

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

**MİGREN BAŞ AĞRILI HASTALARDA BEYAZ CEVHER  
LEZYONLARININ KLİNİK VE LABORATUVAR  
ÖZELLİKLERİ**

**Dr. M. Fahreddin ÖVER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Şebnem BIÇAKCI**

**ADANA / 2008**

## **TEŞEKKÜR**

**Tezimin oluŐunu sırasında deneyimlerini benimle paylaŐan Sayın Anabilim Dalı baŐkanım Prof. Dr. Yakup Sarıca'ya ve tez danıŐmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Şebnem Bıçakcı'ya, asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen ve tezimin oluŐumundaki yardımlarından dolayı başta Prof Dr Hacer Bozdemir ve Prof Dr Ali Özeren olmak üzere tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin oluŐumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma ve tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalıŐanlarına**

**Teşekkür ederim**

**Saygılarımla**

**Dr.M. Fahreddin Över**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ .....	IV
GRAFİK LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	VII
ABSTRACT-KEYWORDS.....	VIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	1
2.1. Migren tanımı ve tarihçe.....	1
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Tanı.....	3
2.3.1. Migren tanısı.....	4
2.3.2. Migren Sınıflaması.....	6
2.3.3. Migrende Tanı Ölçütleri.....	7
2.3.3.1. Aurasız migren.....	7
2.3.3.2. Auralı migren.....	8
2.3.3.3. Sıklıkla migren öncülü çocukluk çağı periyodik sendromları.....	9
2.3.3.4. Retinal migren.....	9
2.3.3.5. Migren Komplikasyonları.....	9
2.4. Migren Genetiği ve Patofizyolojisi.....	10
2.4.1. Migren genetiği.....	10
2.4.2. Migren Fizyopatolojisi .....	11
2.5. Migren Tedavisi.....	15
2.5.1. Atak Tedavisi.....	16

2.5.1.1. Nonspesifik Farmakolojik Ajanlar: Basit ve kombine şekilde analjezik ya da NSAI.....	16
2.5.1.2. Barbiturat Hipnotikler.....	17
2.5.1.3. Opiyoidler.....	17
2.5.1.4. Spesifik Ajanlar: Ergot ve Dihidroergotamin.....	17
2.5.1.5. Triptanlar.....	17
2.5.1.6. Yardımcı ilaçlar.....	18
2.5.2. Migrende Koruyucu Tedavi.....	18
2.5.2.1. Betaadrenerjik bloke edici ilaçlar.....	19
2.5.2.2. Amitriptilin ve diğer antidepresanlar.....	19
2.5.2.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	19
2.5.2.4. Antiepileptik İlaçlar.....	20
2.5.2.5. Diğer İlaçlar.....	20
2.6. Migren Varyantları.....	20
2.6.1. Sporadik Hemiplejik migren.....	20
2.6.2. Ailesel hemiplejik migren (AHM).....	21
2.6.3. Epizodik Ataksi Tip 2 (EA2).....	21
2.7. Migren Komorbiditesi.....	22
2.8. Migren ve vasküler hastalıklar.....	22
2.8.1. Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökensefalopati (CADASIL).....	22
2.8.2. Beyaz Cevher Lezyonları.....	23
2.8.3. Migren ve İnme.....	23
2.8.4. Migren ve İnme Mekanizmaları.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	37
6.1. Sonuçlar.....	37
6.2. Öneriler.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39
8. ÖZGEÇMİŞ.....	47



## TABLO LİSTESİ

**Tablo No:**

**Sayfa No:**

<b>Tablo 1. Migrende başlıca prodromal belirtiler .....</b>	<b>4</b>
<b>Tablo 2. ICD- II- Migren sınıflaması .....</b>	<b>7</b>
<b>Tablo 3. Migren atak tedavisinde kullanılan ajanlar.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 4. Migrene bağlı inmesınıflaması.....</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 5. Migren başağrılarının genel klinik özellikleri.....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 6. ICD-II'ye göre olguların tanı özellikleri.....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 7. Ortalama homosistein, glukoz, lipid, total kolessterol HDL kolessterol, LDL kolessterol değerleri .....</b>	<b>32</b>

## GRAFİK LİSTESİ

**Grafik No:**

**SayfaNo:**

**Grafik 1. Homosistein dağılımı.....33**

## **KISALTMALAR**

**BCL.....: Beyaz Cevher Lezyonları**

**ICD.....: International Classification of Headache Disorder**

**FHM.....: Familyal Hemiplejik Migren**

**5-HT.....: 5 Hidroksi Triptamin**

**CGRP.....: Calcitonine Gene Releasing Peptide**

**PET.....: Pozitron Emisyon Tomografi**

**NSAID.....: Non Steroid Antiinflammatory Drug**

**DHE.....: Dihidro Ergotamin**

**A-V.....: Atrio-Ventriküler**

**NaV.....: Sodyum Valproat**

**EA-2.....: Epizodik Ataksi Tip 2**

**CADASIL.....: Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal**

**İnfarktlar ve Lökoensefalopati**

**MRG.....: Manyetik Rezonans Görüntüleme**

**r(CBF).....: Cerebral Blood Flow (Serebral Kan Akımı)**

**ASKH.....: Atero Sklerotik Kalp Hastalığı**

**DM.....: Diabetes Mellitus**

**HT.....:Hipertansiyon**

## ÖZET

### **Migren Başağrılı Hastalarda Beyaz Cevher Lezyonlarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri**

**Amaç;** Migrenli olgularda subklinik posteriyor sirkülasyon inmeleri ve beyaz cevher lezyon (BCL) yükünlüğü arasında birebir ilişki vardır. T<sub>2</sub> sekanslı görüntülerde hiperintens olarak saptanan bu lezyonlar yaklaşık migrenli olgularda %6- 29 arasında değişken oranlarda gösterilmiştir. Olgu kontrollü ve populasyon çalışmalarında migren öyküsü, özellikle auralı migren öyküsü iskemik inme için bir risk olarak kabul edilmektedir. 40 yaş altında migrenöz infarklar %1.4–14 arasında tahmin edilmektedir. Bu güne kadar pek çok olgu migrene bağlı infarkt, migrenin tetiklediği inme olarak tanımlanmıştır. Hastane temelli çalışmalarda inme geçiren olgularda göreceli olarak migren daha sık bildirilmektedir. Bu durumdan migrenin temel fizyopatolojisi sorumlu tutulmaktadır.

Migrenli olgularda MRG'de T<sub>2</sub> sekansında BCL'u saptanan ve saptanmayan olguların klinik ve tanısal değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem;** Prospektif olarak planlanan bu çalışma, ÇÜTF Nöroloji Ana Bilim Dalı Başağrısı Polikliniğinde Haziran 2004 –Ağustos 2006 yılları arasında gerçekleşmiştir. ICD-II sınıflaması ölçütlerinde migren tanısı alan kişiler çalışmaya alınmıştır. MRG'de BCL'u belirlenen ve belirlenmeyen migrenli olgular, kişisel anamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

**Bulgular;** Olguların demografik verileri, öz ve soy geçmiş özellikleri, alışkanlıkları, baş ağrısı özellikleri, ayrıntılı fizik ve nörolojik değerlendirmeleri yapılmış, hematolojik incelemeleri (tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmesi) ve homosistein düzeyleri değerlendirilmiştir. Altmış altı olgu (34 BCL saptanan, 32 BCL saptanmayan) çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda, klinik özellikleri açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiş, BCL'lu olgularda kontrol grubuna göre homosistein ortalama düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

**Sonuç;** Bulgularımız, migrenli olgularda MRG'de BCL'nin varlığı, vasküler risk faktörleri ve olguların klinik özellikleri açısından bir fark ortaya koymamaktadır. Bu noktadan hareketle iskemik inme birlikteliği için etiyolojik ortak bir açıklama getirmek ve BCL'leri bir belirteç olarak tanımlamak olası görünmemektedir. Ancak auralı migren ile BCL'ler arasında bir yakınlık olabileceği öngörüsüne varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyaz Cevher Lezyonları (BCL), İskemik İnme, Migren

## ABSTRACT

### **Clinical And Laboratory Characteristics Of White Matter Lesion in Migraine Patients**

**Objectives;** There is close correlations between subclinical ischaemic strokes and white matter lesions (WML) in migraineurs as shown by imaging studies. T2-weighted images of migraine patients displayed hyperintense lesions in 6–29% of the cases in different studies. It is well known that the presence of migraine, especially migraine with aura, is an important risk factor for ischaemic stroke. Aim of this study is to investigate the clinical and diagnostic features of migraine patients with and without WML in T2-weighted MR images.

**Methods;** Patients, according to the criteria of ICD-II, diagnosed as migraine with and without aura were subjected in this prospective study. Following to obtain informed consents, patients were grouped according to the presence or absence of WML as group 1 and group 2, respectively. Each group has been evaluated considering their demographic data, medical history, physical and neurological findings, the features of headache, hemogram, biochemical analysis and the level of homosistein.

**Results;** When the headache characteristics and demographic data were compared no differences were encountered between two groups. However, mean homosistein level was found to be higher in patient with WML in MRI. Except the higher levels of homosistein, the presence of WML in migraine patient did not differ for the vascular risk factor and other clinical features.

**Conclusion;** Hence, the association between migraine and ischaemic stroke seems to be hypothetical rather than evidence based although there seem to be a proximity between migraine with aura and white matter lesions in our subjects.

**Key Words;** Ischaemic Stroke, Migraine, White Matter Lesions (WML)

## 1. GİRİŞ

Migren genel popülasyonda çok yaygın, kronik ve nörovasküler bir hastalıktır. Disabilitenin eşlik ettiği baş ağrısı, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ve olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen aural nörolojik semptomlar tipik özellikleri olarak bilinmektedir<sup>1</sup>. Nörolojik hastalıklar içerisinde yetişkinlerde yaşam boyu prevalansı kadınlarda %33, erkeklerde ise % 13 olarak bildirilmektedir.<sup>2</sup> Migren genetik olarak da multifaktöriyel bir hastalıktır. Çok sayıda geçiş formu tanımlanmıştır.

Son yirmi yıl içerisinde yapılan çalışmalarda migrenli olgularda kronik seyir sırasında sublinik posteriyor sirkülasyon inmeleri ve beyaz cevher lezyon (BCL) yükünlüğü arasında birebir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Yine hastane tabanlı çalışmalarda inme gelişen gençlerde migren prevalansı daha yüksek saptanmıştır.<sup>3</sup> Olgu kontrollü ve popülasyon temelli çalışmalarda ise iskemik inmede migren öyküsü, özellikle aural migren öyküsü olan olgularda bir risk olarak kabul edilmektedir.<sup>4,5</sup>

Bu güne kadar pek çok olgu migrene bağlı infarkt, migrenin tetiklediği inme olarak tanımlanmıştır. 40 yaş altında migrenöz infarklar % 1.4–14 arasında tahmin edilmektedir.<sup>6,7</sup> Hastane temelli çalışmalarda inme geçiren olgularda migren göreceli olarak daha sık tanımlanmıştır.

MRG' de hiperintens BCL olarak saptanan ve nedeni tam olarak anlaşılamayan, bu lezyonlar, migrenli olgularda bağlı olarak yaklaşık % 6- 29 arasında belirlenmiştir ve migrenin temel fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>8,9</sup>

Bu çalışmada aural ve aurasız migreni olan olgularda MRG'de T<sub>2</sub> sekansında BCL'u saptanan ve saptanmayan olguların klinik, laboratuvar ve tanısal açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Migren Tanım ve Tarihçe

Migren çeşitli nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle karakterize primer epizodik baş ağrısı bozukluğudur. Tıbbi ve popüler literatüre göre, baş ağrısı tetikleyicileri, rahatlatan faktörler ve migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura, prodrom, bulantı, kusma iyileşme ve ailevi eğilim gibi özellikler tanımlanmıştır.<sup>10</sup> İlk kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yazılı kaynaklara göre Hipokrat MÖ 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde vizüel aural semptomları ve bu hastalıkların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya'da yaşayan Aretaeus (M.S. 2. y.y.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir.<sup>11</sup> MS yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca hemikrania kelimesinden türetilmiştir. 1778'de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken ilk kez 'fortifikasyon spektrumları' terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasıdır.<sup>12</sup> James Ware (1814) baş ağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları 'muscae volitantes' olarak adlandırmıştır.<sup>11</sup> 1900 yılında Deyl menstrual migrende dahil olmak üzere migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür.<sup>13</sup> 1925 yılında Rothlin ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartratin ciltaltı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938'de John Graham ve Harold Wolff ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır.<sup>14,15</sup> Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır.<sup>15</sup> Bugün migren ve diğer baş ağrılarının anlaşılması, tanısı ve tedavisi açısından bir patlamanın eşiğindedir. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, baş ağrısına dair temel

bilimlerde gelişmekte, klinisyenlerin başağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır.

## 2.2. Epidemiyoloji

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

Her ne kadar migren insidansı en iyi olarak, migren açısından risk taşıyan bireylerin longitudinal çalışmalarda değerlendirilebilirse de, kesitsel verilerden de insidans tahminleri elde edilebilir. Stewart ve ark, prevalans verilerini kullanarak migren insidansını hesaplamıştır.<sup>16</sup> Sosyodemografik değerşkenler göz önüne alındığında migren prevalansı yaş ve cinse göre değerşmektedir. Erkeklerde auralı migren insidansı 5 yaş civarında 6.6/1000 kişi-yılı ile tepeye ulaşırken, aurasız migren insidansı 10–11 yaşları arasında tepe yapmaktadır (10/1000 kişi-yılı). Yirmili yaşlarda ilk kez ortaya çıkması nadir görülmektedir. Kadınlarda ise auralı migren insidansı 12–13 yaşları arasında (14.1/1000 kişi-yılı), aurasız migren insidansı 14–17 yaşları arasında tepe yapmaktadır (18.9/1000 kişi-yılı).<sup>16</sup> Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir; daha sonra ergenlik yaklaştığıca, kızlardaki prevalansı erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır. Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, daha sonra azalmaya başlamaktadır. Sonuç olarak cinsiyete göre dağılım (kadınlardaki migren prevalansının erkeklerdeki prevalansa oranı) yaşa bağlı olarak değerşmektedir.<sup>17</sup> Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değerşiklikler migren prevalans oranlarının bazı yönlerinden sorumlu olarak düşünülmektedir. Bununla beraber, sadece hormonal faktörler bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürülmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70’li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir.<sup>17-18</sup>

## 2.3. Tanı

Migren çok geniş yelpazeli nörolojik ve non nörolojik belirtilerle tekrarlayan bir baş ağrısı sendromudur. Asla basit bir baş ağrısı olarak ele alınmamalıdır.

### 2.3.1. Migren tanısı

Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamada kullanılmaktadır.

Bir migren atağında başlıca dört dönem vardır. Baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan **prodrom** fazı; baş ağrısının hemen öncesinde yer alan **aura** fazı; **baş ağrısı** fazı; baş ağrısının **iyileşme** fazı olmak üzere.

**Prodrom;** Migren hastalarının % 20'si ila % 60'ında baş ağrısından önceki saatler veya günler içinde öncü fenomenler görülmektedir. Hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani olarak ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, bünyesel veya otonomik özellikler gösterebilen tipik bir değişiklikten yakınmaktadır. Başlıca prodromal semptomlar Tablo1'de sunulmaktadır.<sup>19</sup>

Tablo 1. Migrenda başlıca prodromal belirtiler

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi	Ensedede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Diyare ve konstipasyon
Yerinde duramama		Susama
		Sık idrara çıkma
		Sıvı retansiyonu

Migrenin dört fazında da ortak çeşitli kognitif ve fiziksel belirtiler birbirine benzer oranlarda bildirilmiştir. En sık gözlenen öncü belirtiler, yorgunluk/bitkinlik hissi (% 72), konsantrasyon güçlüğü (% 51) ve ense sertliği (% 50) olarak tanımlanabilir. <sup>19</sup>

**Aura;** bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımı olarak betimlenebilir. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika içinde gelişip ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürmektedir.<sup>20</sup> Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini de etkileyebilmektedir. Hastalarda bazen tek bir aura tipinden daha fazla aura belirtileri de bildirilmektedir. Aura sırasında bir belirtiden diğerine geçiş görülür. Duysal auralı hastaların çoğunda görsel bir aura da bulunmaktadır. Elementer görsel bozukluklar arasında skotomlar, basit ışık çakmaları (fosfenler), noktalanmalar veya geometrik şekiller sayılabilir. Bunlar görme alanı boyunca hareket edip, orta hattı aşabilir. Daha karmaşık auralar arasında, migrenin en tipik aurası sayılan takiopsi veya fortifikasyon spektrumu yer almaktadır. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, zumlama (cisimlerin boyutlarının giderek büyümesi veya küçülmesi) veya mozaik görüntü (görüntünün parçalara bölünmüş gibi olması) gibi, görsel şekil bozulmaları ve halüsinasyonlar, karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize bu atakların sonrasında daha çok çocuklarda başağrısı ile görülmektedir. En sık görülen ikinci aura şekli olan parestezi sırasında uyuşukluk elden başlar, yukarıya kola yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkilemektedir, bacak nadiren etkilenmektedir.<sup>21</sup> Duysal auralar; sıklıkla görsel bir aurayı izleyerek ortaya çıkmaktadır. Hastaların neredeyse % 18'inde motor belirtiler de görülür ve sıklıkla da duysal belirtilerle birlikte; çoğu zaman tek taraflıdır. Hastaların % 17-20'sinde afazik auralar (konuşma bozuklukları) bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Bununla birlikte, hastalar aura sırasında nadiren muayene edilebildiğinden, bildirilen bu konuşma bozukluklarının afazi değil de dizartri olma olasılığı da göz önüne alınmalıdır.

**Baş ağrısı;** tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen bir ağrı şeklinde bildirilmektedir. Başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir (hastaların % 40'ında) veya tek taraflı başladıktan sonra jeneralize hale geçebilir. Migren baş ağrısı gündüz ve gece her zaman ortaya çıkabilirse de, en sık sabaha karşı ile öğlen arasında başlamaktadır. Yavaş yavaş başlayıp, başlangıçtan sonraki 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşüp, sonra da yavaş yavaş azalarak

geçmektedir. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir ve alışılmış zaman aralığı erişkinlerde 4–72 saat arasında, çocuklarda ise 1–48 saat arasında değişebilmektedir. Hastaların % 85'inde ağrı zonklayıcı olarak tanımlanmakta, sıklıkla fiziksel aktivite veya başın basit hareketleri ile şiddetlenmektedir. Hastaların yine % 90'ında bulantı olmasına rağmen, ancak yaklaşık üçte birinde kusma görülmektedir. Çoğunda duyularda belirgin duyarlılaşma vardır ve bunlar fotofobi, fonofobi ve osmofobi şeklinde belirtilmektedir. Başağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri ve ardından da atak sonrasında idrar miktarında azalma, solukluk, daha seyrek olarak kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alabilmektedir. Kafa derisinde, yüzde ve göz altlarında lokalize ödem ve konsantrasyon bozukluğu; daha seyrek olarak bellek bozukluğu görülebilmektedir. Depresif semptomlar, yorgunluk, kaygı, sinirlilik ve huzursuzluk ayrıca, baş dönmesi olabilir ve bu durum gerçek vertigodan çok, başta boşluk hissi ve bayılacakmış hissi şeklinde tanımlanmaktadır.

**İyileşme;** bu dönemde ağrı giderek azalır ve zamanla kaybolur. Hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hisseder. Konsantrasyon güçlüğü, kafa derisinde hassasiyet, duygu durum değişiklikleri görülebilir. Bazı hastalar ataktan sonra kendilerini aşırı derecede coşkulu hissedebilir ve öfori olabilir. Bazıları ise depresif ve hasta gibi hissedebilirler.

### **2.3.2. Migren Sınıflaması**

Birçok migren hastasında tek tip başağrısı görülmediği için, hasta hangi başağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu net söyleyemeyebilmektedir. Klinisyenler ve epidemiyologlar hastalık belirtilerini sınıflarken hastanın ya da hasta bir çocuksa çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalmaktadır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı başağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı çalışmalarda zorluk yaratmaktadır. Bu nedenlerden dolayı temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacı ile çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır.<sup>23</sup> Hem klinik pratikte hem bilimsel araştırmalarda başağrısı bozukluklarının sınıflanmasını daha iyileştirmek için uluslararası başağrısı komitesince

(UBK) ilk defa 1988’de uzun çalışmaların sonucunda geniş bir grup baş ağrısı bozukluğu için tanı kriterleri yayınlamıştır. 2004 yılında bu sınıflamanın ikinci revizyonu yapılmıştır (International Classification of Headache Disorder II- ICDII) . ICD-II’ ye göre migren altı alt tipe ayrılmaktadır (Tablo 2).<sup>23</sup>

**Tablo 2. ICD- II- Migren sınıflaması**

<p><b>1.1. Aurasız migren</b></p> <p><b>1.2. Auralı migren</b></p> <p>1.2.1. Migren baş ağrılı özgün aura</p> <p>1.2.2. Non-migren baş ağrılı özgün aura</p> <p>1.2.3. Baş ağrısız özgün aura</p> <p>1.2.4. Familyal hemiplejik migren</p> <p>1.2.5. Sporadik hemiplejik migren</p> <p>1.2.6. Baziler migren</p> <p><b>1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağının periyodik sendromları</b></p> <p>1.3.1. Siklik kusma atakları</p> <p>1.3.2. Abdominal migren</p> <p>1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu</p> <p><b>1.4. Retinal migren</b></p> <p><b>1.5. Migren komplikasyonları</b></p> <p>1.5.1. Kronik migren</p> <p>1.5.2. Migren statusu</p> <p>1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura</p> <p>1.5.4. Migrenöz infaktlar</p> <p>1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler</p> <p><b>1.6. Olası migren</b></p> <p>1.6.1. Olası aurasız migren</p> <p>1.6.2. Olası auralı migren</p> <p>1.6.3. Olası kronik migren</p>
---

### **2.3.3. Migrende Tanı Ölçütleri**

#### **2.3.3.1. Aurasız migren**

ICD-II' ye göre aurasız migren tanısı koymak için, her biri 4–72 saat süren ve dört ağrı özelliğinden en az ikisini, ilişkili özelliklerinden ise en az birini gösteren 5 atak gerekmektedir. Dört ağrı özelliği içerisinde tek taraflılık, zonklayıcı nitelik, orta-ağır şiddet ve ağrının rutin fizik aktivite ile artması yer almaktadır. Ataklara bulantı ve/veya kusma ya da fotofobi ve fonofobiden en az biri eşlik etmeli ve yineleyici epizodik atakların bildirilmiş olması gerekmektedir. Fotofobi, fonofobi ve rutin fizik aktivite ile artan zonklayıcı nitelikte ağrısı bulunan bir hasta bu kriterleri karşılamaktadır; aynı şekilde bulantının eşlik ettiği tipik tek taraflı zonklayıcı ağrı da uygundur. Ancak migrenin diğer nedenleri dışlanmalıdır.<sup>20</sup> Ölçütler içerisinde yer alan en az beş atak geçirmiş olma zorunluluğu, beyin tümörlerinden sinüzite ve glokoma kadar pek çok organik hastalığın migreni taklit eden baş ağrılarına yol açabilmesinden kaynaklanmaktadır.

#### **2.3.3.2. Auralı migren**

Bugün artık klasik migren yerine kabul edilmiş bir terim olan auralı migren tanısı için ICD-II'ye göre aşağıdaki dört özellikten en az üçünü içeren en az iki atak olması gerekli görülmektedir; tamamen düzelen bir veya daha fazla nörolojik belirti, auranın 4 dakikadan uzun süre içinde gelişmesi, auranın 60 dakikadan kısa sürmesi ve auranın ardından baş ağrısının başlamasına kadar geçen belirtisiz dönemin 60 dakikadan kısa sürmesi şeklinde kriterleri belirtilmektedir. Auralı migrende görülen baş ağrısı ve ilişkili diğer belirtiler aurasız migrendekine çok benzemektedir. Auralı migreni olan hastaların pek çoğunda aurasız migren atakları da görülebilir. Aura sıklıkla 20–30 dakika sürer ve tipik olarak baş ağrısından önce olur, nadiren sadece baş ağrısı sırasında görülebilmektedir. Geçici iskemik atağın tersine, migren aurası yavaş yavaş ortaya çıkar ve hem pozitif (örneğin ışık parlamaları ve karıncalanmalar gibi) hem de negatif (örneğin skotom ve uyuşma gibi) belirtiler gösterir. Aura tipik ve hep aynı özellikleri gösteriyorsa, arkadan gelen baş ağrısı yukarıda tanımlanan migrenöz özellikleri göstermese de auralı migren tanısı kesin olarak konulabilir. Tipik migren aurası, küme

başağrısı gibi diğer başağrısı tipleri ile birlikte de görülebilir. Auranın fokal belirti ve bulguları başağrısı fazının sonrasında devam edebilir. ICD-II'ye göre auralı migren başlığı altında yer alan hemiplejik migren sporadik ve ailesel olarak değerlendirilmektedir. Ailesel formunda motor kuvvetsizlik ile giden auralı migren ve en az bir ya da ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik ile birlikte görsel, duyuşsal ve konuşma bozukluğunun en az birinin yer aldığı auralı migren öyküsü olması ve benzer atakların iki kez yaşanmış olması tanı ölçütlerini oluşturmaktadır. Sporadik formunda yukarıda tanımlanan özellikler aile öyküsü olmaksızın en az iki kez yaşanmış olmalıdır. Diğer nedenler dışlanmalıdır. İleride migren varyantları olarak hemiplejik migrenden daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Baziler tip migren; önceleri baziler arter migreni, Bickerstaff migreni ve son olarak da baziler migren olarak adlandırılmaktadır.<sup>24</sup> Aura genellikle bir saatten kısa sürer ve sıklıkla ardından başağrısı ortaya çıkar. Tek özelliğı klinik olarak beyin sapına lokalize edilen aurasıdır, kuvvet yitimi olmamaktadır. Baziler tip migrende tipik hemianoptik aura bazen her iki görme alanını kaplayabilmekte ve geçici görsel belirtiler, ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı-kusma, nistagmus, iki yanlı pareteziler veya uyanıklık kusuru ya da mental durum değışiklikleri eşlik edebilmektedir. Benzer atakların en az iki defa tanımlanmış olması gerekmektedir. Diğer nedenleri dışlanmalıdır .

#### **2.3.3.3. Sıklıkla migren öncülü çocukluk çağı periyodik sendromları**

Her üç sendromun da özelliğı ataklar arası dönemin tamamı ile normal olduğı stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedir. Ataklara diğer vazomotor semptomlar eşlik edebilir.

#### **2.3.3.4. Retinal migren**

En az iki defa tekrarlayan, migren başağrısı ile birlikte tek gözde ortaya çıkabilen parlak ve dalgalanma şeklinde ışıklar, görme kaybı şeklinde gözde görsel bulguların varlığı ve bu semptomların hiçbir organik nedenle ilintili olmaması retinal migren tanı ölçütlerini oluşturmaktadır.

### 2.3.3.5. Migren Komplikasyonları

Önceleri **komplike migren** adı verilen bu durum ICD-II'ye göre **uzamış aura** ve **migrenöz infarkt** olarak tanımlanmaktadır. Eğer aura bir saatten daha uzun bir haftadan daha kısa sürmüşse, **uzamış aura** olarak adlandırılmaktadır. Eğer bir haftadan uzun sürmesine karşın tamamen düzelmişse **persistan aura** denilmektedir; eğer aura düzelmez ve kranyal görüntüleme ile inme gösterilirse diğer nedenler dışlandıktan sonra **migrenöz infarkt** olarak adlandırılmaktadır. **Kronik Migren;** ilaç aşırı kullanımı olmaksızın ayda 15 ya da daha fazla gün olan ve toplam üç aydan fazla olan migren baş ağrısıdır. **Status Migrenosus;** 72 saatten uzun süren ve disabiliteye yol açan migren atağının olması olarak tanımlanmaktadır. **İnfarktsız ısrarlı aura;** bir haftadan uzun süren aura belirtilerinin olması şeklinde belirtilmektedir. **Migrenöz infarkt;** bir ya da daha fazla migren aurası ve iskemik beyin lezyonu ile ilişkili görüntülemede ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilmesine dayanmaktadır. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uymaktadır. **Migrenin Uyardığı Epileptik Nöbet;** migren aurası tarafından tetiklenen migren aurası sırasında ya da sonraki bir saat içinde gelişen nöbet için bu tanımlama yapılmaktadır.

### 2.4. Migren Genetiği ve Patofizyolojisi

Migren santral sinir sisteminin değişik uyaranlara verdiği bir santral yanıt olarak düşünülebilir. Hastaların bu ataklar için düşük bir eşiği vardır. Bu eşik genetik olarak belirlenmektedir. Ayrıca birçok faktör bu eşik üzerinde etkilidir. Örneğin dış uyaranlar, hormonlar, ilaçlar gibi. Bu başlık altında, bu süreç içerisinde önemli rol oynayan migren genetiğinden ve atak sırasında ortaya çıkan patofizyolojik değişikliklerden bahsedilecektir.

#### 2.4.1. Migren genetiği:

Uzun yıllardır pek çok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir.<sup>25</sup> Kontrollü çalışmalar migrenli bireylerin (probandlar) akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Eski çalışmalarda rölatif risk 1.5 ila 19.3 arasında bildirilmiştir.<sup>26</sup> Yakın tarihli topluma dayalı migren aile çalışmasında; Russell ve Olesen IHS (1988) kriterlerini kullanmışlar ve auralı migrenli bireylerin (probandlar) birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin dört kat, aurasız migreni bulunan bireylerin (probandlar) birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren bulunma riskinin 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>27</sup> Ailesel migren çalışmaları da migrenin ailesel kümelenmesini kuvvetle desteklemektedir. Ne yazık ki regregasyon analizi tek bir kalıtım şekli için yeterli kanıt sağlamamaktadır.<sup>25-28</sup> 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.<sup>29,30</sup>

Çalışmaların çoğunda migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yaklaşık yarısının genetik faktörlerin pozitif etkisine bağlanabileceği düşünülmüştür; bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarından hesaplanan rakamlarla da benzerlik göstermektedir. İkiz çalışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir.<sup>31</sup>

Auranın bir parçası olarak hemiplejinin görüldüğü nadir otozomal dominant bir hastalık olan **Familyal Hemiplejik Migren (FHM)** de bağlantılı analiz çalışmaları yapılmış ve FHM1'in kromozom 19'da CACNA1A geninde anormal mutasyonları ve FHM2'nin kromozom 1q21-23' te ATP1A2 geninde mutasyon varlığı gösterilmiştir. FHM1' deki CACNA1A anormal mutasyonu P/Q kalsiyum kanalındadır. CACNA1A geninin mutasyonları ayrıca serebellar vermian atrofiyle birlikte görülen **epizodik ataksi tip 2** ve **tip 6 spinoserebellar ataksi** ile ilişkilendirilmiştir. Bu otozomal dominant geçişli ve görece stereotipik bozuklukta bile gözlenen genetik heterojenite, daha sık görülen migren tiplerinin de olası heterojenitesi hakkında fikir yürütmeyi

zorlaştırmaktadır. Sonuçta. P/Q kalsiyum kanalına spesifik antogonistler geliştirilebilmesi açısından bulgular gelecekte tedavide önem kazanacaktır.<sup>25,28</sup>

#### 2.4.2. Migren Fizyopatolojisi

Migren atağı patofizyolojik temelde başlangıç, atak ve düzelme üç ana bileşenden oluşmaktadır. **Birinci evrede;** hastaların yaklaşık % 25'i baş ağrısının öncesindeki 24 saat içinde keyiflilik hali, huzursuzluk, depresyon, açlık veya susama hissi ya da uykuya eğilim şeklinde prodromal belirtiler tanımlamaktadır. Bu bulgular hipotalamus kaynaklı gibi görünmektedir.<sup>32</sup> Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadiyen ritmleri düzenleyen iki ana merkezden biridir ve migrenin çok önemli bir özelliği olan periyodikliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>33,34</sup>

**İkinci evrede;** migren aurasının başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Klinik gözlemler, nörogörüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri migren aurasının açıkca serebral korteksten kaynaklandığını göstermektedir Bunun yanında hastaların çoğu hiçbir zaman aura yaşamazlar. Işıldayan skotom (görme alanını kat eden ışık çakmaları) gibi görsel bozukluklar, pareteziler veya diğer fokal nörolojik bulgular gözlenebilmektedir. Migren aurası korteks boyunca yaklaşık 2–3 mm/dak hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması (oligemi) ile ilişkilidir. Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar, ancak sıklıkla oksipital polün biraz önündedir. Ardından beyin kan akımındaki azalma alanı genişleyerek bütün hemisferi dahi içine alabilir. Yayılan oligemi damarsal alanlarla bir ilişki göstermez ve vazokonstriksiyona bağlı olması pek muhtemel değildir.<sup>35</sup> Migren skotomunun ve yayılan depresyonun ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Auralı migren, **glutamat** ve muhtemelen **aspartat** gibi eksitator aminoasitleri içine alan bir nöronal hipereksitabilite hali ile ilişkilendirilmektedir.<sup>36</sup> Beyin **magnezyum** konsantrasyonunda azalma hem yayılan depresyondan hem de nöronal aşırı duyarlılaşmadan sorumlu olabilecek N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün cevaplılığını arttırabilir.<sup>37</sup> Baş ağrısı henüz kortikal kan akımı hala azken başlayabilir ve iki yanlı akım değişiklikleri ortaya çıkarabilir; bu da ağrının vasküler değişiklikten kaynaklanabilmesi olasılığını çok azaltmaktadır.

Klinisyenlerin pek çoğu migren aurasının iskemiye değil de nöronal işlev bozukluğuna bağlı olduğunu ve aura sırasında iskemi olsa bile bunun çok nadiren

görüldüğünü düşünmektedir. Migren aurasının biyolojik temelini yayılan depresyon veya bunun insandaki karşılığının olması muhtemeldir.<sup>38</sup>

Büyük serebral arterleri, pial damarları, geniş venöz sinüsleri ve dura materini çevreleyen kafa içindeki ağrı oluşturan yapıların trigeminal innervasyonu, başlıca trigeminal gangliondan ve arka çukurda üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan miyelinsiz liflerden oluşan bir pleksus tarafından sağlanır.<sup>39,40</sup> Yapılan çalışmalarda serebral damarları innerve eden liflerin trigeminal ganglionun içinde '**substance P**' ve **kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP)** içeren nöronlardan kaynaklandığını göstermiştir.<sup>41</sup>

Pek çok dolaylı kanıt **serotonin** ve migren arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. 30 yıldan uzun süreden buyana migren atağının başlangıcında trombositlerdeki 5-HT düzeyinin hızla düştüğü ve idrarda serotoninin başlıca metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit atılımının arttığı bilinmektedir.<sup>42</sup> Ayrıca 5-HT düzeyinin azalması migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5-HT ile akut migren atağı sonlandırılabilir.<sup>43</sup> 5-HT reseptörleri en az üç değişik moleküler yapı şeklinden oluşmaktadır. En az yedi değişik 5-HT reseptör sınıfı bilinmektedir.<sup>43,44</sup> İnsanlarda 5-HT<sub>1</sub> reseptörünün en az beş alt tipi vardır ve çeşitli triptanlar bu reseptör alt tiplerinin bazılarında etkilidir. **5-HT<sub>1B</sub>** ve **5-HT<sub>1D</sub>** reseptörlerine agonist etkileri, triptanların etkileri ile en fazla ilişkili gibi görünür.

Moskowitz ve Cutrer bir dizi deney sonucunda migren ağrısının bir tür steril nörolojik inflamasyon olduğunu düşündüren sonuçlar elde etmiştir.<sup>45</sup> Trigeminal duysal C-lifleri '**substance P**' ile **CGRP** ve **nörokinin A** da dâhil olmak üzere bazı nöropeptidler içermektedir. Trigeminal sinirin antidromik uyarımı duysal C-liflerinden 'substance P', CGRP ve nörokinin A salınmasına yol açar, bu da inflamasyonla sonuçlanır.<sup>46</sup> Salınan bu nöropeptidler kan damarı duvarı ile etkileşime girerek dilatasyona, plazmanın ekstrasvazasyonuna ve steril bir inflamasyona yol açmaktadır. Bu kan damarlarının iç kısımlarının elektron mikrofisi trombosit aktivasyonunu göstermektedir.<sup>47</sup> Böylece, migren sırasında görülen trombosit aktivasyonu, bu nörojenik inflamasyon sırasında oluşmuş bir epifenomen olarak kabul edilebilir. Gerek sumatriptan, gerek dihidroergotamin ve gerekse de yeni geliştirilen triptan türevlerinin kullanılması ile ortaya çıkan bu albumin sızıntısı önlenmektedir.

Migren atağı sırasında eksternal juguler ven kanında CGRP miktarı artarken substance P miktarı artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda başağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrılarının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglion stimülasyonu sırasında da benzer gözlemler elde edilmiştir.<sup>48-50</sup>

Migren patogenezinde beyin sapı mekanizmalarının önemi her zaman için vurgulanmaktadır. Yapılan PET çalışmalarında migren ağrısı sırasında kortikal yapılar ve beyin sapında bölgesel kan akımında artış saptanmıştır. Sumatriptan başağrısını ve ilişkili belirtileri giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artışını da geriletmiş, ancak beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir. Başağrısının geçmesine rağmen beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında veya en azından ona ek olarak başka faktörlere de bağlı olabileceğini ve beyin sapındaki merkezin migren atağının bütünlüğünü sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir.<sup>51</sup>. Ayrıca aktivasyonun sürmesi sumatriptan ile belirtilerin giderilmesine rağmen, neden başağrısının tekrarladığını açıklamaktadır.

Auranın incelendiği bir klinik çalışmanın sonuçları, migrende kan beyin bariyerinin bozulabileceğini ortaya koymaktadır.<sup>52</sup> Auralı migreni olan hastalar üzerinde yürütülmüş bir başka çalışmada ise sumatriptanın aura üzerine etkileri incelenmiştir.<sup>53</sup> Bu çalışma sonucuna göre sumatriptan ve plasebonun aura üzerine etkisi karşılaştırılmış, aura süresinin değiştirmediği, aura sırasında verildiğinde sumatriptanın başağrısı üzerinde plasebodan daha etkili olmadığı görülmüştür. Bu gözlem, aura sırasında kullanılan oral sumatriptanın başağrısı üzerine etkisinin düşük olduğunu, aksine hafif başağrısı sırasında verilen triptanın etkili olduğunu göstermiştir.<sup>52,53</sup> Bu bağlamda sumatriptan aura sırasında reseptör bölgesine geçişi olmadığı ve bu geçiş yolunun başağrısı süreci ile açılıyor olabileceği düşünülmektedir. Bu geçiş yolu kan beyin bariyeri olmalıdır; bu da kan beyin bariyerinin migrenin başağrısı fazında bozulduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmalar sonunda ponsta yer alan ve merkezi sinir sisteminin başlıca noradrenalin içeren nükleusu olan **lokus seruleus** hücre grubunun uyarılması beyin kan akımını ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.<sup>54</sup> Fizyolojideki bu değişikliklerin tedavi üzerine

etkilerinin ortaya çıkarılması için, atak sırasında beyin sapı değişikliklerinin daha ayrıntılı görüntüleme çalışmaları ve kan beyin bariyeri incelemeleri ile desteklenmesi gerekmektedir.

## **2.5. Migren Tedavisi**

Etkin migren tedavisi öncelikle doğru tanı konması ve hastaya gerekli bilgilerin verilmesi ile başlamaktadır. Hastanın tanısını, belirtilerini, herhangi bir rastlantısal veya komorbid hastalık varlığı durumunu kapsayan bir tedavi planı yapılarak ve en rahatsız edici belirtilere en uygun müdahale şeklini bulmaya çaba gösterilir. Farmakolojik tedaviler dışındaki tedavi yaklaşımları arasında gevşeme, 'biofeedback' ve düzenli bir yaşam sürme, yeterli uyku alma, egzersiz yapma ve tütünü bırakma gibi davranışsal girişimler yer almaktadır.<sup>55</sup> 'Biofeedback' hastaları kognitif davranışsal tedaviye dahil eden yararlı bir yöntemdir. Özellikle çocuklarda, gebe kadınlarda ve stresin tetikleyici olduğu hastalarda yararlıdır. Her ne kadar davranışsal girişimler önemli ise de, hastaların çoğunda asıl tedaviyi ilaçlar oluşturur.

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (sonlandırıcı) veya önleyici (profilaktik) olabilir. Akut tedavi baş ağrısı başladıktan sonra geri çevirmeyi veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Önleyici tedavi ise, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur. Tepki (rebound) baş ağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kezden sık verilmemesi gerekir.

Akut tedavi ilaçları spesifik olabilir veya olmayabilir. Spesifik olmayan ilaçlar migrende ve diğer ağrılı durumlarda görülen ağrının ve ilişkili belirtilerin kontrolünde kullanılırken, spesifik ilaçlar migren ve küme baş ağrısında etkilidir. Ancak baş ağrısı dışındaki diğer ağrı bozukluklarında etkili değildir. Migrene özgü ilaçlar arasında ergot türevleri ve triptanlar yer alır. Spesifik olmayan ilaçlar arasında analjezikler, antiemetikler, anksiyolitikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), steroidler, major trankilizanlar ve opioidler yer alır (Tablo3)

**Tablo 3. Migren atak tedavisinde kullanılan ajanlar**

<p><b><u>Nonspesifik farmakolojik ajanlar</u></b></p> <p>Parasetamol NSAI Ajanlar Opiatlar</p> <p><b><u>Spesifik ajanlar</u></b></p> <p>Ergot Deriveleri (ergotamin, dihidroergotamin) Triptanlar(Sumatriptan,Zolmitriptan,Eletriptan, Rızatriptan, Naratriptan Flavotriptan, Almotriptan)</p> <p><b><u>Yardımcı ilaçlar</u></b></p> <p>Benzodiazepinler, Antiemetikler</p>
---

### **2.5.1. Atak Tedavisi**

**2.5.1.1. Nonspesifik Farmakolojik Ajanlar: Basit ve kombine şekilde analjezik ya da NSAI:** Çoğu hastada atak sırasında alınan basit analjezikler migren atağını geçirebilir. Atağın hissedildiği (prodromal) dönemde ilaç alınması alınan ilacın etkin olabilmesi için etkin dozda alınmış olması gerekmektedir. Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 400–800 mg, asetil salisilik asit 1000 mg, naproksen 500- 1000 mg, asetaminofen 1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir.<sup>56</sup> Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Beraberinde antiemetik ya da gastrik motiliteyi arttırıcı ilaçların kullanımı atağı geçirmeye yardımcı olmaktadır. Ancak migren atağının şiddeti ve ilaçlara yanıtının her atakta farklı olabileceği unutulmamalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkileri dikkate alınmalı ve aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır. Haftada 2–3 den fazla kullanım koruyucu tedaviye yönelim açısından uyarıcı olmalıdır.<sup>56</sup>

**2.5.1.2. Barbiturat Hipnotikler:** Bu grup ilaçların kullanımı yan etkileri göz önüne alınarak sınırlı tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Diğer migren ilaçları yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen ilaçlardır. Tek bir atakta hasta bir ya da iki tablet almalıdır ve atak başına alınan ilaç sayısı altı tableti geçmemelidir. En sık görülen yan etki sedasyon ve baş dönmesidir.<sup>56,57</sup>

**2.5.1.3. Opiyoidler:** Diğer ilaçlar baş ağrısında yeterli değil ise basit analjeziklerle kombine olarak **kodein** kullanılabilir. Ayrıca sınırlı da olsa propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler sınırlı olarak kullanılabilir. Haftada ortalama 2 kezden fazla kullanılmamalıdır. İstenmeyen yan etkisi sedasyondur.<sup>56,57</sup>

**2.5.1.4. Spesifik Ajanlar: Ergot ve Dihidroergotamin; Ergot** ve ergot derivesi olan dihidroergotamin (DHE) orta ve şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Temel avantajları, ekonomik olması ve klinik deneyimin çok uzun yıllara dayanmasıdır. Dezavantajı sistemik etkilerinin olması ve doz hakkında kesin bir bilginin olmamasıdır. Rektal uygulama oral uygulamadan daha etkili olmaktadır. Ergotamin rektal ve oral formları DHE'in ise oral, sublingual, nasal, subkutan ve intravenöz formları vardır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE im ve ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/ gün olarak uygulanmaktadır.<sup>57</sup>

**2.5.1.5. Triptanlar:** Triptanlar migren baş ağrısında hem güvenli hemde etkin ajanlardır. Herhangi bir kontrendikasyon göstermeyen olgularda orta şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ergot derivelerine göre birçok avantajları vardır. En önemlisi iyi planlanmış kontrollü çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. En önemli dezavantajları fiyatlarının yüksek ve kardiyovasküler hastalık durumunda kullanımlarının sınırlı oluşudur.<sup>58,59</sup> Rutin klinik kullanımda sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan, ve almotriptan olmak üzere 6 triptan vardır. **Sumatriptan** bu grup içerisinde ilk piyasa sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (sc) formları vardır. Subkutan formu 6 mg, nasal sprey formu 20 mg, tablet formu 25, 50,100 mg olarak piyasada bulunmaktadır.<sup>58,59</sup> Hastaların % 80'inde, ilk sc dozundan sonra % 60'ında ise ilk oral dozdan sonra rahatlama olur ve

üçte bir olguda başağrısı tekrar başlar. Bu tekrarlar ikinci bir sumatriptan dozuna ya da basit ya da kombine analjeziğe yanıt verir. **Zolmitriptan** 2.5 ve 5 mg lık oral tablet ve ağızda eriyen tabletler halinde bulunur. Zolmitriptanın başağrısının giderilmesinde 2–4 saatlerde tam rahatlama sağlaması pleseboya göre anlamlı derecede daha etkin olduğu gösterilmiştir. **Eletriptan** 40 mg tabletleri vardır, birinci saatte başağrısında düzelmeyi sağlamaktadır. Eletriptanın 1. saatte baş arısı % 43 olarak bildirilmektedir. Başağrısında tekrar oranı sumatriptana göre daha düşük olarak tanımlanmaktadır. **Naratriptan** 2.5 mg tablet formu ile naratriptanın en büyük avantajı yarı ömrünün diğerlerine oranla uzun olmasıdır. Bu özellik başağrısında tekrar oranının düşük olmasını sağlamaktadır. Yan etki görülme sıklığı pleseboya eşittir. **Rizatriptan** oral emilimi çok hızlıdır. 10 mg lık dozlarda 2 saatte rahatlama oranı pleseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle bulantısı olan olguların yararlı bulduğu belirtilmektedir. Ağızda eriyen formu bulunmaktadır. **Almotriptan** 6.25 ve 12.5 mg lık dozlarda, **Flavotriptan** ise 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir.<sup>58,59</sup>

**2.5.1.6. Yardımcı ilaçlar: Bulantı,** kusma atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması mide içeriğinin boşalmasında geçikme oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpramid veya domperidon kullanılmaktadır. Klorpromazin ve droperidol parenteral nöroleptiktir. Migren durumunda ya da dirençli migren olguların kontrolünde bu grup ilaçlarla başarı elde edilmiştir. Kortikostreoidler; oral ya da parenteral olarak kısa süreli uygulamada önerilmektedir. 24 saat boyunca 6saate bir 100 mg metilprednizolon, ya da günde iki kez verilen oral 1.5–4 mg dekzametazon yararlı bulunmuştur<sup>57,59</sup>.

**2.5.2. Migrende Koruyucu Tedavi:** Hastada ağır fonksiyon kaybı (üç gün yada daha uzun süren ataklar), akut tedavi almasına engel durum (başarısızlık, kontrendikasyon, intolerans gibi), nadir görülen hemiplejik migren, uzamış aura ve migrenöz infarkt yada ataklar migren spesifik ajanlarla (ergot, triptan gibi) kontrol altında, ancak sık kullanım durumunda koruyucu tedaviye başvurulur. Koruyucu tedavi düşük dozda başlanmalı, etkinlik görülünceye kadar ya da yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz arttırılmalıdır. Genellikle migren hastalarında diğer endikasyonlardan daha az

doz gereksinimi duyulmaktadır. Etkin bir tedavi için protokolün 2–6 ay sürdürülmesi gerekmektedir. Etkinlik 4 haftadan sonra fark edilebilir. Koruyucu tedaviden fayda görmek için ilaç aşırı kullanımının olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca o sırada farklı amaçlar için kullanılan ilaçların başağrısı yan etkisi olup olmadığına dikkate edilmelidir<sup>55,57</sup>.

**2.5.2.1. Betaadrenerjik bloke edici ilaçlar,** bu grup baş ağrılarında sıkça kullanılmaktadır. 1. sırada yer alan ilaçlardandır. Propranolol, timolol, atenolol, metoprol, nadolol başağrısı koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerler içerisindedir. Propranolol ile tedavi 80–240 mg dozunda tolere edilebiliyorsa en az 2 ay sürdürmelidir. Başlıca yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk olarak bildirilmektedir. Hipertansiyon, taşikardi, esansiyel tremoru ve koroner arter hastalığı varlığında monoterapi ile hem başağrısı hemde komorbid hastalık üzerine etkili olunabilir. A-V blok, astım ve daiabetes mellitusta kullanılmamalıdır.<sup>59</sup>

**2.5.2.2. Amitriptilin ve diğer antidepresanlar;** migren proflaksisinde, çok yaygın kullanılan bu grup etkinliğini pek çok karşılatırmalı çalışmada kanıtlamıştır. Yararları antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Akşamları alınan 10–150 mg dozunda amitriptilin, imipramin veya desipramin sık migren ataklarında yarar sağlayabilmektedir. Sersemlik, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık aşırı terleme, gibi yan etkilere yol açabilir. Venlafaksin, sertralin, paroksetin, trazodon, doksepin bu başlık içerisinde yer alan diğer antidepresanlardır.<sup>58,59</sup>

**2.5.2.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri;** migrende kısmi yanıtları vardır. Verapamil 80-120 mg gün 3 defa olmak üzere auralı migren frekansını azaltır, ancak aurasız migrende benzer etki göstermez. Flunarizin 5–10 mg/ gün dozlarında kullanılmaktadır. Uzun süre kullanımda ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açabilir.<sup>58,59</sup>

**2.5.2.4. Antiepileptik İlaçlar;** valproat, topiramet ve gabapentin migren proflaksisinde kullanılmaktadır. NaV 250–500 mg/gün dozunda sedasyon, bulantı, kusma, alopesi, kilo alımına yol açmaktadır. Karaciğer toksisitesi, teratojenite ve ilaç intoksikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Topiramet 50–100 mg gün dozlarında,

son çalışmalar ile migren baş ağrılarında etkin olduğu gözlenmiş bir nöromodülatördür. Parestezi, kilo kaybı emosyonel labilite, diare başlıca yan etkileri arasındadır. Böbrek taşı, psikoz, ruhsal tedavi öyküsü olan olgularda dikkat edilmelidir.<sup>57,58</sup>

**2.5.2.5. Diğer İlaçlar;** Vit B2 ( riboflavin) 400 mg/ gün, koenzim Q 10mg/ gün, feverfew 50–82 mg/ gün, östradiol ( topik jel) 1.5 mg /gün, botoks (tip A), atipik antipsikotikler (ketiapin, risperidon, olanzapin) migren proflaksisinde kullanılmakta olan diğer ajanlardır.<sup>59</sup>

## **2.6. Migren Varyantları**

Çeşitli migren varyantları tanımlanmış yukarıda belirtildiği gibi ICD-II'de tanı ölçütleri belirlenmiştir. Bu başlık altında üç grup üzerinde durulacaktır.

### **2.6.1. Sporadik Hemiplejik migren**

Hemiplejik migren ICD-II'ye göre, sporadik ve ailesel olarak iki alt başlıkta yer almaktadır; her ikisi de tipik olarak çocuklukta başlamakta ve sıklıkla erişkin dönemde sonlanmaktadır. Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilmektedir. Ataklar sıklıkla minör kafa travması ile tetiklenebilir. Özellikle çocukluk döneminde konfüzyondan komaya kadar değişen oranlarda uyanıklık ve bilinç değişiklikleri hemiplejik migrenin bir özelliği olarak belirtilmektedir.<sup>60</sup> Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa (tipik auralı migren), veya günlerce, haftalarca sürmektedir. Başağrısı hemipareziden önce veya hiç bulunmamaktadır. Hemiparezinin başlangıcı ani olması nedeniyle ve inmeye benzeyebilir. Hemiplejik migren prevalansı tam olarak bilinmemektedir ve olguların % 4'ü ila % 30'unda görülebildiği düşünülmektedir. Hemiplejik migrenin ayırıcı tanısında inme, homosistinüri, fokal nöbetler ve MELAS sendromu araştırılmalıdır.<sup>61</sup>

### **2.6.2. Ailesel hemiplejik migren (AHM)**

AHM otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin % 60'ında geni 19p13 kromozomunun kısa koluna lokalize edilmiştir. Ayrıca 1. kromozomda da ikinci bir lokus mevcuttur. Bazı ailelerde ise bu kromozomlara ait bir bağlantı gösterilememiştir. Yani, klinik ve genetik bir heterojenite söz konusudur. Aura

değişebilen şidette motor zaaf ile karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, menenjizim, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya kadar değişebilir) görülebilmektedir. Başağrısı hemipareziden önce görülebilir ya da hiç olmayabilir. Herhangi bir seçime tabi tutulmamış AHM ailelerinin % 20'sinde hastalarda nistagmus ve progresif ataksi gibi sabit serebellar belirti ve bulgular tanımlanmıştır.<sup>55</sup> Serebellar ataksi ilk hemiplejik migren atağından önce de bulunabilir ve hemiplejik migren ataklarının şiddetinden ve sıklığından bağımsız bir ilerleme gösterebilir. Bu ailelerin tümünde de 19. kromozoma ait bir bağlantı belirlenmiştir.<sup>62</sup>

### **2.6.3. Epizodik Ataksi Tip 2 (EA2)**

Onbeş dakika ile saatler, hatta günler arasında değişken sürelerde paroksizmal ataksi atakları ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Emosyonel veya fiziksel stresle, alkol ve kahve alımı ile tetiklenebilmektedir. İnteriktal nistagmus ve asetozolamide cevaplılık da sözkonusudur. Etkilenen ailelerin % 60'ında sorumlu gen 19p13. kromozomun kısa koluna lokalize edilmiş ve klonlanmıştır.<sup>63</sup> Nöronal P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa1a subünitesini kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonlar hem AHM'den hem de EA2'den sorumlu tutulmaktadır.<sup>63</sup> Bir diğer gende kromozom 1'de CACNA1A'ya lokalize edilmiştir. Bütün EA2 aileleri kromozom 19'a bağlantılandırılmıştır.<sup>63</sup> Bu bulgular migrenin en az bir formunun bir kalsiyum kanalopatisi olduğunu göstermektedir.

### **2.7. Migren Komorbiditesi**

Migren aralarında inme, epilepsi, depresyon ve kaygı bozukluğunun da bulunduğu birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla komorbidite göstermektedir.<sup>64</sup> Migrende komorbidite varlığı, epilepsi, depresyon ve kaygı bozukluğu tanılarında kuşku kullanılmasına yol açmamalı, aksine arttırmalıdır. Bu birliktelik tedavi seçimi açısından önem taşımaktadır. Örneğin migren ve depresyon varlığında verilecek bir antidepresan her iki durumun da tedavisinde yararlı olabilmektedir. Benzer şekilde sodyum valproat hem migren hem de epilepsi ataklarını önleyebilir. Ayrıca komorbidite çalışmaları migrenin temel mekanizmaları için epidemiyolojik ipuçları sağlamaktadır.<sup>64</sup>

## 2.8. Migren ve Vasküler Hastalıklar

### 2.8.1. Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati (CADASIL)

Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) beynin herediter arteriyel bir hastalığıdır ve birbirinden bağımsız iki Fransız ailede 19. kromozoma haritalanmıştır. Hutchinson ve ark İrlandalı bir CADASIL ailesinin dört üyesinin daha önceden AHM öyküsü bulunduğunu ve bu tanıyı aldığını bildirmiştir<sup>65,66</sup>. Tamamlanmış CADASIL sendromu, orta yaşta başlayan ve giderek sıklıkla demansa, kalıcı motor defisitlere ve psödobulber paraliziyeye yol açan tekrarlayıcı fokal beyin defisitlerinden (tekrarlayıcı inmeler) oluşmaktadır. Klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasından çok önce, risk altındaki kişilerde MRG incelemeleri sıklıkla anormal bulgular içerir ve ak maddede yaygın T<sub>2</sub> sinyal artışı izlenmektedir. AHM'nin CADASIL'dan ayırıcı tanısında bulguların daha erken başlaması, iyi prognoz ve MRG bulgularının normal olması önem taşımaktadır. Chabriat ve ark yedi CADASIL ailesini MRG ve genetik bağlantı analizi ile incelemiştir.<sup>67</sup> En sık rastlanan bulgu yineleyici subkortikal iskemik olaylar (% 84), yavaş ilerleyici veya basamak şeklinde ilerleyen subkortikal demans ve psödobulber paralizisi (% 31), auralı migren (% 22) ve ağır depresif ataklarla giden duyu durum bozuklukları (% 20) olarak tanımlanmıştır. Belirtilerin ilk olarak ortalama 45 yaşlarında ortaya çıkmakta ve auralı migren atakları, iskemik olaylara oranla daha erken görülmektedir. Bu olgularda ortalama ölüm yaşı 65 olarak bildirilmektedir. MRG verilerine dayanarak 30-40 yaşlar arasında hastalık penetransının tam olduğu görülmektedir.

CADASIL tablosunun altında yatan arteriyopati ne aterosklerotik bir durumdur, ne de amiloid birikimiyle ilişkilidir. Daha çok küçük serebral arterlerin, daha seyrek olarak da beyin dışındaki arterlerin (cilt arteriyelleri gibi) medya tabakasının patolojisi söz konusudur. Cilt biyopsisi tanı koydurucu olabilir. 1996 yılında Joutel ve ark CADASIL'da defektif genin Notch3 olduğunu ortaya koymuştur.<sup>68</sup>

### 2.8.2. Beyaz Cevher Lezyonları

Migrende, özellikle de auralı migrende **Beyaz Cevher Lezyonları (BCL)** bildirilmiştir. Muhtemelen bu sürecin migren aurası sırasında tekrarlayıcı iskemik

hasarların sonucunda ortaya çıktığına inanılmaktadır. Ancak, bu tür BCL'ı Chabriat ve ark tarafından bildirilen ve inmeye dair herhangi bir kanıt bulunmayan bir ailede de bulunmuştur.<sup>69</sup> Bu sonuç BCL'nın, mitokondriyal hastalıklar ve antifosfolipid antikor sendromu gibi altta yatan damarsal bozukluğa benzer bir bozukluktan kaynaklanabileceği ya da CADASIL lokusuna yakın bir bölgedeki yeni bir mutasyonun varlığı gibi farklı görüşlere neden olmuş.<sup>69</sup>

### 2.8.3. Migren ve İnme

Hem migren hem de inme, fokal nörolojik defisitlerle, serebral kan akımında bozuklukla ve baş ağrısı ile ilişkili kronik nörolojik bozukluklardır. Migren ve inme arasındaki ilişkiler net değildir. İnme ile ilişkili baş ağrıları iktal, preiktal veya postiktal fenomenler olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>70</sup>

Migren ve inme arasındaki ilişki, auralı migren ve posteriyor sirkülasyon inmeleri arasında daha belirgin olduğu saptanmıştır. Migren aurası uzamış olduğunda inmeye yol açabilir ve bu durum gerçek '**migrenöz infarkt**' olarak adlandırılmaktadır<sup>20,70</sup>. Bu amaçla yapılan birçok hastane serisinde olgular tek tek gözden geçirilerek migrene bağlanabilecek inme oranının hesaplanmasına çalışılmıştır. 50 yaşın altındaki hastalarda inmelerin % 1-17'si migrene bağlanmaktadır.<sup>70</sup>

Bougusslavsky ve ark inmeli olgulara arasında yaptıkları değerlendirme sonucunda eğer inme migren atağı sırasında gerçekleşmişse, sadece % 9'unda bir arter lezyonu bulunduğunu, eğer inme migren atağı dışında gerçekleşmişse, % 91'inde bir arter lezyonu bulunduğunu göstermiştir.<sup>71</sup> Bu değerlendirmeler sonucunda migrenöz infarkt gelişiminde alışılmış arter hastalığının dışındaki mekanizmaların varlığı söz konusu olabileceği görüşü taşınmaktadır.<sup>71</sup>

Migrenöz infarkt ile ilişkili faktörleri ortaya koymak amacı ile, Rothrock ve ark 310 migrenli ile akut migrenöz inme geçirmiş 30 hastanın klinik özelliklerini karşılaştırmıştır.<sup>72</sup> Cins, ortalama migren başlangıç yaşı, mitral kapak prolapsusu veya hipertansiyon varlığı, aktif sigara içiciliği veya aktif östrojen kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>72</sup>. Migrenöz infarkt grubunda (% 80), auralı migren hastalarının inmesiz migren hastalarına göre belirgin derecede daha yüksek oranlarda olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Ortalama 25.3 ay izlenen 28 hastada 6 yineleyici tümü de migren ile ilişkili iskemik infarkt saptanmıştır. En az bir yıl izlenen

migrenli kontrol olgularında hiç inme görülmemiş ve bu vasküler risk profilinde iki grup benzer olduğundan auralı migren inme için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öngörüsüne varılmıştır.<sup>72</sup>

Birçok olgu kontrollü çalışmada migren inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Genç Kadınlarda İnme Çalışması Kollaborasyon Grubu, hastanede yatırılmış inmeli hastalarla hem hastane temelli, hem de toplum temelli kontrol gruplarını karşılaştırmıştır.<sup>73</sup> Toplum temelli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migrenli kadınlarda inme riski iki kat artmış, ancak hastane temelli kontrol grubu için bu sonuca varılmamıştır.<sup>73</sup> Henrich ve Horowitz, hastane temelli olgu kontrollü çalışmada migren ve inme arasında bir ilişki göstermiş, ancak inme risk faktörleri açısından uyarlandığında bu fark ortadan kalkmaktadır.<sup>74</sup> Tzourio ve ark. migrenin 45 yaşın altındaki kadınlarda 4 kat artmış inme riski ile ilişkili olduğu ve bu riskin sigara içen kadınlarda daha da arttığını bildirmiştir.<sup>75</sup> Henrich ve ark. longitudinal bir çalışmada ise serebral migrenöz infarkt sıklığını 3.36/100000 olarak hesaplamış; diğer inme risk faktörlerini de taşıyan bireyler çıkarıldığında bu oran 1.44/100000 olarak belirlenmiştir.<sup>76</sup>

Genç kadınlarda normalde çok düşük olan mutlak inme riski, migren varlığında belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle migreni olan genç kadın hastalar inme profilaksisi açısından değerlendirilmeli ve diğer vasküler risk faktörleri ve olası koruyucu faktörlerin göz önüne alınması önerilmektedir. Genç kadınların aksine, daha yaşlı grupta migrenin risk oluşturduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>77</sup>

Elli yaş altındaki nüfusta toplam iskemik inme oranları 6.5/100000 ile 22.8/100000 arasında değişmektedir.<sup>78</sup> Bu verilerin yorumlanabilmesi için migrenli ve migrensiz nüfusta migren tipi ile (auralı veya aurasız) katmanlanmış ve olası kafa karıştırıcı faktörler açısından uyarlanmış olarak rölatif riskin hesaplanması gerekir. Migren ve inme arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için, Welch migren ve inme arasında; inme ve migrenin birlikte bulunması, migrene benzer klinik özellikler gösteren inme, migrenle tetiklenmiş inme ve belirsiz tip olmak üzere dört tip bir sınıflama sistemi önermiştir.<sup>70</sup> (Tablo 4)

**Tablo 4. Migrene bağlı inme sınıflaması<sup>70</sup>**

<b>Kategori</b>	<b>Özellik</b>
<b>I</b>	İnme ve migrenin birlikte bulunması
<b>II</b>	Migrene benzer klinik özellikler gösteren inme
	A. Semptomatik migren
	B. Migren taklidi (migraine mimic)
<b>III</b>	Migrenle tetiklenmiş inme
	A. Risk faktörleri yok
	B. Risk faktörleri var
<b>IV</b>	Belirsiz

Bu sınıflamaya göre birinci kategoride yer alan inme ve migrenin birlikte bulunabilmesi için, net olarak tanımlanmış bir inme sendromunun tipik bir migren atağının zamansal olarak yeterince uzağında meydana gelmiş olması gerekmektedir.<sup>70</sup> Tek tek hastalarda nedensel bir ilişkinin varlığını ortaya koymak mümkün olmayabilir. En azından bazı olgularda rastlantısal bir ilişki, bazı olgular da ise mitral kapak prolapsusu veya antifosfolipid sendromu gibi, altta yatan risk faktörleri açısından bağlantı söz konusu olmaktadır.

Migrene benzer klinik özellikler gösteren inme için Welch “migren patogenezi ile ilişkisiz bir yapısal lezyon, bir migren atağının klinik özellikleri ile karşımıza gelir” şeklinde yorum yapmıştır<sup>70</sup>. Bu durum semptomatik migren ve migren taklidi (migraine mimic) olmak üzere iki alt grupta tanımlanmaktadır. Semptomatik grupta ortaya konmuş olan yapısal hastalık tipik auralı migren epizodlarına yol açar; bunun bir örneği, migren şeklinde kendini gösteren arteriovenöz malformasyondur. Migren taklidi için ise, başağrısı ve migrene benzer nörolojik belirti ve bulgularla giden inme tablosu söz konusudur.

Migrenin tetiklediği inme üçüncü başlık altında yer almaktadır, inmenin yol açtığı nörolojik defisit, önceki migren ataklarının nörolojik belirtilerinin aynısı olmalıdır. Ayrıca, inme tipik bir migren atağı sırasında ortaya çıkmalı ve diğer inme nedenleri dışlanmış olmalıdır.

Dördüncü başlıkta yer alan belirsiz sınıflama grubunda ise, migren ve inme ilişkili görünmekle beraber, nedensel ilişkinin ortaya konması zordur. Örneğin bir hastada tipik auralı migren bulunabilir, ergotamin gibi vazoaaktif bir ilaç almış ve ardından inme geçirmiş olabilir. Burada nedensel ilişkileri netleştirebilmek için, vazoaaktif bir tedavi almış olan ve almayan kişilerde auralı migrene yakın dönemde ortaya çıkan inme sıklıklarının karşılaştırılması gerekmektedir. Migren benzeri baş ağrıları ve inme sistemik vaskülitlerde, antifosfolipid antikor sendromunda, mitokondrial ensefalopatilerde oral kontraseptif kullanımında görülebilmektedir. Bu durumların varlığında migren ve inme sınıflamasını yapmak güçleşmektedir.

#### **2. 8.4. Migren ve İnme Mekanizmaları**

Migren birçok mekanizma ile inmeye yol açabilmektedir. Auralı migren serebrovasküler reaktivitenin bozulması ve bölgesel kan akımının azalması ile karakterizedir.<sup>79</sup> Bu hemodinamik değişikliklerin primer nöronal olayların sonucunda ortaya çıktığına ve bu sürecin Leao'nun kortikal depresyonuna eşdeğer bir durum olduğu, yani bir nöronal depresyon dalgasının serebral kan akımında (CBF) azalma ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.<sup>80</sup> Arteriolar vazokonstriksiyona bağlı olarak gelişen rCBF'de görülen azalma, genişlemiş intraserebral konduktans damarlarında akımın yavaşlamasına yol açabilmektedir. Migren iskemik inme için alışılmış majör risk faktörleri arasında değildir, ancak mitral kapak prolapsusu, patent foramen ovale, herediter trombofili (özellikle faktör V Leiden mutasyonu) veya trombosit agregasyonunda artış gibi risk faktörleri ile ilişkili görülmektedir.<sup>80</sup>

Migren hastalarında yapılan anjiyografi çalışmalarında hem vertebral hem baziler arterlerde ciddi darlıklar ve baziler veya posterior serebral arterlerde oklüzyonlar ortaya koymuştur.<sup>81-82</sup> Bu spazm olarak yorumlanmakta ve karotis disseksiyonunda görülen tipik 'iplik belirtisi'ne benzerlik göstermektedir. Ayrıca migren disseksiyon açısından da bir risk faktörü olarak düşünülmektedir.<sup>82</sup> Vazokonstriksiyona bağlı olarak anterograd akımı engelleyecek kadar şiddetli bir psödo-oklüzyona yol açıyor olması, uzamış vazokonstriksiyon, ona eşlik eden hemostaz ve insitu tromboz diğer nedenler olarak belirtilmektedir.<sup>83</sup> Moskowitz, nörojenik inflamasyon modelinde, trombosit agregasyonunun kan damarlarının lümeninde ortaya çıktığını göstermiştir.<sup>84</sup> Trigemino-vasküler sistemin patolojik aktivasyonu serebral damarların yapısal

değişiklikleri ile de sonuçlanabilmekte, bu da muhtemelen başağrısı ile olası serebral iskemi arasındaki bağlantıya neden olmaktadır.

Migrene bağlı vazokonstriksiyon damarlarda kronik yapısal değişikliklere yol açabilir. Levine ve Ramadan, tekrarlanan migrene bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon epizodlarının serebral damarlardaki **elastik laminayı** zayıflatarak arter disseksiyonuna zemin hazırlayabileceğini öne sürmektedir.<sup>85</sup> Bu nedenle migren serebral damarlarda morfolojik değişikliklere yol açarak inme için bir risk oluşturabileceği kabul edilebilir bir görüş olmaktadır.

Serebral kan akımının azaldığı yayılan kortikal depresyona daha eğilimli bölgeler migren aurasını ortaya çıkarıyor ya da, diğer bir bakış açısıyla ise serebral iskemi migren benzeri başağrısını tetikliyor olabilmektedir. Burada gelişen yineleyici auralı migren, migren eşiğinin azalmasına bağlı olarak, inmenin kalıntısı olan bir belirti olarak kabul edilebilir.

Ayrıca hem migren hem de inme ortak özellikler gösteren serebral metabolik bozukluklara yol açabilmektedirler. Her iki durumda da CBF **gama-aminobütirik asit** ve **siklik adenozin monofosfat** (cAMP) düzeyleri artmaktadır. Migren benzeri baş ağrıları ve inme benzeri epizodlar, mitokondriyal tRNA mutasyonuna bağlı anormal oksidatif metabolizma nedeni ile ortaya çıkan **MELAS** tablosunun bileşenleridir.<sup>72,87</sup> Migren statusu bulunan olguların bazılarının bir tür hafif formda mitokondriyal bozukluğu bulunma ihtimali vardır, ancak bugüne dek bunu destekleyen herhangi bir yayınlanmış olgu bulunmamaktadır. Enerji metabolizmasının bozulmasına bağlı endotel işlev bozukluğu tarafından ortaya çıkan serebral anjiyopati sonucu migrenöz inmeye yol açabileceği spekülasyon bir görüş olarak kabul edilmektedir.<sup>72</sup>

Migren hastalarında, özellikle auralı migrenlilerde muhtemelen iskemik natürde BCL'ı bildirilmiştir<sup>69</sup>. Auralı migren ve BCL arasında mitokondriyal bozukluklarda görülen benzer patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı görüşü taşınmaktadır.<sup>86,87</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma ÇÜTF Nöroloji Anabilimdalı Başağrısı Polikliniğinde Haziran 2004 – Ağustos 2006 yılları arasında prospektif olarak planlanmıştır. Nöroloji polikliniğinden ya da bir başka hekim tarafından değerlendirilmek üzere yönlendirilen migrenli olgular, BCL’u nedeniyle araştırmaya alınan ( resim 1,2 olgu örnekleri) ve etiyojide sadece migren özelliğinde baş ağrıları saptanan olgular ve normal MRG saptanmış migrenli olgular, kişisel onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Olguların ilk aşamada demografik verileri, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri, alışkanlıkları kaydedildikten sonra, başağrısı özellikleri değerlendirilmiştir. Başağrısı öykü süresi, tetikleyicileri, sıklığı, varsa prodromal, aural belirtileri, ağrı tipi, şiddeti ve süresi, eşlik eden semptomlar, atak sırasında kullanılan kurtarma ilaçları alınan yanıt sırasıyla belirlenmiştir. Ayrıntılı fizik ve nörolojik değerlendirme yapıldıktan sonra olguya öykü özelliklerine göz önüne alınarak ICD-II sınıflaması ölçütlerine göre migren alt tiplerinden uygun tanı konulmuştur.<sup>23</sup>

Çalışmaya alınan olgulardan tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirme yanı sıra homosistein düzeyleri ve MRG incelemesi istenmiştir. BCL’u saptanan olgularla benzer yaş aralığında kontrol grubundan elde edilen veriler Excell data programında dökümanite edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS ve 14.0 paket programı kullanılmıştır. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-kare, sürekli değişkenlerin ve skorların ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney, üçlü grup karşılaştırmaları için Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 34 BCL'u saptanan (Grup1) ve 32 BCL saptanmayan (Grup 2) migren tipi başağrılı toplam 66 olgu, çalışma grubunu oluşturmaktadır. Grup 1 ve Grup 2'nin yaş ortalaması  $39.50 \pm 10.66$  ve  $38.02 \pm 12.89$  olup gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. Kadın/ Erkek oranı sırasıyla Grup 1 için 30/4, Grup 2 için ise 25/7 olarak belirlenmiş, her iki grupta cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Özgeçmiş ve alışkanlık özellikleri değerlendirildiğinde, **kafein** sık kullanımı % 50'lere varan düzeylerde belirlenmiştir. Bu değerler BCL'lu olgularda % 48.4, kontrol grubunda ise % 53.64 bulunmuştur. **Sigara kullanımı** Grup2 de Grup1'e oranla yaklaşık 2 kata varan düzeyde yüksek saptanmıştır (Grup 1 % 31.8, Grup 2 % 63.4). BCL'u tanımlanan olgularda 1/3 oranında **sık ilaç (analjezik kötü kullanımı) kullanımı** belirlenmiştir. Bu ilaçların % 80 oranında kafein içeren kombine analjezikler olduğu görülmüştür. Grup 1 ve Grup 2 de sık ergo ve triptan kullanımı saptanmamış, kullanım oranları sırasıyla Grup 1 için % 16.7 Grup 2 için ise % 18.3 olarak değerlendirilmiştir. Bu bağlamda istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.

**Hipertansiyon** BCL'lu olgularda % 29.4, kontrol grubunda ise % 21.8'inde saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. **Diabetes Mellitus (DM)** lezyonlu olgularda % 5.9 oranında belirlenirken kontrol grubunda ise DM tanısı olan olgu tesbit edilmemiştir. ASKH, vaskülit ve geçirilmiş inme öyküsü her iki grupta bulunmamaktadır.

**Aile öyküleri** değerlendirildiğinde; ailede migren öyküsü Grup I de % 47.2, Grup II de ise % 51.4 oranında saptanmıştır. Grup1'in tamamında birinci dereceden yakınlarında, kontrol grubunun ise % 78.1 oranında birinci derecede yakınlarında migren öyküsü tanımlanmıştır. Olguların aile öykülerinde vasküler risk faktörleri (DM, HT; ASKH; inme ) arasında farklılık gözlenmemiştir. Bu oran Grup 1'de % 47.7, Grup 2'de ise % 53.1 oranlarında bulunmuştur. Her iki grupta da **nörolojik muayenede** anormal bulgu saptanmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre olgularının klinik özellikleri Tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo 5. Migren başağrılarının genel klinik özellikleri (hiçbir parametre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır)**

<b>Parametreler</b>	<b>BCL olan hastalar N:34</b>	<b>BCL olmayan hastalar N:32</b>
<b>Baş ağrısı süresi (ortalama yıl)</b>	12.00±9.468	12.06±5.325
<b>Prodrom (%)</b>	52.5	53.1
<b>Aura (%)</b>	59.3	40.6
<b>Şiddet</b>	8.03±1.56	8.62±2.14
<b>Taraf çoklukla (Unilateral – Bilateral)</b>	43.2- 68(%)	56.8- 42.7(%)
<b>Ağrı tipi (pulsatil) (%)</b>	88.2	96.7
<b>Ağrı süresi</b>	34.38±24.35	27.14± 20.52
<b>Ağrı sıklığı</b>		
Haftada 1-2 (%)	64.7	59.4
Ayda 1-2 (%)	23.2	17.2
Yılda birkaç (%)	14.7	24.1
<b>Bulantı(%)</b>	88.2	90.6
<b>Kusma (%)</b>	48.1	46.9
<b>Fonofobi (%)</b>	54.8	59.4
<b>Fotofobi(%)</b>	55,0	59,4,
<b>Analjeziğe yanıt(%)</b>	55,9	56,3

Tanısal değerlendirme ICD-II ölçütlerine göre yapılmış. Buna göre olgularda aurasız migren, auralı migren, olası aurasız migren, kronik migren, baziler migren, ağrısız aura, sporadik hemiplejik migren tanılarına varılmıştır ( Tablo 6).

**Tablo 6. ICD-II'ye göre olguların tanı özellikleri**

Sınıflama	Tanı	BCL olan hastalar % (n)	BCL olmayan hastalar % (n)
11	Aurasız migren	40.6 (13)	59.4(19)
121	Auralı Migren	68.7 (11)	31.3 (5)
126	Ve	60 (3)	40 (2)
125	Alt Tipleri	0	100 (1)
123		100 (1)	0
151	Kronik Migren	33.3 (1)	66.7(2)
161	Olası Aurasız Migren	55.5 (5)	44.5 (3)

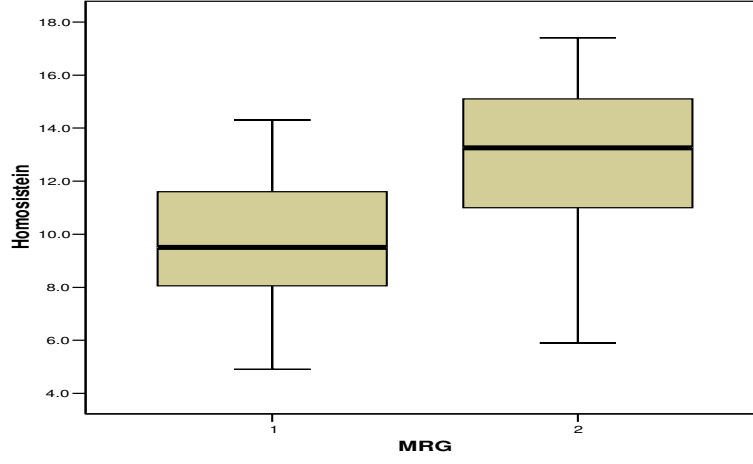
11: aurasız migren , 121: migren başlırlı özgün aura, 161: olası aurasız migren , 126 : baziler migren, 151: kronik migren 125: sporadik hemiplejik migren 123: başağrsız özgün aura

**Tanısal değerlendirme** sonrası elde edilen bulgular; auralı migrenli hastaların daha genç, BCL sıklığı daha yüksek, klinik özellikler açısından da (hastalık süresi, atak süresi ve şiddeti) baş ağrılarını daha yoğun yaşadıklarını ortaya koymuş, istatistiksel anlamlılık saptamamıştır. Çalışma grubunda tam kan sayımı, kan biyokimyası (glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol) ve homosistein düzeyine bakılmıştır. İki grupta kan sayımı, kan biyokimyasal değerler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak BCL'lu olgulardada migren alt grupları göz önüne alınmaksızın homosistein değerleri yüksek olarak saptanmıştır(Tablo 7, Grafik 1)

**Tablo 7. Ortalama homosistein, glukoz, lipid, total kolesterol HDL kolesterol, LDL kolesterol değerleri**

	<b>BCL olan hastalar</b>	<b>BCL olmayan hastalar</b>
<b>Homosistein</b> ( <b>umol /L</b> )	18.93	12.61
<b>Glukoz</b> ( <b>70-105 mg/dl</b> )	98.46	97.82
<b>Total kolesterol</b> ( <b>&lt;200 mg/dl</b> )	126.25	128.46
<b>Trigliserid</b> ( <b>&lt;200 mg/dl</b> )	98.68	96.22
<b>LDL kolesterol</b> ( <b>&lt;160 mg/dl</b> )	135.63	136.86
<b>HDL kolesterol</b> ( <b>&gt;40 mg/dl</b> )	41.24	40.47

**Grafik 1. Homosistein dağılımı**



**1: BCL olmayan hastalar 2: BCL olan hastalar**

## 5. TARTIŞMA

ICD-II tanı kriterlerine göre migren tanısı konulan ve migren alt tanı gruplarına göre ayrıştırılan toplam 66 olguda BCL varlığına göre oluşturulan iki grupta demografik ve klinik özellikler açısından bir fark saptanmamıştır. Öte yandan auralı olgularda BCL görülme oranı diğer migren tiplerine göre daha sık bulunmuştur. Buna ek olarak homosistein düzeyi BCL'ü belirlenen olgularda istatistiksel anlamlılık gösterecek derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.005$ ).

MRG'nin rutin uygulamaya girmesi ile birlikte, migrenli hastalarda normal popülasyona göre daha sık BCL'leri saptanmaktadır.<sup>8,86</sup> Hem klinisyeni, hem de hastayı merak ve kimi zamanda endişe içerisine sokan bu lezyonlar bazen hiçbir vasküler risk faktörü tanımlanmayan, oral kontraseptif, ergotamin ve triptan kullanımı bildirilmeyen genç popülasyonda da saptanmaktadır. Bu bulgu doğal olarak şu soruyu akla getirmektedir. Bu lezyonların klinik ve tanısal anlamı var mıdır?

Son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre bu lezyonların büyük bir çoğunlukla beyaz cevherde olmakla birlikte gri cevherde de yer alabildiğini ve pek çok farklı nedene bağlı olarak saptanabildiğini yanısıra daima bir nörolojik hastalığın belirteci anlamına gelmediğini biliyoruz. Diğer taraftan bugüne değin yapılan çalışmalar sonucu tanımlanan subklinik lezyonların özellikle migrenli olgularda normal popülasyona göre daha sık rastlanmakta olduğu belirlenmiştir.

Kruit ve arkadaşlarının popülasyon çalışmasında (CAMERA) migrenli olgularda BCL ve serebellar infarkt benzeri lezyonlar migren tipi ve atak özellikleri dikkate alınmadan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.<sup>86</sup> Swartz ve arkadaşlarının 1991-2001 yılları arasında Pub Med'de BCL larının migrenli olgularda değerlendirilmesi amacıyla yapılan yedi retrospektif çalışmanın sonucunda elde edilen veriler, migrenli olgularda BCL riskinin migrensiz olgulara göre daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir.<sup>9</sup> Bu olguların genç ve hiçbir serebrovasküler risk faktörü taşımayan olması oldukça dikkate çekicidir. Araştırmacılar komorbid vasküler risk faktörleri dikkate almaksızın, migren ve BCL arasında güçlü bir ilişki olduğunu iddia etmişler ve normal popülasyon ile karşılaştırıldığında migrenli olgularda dört kat yüksek oranda BCL saptamışlardır.

Migren ve BCL arasındaki ilişki özellikle migren inme birlikteliği açısından önemli bir veri olarak değerlendirilmektedir. Tanımlanan lezyonlar serebrovasküler

hastalıklar için bir risk faktörü ve belirteç olarak ileri sürülmüştür. Migren inme için bir risk faktörü gibi görünmektedir. CAMERA çalışmasında elde edilen veriler migrenin kronik, epizodik ve zaman zaman progresif bir hastalık olarak yorumlanmasına neden olmuştur.<sup>86</sup> Milhaud ve ark aktif migrenli 45 yaş altı, özellikle auralı migrenli kadınlarda ve Women's Health çalışması sonuçlarında elde edilen verilere göre 55 yaşın altındaki kadınlarda iskemik inme riskinin yüksek olduğunu belirlenmiştir.<sup>73,87,88</sup> Etminan'ın oral kontraseptif kullanımında, kadınlarda iskemik inme riski kullanmayanlara göre sekiz kat daha yüksek olarak saptanmıştır.<sup>89</sup>

Migrenlilerde BCL'lerinin varlığını açıklamaya yönelik farklı mekanizmalar ortaya atılmıştır. Bir grup migrenli hastada yapılan kranial BT çalışmasında BCL'lerindeki artışın yaşlanmayla ilintili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuca dayanılarak vasküler yapılarda bozukluk varlığı öne sürülmüştür. Fakat sonrasında yapılan birçok çalışmada genç yaşta bile beyaz madde anormallikleri migrenli hastalarda migrensizlere oranla çoğunlukta olduğu görülmüştür.<sup>70</sup> **Lezyon yerinde gliozis, interstisyel ödem, multipl mikroembolilere sekonder laküner infarkt ve bu alanlarda ki demiyelinizasyon varlığı** altta yatan etiopatogenez açısından hipotezden ileri gidememiştir. Beyaz madde anormalliği olan hastaların atak sıklığındaki fazlalık (özellikle auralı migrenlilerde) da gözden geçirilmesi gereken başka bir nokta olmuştur.

Migren vasküler bir hastalıktır. Vasküler risk faktörlerini bu denli tartıştığımız çalışmamızda vardığımız sonuç; auralı migrenlilerde BCL'lerinin daha sık görülmesi ve BCL'lu olgularda homosistein değerinin yüksek olmasıdır, ve anlam taşımaktadır. Migren ve BCL ilişkisi yukarıda tartışılmıştır. Homosistein ve BCL ilişkisini ele aldığımızda hiçbir olguda nutrisyonel kayıp ve renal hastalık olmamasına karşın BCL'lu hastalarda homosistein yüksekliği önemli bulunmuştur. Bilindiği gibi özellikle sağlıklı yaşlı populasyonda BCL ile homosistein arasında ilişkini varlığı bilinmektedir.<sup>90</sup> Genetik kökenli hyperhomosisteinemisinin migren predispozan nöronal faktörlere etkisi olduğu belirlenmiş, ancak subklinik vasküler kökenli serebral lezyonların varlığına etkisi saptanmamıştır.<sup>91,92</sup> Araştırma grubumuzun yaş grubunu dikkate aldığımızda bu olgularda yaşlılarda gözlediğimiz homosisteinemiye bağlı BCL'lerinden farklı mekanizmaların rol oynadığı düşüncesini doğurmaktadır.<sup>93,94</sup> Bu konunun daha geniş olgu serileri ile yaş cins ve migren özellikleri gibi ayrıntılı daha ileri çalışmalarla ele alınması migren ve BCL ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilecektir.

Son yirmi yılda elde edilen veriler bazı sorularıda beraberinde getirmiştir. Acaba tüm migren hastalarında bu lezyonlar aranmalı mıdır? Klinik anlamı ya da klinik belirteçleri (hastada komorbid hastalık, ailede migren ya da vasküler hastalık öyküsü gibi) var mıdır? Başağrısı kliniğinde değişkenlik (örneğin prodromal aural semptomlara yansımaları ya da eşlik eden bulgulara analjeziğe verilen yanıtı olduğu gibi) yaratmakta mıdır ? Biz bu hastaları lezyonları varlığında farklı bir perspektifte mi izlemeliyiz? Birer inme adayı olarak mı ele almalıyız? Bu olgularda tedavi protokolünü değiştirmeli miyiz?

Bu çalışmadaki amacımız BCL olgular ile BCL olmayan olguların vasküler risk faktörleri, aile öyküleri ve klinik özellikleri ile birlikte migren tanısı alt başlıkları düzeyinde karşılaştırılmasıdır. İstatistiksel olarak vardığımız sonuçta BCL'lu olgularla BCL olmayan olgular arasında öykü, alışkanlık, başağrısında yaşanan klinik seyir ve eşlikçiler açısından hiçbir anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde ailede vasküler hastalık sıklığı (inme, ASKH gibi) ve ailesel migren başağrısı öyküsü arasında ilişki bulunamamıştır. Tanısal değerlendirmede istatistiksel bir anlamlılık taşımamakla birlikte BCL'lu olgularda, özellikle auralı migren ve baziler migren daha sık saptanmış ve tek ağrısız aura tanılı olguda yine BCL'lu olgular arasında yer almıştır. Bu gözlemlerde migren ve inme ya da daha histolojik tanı ile infarkt arasındaki ilişkinin daha dikkatle ele alınması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

### 6.1 Sonuçlar

1. MRG'de BCL'lu ve BCL'suz migrenli olgular karşılaştırıldığında klinik ve vasküler risk faktörleri bağlamında benzer özellikler taşıdığı anlaşılmaktadır.

2. Bu noktadan hareketle iskemik inme birlikteliği için etiyolojik ortak bir açıklama getirmek ve BCL'larını bir belirteç olarak tanımlamak olası görünmemektedir.

3. Auralı migren ile MRG'de BCL'ları arasında bir yakınlık olabileceği öngörüsüne varılmıştır.

4. Homosistein ve BCL ilişkisini ele aldığımızda hiçbir olguda nutrisyonel kayıp ve renal hastalık olmamasına karşın BCL'lu hastalarda homosistein yüksekliği önem taşımaktadır.

5. Araştırma grubumuzun yaş grubunu dikkate alındığında bu olgularda, yaşlılarda gözlediğimiz homosisteinemiye bağlı BCL'larından farklı mekanizmaların rol oynadığı düşüncesini doğurmaktadır.

6. İki grup arasında risk faktörleri açısından farklılık olmadığı, ancak olguların bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

7. Şimdiki bilgilerimiz ışığı altında tedavi protokolünün diğer risk faktörleri ayrıntılı olarak tarandıktan sonra (homosisteinemi, ekstrakranial vasküler yapılar, kardiyolojik tarama gibi) belirlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

## **6.2 Öneriler**

**1.** Yaş, cins ve migren özelliklerini ayrıntılı olarak değerlendirildiği daha geniş olgu serileri ile konunun ele alınması, migren ve BCL ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilecektir.

**2.** Bu perspektifte, geniş serilerde ve prospektif olarak yapılacak çalışmalar migren başağrısında seyir açısından önemli verilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351:1043–1051.
2. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44(Suppl. 4): 17–23.
3. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992; 49: 825-27.
4. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Casecontrol study of migraine and risk of ischaemic stroke young women. *BMJ* 1995; 310: 830–833.
5. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Archives of Neurology* 1997; 54: 362–366
6. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study: the World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318: 13–18.
7. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 73: 747–750.
8. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992; 32: 287–291.
9. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with MRI white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neur.* 2004;61:1366 –1368.
10. Patterson SM, Silberstein SD. Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature. *Headache* 1993; 33: 76-81.
11. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967.
12. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*, 1888. Philadelphia: P Plakiston, Son and Co. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
13. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
14. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.

15. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc., 1990, 1-8.
16. 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.
17. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.
18. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
19. Stephen D Silberstein, Richard Lipton, Peter J Goadsby , *Headache in clinical practice* 2002
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl 7): 1-96.
21. Manzoni G, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine-clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol* 1985; 24: 163-9.
22. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-62.
23. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1) : 16-151.
24. Bickerstaff ER. Migraine variants and complications. In: Blau JN, ed. *Migraine: Clinical and Research Aspects*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987, 55-75.
25. Ferrari MD, Han J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press 2001, 85-107.
26. Russell MB. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension type headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 778-80.
27. Russell MB, Olesen J. Increased familial Risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311: 541-4.
28. 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 edn. New York: Raven Press, 241-50.
29. 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.

30. 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.
31. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB et al. Familial risk of migraine : a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41:166-72.
32. Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system II: motivation. In: Kandel ER, Schwartz JH, eds. *Principles of neural science*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1985: 626-35.
33. Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ et al. Functional neuroanatomy and neuropathy of human hypothalamus. *Anat Embryol (Berlin)* 1993; 187: 317-30.
34. Moore-Ede MC. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. *Fed Proc* 1983; 42: 2802-8.
35. Olesen J . Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3: 1-28.
36. Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N et al. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin*1990; 8: 817-28.
37. Welch KM, Ramadan NM, Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134: 9-14.
38. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Nat Acad Sci* 2001; 98: 4687-92.
39. Ruskell GL, Simons T. Trigeminal nerve pathways to the cerebral arteries in monkeys. *J Anat* 1987; 155: 23-37.
40. Liu-Chen LY, Mayberg MR, Moskowitz MA. Immunohistochemical evidence for a substance P containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats. *Brain Res* 1983; 268: 162-6
41. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R et al. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and coexistence with substance P. *Neurosci Lett* 1985; 62: 131-6.
42. Sicuteri F. Vasoneuroactive substances and their implications in vascular pain. *Res Clin Studies Headache* 1967; 1: 6-45.
43. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965; 88: 997-1010.

44. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR et al. VII international union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Reviews* 1994; 46: 157-203.
45. Moskowitz MA, Cutrer FM., Sumatriptan: a receptor-targeted for migraine. *Ann Rev Med* 1993; 44: 145-54.
46. Buzzi MG, Moskowitz MA, Shimizu T, Heath HH. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacol* 1991; 30: 1193-200.
47. Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC, Moskowitz MA. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat aura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 1992; 48: 187-203.
48. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system in migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
49. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5: 329-41.
50. O'Connor TP, Van der Kooy D. Enrichment of vasoactive neuropeptide (calcitonin gene related peptide) in trigeminal sensory projection to the intracranial arteries. *J Neurosci* 1988; 8: 2468-76.
51. O'Connor TP, Van der Kooy D. Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *J Neurosci* 1986; 6: 2200-7.
52. Lipton RB, Stewart CW, Cady R et al. Sumatriptan for the ranges of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000; 40: 783-91.
53. Cady RK, Sheftell F, Lipton RB et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Therap* 2000; 22: 1035-48.
54. Raichle ME, Hartman BK, Eichling JO, Sharpe LG. Central neuroadrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3726-30.
55. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.

56. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention *Neurol Sci* 2006; 27:117–122.
57. Mathew NT Akut migren ataklarının tedavisi . Başağrısı El kitabı Evans RW, Mathew NT 2. baskı Lippincott williams and Wilkins Philadelphia 2005. 60-87.
58. Gladstone JP, Dodick DW Migraine Which Triptan ? 2004; 4:6-19.
59. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006; 27: 123-129.
60. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965; 133: 65-85.
61. Hosking G. Special forms: variants of migraine in childhood. In: Hockaday JM, ed. *Migraine in childhood*. Boston: Butterworths, 1988, 35-53.
62. Tournier-Lasserre E. Hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others. *Neurology* 1999; 53: 3-4.
63. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2</sup>channel gene CACNA4. *Cell Tiss Res* 1996; 87: 543-52.
64. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994; 44: 4-5.
65. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J. Cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosomes. *Nat Genet* 1993; 3: 256-9.
66. Hutchinson M, O'Riordan J, Javed M et al. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 817-24.
67. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 1995; 346: 934-9.
68. Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707-10.

69. Chabriat H, Tournier-Lasserre E, Vahedi K et al. Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. *Neurology* 1995; 45: 1086-91.
70. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994; 44(suppl 7): 33-6.
71. Bougousslavsky J, Regli F, Van Mele G et al. Migraine stroke. *Neurology* 1988; 38: 223-7.
72. Rothrock J, North J, Madden K et al. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43: 2473-6.
73. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA* 1975; 281: 718-22.
74. Henrich JB, Horowitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 773-80.
75. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke. *Br Med J* 1993; 307: 289-92.
76. Henrich JB, Sandercock PAG, Warlow CP, Jones LN. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol* 1986; 233: 257-62.
77. Wijman C, Wolf PA, Kase CS et al. Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study. *Stroke* 1998; 29: 1539-43.
78. Kittner SJ, McCarer RJ, Sherwin RW et al. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke* 1993; 24(suppl 1): 113-15.
79. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-61.
80. Leo AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-90.
81. Bousser MG, Baron JC, Mas JL. More on unusual angiographic appearance during an attack of hemiplegic migraine. *Headache* 1986; 26: 487.

82. Shuaib A. A stroke from other etiologies masquerading as a migraine-stroke. *Stroke* 1991; 22: 1068-74.
83. d'Anglejan-Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL et al. Migraine: a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989; 29: 560-1.
84. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neural* 1984; 16: 157-68.
85. Levine SR, Ramadan NM. The relationship of stroke and migraine . In: Adams HP, ed. *Handbook of Cerebrovascular Diseases*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993, 221-31.
86. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427-34.
87. Milhaud D, Bogousslavsky J, Van Melle G, et al. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57: 1805-1815
88. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Headache, migraine and the risk of stroke in women [abstract]. *Neurology* 2004; 62(Suppl. 5): 187 (Abstract).
89. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63.
90. Hering- Hanit R, Gadoth N, Yavetz A et al. Is Blood Homocysteine elevated in migraine? *Headache* 2001; 41: 779-781.
91. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.
92. de Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, Losito L, Serpino C, Pietrapertosa A, Santeramo MT, Dicuonzo F, Carella A, Lamberti P, Livrea P. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache* 2007;47:253-65.
93. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.

94. RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology* 1998;17:167–173.

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı: Mehmet Fahreddin Över**

**Doğum Tarihi ve Yeri: 05.01.1976 / ADANA**

**Medeni Durumu: Bekâr**

**Adres: Ziyapaşa Bulv. Kurtuluş Mah. Ergan Apt. Kat:7 No: 20 ADANA**

**Telefon: 0322 4560292**

**E.mail: [fahreddinover@yahoo.com](mailto:fahreddinover@yahoo.com)**

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi**

**Görev Yeri: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD**

**Dernek Üyelikleri: Çukurova Nörolojik Bilimler Derneği, Alzheimer Derneği**

**Yabancı Dil(ler): İngilizce**