nörotransmitterdir. Serotonin içeren nöronlar özellikle beyinsapında (dorsal rafe) yoğunlaşmışlardır. Bu nöronların projeksiyonları diğer nöronal merkezler üzerinde ve serebral mikrosirkülasyonun damarlarında sonlanmaktadır. Beyinsapının migren patofizyolojisindeki rolü tam netleşmemiş olsa da bu yapının aktif rol aldığına işaret eden çalışmalar mevcuttur. Weiller ve ark. migren atağından sonra süregen bir beyinsapı aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir (25). Dorsal rafe ve periakuaduktal gri maddenin stereotaktik olarak tahrip edildiği durumda rekürren migren ataklarının presipite olduğu bilinmektedir. Spesifik antimigren ilaçlarının bağlanma noktalarının beyinsapında olması da bu yapının migren patofizyolojisindeki rolünü destekler niteliktedir. Welch ve ark. 2001 yılında görsel uyarılma paradigması ile tetiklenen migren ataklarında nukleus ruber, substansiya nigra ve oksipital korteksin birlikte aktive olduklarını fonksiyonel MRG çalışması ile göstermişlerdir (27). Daha da önemlisi, serotonerjik döngüler uyku–uyanıklık siklusunun modölyasyonu, ağrı algılaması ve duygudurum gibi migren ile ilişkisi olan işlevlerde rol almaktadırlar. Serotonin üzerine kayan ilgi, reseptör alt tiplerinin tanımlanması ve bu reseptörlere etkili spesifik droğların keşfiyle daha da yoğunlaşmıştır.

Migrende baş ağrısının mekanizması

Migren tipi baş ağrısı “nörojenik inflamasyon” kavramı ile açıklanmaktadır. Santral sinir sistemindeki ağrıya duyarlı yapılar (büyük çaplı damarlar, pial damarlar, dura mater ve büyük venöz sinüsler) trigeminal sinirin oftalmik divizyonundan kaynaklanan büyük oranda miyelinsiz sinir liflerince innerve edilmektedir. Bir kez bu trigeminal vasküler sistem aktive olduğunda impulslar merkeze, trigeminal nükleus kaudalis’e iletilmektedir. Bu bölgedeki nöronların uyartılması kendisini c-fos aktivitesindeki artış ile gösterir. Ardından, uyarılar talamustaki röle istasyonları üzerinden serebral kortekse taşınırlar. Vertikal anlamdaki bu yayılımın yanı sıra perivasküler düzeyde trigeminal akson terminallerinden nöropeptid yapılı transmitterler salınmaktadır. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, kalsitonin geni ilişkili protein ve nörokinin A bulunur. Bu medyatörler, nörojenik kökenli bir inflamasyona yol açar. Bu inflamasyon ortamında nosiseptif afferentler uyartılır ve bilgi merkezi sinir sistemine taşınır. Nörojenik inflamasyon sırasında vazodilatasyon, vasküler endotelde aktivasyon ile birlikte mikrovillus ve vakuol oluşumu izlenir. Dura damarlarından plazma proteinleri çevreleyen dokuya sızar, trombosit agregasyonu artar, mast hücreleri degranüle olur ve lokal hücrel immünite uyartılır. Moskowitz ve Cutrer tarafından yapılan bir dizi deney ile migren ağrısının nörojenik inflamasyon ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (20). Vazokonstriksiyon yapan ve inflamasyonu baskılayan ilaçlar ile migren ağrısının sonlandırılabilir olması da bu bulguyu desteklemektedir. Ancak, migren ağrısı tek başına nörojenik inflamasyon ile oluşmamaktadır. Klinik çalışmalar ile selektif olarak nörojenik inflamasyonu inhibe eden ilaçların migren ağrısını dindirmede yeterli olmadıkları da saptanmıştır (28). Burstein ve ark. 2000 yılında santral trigeminal nöronlardaki duyarlılaşmayı göstermişlerdir (29). Bu duyarlılık artışı, migren atağı sırasında bir çok hastanın yaşadığı kutanöz allodini’nin altında yatan mekanizmadır. Triptanlar, hastalarda ve deney hayvanlarında kutanöz allodini’yi önleyebilmektedir. Bu etkilerini trigeminal nükleus kaudatus’taki santral nöronların aktivitesini inhibe ederek göstermektedirler. Bolay ve ark., kortikal yayılan depresyonun trigeminovasküler afferentleri aktive ettiğini; bu aktivasyonun da baş ağrısı gelişimine sebep veren bir dizi kortikal meningeal ve beyin sapı karşılığının olduğunu göstermişlerdir (30). Kortikal yayılan depresyon, indüklenebilen nitrik oksit sentaz aracılığıyla, selektif olarak orta serebral arter alanında uzun süreli kan akımında artışa yol açmaktadır (31). Bu durum trigeminal ve parasempatik aktivasyonun bir sonucu olarak belirmektedir.

Gıdalar ve migren

Migren ve gıda ilişkisi tartışmaya açık bir konudur. Bazı kimyasalların migren atağını tetiklediği yönünde genel bir görüş söz konusudur (32). Kahve, sigara ve alkol bu kimyasallar arasında en çok bilinenlerdir (33, 34). Hastanın aşırı kahve tüketmesine engel olmak, alkol alımını azaltmak ve sigarayı bırakmasını teşvik etmek atakların tetiklenmesini azaltmak anlamında faydalı tedbirlerdir. Günlük beslenme şablonundaki gıdalarda bulunan nitrit, monosodyum glutamat, tiramin, feniletamin ve oktapamin ile migren atağı arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (35). Bu kimyasallar hazır yemeklerde, fermente gıdalarda, peynir, çikolata, kırmızı şarap ve konserve gıdalarda bulunmaktadır (36, 37, 38, 39). Diyetin düşük yağ içerikli planlanmasının da migren tipi baş ağrısı ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (40). Suni tatlandırıcılar (triklorogalaktoz) ile migren atağının tetiklenmesi arasında da bir ilişki gösterilmiştir (41,42). Benzer ilişki aspartam ile migren arasında da kurulmuştur (43, 44). Ancak, diyete dair radikal düzenlemelerin uygulanması pek mümkün olamamakta (45), böyle bir diyetin uygulanması da nadiren etkili bulunmaktadır (46).

Patofizyolojik olarak ele alındığında, besinler ile ilişkili olan sağlık problemleri iki ana başlık altında toplanabilir. Bunlardan birincisi, bireysel faktörlerden bağımsız olarak gelişen klinik tablolardır. Bu tablolar için belli başlı örnek besin zehirlenmeleridir. İkinci grupta ise bireysel faktörler gıdanın bedendeki etkisini belirlemektedirler. Bu bireysel faktörler de iki alt başlık altında incelenebilir. Bunlardan ilki, immünolojik olmayan mekanizmalar ile gelişen tabloları içermektedir. Tipik örnek enzim eksikliğine bağlı gelişen laktoz intoleransdır. Diğerleri ise immünolojik aşırı duyarlılığın sebep olduğu etkilenmeleri barındırır. İmmünolojik hipersensitivite ile gelişen klinik tablolarda ya IgE aracılı alerji ya da IgG aracılı gıda intoleransı major rol oynamaktadır. Gıda alerjisi IgE aracılığı ile oluşan (tip 1 reaksiyon) bir tanımlamadır. Gıda intoleransında ise sorumlu antikor IgG tipidir (tip 3 reaksiyon).

Migren patofizyolojisinde inflamasyon giderek önem kazanmaktadır. Migren baş ağrısı sırasında, primer trigeminal afferent sinir sonlanmalarından salınan vazoaaktif peptid ve kalsitonin geni ilişkili peptid trigeminovasküler dolaşıma katılmaktadır. Kalsitonin geni ilişkili protein fizyolojik konsantrasyonlarında iken T hücreleri üzerindeki selektif reseptörlerini uyararak sitokin salınımını tetiklemektedir. Sitokinler, bir takım fizyolojik ve patolojik durumlarda (inflamasyon gibi) önemli rol oynamaktadırlar. Perini ve ark. migren atakları sırasında interlökin-10, TNFalfa ve interlökin-1 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (47). İnflamatuar medyatörlerden nitrik oksit (indüklenebilen nitrik oksit sentaz ile

oluşturulan) de, duyarlı bireylerin migren atakları sırasında immün ve inflamatuvar cevaplara yol açarak, NF-kappaB aktivitesini ve inflamasyonu tetiklemektedir (31). Friedman tarafından öne sürülen lokal intraoral inflamasyon sık karşılaşılan baş ağrısı sendromlarının patogenezinde rol oynuyor olabilir (48). Esas sorun, birey bazında bu inflamasyonun kaynağını ortaya koymaktır. Bir çok migren hastası kronik inflamasyondan muzdariptir. Kronik inflamasyon da gelişmek için tekrarlayan antijen karşılaşmalarına ve inflamatuvar cevabı yaratacak bağışıklık sistemi yapısına ihtiyaç duymaktadır. Gıdalar, bu koşulları karşılayacak adaylar arasındadır. Ancak, migren atağının tetiklenmesinden ne çeşit gıdanın sorumlu olduğu netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar gıda içeriğindeki kimyasalların vasküler tonusu değiştirerek migren atağını davet ettiğini savunurken; diğerleri gıdaların sebep olduğu alerjik mekanizmaları ön planda tutmaktadırlar. Gıda ile tetiklenen inflamasyon söz konusu olduğunda bu hipotezi doğrulayacak spesifik bir işaretleyiciye ihtiyaç vardır. İmmünglobulin G, konağın immün sistemi tarafından spesifik antijenlere karşı üretilen iyi bir belirleyicidir. İmmünglobulin G, antijeni opsonize ederek kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Başlangıçta bu herhangi bir probleme yol açmazken, aynı gıda antijeni ile sık olarak tekrarlayan karşılaşmalar, adhezyon moleküllerinin ve endotelial faktörlerin de katılımı ile çeşitli organlarda kronik inflamasyon gelişimine ve farklı semptomlara sebep verebilir. Bu inflamasyon reaksiyonunun iyi bilinen sonuçlarından bir tanesi de damar cidarında su tutulumu ile damarların şişmesi, anjiyotensin sisteminin aktiflenmesi ve intrasellüler NFkappaB'nin indüklenmesidir. Eğer serebral vasküler yapılar adhezyon molekülleri ile duyarlı hale gelmiş ise, dolaşan immün kompleksler (gıda antijeni + IgG + kompleman) damar duvarı tarafından yakalanırlar. Bu immün kompleksler lokal inflamatuvar reaksiyonlar ile parçalanırlar. Bu lokal inflamasyon migren tipi baş ağrısının patogenezinde katkıda bulunuyor olabilir. Gıdalara karşı sentezlenmiş olan spesifik IgG moleküllerinin tespiti kişinin olası gıda intoleransının ortaya konulmasında faydalı olabilir. Böylelikle beslenme alışkanlığındaki değişiklik ile kronik inflamasyonun önüne geçilebilir ve duyarlı insanlarda migren atağının başlamasına engel olunabilir. Liners, 2005 yılında Paris'te yaptığı sunumunda diyet düzenlemesi sonucunda hastaların %84.8'inde atak sıklığında azalma, %26.1'inde de semptomların tümüyle ortadan kalktığını bildirmiş; aynı sunumda Tölg ve ark.'nın benzer gözlemlerinden bahsetmiştir. Ancak, bu sunumlar makale olarak yayınlanmamıştır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı baş ağrısı polikliniğinden takipli ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar üzerinde; 25.09.2006–20.04.2007 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (05.07.2006 tarih, 2006/1098 numaralı karar). Çalışmaya, 18–55 yaş arası, “aurasız migren” tanısı ile izlenmekte olan hastalar, baş ağrısı polikliniğine baş vurdukları sıra ile dahil edilmiştir. Aurasız migren tanısı uluslararası baş ağrısı derneğinin kriterlerine göre konmuştur. Çalışmaya, ayda 4-14 atak ve 4–14 ağrılı gün geçiren, migren atakları menstürasyondan bağımsız olan, ilaç aşırı kullanımı olmayan hastalar, kullanmakta oldukları akut atak ve profilaksi tedavisine devam ediyorlarken dahil edilmişlerdir. Dahil edilme kriterlerini dolduran hastalar, atak sıklık ve süresini belirlemek üzere ilk 6 hafta boyunca baş ağrısı günlüğü ile izlenmiştir. Hastaların bu izlem süresinde kullandıkları ilaçlarda veya diyetlerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. İlk 6 haftanın sonunda hastalardan duyarlı oldukları yiyecekleri saptamak üzere kan örneği alınmış ve ELISA tekniği ile 266 farklı gıdaya karşı serum IgG düzeyleri belirlenmiştir. Altı haftalık bu izlem periyodunu takiben hastalar duyarlı oldukları yiyecekleri yoğun bir şekilde içeren diyetle alınmışlardır. Bu provokatif diyet altında hastalar 6 hafta boyunca izlenmiş; ardından hastaların diyeti 2 hafta boyunca serbest bırakılmıştır. İki haftanın sonunda, hastalar duyarlı oldukları yiyeceklerin çıkartıldığı diyetle alınmışlardır. Hastaların gerek provokatif diyet altında iken ve gerekse duyarlı oldukları yiyecekler diyetten çıkartıldığı sırada yaşadıkları atak sayıları, atak sıklığı, baş ağrısının süre ve şiddeti; baş ağrısı günlükleri ile değerlendirilmiştir. Migren atağı sırasındaki ağrı şiddeti “vizüel analog skor (VAS)” ile 1–10 arasında derecelendirilmiştir.

Antikor tayini (ELISA)

Hastaların duyarlı oldukları gıdaların tespiti için RIDASCREEN spesifik IgG besin tarama testi kullanılmıştır. Bu test, insan serumundaki besin alerjenlerine karşı gelişen spesifik IgG antikorlarının kantitatif tesbiti için kullanılan bir “enzim immunoassay” yöntemidir. Test için hastalardan 5 cc venöz kan alınmış ve serumu ayrılmıştır. Hasta serumu ve standart serum test kuyucuklarına konup, oda ısısında inkübe edilmiş; böylelikle hasta serumunda bulunması muhtemel spesifik IgG antikorlarının besin antiijenlerine bağlanması sağlanmıştır. Kuyucuklara yapışmayan malzeme yıkama ile uzaklaştırılmıştır. Ardından

alkalin fosfataz ile konjuge edilmiş bir anti-insan IgG antikoru ortama eklenmiş, yapışmayan konjugatlar yine yıkama ile uzaklaştırılmıştır. Daha sonra substrat eklenmiş, konjuge enzim yardımı ile substratın defosforile olup sarı renkli bir ürüne dönüşmesi sağlanmıştır. Sarı rengin derecesi, serumdaki antijene spesifik antikorların miktarı ile orantılıdır. Sarı rengin derecesini tespit için 620 nm'lik dalga boyu referans kullanılarak 405 nm'de fotometrik ölçüm yapılmıştır. Okunan optik dansite, hazırlanan standart eğri kullanılarak spesifik IgG antikorlarının konsantrasyonlarını belirlemekte kullanılmıştır. RIDASCREEN spesifik IgG besin tarama testi için standart eğri, uluslararası referans preparasyonu “insan IgG 1st WHO IRP 67/86”ya karşı kalibre edilmiştir. Hesaplanan immünglobulin G konsantrasyonunun 2.5µg/ml üzerindeki değerleri, o alerjen için pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Çalışmaya dahil edilip çalışmayı tamamlayan hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile anamnezi, profilaktik tedavi altında olup olmadıkları, alerji öyküleri, sigara ve alkol alışkanlıklarının bulunup bulunmadığı sunulmuş ve bu parametrelere dair tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Hastaların izlem dönemindeki, provokatif ve koruyucu diyetler altındaki 6'şar haftalık dönemlerde yaşadıkları migren ataklarının karakteristikleri (atak sayısı, atak sıklığı, atak şiddeti, atak süresi) sunulmuş ve bu parametrelere ait ortalama veya ortancalar, minimum, maksimum değerler ile standart sapmalar hesaplanmıştır. Diyete bağlı olmak üzere migren ataklarının karakteristiklerindeki olabilecek değişimler; hastaların provokatif ve koruyucu diyetler altındaki değerlerinin nonparametrik testler ile karşılaştırılması şeklinde ortaya konulmuştur (Wilcoxon testi).

V. BULGULAR

Çalışmaya, kriterleri karşılayan 30 hasta dahil edildi. Hastalardan 2'si erkek, 3'ü kadın 5 tanesi çalışmayı tamamlayamadıkları için (İstanbul dışına taşınma, provokatif diyet altında atak sıklığında çok artış olması, diyete uyum sağlayamama ve aşırı yurt dışı seyahatlerinde bulunma nedenleriyle) değerlendirme dışında bırakıldılar.

Çalışmayı 25 hasta (2 erkek, 23 kadın) tamamladı (tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 36.4 ± 9.7 (19–52) yıl, ortalama hastalık süresi 13.6 ± 9.7 (1–30) yıldır. Hastaların 20'sinde aile öyküsü mevcuttu. Bir hastanın özgeçmişinde alerji anamnezi vardı. Yirmibeş hastadan 13'ü profilaktik tedavi altındaydılar. Hastalardan hiçbirisinin alkol kullanma alışkanlığı yoktu ve 4'ü sigara içiyordu.

Altı hafta süren izlem dönemi sırasında (tablo 2) hastaların ortalama atak sayısı 8.8 ± 4 (4–24), baş ağrılı gün sayısı 10.4 ± 4 (4–24), ortalama atak süresi 11.8 ± 5.4 (2.3–24.5) saat, atak şiddeti 6.1 ± 1.75 (2.5–9) idi.

Hastaların duyarlı oldukları gıdalar, ELISA yöntemi ile serum IgG düzeylerinin tayini ile saptandı. İkiyüzaltmışaltı alerjen için yapılan testlerde en çok pozitif sonuç saptanan “malt” idi (tablo 3). Bir hastanın aynı anda birden fazla gıda antijenine karşı duyarlı olabildiği dikkati çekti (tablo 4).

Hastalar provokatif diyet altındayken (tablo 5) ortalama atak sayısı 7.9 ± 4.2 (2–19), baş ağrılı gün sayısı 9.8 ± 3.9 (2–19), ortalama atak süresi 12.8 ± 7 (1.7–27) saat, atak şiddeti 6.1 ± 1.7 (2–9.5) bulundu.

Diyetten hastaların duyarlı oldukları besinler çıkartıldığında ise (tablo 6), ortalama atak sayısı 5.8 ± 3.8 (2–18), baş ağrılı gün sayısı 7.1 ± 3.8 (2–18), ortalama atak süresi 12.7 ± 7.9 (2–29.6) saat, atak şiddeti 6.2 ± 1.7 (2–9) olarak değişti.

Tablo 1–Hastaların Demografik Özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Migren süresi (yıl)	Aile öyküsü	Proflaktik tedavi	Alerji öyküsü	Sigara	Alkol
1	K	26	10	+	+	+	-	-
2	K	31	5	+	+	-	-	-
3	K	33	5	+	-	-	-	-
4	K	20	5	+	+	-	-	-
5	K	34	15	-	-	-	-	-
6	K	51	17	+	-	-	-	-
7	K	33	3	+	-	-	-	-
8	K	42	26	-	-	-	+	-
9	K	43	20	+	-	-	-	-
10	K	29	6	-	+	-	-	-
11	E	44	30	+	+	-	-	-
12	K	43	11	+	+	-	-	-
13	K	45	25	+	+	-	-	-
14	K	46	5	+	-	-	-	-
15	E	46	16	+	+	-	-	-
16	K	30	3	-	-	-	-	-
17	K	46	10	+	-	-	-	-
18	K	52	24	+	+	-	-	-
19	K	30	22	+	-	-	+	-
20	K	38	29	+	+	-	-	-
21	K	25	2	+	+	-	-	-
22	K	38	25	-	+	-	+	-
23	K	19	2	+	-	-	+	-
24	K	22	1	+	-	-	-	-
25	K	45	22	+	+	-	-	-

Tablo 2–İzlem döneminde migren ataklarının özellikleri

Hasta no	Atak sayısı	Ağrılı gün sayısı	Ortalama atak süresi	Atak şiddeti (medyan)
1	8	8	9.3	7
2	4	4	8.6	5
3	10	10	2.3	9
4	6	8	18.9	7.5
5	7	11	15.6	7
6	10	13	11.6	7
7	8	15	14.2	7
8	12	12	4.7	4
9	24	24	9.8	5
10	8	8	14.6	8
11	9	10	2.4	6
12	6	10	24.5	6.5
13	8	8	12	7.5
14	10	10	8.5	3
15	8	8	10.2	5.5
16	9	9	12	5
17	6	7	7.8	6.5
18	8	10	15.5	2.5
19	4	6	11.5	6
20	15	15	7.1	3
21	11	13	11	7
22	10	13	11.5	4.5
23	5	8	13	9
24	8	14	16.1	6
25	6	7	22.8	7.5

Tablo 3- Gıdaya göre hastalarda pozitif bulunan test sayıları

GIDA TÜRÜ	POZİTİF TEST
Malt	14
Aloe Vera	12
Yağı alınmış süt, İnek sütü, Guar unu (E412),	11
Yeşil kılıksız buğday, Kulübe peyniri, Yulaf, Kahve, Ayçekirdeği	10
Rokfor peyniri, Kılıksız buğday, Arpa, Gluten, Kamut, Çavdar, Buğday, Vanilya, Yerfıstığı	9
Yoğurt, Kerevit	8
Mozerella peyniri, Krem peynir, Horozibiği çiçeği, Tavuk yumurtası sarısı, Tavuk yumurtası akı, Midye, İstakoz, Keten tohumu, Dolmalık biber	7
Cammembert Peyniri, Emmental peyniri, Koyun peyniri, İstiridye ,Haşhaş,	6
Parmesan peyniri, Ricotta peyniri, Nohut, Küçük hindistan cevizi, Ananas, Ahududu, Badem, Susam,	5
Lor peyniri, Fesleğen, Şerbetçiotu, Nane, Kılıç Balığı, Mürekkep balığı, Cashew fıstığı, Fındık, Kırmızı lahana, Su teresi, İstiridye mantarı, Kestane mantarı, Maya	4
Peynir altı suyu, Gauda peyniri, Tilsit peyniri, Agar-agar (E406), Deniz kadayıfı (E407), Sarımsak, Hardal, Tarçın, Ringa Balığı, Kırmızı yaban mersini, Kabak çekirdeği, Antep fıstığı, Brokoli, Brüksel lahanası, Shiitake mantarı	3
Keçi sütü ve peyniri, Edam peyniri, Leerdam peyniri, Aspergillus Niger (küf), quinoa, Soya fasülyesi, Papatya, Anason, Defne yaprağı, Mayanoz kökü, Tavuk, Hindi eti, Pisi balığı, Karides, İncir, Kestane, Hindistan cevizi, Çam fıstığı, patlıcan, Bambu filizi, Taze fasulye, Bezelye, Yeşil lahana, Salatalık, Ravent, Kuşkonmaz, roka, Şapinyom mantarı	2
Jelatin, Cochineal (E120), Zerdeçal, Patates, Mercimek, Pirinç, Tapyoka, Isırgan otu, Hibiskus, Agave Şerbeti, Keçiboynuzu, Bal (karışım), Kakao tohumu, Arnavut biberi, Köri, Zencefil, Kişniş, lavanta, Mercanköşk, Bayırturpu, Oregano, Kırmızıbiber, Yenibahar, Biberiye, Safran, Adaçayı, Frenksoğanı, Kekik, Beyaz biber, Bildırcın, Yabani tavşan, Yılanbalığı, Alabalık, Büyük dil balığı, Morina balığı, Sazan balığı, Somon balığı, Uskumru, Kırmızı balık, Haddock, Dil balığı, Sudak balığı, Kayısı, Muz, Kiraz, Liçi (Çin meyvesi), Mandalina, Sarı erik, Ayva, Yabani iğde, Kuş üzümü, Bektaşî üzümü, Zeytin, Brezilya kestanesi, Ceviz, Enginar, Sarı fasülye, Rezene, Balkabağı, Pırasa, Pazı, Yeşil soya fasülyesi, Beyaz lahana, Kabak, Andiv, Tarla salatası, Kivırcık salat, Horoz mantarı, Taş mantarı	1

Tablo 4a–Hastaların Duyarlı Buldukları Gıdalar

No	TRS	<u>DUYARLI BULUNAN GIDALARIN KODLARI</u>																	
1	47	1 19 145	2 23 153	3 26 157	4 39 201	5 40 202	6 41 205	7 42 206	8 43 211	9 44 212	10 45 261	11 46 263	12 65	13 70	14 73	15 74	16 81	17 104	18 118
16	38	1 101 232	3 102 259	4 109	5 110	6 113	7 144	14 152	15 154	16 156	17 159	35 161	52 162	60 172	64 176	80 187	81 215	84 219	87 230
14	37	1 144 249	3 146	4 147	8 148	19 151	25 153	26 157	64 158	70 163	74 190	79 199	92 201	93 203	96 208	117 209	119 210	121 211	141 213
21	35	1 119	2 157	3 163	4 166	5 172	8 200	10 201	13 202	14 211	15 212	16 232	17 242	26 258	47 261	55 262	56 263	70 265	83
13	32	1 45	3 46	4 51	5 64	8 81	10 84	11 110	13 165	14 171	17 202	18 205	19 210	39 222	40 265	41	42	43	44
4	31	23 210	43 215	47 218	52 220	64 225	65 228	70 235	83 236	84 238	86 247	104 259	119 261	158 263	159 264	162	195	205	
25	31	1 64	3 74	4 78	5 81	6 92	7 110	8 117	9 122	10 162	11 223	12 232	13 238	14 249	15	16	17	18	19
19	29	1 73	3 81	4 87	5 158	7 162	10 179	13 186	17 195	26 232	39 245	40 265	41	42	43	44	45	46	52
2	25	39 206	40 220	41 222	42 225	43 231	44 249	45 253	46	53	63	64	74	81	109	144	153	201	205
23	24	16 172	39 201	40 212	41 219	42 236	43 242	44	45	46	47	70	73	74	81	104	149	161	162
8	22	16 158	26 163	39 172	40 203	41	42	43	44	45	46	64	70	75	81	84	117	119	157
3	20	26 205	39 261	40	41	42	43	44	45	46	64	70	81	104	119	139	158	159	186

[No: Hasta Numarası, TRS: Toplam Reaksiyon Sayısı]

Tablo 4b–Hastaların Duyarlı Buldukları Gıdalar

No	TRS	<u>DUYARLI BULUNAN GIDALARIN KODLARI</u>																	
22	20	1 238	3 260	15	24	26	32	38	47	73	103	107	111	119	136	161	200	201	212
24	20	1 224	3 236	4	5	1	8	13	17	19	26	70	104	119	158	163	201	206	212
6	19	26 249	39	40	41	42	43	44	45	46	81	92	130	132	133	143	152	157	216
17	18	47	52	55	57	73	89	96	177	200	201	204	205	209	211	212	232	235	258
9	17	1	3	4	5	10	13	19	23	26	64	70	74	130	161	207	212	260	
15	17	24	39	40	41	42	43	44	45	46	73	81	119	122	132	157	204	216	
5	15	3	4	16	81	92	97	101	106	122	160	161	162	265	172	259			
10	14	47	58	64	70	115	204	207	212	214	220	224	229	252	254				
11	13	26	70	158	159	161	200	201	205	206	207	212	163	259					
18	13	16	47	52	73	74	153	160	161	162	206	207	211	212					
12	12	16	24	57	70	112	114	119	162	174	186	189	232						
7	7	81	96	171	202	207	232	238											
20	7	38	42	81	99	110	188	207											

[No: Hasta Numarası, TRS: Toplam Reaksiyon Sayısı]

Tablo 5–Provokatif diyet döneminde migren ataklarının özellikleri

Hasta no	Atak sayısı	Ağrılı gün sayısı	Ortalama atak süresi	Atak şiddeti (medyan)
1	13	14	9.8	7
2	2	2	5	5
3	13	13	1.7	7
4	4	5	9.8	8
5	6	7	9.4	7
6	7	10	24.1	8
7	6	15	24.6	5
8	8	9	6.9	5
9	15	15	8.6	5.5
10	5	7	22.4	8
11	7	9	11.4	5
12	6	8	18.6	6.5
13	5	5	7.4	5
14	13	13	9.9	4
15	10	12	9	5
16	12	12	13.1	7
17	6	6	8.3	2.5
18	6	10	19.5	6
19	8	11	12.5	6
20	19	19	5.4	2
21	4	8	12.3	8
22	11	12	8.3	6
23	4	8	27	9.5
24	5	8	11.1	7
25	3	6	23	7

Tablo 6–Duyarlı gıdalar diyetten çıkartıldığı dönemdeki migren ataklarının özellikleri

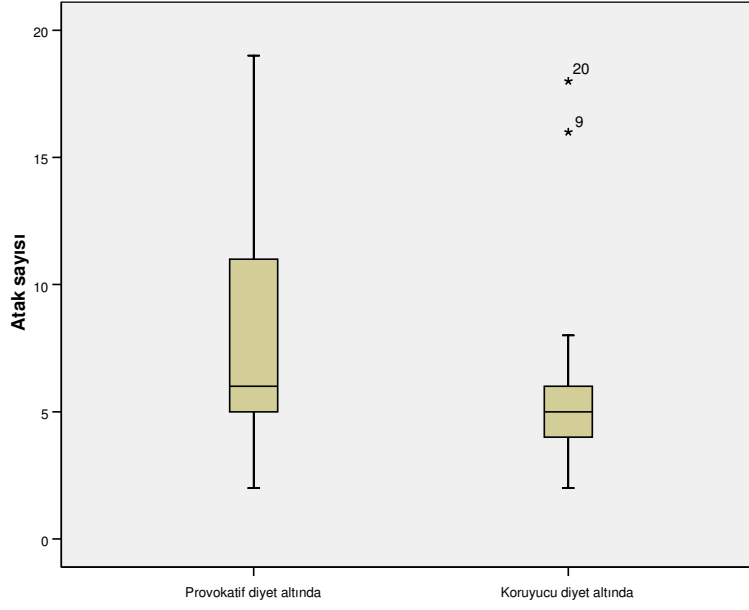
Hasta no	Atak sayısı	Ağrılı gün sayısı	Ortalama atak süresi	Atak şiddeti (medyan)
1	2	3	21.8	7
2	2	2	5	5
3	8	8	2.1	7
4	5	3	19.5	7.5
5	4	6	16.8	6.5
6	7	7	12	8
7	5	10	24.8	7
8	2	2	4.5	6
9	16	16	7.1	5.5
10	5	10	29.6	9
11	4	4	2	5
12	4	5	14.5	6
13	6	8	5.5	4
14	6	6	9.3	3
15	6	9	14	7
16	7	7	13.3	7
17	5	5	10	4
18	5	7	9.2	7.5
19	4	6	16	6
20	18	18	5.8	2
21	4	8	12.2	8
22	7	7	6.3	6
23	4	8	26.8	9
24	3	4	6.5	7
25	5	8	23.6	6

Provokatif diyet altında hastalarda gözlemlenen atak sayısı, ağrılı gün sayısı, ortalama ağrı süresi ve ağrı şiddeti değerleri, hastaların duyarlı oldukları besinlerin diyetten çıkartıldığı dönemde saptananlar ile kıyaslandı. İki grup arasında atak sayısı ve ağrılı gün sayısı bakımından anlamlı derecede fark bulundu (tablo 7). Hastalar, diyetlerinden duyarlı oldukları besin maddeleri çıkartıldığında provokatif diyet altında oldukları döneme kıyasen anlamlı derecede az sayıda atak geçirdiler ve ağrılı geçirdikleri gün sayısında da anlamlı derecede azalma oldu (grafik 1).

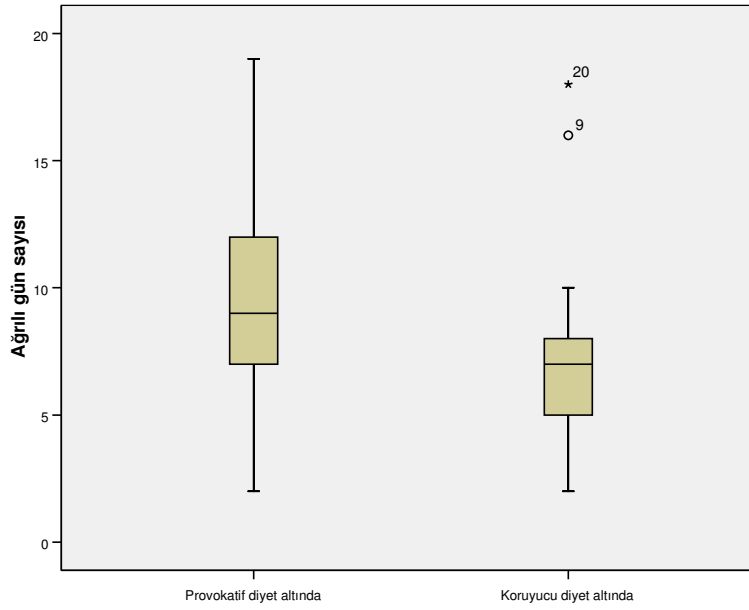
Tablo 7–Provokatif ve koruyucu diyet dönemlerinde gözlemlenen atak parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	n = 25 Provokatif Diyet Altında Ort ± SD (min-max)	Koruyucu Diyet Altında Ort ± SD (min-max)	p
Atak sayısı	7.9 ± 4.2 (2–19)	5.8 ± 3.7 (2–18)	< 0.005
Ağrılı gün sayısı	9.8 ± 3.9 (2–19)	7.1 ± 3.8 (2–18)	< 0.005
Ortalama atak süresi (saat)	12.8 ± 7 (1.7–27)	12.7 ± 7.9 (2–30)	> 0.05
Atak şiddeti (medyan)	6.1 ± 1.7 (2–9.5)	6.2 ± 1.7 (2–9)	> 0.05

Grafik 1a – Provokatif diyet altında ve koruyucu diyet altında atak sayısındaki değişim.



Grafik 1b – Provokatif diyet altında ve Koruyucu diyet altında ağrılı gün sayısındaki değişim.



VI. TARTIŞMA

Gıda ve beslenme biçiminin migren atakları üzerindeki etkisini araştırmak üzere planlanan bu çalışmada, 25 aurasız migren hastasının diyetinde yapılan düzenlemeler ile migren atak özelliklerinin nasıl değiştiği incelenmiştir. Hastaların migren atakları üzerine diyet tipinin etkisi inflamasyon temelli ele alınmış; gıda antijenlerine karşı hasta serumunda anlamlı derecede IgG reaksiyonu saptanması, söz konusu hasta için adı geçen gıdaya karşı intoleransı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. İntolerans gösterilen gıdaları içeren provokatif diyet altında migren atak özelliklerinin nasıl değiştiği 6 hafta boyunca izlenmiş; diyetin serbest bırakıldığı 2 haftalık bir dönemi takiben hastanın duyarlı olduğu gıdalar diyetinden çıkartılmış ve yine 6 hafta boyunca yapılan izlemlerde atak özelliklerinin ne yönde değiştiği tespit edilmiştir.

Çalışmaya 30 hasta alınmış, ancak 5 hasta çalışmayı tamamlayamadığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışmayı tamamlayamayan hastalardan birisi İstanbul ili dışına taşındığı için, bir diğeri de sık yurt dışı seyahatleri nedeniyle çalışmayı sürdürememişlerdir. Geri kalan 3 hastanın önerilen diyete uyumu yeterli olamamıştır. Günlük hayatta, gerçekçi bir yaklaşım ile bakıldığında migren tetikleyicisi olarak bilinen gıdaların hepsinden uzak durmak mümkün olamayabilir.

Migren ve gıda ilişkisi eskiden beri araştırılan ancak halen güncelliğini koruyan bir konudur. Glover ve arkadaşları 1983 yılında migren–gıda ilişkisinin kabul edilebilir antik kökeninden bahsetmişlerdir. Huntington, kitabında, Fothergill'in migren tipi baş ağrılarının genellikle diyete dikkat etmemekten kaynaklandığına dair gözlemlerinden bahsetmiş; özellikle süt, tereyağı, yağlı gıdalar, baharatlar gibi gıdaların atağı tetiklemekte daha potent olduklarına dikkat çekmiştir (49). Mansfield 1987 yılında yazdığı derlemede, Brunton'un 1885 yılında yumurta ve süt tüketimini ile migren arasında kurduğu ilişkiden bahsetmiştir (50). Yirminci yüzyılın başlarında Brown migrenin gıdalar sebebi ile oluşabileceğini bildirmiştir. Hatta kendisi, migren ataklarının önlenmesi ve migrenin tedavisi için diyet düzenlemelerinin kullanılabileceğini önermiştir (51). Gastrointestinal alerjik bir reaksiyon olarak migrenin tanınması da eski bir tarihe sahiptir. Gordon 1942 yılında bu tarihi özelliğe dikkat çekmiş, migren atağı sırasındaki gelişen gastroparezi ve duodenal stazın daha fazla alerjen emilimi ile migren atağını agrave ettiğini söylemiştir. Doğru diyet ile hastaların %30'unda tam bir düzelme, %45'inde de kısmi düzelme olduğunu

vurgulamıştır. Unger ve Unger 1952 yılında migrenin multifaktöryel etyolojisi olduğuna, gıda ve stresan faktörlerin bu sendroma sebep verebileceğine dikkat çekmişlerdir. Grant tarafından 1979 yılında bildirilen bir çalışmada, gıda intoleransını belirlemek üzere 60 migrenli hasta eliminasyon diyetine konmuş; en çok reaksiyona yol açan gıdalar arasında buğday (%78), portakal (%65), yumurta (%45), çay (%33), kahve (%33), çikolata (%37), süt (%37), dana eti (%35) ve mısır, şeker kamışı, maya (her biri %33 oranında) söylenmiştir. Bu gıdalardan 10 tanesi diyetten çıkartıldığında aylık atak sayısında belirgin derecede azalma olmuş, hastaların %85'i tümüyle ağrısız hale gelmiştir. Grant bu çalışmasında gıda intoleransı ile tetiklenen migren ataklarının patofizyolojisinde hem immünolojik, hem de non-immünolojik mekanizmaların rol oynadığını iddia etmiştir (52). Monro ve arkadaşları ağır migren hastalarının %75'inde spesifik IgE antikor titrelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (53). Aynı yıl Wilson ve arkadaşları, migren hastalarında deri alerji testleri, migren tipi baş ağrısı gelişimi ve abdominal semptomların bulunması arasında anlamlı derecede bir bağıntı olduğunu göstermişlerdir (54). Araştırmacılar, migrenin klinik bulgularının antijen-antikor etkileşimi sonucunda açığa çıkan kimyasal medyatörler ile oluştuğu sonucuna varmışlardır. Ancak, Merrett ve arkadaşları 1983 yılında yayınladıkları çalışmalarında gıda intoleransı ile migren hastaları arasında konvansiyonel bir alerjik mekanizma bulunduğunu gösterememişlerdir (55).

Egger ve arkadaşlarının ağır ve sık migren atağı olan çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında oligoantijenik diyetin 88 migrenli çocuğun %93'ünde iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Oligoantijenik diyetle koyun veya tavuk eti, bir karbonhidrat (pirinç veya patates) kaynağı, bir meyve (muz veya elma), bir sebze (lahana), su ve vitamin desteği bulunmaktadır. Oligoantijenik diyetle baş ağrıları cevap vermeyen hastalar yukarıda adı geçen gıdaların tümünün çıkartıldığı opsiyonel diyetle alınmışlardır. Opsiyonel diyet altında 3-4 hafta sonra baş ağrısı kaybolan veya son iki hafta içerisinde sadece 1 atak yaşayan hastaların bu diyetten faydalandığı düşünülmüş; bunu sınamak üzere bu hastalar yeniden oligoantijenik diyetle konmuşlardır. Çift kör yürütülen bu çalışma gıdaların migren atağına yol açtığını göstermiştir. Kırk hastanın 26'sı (%70) provakatif diyetin verilmesi ile yeniden migren atağı yaşar olmuşlardır. İlginç olarak parlak ışık gibi nonspesifik tetikleyiciler ile migren atağı başlayan hastalarda bile opsiyonel diyet altında iken bu tetikleyicilerin baş ağrısına yol açmadıkları gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, eşlik

eden semptomların (karın ağrısı, davranış değişikliği, astma, ekzema gibi) da düzeldiği saptanmıştır (56).

Gıda ile tetiklenen migreni hastalığın diğer formlarından ayırt etmek için bir biokimyasal belirleyici bulma çabasında olan Glover ve arkadaşları 1983 yılında “fenolsulfotransferaz” enziminin eksikliğine dikkat çekmişlerdir. Fenolsulfotransferaz, ince bağırsakta işlev gören ve muhtemelen çikolata, peynir, turunçgiller gibi migren tetikleyici gıdaların yapısında bulunan fenol gruplarını detoksifiye eden enzimdir. Ratner ve arkadaşları da bazı migren hastalarının aynı zamanda laktaz enzim eksikliği ve süt alerjisi de gösterdiklerini bildirmişlerdir (57, 58,59).

Mansfield ve arkadaşları gıda alerjisini migrenin bir sebebi olarak çalışmışlardır (1985). Tekrarlayan migren atakları olan 43 erişkin hastada deri testleri ve eliminasyon diyetleri çift-kör düzenekte yapılmış, plazma histamin düzeyleri tayin edilmiştir. Hastalardan 13’ü süt, yumurta, mısır ve buğdaydan arındırılmış diyet uygularken baş ağrısı sıklığında %66 veya daha fazla oranda azalma bildirmişlerdir. Çift-kör sınaama ile 7 hastanın 5’inde plasebo migren atağına yol açmazken provokatif gıda baş ağrısını davet etmiştir. Yazarlar, kronik, tekrarlayan migren atakları olan hastalarda diyetetik faktörlerin ciddiye alınması gerektiği sonucuna varmışlardır (60).

Hughes ve arkadaşları, migrenin değerlendirilmesi ve tedavisi için “besinsel destekli açlık” ve “besinsel destekli diyet” şablonlarını kullanmışlardır (1985). Çalışmaya katılan 19 hastanın hepsinin atakları açlık döneminde alevlenmiş, diyetin yeniden oturtulması ile semptomların neredeyse tümü düzelmiştir. Araştırmacılar bu sonucu alışılan gıdanın diyetten çekilmesine bağlı gelişen bir yoksunluk olarak yorumlamışlardır. Uzun süreli izlemde 19 hastanın tümünde iyileşme saptanmıştır (61).

Diyetetik etyolojinin santral sinir sistemi bulguları ile kendini gösteren migren ataklarına hangi patofizyolojik mekanizma ile yol açtığı sorusuna cevap olarak immün sistem adres gösterilmektedir. Martelletti ve arkadaşlarının çalışması (1993) aurasız migren hastalarında farklı şekillenmiş bir immün durum bulunduğu hipotezini destekler niteliktedir. Buna göre, immün sistem ile santral sinir sistemi arasındaki iki yönlü dengenin değişimi migren ataklarına yol açmaktadır (62).

Berg ve Braham 1994 yılında bildirdikleri çalışmalarında, oligoantijenik ve opsiyonel diyet altına alınan migrenli erişkin ve çocuk hastaların atak sayılarında anlamlı derecede azalma olduğunu söylemişlerdir. Buna göre, erişkin hastaların %34.6'sında, çocuk hastaların da %82.2'sinde baş ağrıları %50 ve daha fazla oranda azalmıştır. En sık migreni tetikleyen gıdalar arasında kırmızı şarap, peynir, çikolata ve turunçgiller sayılmıştır (63). Aynı yıl Wantke ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, histamin intoleransı olan hastalarda baş ağrısı ataklarını presipite etmek için kırmızı şarabı kullanmışlar; plazmadaki aşırı histamini parçalama kusuru olan bu hastaların, histamin içeren kırmızı şarap tüketimi ile baş ağrısı atağı yaşadıklarını ve histamin H1 reseptör blokerleri ile şarap intoleransı ile baş ağrısının ortadan kalktığını göstermişlerdir (64).

Millichap JG ve Yee MM'nin 2003 yılında yayınladıkları makalelerinde de (65) çocukluk ve adolesan dönemde migren için profilaktik ilaç tedavisine başlamadan önce presipitan ve tetikleyici faktörlerin kontrol altına alınması tavsiye edilmekte, bu tedbirler arasında tetikleyici gıdaların diyetten uzaklaştırılması önerilmektedir. Aynı makalede IgE aracılı gıda alerjisinin migren tipi baş ağrılarının tetiklenmesinde nadir karşılaşılan bir neden olduğuna vurgulama yapılmaktadır. İkibinüç yılında Tölg'ün, 2005 yılında da Lieners'in sunduğu çalışmalarda IgG düzeylerine bakılarak intoleran oldukları gıdalar saptanıp diyetlerinden uzaklaştırılan migren hastalarının baş ağrısı ataklarında anlamlı derecede iyileşme olduğu vurgulanmıştır. Rees T. ve ark tarafından 2005 yılında bildirilen bir çalışmada da (66), migrenli hastaların intolerans gösterdiği gıdalar spesifik IgG düzeylerinin tayini ile tespit edilmiş; bu gıdaların diyetten uzaklaştırılması ile 1. ayda %30, 2. ayda da %40 oranında iyilik hali sağlanmıştır. Provokatif antijenleri barındıran gıdaların yeniden diyete eklenmesi ile %60 hasta eski migren ataklarını yeniden yaşar olmuşlardır. Araştırmacılar, bu sonuçları IgG aracılı immün reaksiyonun migren patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlar ve diyetten bu antijenlerin uzaklaştırılmasının migren tedavisinde etkili olabileceğini tartışmışlardır.

Çalışmamızda, antijen-antikor-kompleman kompleksinin trigeminovasküler sistemin damarsal yapılarında yol açtığı varsayılan inflamasyonunun, duyarlı migren hastalarında ağrıyı tetikleyebilecek bir faktör olduğu düşüncesinden hareket edilmiştir. Bu itibarla, 25 hastanın (2 erkek, 23 kadın) duyarlı olduğu gıda antijenleri,

serumlarındaki spesifik IgG konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçülerek tespit edilmiş, hasta bu gıdaları içeren provokatif ve bu gıdalardan arındırılmış koruyucu diyet altında iken yaşadığı migren ataklarının karakteristikleri dokümente edilerek iki dönem birbiri ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun çoğunluğunun kadın olması, grubun cinsiyet parametresi bakımından dengeli dağılmadığını göstermektedir. Aradaki farkı izah etmekte kadınlarda migrenin daha sık görülmesinden çok; kadın hastaların diyete uyumunun daha yüksek olması belirleyici olmuştur. Kaldı ki; hastaların çalışma boyunca longitudinal olarak izlenmiş olması ve karşılaştırma temelli istatistiklerin aynı grubun farklı zamanlarda kaydedilen verileri üzerinden yapılmış olması, bu cinsiyet farkının elde edilecek sonuçları değiştirmeyeceği kanaatini doğurmuştur.

Karşılaştırma sonucunda; hastaların tip 3 alerjik oldukları gıdaların diyetlerinden çıkartılması ile yaşadıkları atak sayısı ve geçirdikleri ağrılı gün sayısında anlamlı derecede azalma olduğu bulunmuştur. Ancak, hastaların koruyucu diyet altında yaşamaya devam ettikleri atakların süre ve şiddet değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Tip 3 alerjik reaksiyon ile kronik inflamasyona yol açan ve migren atağı geçirme eşiğini düşüren provokatif gıdaların diyetten çıkartılmış olması, atak sayısını ve ağrılı gün sayısını azaltmış ancak ağrı geldiğinde, süre ve şiddet özelliklerini değiştirmemiştir. İlk bakışta çelişkili gözükmeyle beraber, atak tetikleyicisi olarak öne sürülen bu diyetetik antijenlerin uzaklaştırılması tetiği çekecek faktörleri azalttığı için atak sayısını azaltmış, ancak bir kez tetik çekildikten sonra da (gıda dışı tetikleyiciler ile de olabilir), oluşacak ağrının süre ve şiddeti üzerinde etkisiz kalmıştır.

Atak sayısının koruyucu diyet altında azaldığını gösteren bu çalışma, daha önce bildirilen sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Tetikleyici gıda bileşeninden arındırılmış diyet, atak sayısında anlamlı derecede azalmaya imkan tanımıştır. Migren profilaksisinde gıda intoleransı bilgisinin de dikkate alınması önem taşımaktadır. Atak azaltıcı etki gösteren koruyucu diyet profilinin, hastaların intolerans gösterdikleri gıda antijenlerinin ELISA ile saptanarak çizilmiş olması, gıdalar ile tetiklenen migren atakları için immün aracılı mekanizmalar lehine bir bulgudur.

VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, aurasız migren hastalarının intolerans gösterdikleri gıda antijenleri serum IgG düzeyleri ile belirlenmiş; bu gıdaların diyetten çıkartılması ile oluşturulan koruyucu diyet şablonu altında hastaların anlamlı derecede daha az sayıda migren atağı geçirdikleri saptanmıştır. Bu sonuç; gıdaların migren atağını tetikleyici özelliğini destekler niteliktedir. Diyetten çıkartıldığında baş ağrısı atak sayısı ve ağrılı gün sayısını azaltan gıdaların serum IgG düzeyleri ile belirlenmiş olması; diyete bağlı tetiklenen migren atakları için immün aracılı mekanizmaların rolünü vurgulamaktadır. Koruyucu diyet altında atak sayısı ve ağrılı gün sayısı anlamlı derecede azaldığından, atak profilaksisi için diyet düzenlemesi önerilebilir.

VIII. YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF, Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II Headache, 2001. **Jul-Aug;41(7)**: p. 638-45.
2. Lipton RB, Stewart WF., Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. *Neurology*, 1993. **Jun;43**: p. 6-10.
3. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Dalessio Donald J, in Wolff's Headache and Other Head Pain 7th Edition 2001, Oxford University Press.
4. Sicuteri F, The ingestion of serotonin precursors (L-5-hydroxytryptophan and L-tryptophan) improves migraine headache. *Headache*, 1973. **Apr;13(1)**: p. 19-22.
5. Society 5. Headache Classification Committee of the International Headache, Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia*, 1988. **8**: p. 1-96.
6. Silberstein SD, Young WB, Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*, 1995. **Jun;15(2)**: p. 175-82.
7. Manzoni GC, Farina S, Lanfranchi M, Solari A., Classic migraine--clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol*, 1985. **24(3)**: p. 163-9.
8. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J, Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand*, 1986. **Apr;73(4)**: p. 359-62.
9. SELBY G, LANCE JW., Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960. **Feb;23**: p. 23-32.
10. Lance JW, Mechanism and manangement of headache. 1998: BH Oxford 158-175.
11. Olesen J, Hansen P, Welch KMA, The Headaches. 1993: Raven Press. New York. 437-543.
12. Society 5. Headache Classification Committee of the International Headache, Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia*, 1988. **8**: p. 13-39.

13. Society 5. Headache Classification Committee of the International Headache, The international classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalalgia, 2004. **24**;1(1): p. 1-159.
14. Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, et al., A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet, 1993. **5**: p. 40-45.
15. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR, Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. Cell, 1996. **Nov 1**;87(3): p. 543-52.
16. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP, A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. Neurology, 1997. **Nov**;49(5): p. 1193-5.
17. Terwindt GM, Ophoff RA, Van Eijk R, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR, Sandkuijl LA, Ferrari MD; Dutch Migraine Genetics Research Group, Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. Neurology, 2001. **Apr 24**;56(8): p. 1028-32.
18. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR, Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. Neurology, 1998. **May**;50(5): p. 1428-32.
19. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, Oswell G, Leal SM, Papp JC, Hämäläinen E, Broas P, Joslyn G, Hovatta I, Hiekkalinna T, Kaprio J, Ott J, Cantor RM, Zwart JA, Ilmavirta M, Havanka H, Färkkilä M, Peltonen L, Palotie A, A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. Am J Hum Genet, 2002. **Mar**;70(3): p. 652-62.
20. Moskowitz MA, Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. Neurology, 1993. **Jun**;43(6 Suppl 3): p. 16-20.
21. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC, Brief report: Bilateral spreading hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med, 1994; **3** (331): p. 1689-1692.
22. Welch KM, Ramadan NM, Mitochondria magnesium and migraine. J Neurol Sci, 1995. **Dec**;134(1-2): p. 9-14.

23. Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T, Elevation of cerebral lactate detected by localized ¹H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology*, 1996. **Oct**;47(4): p. 1093-5.
24. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA, Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol*, 1998. **Jan**;43(1): p. 25-31.
25. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC, Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*, 1995. **Jul**;1(7): p. 658-60.
26. Zurak N, Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalalgia*. , 1997. **Nov**;17(7): p. 723-8.
27. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N, Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*, 2001. **Jul-Aug**;41(7): p. 629-37.
28. May A, Goadsby PJ, Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. , 2001. **Apr**;10(4): p. 673-8.
29. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D, The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*., 2000. **Aug**;123 (Pt 8): p. 1703-9.
30. 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. **Feb**;8(2): p. 136-42.
31. Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, Moskowitz MA, Nuclear factor-kappaB as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol*, 2002. **Apr**;51(4): p. 507-16.
32. Perkin JE, Hartje J, Diet and migraine: a review of the literature. *J Am Diet Assoc*, 1983. **Oct**;83(4): p. 459-63.
33. RC, Peatfield, Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache*, 1995. **Jun**;35(6): p. 355-7.
34. Kelman L, The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 2007. **May**;27(5): p. 394-402.
35. Hanington E, *British Medical Journal*, 1967. **2**: p. 550.

36. Leira R, Rodríguez R, Diet and migraine. *Rev Neurol.*, 1996. **May**;24(129): p. 534-8.
37. Savi L, Rainero I, Valfrè W, Gentile S, Lo Giudice R, Pinessi L., Food and headache attacks. A comparison of patients with migraine and tension-type headache. *Panminerva Med.*, 2002. **mar**;44(1): p. 27-31.
38. Martin VT, Behbehani MM, Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am*, 2001. **Jul**;85(4): p. 911-41.
39. Gibb CM, Davies PT, Glover V, Steiner TJ, Clifford Rose F, Sandler M., Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia*, 1991. **May**;11(2): p. 93-5.
40. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ, The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med.*, 1999. **Jun**;8(5): p. 623-30.
41. Bigal ME, Krymchantowski AV, Migraine triggered by sucralose--a case report. *Headache* 2006. **Mar**;46(3): p. 515-7.
42. Patel RM, Sarma R, Grimsley E, Popular sweetner sucralose as a migraine trigger. *Headache*, 2006. **Sep**;46(8): p. 1303-4.
43. Van den Eeden SK, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, Van Belle G, Daling JR, McKnight B, Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology*, 1994. **Oct**;44(10): p. 1787-93.
44. Newman LC, Lipton RB, Migraine MLT-down: an unusual presentation of migraine in patients with aspartame-triggered headaches. *Headache*, 2001. **Oct**;41(899-901).
45. Blau JN, Migraine triggers: practice and theory. *Pathol Biol (Paris)*. 1992. **Apr**;40(4): p. 367-72.
46. Diamond S, Prager J, Freitag FG., Diet and headache. Is there a link? *Pastgrad Med*, 1986. **Mar**;79(4): p. 279-86.
47. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, Bussone G, Toso V., Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*, 2005. **Jul-Aug**;45(7): p. 926-31.
48. Friedman MH, Local inflammation as a mediator of migraine and tension-type headache. *Headache*, 2004 **Sep**;44(8): p. 767-71.
49. Hanington E, Migraine. 1974: Priory Pres.

50. Mansfield LE, The role of food allergy in migraine: a review. *Ann Allergy*, 1987. **May**;58(5): p. 313-7.
51. Brown TR, Role of diet in etiology and treatment of migraine and other types of headache. *J Am Med Assoc*, 1921. **77**: p. 1396-1400.
52. Grant EC, Food allergies and migraine *Lancet*, 1979. **May 5**;1(8123): p. 966-9.
53. Monro J, Brostoff J, Carini C, Zilkha K, Food allergy in migraine. Study of dietary exclusion and RAST. *Lancet*, 1980. **Jul 5**;2(8184): p. 1-4.
54. Wilson CW, Kirker JG, Warnes H, O'Malley M., The clinical features of migraine as a manifestation of allergic disease. *Postgrad Med J*, 1980. **Sep**;56(659): p. 617-21.
55. Merrett J, Peatfield RC, Rose FC, Merrett TG, Food related antibodies in headache patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983. **Aug**;46(8): p. 738-42.
56. Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW, Soothill JF., Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet*, 1983. **Oct 15**;2(8355): p. 865-9.
57. Glover V, Littlewood J, Sandler M, Peatfield R, Petty R, Rose FC, Biochemical predisposition to dietary migraine: the role of phenolsulphotransferase. *Headache*, 1983. **Mar**;23(2): p. 53-8.
58. Peatfield RC, Glover V, Littlewood JT, Sandler M, Clifford Rose F, The prevalence of diet-induced migraine. *cephalalgia*, 1984. **Sep**;4(3): p. 179-83.
59. Ratner D, Shoshani E, Dubnov B, Milk protein-free diet for nonseasonal asthma and migraine in lactase-deficient patients. *Isr J Med Sci*, 1983. **Sep**;19(9): p. 806-9.
60. Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting S, Food allergy and adult migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy*, 1985. **Aug**;55(2): p. 126-9.
61. Hughes EC, Gott PS, Weinstein RC, Binggeli R, Migraine: a diagnostic test for etiology of food sensitivity by a nutritionally supported fast and confirmed by long-term report. *Ann Allergy*, 1985. **Jul**;55(1): p. 28-32.
62. Martelletti P, Stirparo G, Rinaldi C, Frati L, Giacobazzo M, Disruption of the immunopeptidergic network in dietary migraine. *Headache*, 1993. **Nov-Dec**;33(10): p. 524-7.

63. Berg MM, Braham J, Response to dietary restrictions in migraine: a comparison of results in children and adults. *Postgrad Med J*, 1994. **Dec;70**(830): p. 937-8.
64. Wantke F, Götz M, Jarisch R, The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc*, 1994. **Jan-Feb;15**(1): p. 27-32.
65. Millichap JG, Yee MM., The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*, 2003. **Jan;28**(1): p. 9-15.
66. Rees T, Watson D, Lipscombe S, Speight H, Cousins P, Hardman G, Dowson AJ, A Prospective Audit of Food Intolerance Among Migraine Patients in Primary Care Clinical Practice. *Headache Care*, 2005. **2**(2): p. 105-110.

EKLER

Ek-1

Hasta No:

Hasta Adı:

Değerlendirme Tarihi ____/____/____

ÇALIŞMAYA UYGUNLUK KRİTERLERİ:	Evet	Hayır
(A) Çalışmaya alındığı gün en az 18, en fazla 55 yaşında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(B) Migren tedavi protokolünde son 3 aydır değişiklik var mı ve yakın zamanlı değişiklik planlanıyor mu? (“Evet” yanıtı, çalışmadan çıkarmayı gerektirmez)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(C) Bir ayda toplam 4-14 atak veya 4-14 ağırlı gün geçiyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(D) Migren ataklarının %50’si gıda dışı bir tetikle ilgili mi? (rüzgar, sigara dumanı, koku, menstürasyon, parlak ışık) (“Evet” yanıtı çalışmadan çıkartmayı gerektirir)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(E) Uluslararası Baş ağrısı Derneği kriterlerine göre migren tanısı alıyor mu? * 1.soruya ve 2. soruların hepsine mutlaka Evet, ** 3. sorudan 6.soruya kadar en az 2 Evet, *** 7. ve 8. sorulara en az 1 Evet yanıtı <u>verilmiş olmalıdır.</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti Sorgusu	Evet	Hayır
* 1. <u>En az dört</u> baş ağrısı atağı olmuş mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* 2.İlaç almazsa veya tedavi etkili olmazsa baş ağrısı atakları 4-72 saat sürer mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
** 3. Baş ağrıları genellikle başın bir tarafına sınırlı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Baş ağrıları genellikle zonklayıcı özellik taşıyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Baş ağrıları günlük aktiviteleri sınırlayacak ölçüde şiddetli mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Baş ağrıları merdiven çıkmak gibi fiziksel bir aktivite ile şiddetlenebilir mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*** 7. Baş ağrılarına bazen bulantı ve/veya kusma eşlik eder mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Baş ağrılarına bazen ışığa ve sese karşı aşırı duyarlılık eşlik eder mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek-2

HASTA TAKİP FORMU – 1

HASTA NUMARASI: 06001 (06 Yıl, 001 Kaçınıcı hasta olduğunu gösterir).

VİZİT NUMARASI: 1 – 2 – 3 – 4

VİZİT TARİHİ:

BAŞ AĞRISI POLİKLİNİK NUMARASI:

GENEL SORGULAMA: (SADECE 1. VİZİTTE DOLDURULACAK)

MİGREN KRİTERLERİNİ DOLDURUYOR MU?

EVET HAYIR

ÇALIŞMA KRİTERLERİNİ DOLDURUYOR MU?

EVET HAYIR

BİLGİLENDİRME ONAYI ALINDI MI?

EVET HAYIR

BAŞ AĞRISI GÜNLÜĞÜ VERİLDİ Mİ?

EVET HAYIR

GENEL DEĞERLENDİRME:

Vital bulgular: BOY:-----cm, KİLO:kg, TA:.....mmHg, Nabız:

MEDİKAL ÖYKÜ:

BİLİNEN HASTALIKLAR:

GEÇİRİLMİŞ OPERASYONLAR:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

İLAÇ ADI: SÜRESİ: MİKTARI:

DİĞER:

Ek-3

HASTA TAKİP FORMU 2:

HASTA NUMARASI: 06001 (06 Yıl, 001 Kaçınıcı hasta olduğunu gösterir).

VİZİT NUMARASI: 1 – 2 – 3 – 4

VİZİT TARİHİ:

ATAK SAYISI:

ATAK SÜRESİ:

ATAK ŞİDDETİ:

BAŞ AĞRISI ÖZELLİKLERİNDE DEĞİŞİKLİK VAR MI?

KULLANDIĞI PROFLAKSİ İLACI:

ATAKTA KULLANDIĞI İLAÇ:

KAÇ ATAK İLACI ALDIĞI:

GÜNLÜĞÜNÜ DOLDURMUŞ MU?

EVET

HAYIR

YAN ETKİ:

GENEL DEĞERLENDİRME:

Vital bulgular: BOY:-----cm, KİLO:kg, TA:.....mmHg, Nabız:

KOD	YİYECEK	KOD	YİYECEK	KOD	YİYECEK	KOD	YİYECEK	KOD	YİYECEK
1	İnek sütü	56	Pirinç	111	Yenibahar	166	Muz	221	Çin lahanası
2	Keçi sütü ve peyniri	57	Soya Fasulyesi	112	Biberiye	167	Armut	222	Bezelye
3	Yağı alınmış süt	58	Tapyoka	113	Safran	168	Yaban mersini	223	Rezene
4	Kulübe peyniri	59	Kediotu	114	Adaçayı	169	Böğürtlen	224	Yeşil lahana
5	Yoğurt	60	Isırgan otu	115	Frenksoğanı	170	Çilek	225	Salatalık
6	Peynir altı suyu	61	Yeşil çay	116	Karabiber	171	İncir	226	Havuç
7	Lor peyniri	62	Kuşburnu	117	Hardal	172	Ahududu	227	Şalgam
8	Cammembert Peyniri	63	Hibiskus	118	Kekik	173	Bal kavunu	228	Balkabağı
9	Edam peyniri	64	Kahve	119	Vanilya	174	Kiraz	229	Pırasa
10	Emmental peyniri	65	Papatya	120	Ardıç	175	Kivi	230	Pazı
11	Gouda peyniri	66	Ihlamur çiçeği	121	Beyaz biber	176	Liçi (Çin meyvesi)	231	Yeşil soya fasulyesi
12	Leerdam peyniri	67	Rooibus çayı	122	Tarçın	177	Mandalina	232	Dolmalık biber
13	Mozerella peyniri	68	Siyah çay	123	Melisa	178	Mango	233	Kırmızı Turp
14	Parmesan peyniri	69	Ahıç yaprakları	124	Dana eti	179	Sarı erik	234	Kara Turp
15	Ricotta peyniri	70	Aloe Vera	125	Kuzu eti	180	Nektarin	235	Ravent
16	Rokfor peyniri	71	Kolza tohumu yağı	126	Sığır eti	181	Portakal	236	Brüksel lahanası
17	Krem peynir	72	Tanin	127	Domuz eti	182	Greyfurt	237	Pancar
18	Tilsit peyniri	73	Tavuk yumurtası sarısı	128	Ördek eti	183	Papaya	238	Kırmızı lahana
19	Koyun peyniri	74	Tavuk yumurtası akı	129	Kaz	184	Şeftali	239	Arpacık soğanı
20	Benzoik asit (E210-213)	75	Agave Şerbeti	130	Tavuk	185	Erik	240	İskorçina
21	Sorbik asit (E200-203)	76	Akçaağaç pekmezi	131	Devekuşu eti	186	Kırmızı yaban mersini	241	Kereviz
22	Sitrik asit (E331-333)	77	Aspartam	132	Hindi eti	187	Ayva	242	Kuşkonmaz
23	Agar-agar (E406)	78	Keçiboynuzu	133	Bıldırcın	188	Yabani İğde	243	Ispanak
24	Deniz kadayıfı (E407)	79	Bal (karışım)	134	Tavşan	189	Kuş üzümü	244	Domates
25	Jelatin	80	Kakao tohumu	135	Geyik	190	Bektaşi üzümü	245	Beyaz lahana
26	Guar unu (E412)	81	Malt	136	Yabani tavşan	191	Üzüm	246	Kıvırcık Lahanası
27	Pektin (E440)	82	Şeker kamışı	137	Karaca	192	Karpuz	247	Kabak
28	Kitre zımkı (E413)	83	Anason	138	Yabandomuzu	193	Limon	248	Soğan
29	Amarant (E 123)	84	Fesleğen	139	Yılanbalığı	194	Şeker kavunu	249	Su teresi
30	Azorubin (E122)	85	Sater	140	Ançüez (Hamsi)	195	Kestane	250	Hindiba
31	Kinolin(E104)	86	Arnavut biberi	141	Alabalık	196	Hurma	251	Yeşil göbek salata
32	Cochineal (E120)	87	Pulbiber	142	Köpekbalığı	197	Kuru Üzüm	252	Andiv
33	Eritrosin (E127)	88	Citronat	143	Büyük dil balığı	198	Avokado	253	Tarla Salatası
34	Yellow orange FCF	89	Köri	144	Ringa balığı	199	Zeytin	254	Kıvırcık salata
35	Zerdeçal	90	Dereotu	145	Morina balığı	200	Cashew fıstığı	255	Karahindiba
36	Tartrazine	91	Mineçiçeği	146	Sazan balığı	201	Yerfıstığı	256	Radiko
37	Glutamat	92	Şerbetçiotu	147	Somon balığı	202	Fındık	257	Marul
38	Aspergillus Niger (küf)	93	Zencefil	148	Uskumru	203	Hindistan cevizi	258	Roka
39	Kılçıksız buğday	94	Kakule	149	Kırmızı balık	204	Kabak çekirdeği	259	İstiridy mantarı
40	Arpa	95	Frenk maydanozu	150	Sardalya	205	Keten tohumu	260	Şampinyon mantarı
41	Gluten	96	Sarımsak	151	Haddock	206	Badem	261	Kestane mantarı
42	Yeşil kılçıksız buğday	97	Kişniş	152	Pisi Balığı	207	Haşhaş	262	Horoz mantarı
43	Yulaf	98	Kimyon	153	Kılıç Balığı	208	Brezilya kestanesi	263	Shiitake-mantarı
44	Kamut	99	Lavanta	154	Dil Balığı	209	Çam fıstığı	264	Taş mantarı
45	Çavdar	100	Yaban kerevizi	155	Ton Balığı	210	Antep fıstığı	265	Maya
46	Buğday	101	Defne yaprağı	156	Sudak Balığı	211	Susam	266	Kabartma tozu
47	Horoziböğü çiçeği	102	Mercanköşk	157	İstiridy	212	Ayçekirdeği		
48	Bakla	103	Bayırturpu	158	Midye	213	Ceviz		
49	Karabuğday	104	Küçük hindistan cevizi	159	Mürekkep balığı	214	Enginar		
50	Darı	105	Karanfil	160	Karides	215	Pathıcan		
51	Patates	106	Oregano	161	İstakoz	216	Bambu filizi		
52	Nohut	107	Kırmızıbiber	162	Kerevit	217	Karnabahar		
53	Mercimek	108	Maydanoz	163	Ananas	218	Sarı fasulye		
4	Mısır	109	Maydanoz Kökü	164	Elma	219	Taze fasulye		
55	Quinoa	110	Nane	165	Kayısı	220	Brokoli		

EK-6

ÖRNEK DİYET LİSTESİ

Hastanın Alerjen Gıda Tablosu

ALERJEN GIDA	ALERJEN GIDA
Tavuk	Arpa
Hindi eti	Gluten
Bıldırcın	Yeşil kılçıksız buğday
Büyük dil balığı	Yulaf
Pisi balığı	Kamut
İstiridye	Çavdar
Bambu filizi	Buğday
Su teresi	Malt
Guar unu (E412)	Şerbetçiotu
Kılçıksız buğday	

Diyetisyenin Notu: Hasta, zayıf olduğu için porsiyonlarda bir kısıtlama yapılmamıştır. Öğlenleri pratik olarak okulda yiyebileceği bir yemek istediğinden böyle bir liste düzenlenmiştir. Normal günlük beslenmesinde, her gün yoğurt yediğinden yoğurt için herhangi bir rotasyon kuralı uygulanmamıştır.

PROVOKATİF DİYET	KORUYUCU DİYET
Kahvaltı 1 Ekmek + peynir + domates + salatalık 2 Omlet + ekmeç	Kahvaltı 1. Mısır ekmeği + peynir + domates + salatalık 2. Glutensiz müsli + süt 3. Haşlanmış yumurta / omlet
Öğlen 1. Tavuklu sandviç 2. Hindi etli sandviç 3. Simit + ayran	Öğlen 1. 2 Haşlanmış patates + yoğurt 2. Yoğurt + meyve 3. Mısır ekmeği + yoğurt
Ara öğün 1. Bisküvi	Ara öğün 1. Kuru kayısı / üzüm / incir + badem / ceviz / fındık 2. Meyve + ceviz / fındık / badem 3. Patlamış mısır
Akşam 1. Makarna + tavuk 2. Mercimek / Kuru fasulye / Nohut + bulgur pilavı 3. Köfte + salata 4. Izgara / haşlama tavuk + salata + çorba	Akşam 1. Kuru fasulye / Nohut / mercimek + pirinç pilavı 2. Et + sebze yemeği 3. Kıymalı sebze yemeği + yoğurt 4. Sebze yemeği + pirinç pilavı 5. Ekmeksiz köfte + salata

Ek-7

GÖNÜLLÜ HASTALARI ARAŞTIRMA KONUSUNDA BİLGİLENDİRME FORMU:

Sayın Dr..... tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Tarih: