

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF.DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AURALI VE AURASIZ MİGREN HASTALARININ AĞRILI VE AĞRISIZ DÖNEMLERİNDEKİ SERUM MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fazilet KARADEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Musa Öztürk

Yardımcı Araştırmacılar

Uzm.Dr. Musa Öztürk :Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği

Uzm.Dr.Yasemin Döventaş :Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Bölümü

İSTANBUL – 2010

Canım Aileme,

Sevgili Eşime,

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişmeye önemli katkıları olan, bizlere huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a, eğitimime katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım; 1.Nöroloji Klinik şefi Doç.Dr. Baki ARPACI'ya ve 3.Nöroloji Klinik Şefi Doç.Dr.Dursun KIRBAŞ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım sevgili şef yardımcımız Uzm. Dr. Fikret AYSAL'a, asistanlık dönemimde olduğu gibi, tezimin oluşturulmasında da fikirlerini ve desteğini esirgemeyen, çok şey öğrendiğim sevgili tez danışmanım Uzm. Dr. Musa ÖZTÜRK'e, tez konumun belirlenmesinde büyük yardımı olan, hekimliği ve kişiliği ile bizlere örnek olan sevgili uzmanım Uzm. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK'a, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, kendimi çok şanslı hissettiğim, uyumlu ve sıcak çalışma ortamı sağlayan sevgili uzmanlarım Uzm. Dr. Ayhan KÖKSAL, Uzm. Dr. Ayten DİRİCAN, Uzm. Dr. Belgin MUTLUAY ve Uzm. Dr. Hayriye KÜÇÜKOĞLU'na,

Rotasyonlarım süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum ve yararlı bir eğitim dönemi geçirmemi sağlayan 4.Psikiyatri Klinik Şefi Doç.Dr. Mehmet Emin CEYLAN'a, Uzm.Dr. Neslihan ERGEN'e, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN'e, çocuk nörolojisi rotasyonum süresince desteğini hiçbir zaman unutamayacağım Doç. Dr. Zuhul YAPICI'ya,

Tezimin laboratuvar kısmında büyük emeği olan Uzm.Dr. Yasemin DÖVENTAŞ'a, istatistik çalışmalarını yapan Sayın Emire BOR'a,

Başka hiçbir yerde böyle bir arkadaşlığın olmadığını düşündüğüm, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olan ve çok özleyeceğim sevgili asistan doktor arkadaşlarım Burcu, Nurhak, Arzu, Sevilay, Nesrin, Diğdem, Ekim, Harika, Özlem ve Samet'e,

Tez hastalarımın kanlarının alınmasında büyük emeği olan sevgili servis hemşirelerimiz Serap ALTIN ve Ayşe AKSOY'a, yoğun bakım, poliklinik, EEG ve EMG hemşirelerimize, acil ekibimize, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen çalışkan tıbbi sekreterimiz sevgili Sevcan EVMEZ'e, tüm personelimize ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum psikiyatri asistanı arkadaşlarıma,

Bana maddi ve manevi her türlü imkanı sağlayarak bugünlere gelmemde en önemli pay sahibi olan hayattaki en değerli varlığım canım aileme; dünyanın en fedakar annesine, doktor olmamı isteyen babama, canım kardeşlerim Ferhat ve Murat'a, teyzelerime ve üzerimde çok emeği olan sevgili amcam Kadir HANÇER'e,

Sevgisiyle bana güç veren değerli eşim Murat'a,

Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım...

II. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I.ÖNSÖZ	i
III.ÖZET	iii
IV.ABSTRACT	v
V.KISALTMALAR.....	vii
VI.TABLO LİSTESİ.....	ix
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji	5
2.3 Sınıflama	7
2.4 Tanı Kriterleri.....	9
2.5 Klinik Özellikler	15
2.6 Tedavi	19
2.7 Migren Fizyopatogenezi	24
2.8 Matriks Metalloproteinazlar ve TİMP' ler.....	30
2.9 MMP ve TİMP'ların Migren Fizyopatogenezindeki Rolü	36
3.YÖNTEM VE HASTALAR	38
4.BULGULAR	41
5.TARTIŞMA.....	62
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	72
7.KAYNAKLAR	74

III. ÖZET

AURALI VE AURASIZ MİGREN HASTALARININ AĞRILI VE AĞRISIZ DÖNEMLERİNDEKİ SERUM MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fazilet KARADEMİR

AMAÇ: Hücrelerin bir arada tutulmasını, büyüme ve farklılaşmasını sağlayan ekstraselüler matriks proteinlerinin proteolitik aktivitesinden sorumlu enzimler olan matrix metalloproteinazların (MMP), migren fizyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu enzim ailesi içinde özellikle MMP-9, TNF-alfa aracılığı ile serebral epitelyumun bazal membran komponentlerinden olan kollajen tip 4-5, fibronektinin yıkımına sebep olur. Böylece kan beyin bariyeri (KBB) permeabilitesini etkileyerek nörojenik enflamasyon gelişimine katkıda bulunur. TİMP-1, MMP-9'un endojen doku inhibitörü olup, ikisinin oranı net MMP-9 aktivitesini yansıtmaktadır. Bu çalışmada migren tedavisinde potansiyel yeni hedeflerin belirlenmesi yolunda yapılan çalışmalar ışığında, MMP ailesinin proinflamatuvar ve proteolitik özelliğe sahip üyelerinden MMP-9, onun doku inhibitörü TİMP-1' in serum düzeylerinin auralı ve aurasız migren hastalarının ağrısız ve ağrılı dönemleri ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması planlandı. Ayrıca farklı iki bozukluk olduğu düşünülmekte olan auralı migren ile aurasız migren hastaları arasında MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 oranında fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmaya Nisan 2009 - Şubat 2010 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Nöroloji Kliniği Başağrısı Polikliniğine başvuran, IHS (Uluslararası Başağrısı Cemiyeti) 2004 sınıflaması ölçütlerine göre; tedavi başlanmamış, 18 yaş üstü, 21'i kadın, 4'ü erkek toplam 25 aurasız migren, 22'si kadın, 3'ü erkek toplam 25 auralı migren hastası alındı. Kontrol grubu başağrısı olmayan, nörolojik veya sistemik herhangi bir hastalık taşımayan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 18'i kadın, 7'si erkek toplam 25 gönüllüden oluşturuldu. Sağlıklı gruptan bir kez; migren hastalardan ise başağrılı dönem ve son ağrı atağından en az yedi gün sonra başağrısız dönemde olmak üzere iki kez MMP-9, TİMP-1 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranı bakılması amacıyla serum örnekleri alındı. Serum MMP-9, TİMP-1 düzeyinin belirlenmesinde yarışmalı ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi uygulandı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Serum TİMP-1 düzeyi tüm migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). MMP-9/TİMP-1 oranı tüm migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum TİMP-1 düzeyi auralı ve aurasız migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı

olarak düşük bulundu ($p<0,01$). MMP-9/TİMP-1 oranı auralı ve aurasız migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ağrılı ve ağrısız dönemlerde serum MMP-9 düzeyi aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek, auralı migren hastalarında ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ağrılı dönemde, aurasız migren hastalarında ağrı şiddeti ile serum TİMP-1 düzeyi arasında, auralı migren hastalarında ağrı şiddeti ile serum MMP-9 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,01$).

SONUÇ: Çalışmamızda net MMP-9 aktivitesini artmış bulmamız, nöroinflamasyon ve KYD' de bu enzim kompleks bozukluğunun rol oynadığını, ağrısız dönemde bile TİMP' lerin düşük olması ise migrenli hastalarda proteolitik koruyuculuğun bozulmuş olduğunu ve migreni olmayanlara göre genetik farklılığın olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda yapılacak çalışmalar sonucu MMP-9 inhibitörleri ve TİMP-1 agonistleri ileride migrenin yeni tedavi seçenekleri arasında yer alabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Migren, MMP-9, TİMP-1, MMP-9 /TİMP-1, kan-beyin bariyeri

İletişim Adresi: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Nöroloji Kliniği 34147 Bakırköy / İSTANBUL

e-mail: fazilethancer@hotmail.com

IV. ABSTRACT

THE ASSESSMENT OF SERUM MMP-9, TIMP-1 LEVELS AND MMP-9/TIMP-1 RATIO IN MIGRAINE PATIENTS WITH AND WITHOUT AURA DURING THE HEADACHE AND THE PAINLESS EPISODES

Fazilet Karademir, MD

OBJECTIVE: Matrix Metalloproteinases (MMPs) enzymes are responsible for the proteolytic activities of extracellular matrix proteins. MMPs enzymes enable cell differentiation, growth and connection and are considered to have a role in the pathogenesis of migraine. In this enzyme family, particularly the MMP-9, leads to degradation of type IV and V collagens and fibronectin which are the basal membrane components of the cerebral epithelium by TNF-alpha. Thus, it accounts for the development of neurogenic inflammation by affecting the permeability of the blood brain barrier (BBB). TIMP-1 is the endogenous tissue inhibitor of MMP-9 and the TIMP-1/MMP-9 ratio reflects the net activity of MMP-9. In the light of the studies about the setting of potential new goals on the migraine treatment, in this study the serum levels of MMP-9 which is one of the proinflammatory and proteolytic members of the MMP family and its tissue inhibitor TIMP-1 during both the headache and painless episodes in migraine patients with and without aura were planned to be compared with that of a healthy control group. Moreover, since the migraine with aura and migraine without aura are considered to be two different neurological disorders, it was aimed to determine whether there are any differences between the two concerning the levels of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio.

MATERIALS and METHOD: 25 migraine with aura patients (21 females, 4 males) and the same number of migraine without aura patients (22 females, 3 males) who were all over 18, participated the study. All 50 patients who had suffered from headache, consulted in Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, 2nd Neurology Department Headache Outpatient Clinic between April 2009 and February 2010, and diagnosed migraine according to the 2004 IHS (Internatinal Headache Society) classification standards and untreated. The control group consisted of 25 eligible volunteers (18 female, 7 male) who do not experience any headaches, neurologic or any other systemic diseases at all. Samples of serum were taken from both groups in order to investigate the levels of MMP-9, TIMP-1 and the MMP-9/TIMP-1 ratio. The sampling procedure was done once for the healthy control group and twice for the migraine group where the first samples were taken during the headache and second ones were taken in the painless episode, at least 7 days after the last migraine attacks. The competitive ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method was implemented in order to

determine the serum MMP-9 and TIMP-1 levels. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 was used for the statistical analysis.

RESULTS: The serum TIMP-1 level of all migraine patients were found to be significantly lower than the control group's samples in both headache episode and the painless episode samples ($p < 0,01$). The MMP-9/TIMP-1 ratio of all migraine patients were found to be significantly higher than the control group's samples in both headache episode and the painless episode samples ($p < 0,01$).

The serum TIMP-1 level of migraine patients with and without aura were found to be significantly lower than the control group's samples in both headache episode and the painless episode samples ($p < 0,01$). The MMP-9/TIMP-1 ratio of migraine patients with and without aura were found to be significantly higher than the control group's samples in both headache episode and the painless episode samples ($p < 0,01$). Although it is not statistically significant, in both painful and painless periods, the serum MMP-9 level in migraine patients without aura was found to be higher than the serum MMP-9 level in control group, whereas the serum level in migraine patients with aura was found to be lower than the control group. Concerning the migraine patients without aura, in the painful episode, a significantly positive correlation was found between the intensity of pain and the serum TIMP-1 level and the MMP-9 level and MMP-9/TIMP-1 ratio in migraine patients with aura as well ($p < 0,01$).

CONCLUSIONS: In this study an increase in net MMP-9 activity has been observed which can be considered as an indicator of the role of this enzyme complex disorder on neuroinflammation and the cortical spreading depression. On the other hand, the low level of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) even in the painless episode, has revealed the fact that the proteolytic protection of migraine patients was considerably degraded and there might be a genetical difference compared with the individuals without migraine. With the help extensive studies on this subject, the MMP-9 inhibitors and TIMP-1 agonists might become a new migraine treatment option in near future.

Key words: Migraine, MMP-9, TIMP-1, MMP-9 / TIMP-1, blood-brain barrier

Corresponding author address: Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, 2nd. Neurology Department 34147 Bakırköy / İSTANBUL

e-mail: fazilethancer@hotmail.com

V.KISALTMALAR

CGRP	: Calcitonin Gene-Related Peptid
COX-2	: Siklooksijenaz-2
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
FHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
fMRI	: fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme
GİA	: Geçici İskemik Atak
GTB	: Gerilim Tipi Baş ağrısı
GTN	: Gilseril trinitrat
5HT	: Serotonin
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti
IL-1	: İnterlökin-1
KBB	: Kan Beyin bariyeri
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MP	: Metil prednizolon
NKA	: Nörokinin A
NO	: Nitrik oksit
NSAİ	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TİMP	: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
TMB	: Tetrametilbenzidin
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TGF- β	: Tranforme Edici Büyüme Faktörü- beta
TNC	: Trigeminal Nucleus Caudalis
uPA	: Ürokinaz tip plazminojen aktivatör
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGE2	: Prostoglandin E2
VAS	: Vizüel Ağrı Skalası
VİP	: Vasoaktif İntestinal Peptid

VI. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Akut migren atağı tedavisinde kullanılan spesifik ilaçların (ergot türevleri, triptanlar) doz, yan etki, göreceli endikasyon ve kontrendikasyonları
- Tablo 2:** Koruyucu-önleyici tedavide kullanılan ilaçların doz, yan etki, göreceli endikasyon ve kontrendikasyonları
- Tablo 3:** MMP enzimlerinin substrat özgüllüğüne göre sınıflandırılması
- Tablo 4:** Gruplara göre yaş ve cinsiyet değerlendirmesi
- Tablo 5:** Gruplara göre hastalığa ilişkin parametrelerin değerlendirmesi
- Tablo 6:** Gruplara göre ağrı niteliğinin değerlendirilmesi
- Tablo 7:** Gruplara göre eşlik eden semptomların dağılımı
- Tablo 8:** Gruplara göre ağrı tetikleyici faktörlerinin dağılımı
- Tablo 9 :** Auralı ve aurasız migren hastalarında kan alma saatinin değerlendirilmesi
- Tablo 10:** Tüm migren hastalarının kontrol grubuna göre ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9, TİMP-1, MMP-9/TİMP-1 parametrelerinin dağılımı
- Tablo 11:** Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem parametrelerinin dağılımı
- Tablo 12:** Auralı ve aurasız Migren Grupları Arasında MMP-9, TİMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TİMP-1 oranı
- Tablo 13:** Auralı ve aurasız migren hastalarında yaş ile MMP-9, TİMP-1 ve MMP- 9/TİMP-1 ilişkisi
- Tablo 14:** Auralı ve aurasız migren hastalarında cinsiyete göre ağrılı ve ağrısız dönem parametrelerinin dağılımı
- Tablo 15:** Aurasız migren hastalarında ağrı özelliklerinin ve kan alma saatinin MMP-9, TİMP-1 ve MMP- 9/TİMP-1 ilişkisi
- Tablo 16:** Auralı migren hastalarında ağrı özelliklerinin ve kan alma saatinin MMP-9, TİMP-1 ve MMP- 9/TİMP-1 ilişkisi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi (Dollery CM)
- Şekil 2** : MMP'ler için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı (Beaudeau JL 2004)
- Şekil 3** :Tüm migren hastalarındaki semptomların dağılımı
- Şekil 4** : Tetikleyici faktörlerinin dağılımı
- Şekil 5** :Tüm migren hastaları ile kontrol grubunun ağrılı ve ağrısız dönem serum MMP-9 düzeylerinin karşılaştırılması
- Şekil 6** :Tüm migren hastaları ile kontrol grubunun ağrılı ve ağrısız dönem serum TİMP-1 düzeylerinin karşılaştırılması
- Şekil 7** : Tüm migren hastaları ile kontrol grubunun ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9/TİMP-1 oranının karşılaştırılması
- Şekil 8** : Gruplara göre ağrılı dönemde MMP-9 düzeylerinin dağılımı
- Şekil 9** : Gruplara göre ağrı döneminde TİMP- 1 düzeylerinin dağılımı
- Şekil 10**: Gruplara göre ağrı döneminde MMP-9/TİMP-1 düzeylerinin dağılımı
- Şekil 11**: Gruplara göre ağrısız dönemde MMP-9 düzeylerinin dağılımı
- Şekil 12**: Gruplara göre ağrısız dönemde TİMP-1 düzeylerinin dağılımı
- Şekil 13**: Gruplara göre ağrısız dönemde MMP-9/TİMP-1 düzeylerinin dağılımı
- Şekil 14**: Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9 düzeyi dağılımı
- Şekil 15**: Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem TİMP-1düzeyi dağılımı
- Şekil 16**: Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9 / TİMP-1 oranı dağılımı
- Şekil 17**: Aurasız grupta kan alma saati ile serum MMP-9 arasındaki ilişki
- Şekil 18**: Aurasız grupta ağrılı ve ağrısız dönem parametreleri
- Şekil 19**: Auralı grupta ağrılı ve ağrısız dönem parametreleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı, nöroloji pratiğinde en sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti (IHS) tarafından primer ve sekonder baş ağrıları olarak sınıflandırılmıştır. Primer baş ağrıları içinde migren, ortalama yıllık %16 prevalans ile gerilim tipi baş ağrısından sonra ikinci sıklıkla görülür (1). Ağrı karakteri ve eşlik eden bulgular sonucu oluşan iş gücü kaybı nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından özür lülü ğ e yol açan hastalıklar arasında 19. sıraya (kadınlarda 12. sıraya) yerleştirilmiştir. İş gücü kaybı ve yapılan sağlık harcamaları hem hasta hem de ülke ekonomisine önemli miktarda yü ke sebep olmaktadır. Bu nedenle etkili biçimde tedavi edilmesi hastanın yaşam kalitesini yükseltece ğ i gibi hem bireysel hem de toplumsal iş gücüne ve ülke ekonomisine önemli yarar sağlayacaktır.

Migren ağrı patofizyolojisinin iyi bilinmesi, migrenin etkin tedavisi için gereklidir. Ağrı fizyopatogenezinde, kolay uyarılabilir serebral korteksin varlığıyla birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve vasküler olaylar rol oynamaktadır. Zincirleme geliş en olayların seyri sırasında ilk oluşan yayılan kortikal depresyon dalgasıdır. Bu da trigeminovasküler sistem aktivasyonuna yol açmakta, nörojenik enflamasyona neden olmaktadır. Nörojenik enflamasyon sonucu, dura mater ve kan damarlarında vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu meydana gelir (2,3).

Auralı ve aurasız migren fizyopatolojileri arasında kısmen fark olduğu söylenmektedir. Auralı migrende genetik faktörlerin aurasız migrene göre daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli bulgular vardır ancak sorumlu loküslerin ve yatkınlığ a neden olan genlerinin tam olarak hangileri olduğu ve sayısı henüz bilinmemektedir. Kortikal yayılan depresyonun auranın altında yatan temel mekanizma olduğu bilinmektedir (4). Aurasız migrende klinik olarak kortikal yayılan depresyonu (KYD) doğrulayacak açık aura belirtileri yoktur. Ancak yapılan çalış malarda aurasız migren hastalarında gösterilen kortikal hipoperfüzyonun, klinik karş ılığı olmaksızın, sessiz KYD varlığına işaret etti ğ i düşünülmektedir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenlerini yıkıma uğratan Zn ve Ca bağımlı nötral endopeptidaz ailesidir. Makrofaj ve lenfositler olmak üzere birçok hücre grubu tarafından sentez edilirler. Kan-beyin bariyeri (KBB) yıkımı, lökosit infiltrasyonu, demyelinizasyon, aksonal hasar ve astrogliozise neden olurlar. MMP'lerin nörojenik enflamasyona KBB hasarı ile katkıda bulunduğu düşünülmektedir. MMP enzim sisteminin yıkıcı etkisi TİMP (tissue inhibitor of metalloproteinases) adı verilen onların spesifik endojen doku inhibitörleri ile dengede tutulmaktadır. TİMP'lerin MMP'ler tarafından oluşturulan nörojenik enflamasyonu önleyici etkisi vardır. Bu koruyucu mekanizma, fizyopatolojik olayların dengede tutulmasında büyük önem taşımaktadır (5).

Migren atağı sırasında, MMP ailesi üyelerinden serum düzeyleri incelenen MMP'lerden biri de proinflatuar ve proteolitik etkiye sahip MMP-9'dur. MMP-9, TNF-alfa aracılığı ile serebral epitelyumun bazal membran komponentlerinden olan kollajen tip 4-5, fibronektinin yıkımına sebep olur, böylece KBB permeabilitesini etkileyerek nörojenik enflamasyon gelişimine katkıda bulunur. TİMP'ler MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TİMP'ler; MMP enzim aktivitesini ve MMP/TİMP dengesini sıkı kontrol altında tutarlar.

Bu çalışmada migren tedavisinde potansiyel yeni hedeflerin belirlenmesi yolunda yapılan çalışmalar ışığında, migren fizyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen MMP ailesinin proinflatuar ve proteolitik özelliğe sahip üyelerinden MMP-9, onun doku inhibitörü TİMP-1' in serum düzeylerinin auralı ve aurasız migren hastalarının ağrısız ve ağrılı dönemleri ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması planlandı. Ayrıca farklı iki bozukluk olduğu düşünülmekte olan auralı migren ile aurasız migren hastaları arasında MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/ TİMP-1 oranında fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Dolayısıyla çıkacak sonuçların; bu fizyopatogeneze üzerinden, migrene yönelik yeni tedavi seçeneklerine yönlendirici olabileceği planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Baş ağrısına dair kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Migren baş ağrısına ait ilk tanımlardan biri M.Ö. 400 yılında Hipokrat tarafından, sağ gözde ışık parlaması ardından şakaklarda başlayan daha sonra tüm başa ve boyuna yayılan şiddetli ağrı şeklinde yapılmıştır (6).

Kapadokya’ da yaşayan Aretaeus (milattan sonra (M.S.) 2. yy.), sıklıkla başın tek tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği ağrı tanımlamıştır. Bu klasik tanımla, Aretaeus, migrenin kaşifi olarak kabul edilmektedir.

Galen (M.S 2yy) paroksizmal görme bozukluğuna yol açan, kusma, fotofobinin eşlik ettiği, düzenli olarak tekrarlayan, karanlık ve uykuyla rahatlayan periyodik yarım baş ağrısına hemikranya terimini kullanmıştır. Bu terim Latince’de ‘hemigranea’ ve ‘migreneae’ kelimeleri ile ifade edilmiş ve son şeklini Fransızca ‘migraine’ olarak almıştır.

Migrenin diğer sık görülen baş ağrılarından ayrımı ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır ve migreni supraorbital nevralji olarak isimlendirmiştir. Takip eden yüzyılda DuBois Reymond, Mollendorf ve de Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler öne sürmüşlerdir. Liveing 1873’de migren hakkında ‘Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı’ başlıklı ilk monografiyi yazmış ve migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Sorunu ‘sinir fırtınaları’ olarak adlandırdığı otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlamıştır (6-8).

John Graham ve Harold Wolff tarafından, 1930 yılında vasküler teori tanımlanmıştır. Bu teoriye göre, aura belirtileri intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır. 1938 yılında John Graham ve Harold Wolff, ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etki ettiğini göstermiş ve bunu migrenin vasküler teorisi için bir kanıt olarak kullanmışlardır.

1944 yılında Leao tarafından nörojenik teori öne sürülmüştür. Leao, aura döneminde rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel bir kan akımı azalması yaptığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bununda yayılan depresyon dalgasını oluşturduğunu bildirmiştir (9).

Tıbbi yayınlarda migren tedavisi için ergot kullanımına dair ilk bildiriler, 1883 yılında Almanya'dan Eulenberg, 1894 yılında ABD'den Thompson ve yine 1894'te İngiltere'den Campbell'e aittir. Dihidroergotamin sentezi 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından yapılmış, klinikte ise ilk kez Mayo Klinik'te Horton, Peters ve Blumenthal tarafından kullanılmıştır.

Migren tedavisinde güncel yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (6). Serotonin (5HT) başağrısını giderebileceği kavramına dayanarak, serotonine benzer yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdular. Bugün triptanlar olarak adlandırdığımız bu ilaçlar ağrı atağı tedavisinde kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ailevi hemiplejik migrenin geni bulunmuş; ayrıca migren ve küme başağrısında sorumlu olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir. Çalışmaların ve birikimlerin artması sonucu başağrılarına belli bir standardizasyon gerekliliği doğmuştur. Bu amaçla toplanan IHS, 1988 yılında böyle bir sınıflamaya gitmiş, daha sonra artan bilgi birikimine yanıt vermek için, bu sınıflama 2004' te revize edilmiştir (10).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Migren tipi baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %16 civarındadır. Bir yıllık prevalansı %12'dir. Migren prevalansı yaş ve cinse göre değişir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür.

Migren prevalansı ırklara göre değişim gösterebilir. Örneğin, beyaz Amerikalılar'da migren prevalansı %20.4, Afrika kökenli Amerikalılar'da %16.2 ve Asya kökenli Amerikalılar'da %9.2 olarak bulunmuştur (11,12). Migrenin bir yıllık prevalansı Avrupa'da % 2.7-24.6 olarak bildirilmiştir (13). Bu oran, kadınlarda % 2.3-20.2 arasında iken, erkeklerde % 2.3-13 olarak belirlenmiştir (13). Migrenin Asya ve Afrika ülkelerinde, çok daha düşük oranlarda ortaya çıktığı görülmektedir (11). Japonya' da migren prevalansı % 8.4 olarak bildirilmiştir (14).

Aile bireylerinin birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır (11). Bu oranlar migrenin genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Türk Nöroloji Derneği Baş Ağrısı Çalışma Grubu tarafından 2008 yılında, 18-65 yaş arası 5323 kişi ile görüşülerek yapılan Türkiye'de Baş ağrısı ve Migren Epidemiyoloji Çalışması sonuçlarına göre ülkemizde migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuştur. Bu oran, kadınlar için % 24.6, erkekler için ise % 8.5 olarak belirlenmiştir (1).

Ülkemizdeki coğrafi bölgelere göre prevalans oranları ise, Marmara Bölgesi' nde %22.1, Ege Bölgesi' nde % 10.8, Akdeniz Bölgesi' nde % 15.7, Karadeniz Bölgesi' nde % 21.6, Doğu Anadolu Bölgesi' nde % 24.1, Güneydoğu Anadolu Bölgesi' nde % 20.4 olarak belirlenmiştir (1).

Migrenle karşılaşma sıklığı, çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır (11). Toplumumuzda, migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur (1,11). Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde puberteden sonra giderek artan migren prevalans değerlerinin, 30-40 yaş kuşağında en yüksek oranlara ulaştığı

görülmektedir (11). Bu dönemde migrendeki cinsiyet dağılımının genel oranların üstüne çıkarak, kadınlarda erkeklerin 3-4 katına ulaşması da dikkat çekicidir (11).

Migren prevalans değerlerinden söz edilirken verilen oranlar, migren atağı haftada bir-iki kez gelenleri içerebildiği gibi, yılda sadece birkaç atak geçirenleri de içermektedir (11). Amerikan migren çalışmasında, migren atak sıklığı ayda birden az olanların oranı % 36, 1-3 arası olanlar % 38, daha sık olanların oranı ise % 26 olarak bulunmuştur (11,12). Bu oranların bilinmesi, migren atak ve profilaksi tedavisinin değerlendirilmesi ve maliyet hesaplanmasında önemlidir.

2008 yılında ülkemizde yapılan çalışmada eğitim düzeyi arttıkça migren görülme sıklığının azaldığı tespit edildi. Migren görülme oranı, üniversite ve lise mezunlarında % 17.6, ortaokul mezunlarında %14.2, ilkokul mezunlarında %19.1, sadece okuryazar olanlarda %20.4, okuma yazma bilmeyenlerde ise %31.6 olarak bulundu (1).

Yapılan çalışmada eğitim düzeyi-migren ilişkisine benzer bir ilişki, gelir düzeyi-migren için de bulunmuştur. Araştırma bulgularına göre gelir düzeyi düştükçe migren görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Ayda 10 bin TL' nin üzerinde gelire sahip olanlarda migren görülme oranı %7.8 iken, aylık geliri 2 bin TL ve altında olanlarda bu oran %16.1, 500 TL' den daha az gelire sahip olanlarda ise migren görülme oranı %18.2 bulunmuş. Bu sonucun; düzenli ve doğru beslenme, uyku düzeni gibi etkenlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Araştırmaya katılan migren hastalarının sadece %10.7'si yaşam kalitesininin migrenden etkilenmediğini söylerken, %89.3'ü hayatının etkilendiğini ve engellilik yaşadığını belirtmişlerdir. Hastaların %50.2'sinde bu etki çok ciddi şekilde hissedilirken, %29.2' sinde maddi kayıplara sebep olduğu belirlenmiştir. Migren iş hayatı dışında hastaların özel yaşamlarında da ciddi sorunlara sebep olmaktadır. Migren hastaların %61.5'inde aile ilişkilerinde, %54.9'unda arkadaşlık ilişkilerinde, okula gidenlerin %57.9'unda ise okul hayatında bozukluk olduğu görülmüştür (1).

Migren ağrısını bazı unsurların tetiklediği bilinmektedir. Bunlar içinde, en sıklıkla %68 oranında stres görülürken, arkasından %54 ile lodos ve açlık, %50 ile de uykusuzluk gelmektedir (1).

2.3. SINIFLAMA

IHS 1988 yılında başağrılarını primer ve sekonder olarak iki ana grupta, 12 başlık altında toplamıştı. 2004 yılında bu başlıklar; tekrar gözden geçirilerek, primer başağrıları, sekonder başağrıları ve kraniyal nevraljiler, santral ve fasiyal ağrılar ve diğer başağrıları olmak üzere üç ana grup ve 14 başlık altında toplanmıştır:

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı
3. Küme başağrısı ve diğer trigeminal otonomik sefalaljiler
4. Diğer birincil başağrıları
5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlanan başağrısı
6. Kraniyal ya da servikal damarsal bozukluklara bağlanan başağrısı
7. Damarsal olmayan kafa içi bozukluklarına bağlanan başağrısı
8. Bir maddeye ya da bunun bırakılmasına bağlanan başağrısı
9. Enfeksiyona bağlanan başağrısı
10. Homeoestazis bozukluğuna bağlanan başağrısı
11. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, sinüsler, dişler, ağız ya da diğer fasiyal ya da kraniyal yapıların bozukluklarına bağlanan başağrısı ya da fasiyal ağrı
12. Psikiyatrik bozukluğa bağlanan başağrısı
13. Kraniyal nevraljiler ve yüz ağrısının merkezi nedenleri
14. Diğer başağrısı, kraniyal nevralji, santral ya da birincil yüz ağrısı

Bu 14 başlık ayrıca özelliklerine göre kendi içinde alt gruplara ayrılmışlardır. Migren tipi başağrısı da klinik ve fizyopatogeneze göre 6 ana alt grupta toplanmıştır (10).

PRİMER BAŞAĞRILARI

1. MİGREN

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

- 1.2.1. Tipik aura ile giden migren
- 1.2.2. Tipik auralı nonmigren baş ağrısı
- 1.2.3. Baş ağrısız tipik aura
- 1.2.4. Familyal hemiplejik migren
- 1.2.5. Sporadik hemiplejik migren
- 1.2.6. Baziller migren

1.3. Çocukluk dönemi periyodik sendromları

- 1.3.1. Periyodik kusma
- 1.3.2. Abdominal migren
- 1.3.3. Çocukluk döneminin benign paroksizmal vertigosu

1.4. Retinal migren

1.5. Migren komplikasyonları

- 1.5.1. Kronik migren
- 1.5.2. Migren statusu
- 1.5.3. İnfarkt yapmayan tekrarlayıcı aura
- 1.5.4. Migrene bağlı enfarkt
- 1.5.5. Epilepsi nöbetini tetikleyen migren

1.6. Olası migren

- 1.6.1. Olası aurasız migren
- 1.6.2. Olası auralı migren
- 1.6.3. Olası kronik migren

2.4. TANI KRİTERLERİ

Migren tanısındaki en önemli yeri, ağrının detaylı hikayesi içerir. Çünkü migrende muayene bulguları, beyin görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri normaldir. İnceleme ve görüntüleme yöntemleri sekonder nedenleri dışlamak için yapılır. Baş ağrısındaki tanı kriterlerinin, klinikte tanıya varmaktan çok, bilimsel araştırmalarda hasta grupları alınırken bunların tanısında bir standardizasyona gitmek için geliştirildiğini göz ardı etmemek gerekir. Sonuçta tanı hekimin bilgi ve klinik tecrübesine bağlıdır (8).

2004 yılında migren tanı kriterleri IHS tarafından yeniden gözden geçirilerek düzenlenmiştir (15).

1.1 Aurasız Migren

Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır.

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)

C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:

1. Bulantı ve /veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı.

1.2. Auralı Migren

Tanım: 5-20 dakika içinde yavaş olarak gelişen ve 60 dakikadan kısa süren, serebral korteks veya beyinsapı belirtileri ile seyreden aura sonrası ortaya çıkan tek taraflı, zonklayıcı, bulantı, kusma, fotofonofobinin eşlik ettiği 4-72 saat süren baş ağrısıdır (15).

Eğer aura semptomları 60 dakikadan uzun, bir haftadan kısa sürerse bu 'uzamış auralı migren' olarak adlandırılır.

Tanı kriterleri

A. B kriterlerine uyan en az 2 atak

B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:

1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyinsapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması

2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardısıra gelişen belirtiler

3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli

4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C. Başka bir hastalığa bağlı olmama

Auralı Migren Alt Tipleri

1.2.1 Migren başağrılı özgün aura

Görsel ve/veya duyuşal ve/veya konuşma belirtilerini içeren özgün auraya 1.1 *Aurasız migren* ölçütlerini karşılayan başağrısı eşlik eder. Aura gittikçe ilerler, bir saatten uzun sürmez, pozitif ve negatif özelliklerin karışımını içerir ve tümüyle geri dönüşümlüdür.

1.2.2 Tipik auralı nonmigren baş ağrısı

Görsel ve/veya duyuşal ve/veya konuşma belirtilerini içeren özgün auraya 1.1 *Aurasız migren* ölçütlerini karşılamayan başağrısı eşlik eder. Aura gittikçe ilerler, bir saatten uzun sürmez, pozitif ve negatif özelliklerin karışımını içerir ve tümüyle geri dönüşümlüdür.

1.2.3 Baş ağrısız tipik aura

Görsel ve/veya duyuşal ve/veya konuşma belirtilerini içeren özgün auraya başağrısı eşlik etmez. Aura gittikçe ilerler, bir saatten uzun sürmez, pozitif ve negatif özelliklerin karışımını içerir ve tümüyle geri dönüşümlüdür.

1.2.4. Ailesel hemiplejik migren (FHM)

Motor kuvvetsizlik ile giden auralı migren ve en az bir ya da ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik ile birlikte görsel, duyuşal ve konuşma bozukluğunun en az birinin yer aldığı auralı migren öyküsü olması ve benzer atakların iki kez yaşanmış olması tanı ölçütlerini oluşturmaktadır.

Hemipleji, auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa sürebilir veya günlerce, haftalarca devam edebilir. Başağrısı hemipareziden önce olabilir veya hiç bulunmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve inmeye benzeyebilir. Ataklar, sıklıkla minör kafa travması ile tetiklenebilir.

Ailesel hemiplejik migren, otozomal dominant geçişlidir. Ailelerin yaklaşık yarısında 19. kromozomdaki nöronal voltaja bağlı P/Q tipi kalsiyum kanallarının α -1a subünitesini kodlayan CACNA1A geninde mutasyon mevcuttur (FHM1). Diğer yarısında ise ATP1A2 (FHM2) ve SCN1A (FHM3) gen mutasyonları saptanmıştır (16,17).

1.2.5. Sporadik hemiplejik migren

Sporadik hemiplejik migrende tek taraflı motor güçsüzlük ile giden auralı migren atakları mevcuttur. Aile öyküsü yoktur.

1.2.6. Baziler migren

Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren ağrı atağı olmalıdır. Baziler migrende, tipik hemianopik aura bazen her iki görme alanını kapsayarak geçici körlüğe yol açabilir. Bu görsel auranın ardından sıklıkla ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı-kusma, nistagmus, iki yanlı pareteziler veya uyanıklık kusuru ya da mental durum değişikliği görülebilir.

1.3. Çocukluk Çağında Sıklıkla Migren Öncülü Periyodik Sendromlar

Her üç sendromun da özelliği ataklar arası dönemin tamamen normal olmasıdır. Stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedirler. Ataklara diğer vazomotor semptomlar eşlik edebilir.

1.4. Retinal Migren

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

1.5. Migren Komplikasyonları

1.5.1. Kronik migren

2004 yılında yapılan sınıflamada tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

- A. 3 aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün 1.1 Auralı migren C ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- B. Başka bir bozukluğa bağlanmaz .

Kronik migren 2004 yılında ICHD-2 tarafından yukarıdaki şekilde sınıflandırılmıştır. Fakat bu sınıflandırma klinik yetersizliği nedeni ile 2005 'te revize edilmiştir (18).

Yeni kriterler:

- A. 3 aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün baş ağrısı
- B. Aurasız migren kriterlerini dolduran en az beş atak
- C. 3 aydan uzun süredir ayda 8 gün veya daha fazla C1 ve C2 yi içeren baş ağrısı
 - 1. Aşağıdakilerden en az ikisi:
 - a.unilateral lokalizasyon
 - b.pulsatil karakter
 - c.orta şiddette veya şiddetli baş ağrısı
 - d.rutin fiziksel aktivite ile artma veya bu yüzden aktiviteden kaçınma ve aşağıdakilerden en az biri.
 - a. bulantı ve/veya kusma
 - b. fotofobi ve fonofobi
 - 2. C1 de anlatılan baş ağrısının triptan veya ergo ile hafiflemesi veya kesilmesi.
- D. ilaç aşırı kullanımı olmaması ve başka bozukluğa bağlanmaması.

1.5.2. Migren Statusu

72 saatten uzun süren ve işten düşüren migren ağrı atağının olması

Tanı Ölçütleri

A. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 1.1. aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar.

B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:

1. 72 saatten uzun sürmesi.

2. Ağır şiddette olması.

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

1.5.3. İnfarkt olmaksızın dirençli aura

İnfarktın radyografik kanıtları olmaksızın bir haftadan uzun devam eden aura belirtilerinin olmasıdır.

1.5.4. Migrene Bağlı Enfarkt

Nörogörüntüleme ile gösterilmiş uygun alanlarda iskemik beyin lezyonlarının eşlik ettiği, bir veya daha fazla migrenöz aura belirtilerinin olduğu baş ağrısıdır. Altmış dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında, tüm ağrılar auralı migrene uymaktadır.

1.5.5. Migrenin bağlı epileptik nöbet

Migren aurası tarafından tetiklenen nöbettir. Migren aurası sırasında ya da sonraki bir saat içinde nöbet vardır.

1.6. Olası Migren

Tanı ölçütlerini karşılamada maddelerden bir tanesinin yetersiz kaldığı baş ağrısıdır.

1.6.1 Olası Aurasız Migren

1.1 Aurasız migren A-D ölçütlerinin biri dışında hepsini karşılayan atakların olmasıdır.

1.6.2 Olası Auralı Migren

1.2 Auralı migren veya alt türlerinden herhangi birinin A-D ölçütlerinin biri dışında hepsini karşılayan atakların olmasıdır.

1.6.5 Olası Kronik Migren

Tanı Ölçütleri

- A. 3 aydan fazla süredir ayda 15 veya daha fazla gün 1.1 Aurasız migren C ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- B. Başka bir bozukluğa bağlanamaz fakat son iki ayda 8.2 ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı alt biçimlerinden herhangi birisinin B ölçütünü karşılayan, ilaç aşırı kullanımı vardır ya da olmuştur

2.5. MİGREN - KLİNİK ÖZELLİKLER

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve bazen de otonom bulguların eşlik ettiği, hereditör olarak geçiş gösterebilen primer epizodik baş ağrısıdır (19). Migren tanısı öyküye dayanarak konulur. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve gereğinde incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır (7,11).

Migren her yaşta başlayabilmesine karşın, ilk atak en çok ergenlik çağında ortaya çıkar. Hastaların %90'ı 40 yaşına doğru ilk ataklarını geçirmişlerdir. Yaşlı hastalarda ilk kez migren tipi baş ağrısı ortaya çıktığında kuşku ile karşılanmalıdır. Çünkü bu yaşlarda primer baş ağrılarını taklit eden önemli intrakraniyal bozuklukların insidansı fazladır. Çocukluk döneminde erkeklerde biraz daha fazladır. Puberteden sonra yaşla birlikte kadınlarda görülme oranı artar.

Migren atakları aura olarak bilinen fokal geçici nörolojik belirtilerle birlikte olan veya olmayan tiplere ayrılmışsa da bazı hastalarda her ikisi birlikte bulunabilir. Auralı ve aurasız migren atağının baş ağrısı fazı benzerdir. Fizik egzersiz ile kötüleşen, tedavi edilmediğinde 4-72 saat süren, orta-ağır şiddette, tek taraflı zonklayıcı baş ağrısı mevcuttur. Ağrı atakları sırasında bulantı, kusma, ışık ve/veya sese duyarlılık olabilir. Ancak, her hastada bu belirtilerin tümü görülmez. Baş ağrısının şiddetinde ve ayrıntılarında hastadan hastaya ve ataktan atağa değişkenlik olabileceği bilinmelidir (6,7).

Özgün migren atağı, çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir. Atakta 4 evre bulunabilir. Bunlar:

- 1. Öncül Evre**
- 2. Aura Evresi**
- 3. Baş Ağrısı Evresi**
- 4. Ağrı Sonrası Evre**

Öncül (Prodromal) Evre:

Başağrısından saatler hatta bazı kişilerde günler öncesinden yavaşca başlayabilir. Migrenlilerin %50-60'ında bildirilen bu evredeki belirtilerden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu evrede genellikle psikolojik, nörolojik, otonom ve sistemik semptomlar olup; bunların başında depresif ruh hali, öforik davranış, artmış duyarlılık hali ve tepkisellik, durgunluk/donukluk, konsantrasyon ve dikkat azalması, düşüncede yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma gibi nöro-psikolojik değişiklikler gelmektedir.

Öte yandan fotofonofobi, hiperosmi gibi artmış beyin duyarlılığı ile uyumlu nörolojik semptomlar, iştah değişiklikleri, halsizlik, sık idrara gitme ve diğer sistemik belirtiler de prodrom belirtileri arasında sayılabilirler. Bu dönemde migrenlilerin bir bölümünde ense sertliğini düşündürebilecek derecede boynun fleksiyon hareketinde kısmi bir dirençle karşılaşılabilir. Prodrom dönemi semptomların anatomik karşılığı; frontal loblar, hipotalamus, serebral hemisferler ve santral noradrenerjik sistemler-locus serulousedur. Böylece bir migren atağının genellikle beynin birçok bölümünün etkilendiği 'nörojenik' bir 'başlangıç dönemi' ile ortaya çıktığını kabul etmek yanlış olmayacaktır (7,11).

Aura Evresi:

Migrenlilerin %10-25 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Sıklıkla baş ağrısından önce olan bu evre, hasta tarafından öncül evreye göre çok daha açık ifade edilir. Beş ile yirmi dakika içinde gelişir ve altmış (60) dakikadan daha kısa sürer. Bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde başağrısı başlar. Nadir olarak başağrısıyla birlikte de başlayabilir. Aura evresi çok seyrek olarak 60 dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları yarı alanı görememe (hemianopi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Seyrek olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve

duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir. Bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (7,11).

Baş Ağrısı Evresi:

Baş ağrısının şekli, süresi, şiddeti, eşlik eden bulguları kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Ağrı genellikle başlangıçta tek yanlı başlayıp saatler içinde çift taraflı olur. Olguların % 30'unda ise başlangıçtan itibaren iki yanlıdır. Ağrı zonklayıcı özellikte olup, şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez ensede de ağrı hissedilir. Migren ağrısının şiddeti daha çok orta veya ileri derecede olup, hafif şiddette ağrılar seyrek görülür. Ağrının günlük bedensel hareketlerle artış göstermesi beklenir. Ağrı sırasında çoklukla ışığa, sese ve kokuya duyarlılık vardır. Hasta loş ve sessiz bir ortam arayışı içinde olur. Ağrı başladıktan genellikle bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur. Ağrı atak ilacı kullanılmadığında genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir. Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun migren atakları da olabilir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (7,11).

Ağrı Sonrası Evre:

Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen aşırı iyilik hissi de oluşabilir. Ağrı sonrası evre, saatler veya günler sürebilir. Migren atağı sırasında başağrısının neden olduğu iş gücü kaybı hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü başağrısının olmadığı bu evrede hasta bu belirtiler nedeniyle hala normal günlük işlevlerine dönemeyebilir (7,11).

Tetikleyici Faktörler

Migren başağrısı olan kişiler, bazen nedensiz olarak başağrısı ataklarının ortaya çıktığını ifade ederler. Bununla birlikte atağı davet eden çoğunlukla iç (hormonal değişimler gibi) veya dış (koku, hava değişimi gibi) olmak üzere bir veya birkaç tetikleyici neden bulunabilmektedir.

Her hasta, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir. Bazı kişilerde tek bir tetikleyici faktör ile migren atağı başlayabilirken, bazılarında birkaç tetikleyici faktörün birlikte bulunmasıyla atak ortaya çıkabilmektedir.

Migreni en sık olarak tetikleyen faktörler; stres, menstrüasyon, az veya fazla uyku, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişikliği (basınç, nem, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm veya keskin kokulu kimyasal maddeler), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük ile bazı gıdalardır. Bununla birlikte bu faktörlerin çoğu migren dışı başağrıları da benzer tetikleyici özelliğe sahip olup, migrene özgü tetikleyiciler olarak "koku", "sigara dumanı", "hava değişikliği" ve "parlak ışık" sayılabilir.

Gıdalar migrenlilerin küçük bir kısmında tetikleyicidir ve bunlar içinde peynir, alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Az sayıda hastaya özgü başka gıdalar da bildirilmiştir (20).

Kadın seks hormonlarıyla migren arasında bir ilişki söz konusudur (21). Migren görülme sıklığı, çocuklukta ve ileri yaşlarda cinsiyet farkı gözetmezken, 14 yaşında kızlarda erkeklerdekinin iki misline çıkar ve kadınlarda doğurganlık çağı boyunca erkeklerden yüksek olarak devam eder (22).

Menstruasyon, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve postpartum dönemde ortaya çıkan hormonal değişiklikler migrenin seyrinde değişimlere neden olabilir (21). Gebelik veya oral kontraseptiflerde olduğu gibi, yüksek östrojen düzeyleriyle tetiklenen migren daha sıklıkla auralı migrendir. (11). Migrenli hastaların % 70'inde gebelik döneminde ağrı atakları ikinci ve üçüncü trimesterde azalır veya kaybolur

Menopoz ile birlikte migren ataklarının şiddeti ve sıklığı çoğunlukla azalır. Fizyolojik ve cerrahi olarak menopoza girenlerde migren seyri farklılık gösterir. Fizyolojik menopozluların üçte ikisinde migren ağrısı kaybolurken, cerrahi menopozluların üçte ikisinde migren ataklarında artış görülebilir (21).

2.6 TEDAVİ

Migren tedavisi profilaktik (önleyici) ve atak tedavisini içermektedir. Ayda ortalama 2-4 den daha az migren atakları olan hastaların yalnızca atak döneminde ilaç kullanması uygun iken; ayda 2-4 ve daha sık atakları olan hastaların atak tedavisinin yanısıra önleyici tedaviye de gereksinimleri vardır. Ayda 10 veya daha sık atak sayısı olduğunda ise her atakta atak tedavisi uygulamak yerine önleyici tedavi ile atakların seyrekleşmesini sağlayıp, sonra atak tedavisini de eklemek daha doğrudur.

Atak Tedavisi: Atak tedavisinde amaç en kısa zamanda (2 saat) kişinin ağrısını geçirmektir. Hasta ağrının başlayacağını hissettiği anda tedaviye başlamak gerekir. İlaç tedavisinin yanısıra, atağın daha kısa sürmesi ve tolere edilebilir olması için karanlık ve sessiz bir ortamda bulunması ve mümkünse uyuması önerilebilir.

Atak tedavisinde migrene özel olmayan nonspesifik ve migrene özel spesifik ilaçlar tek başına veya birlikte kullanılırlar. Basit analjezikler (parasetamol, metamizol), kombine analjezikler (kafein/kodein + analjezik kombinasyonları), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) nonspesifik ajanlardır. Ergotamin tartarate (kafein kombinasyonlu) preparatları ve triptanlar migren atak tedavisinde kullanılan spesifik ilaçlardır. Basit analjezikler, hafif şiddetli migren ataklarında başarılı olabilirken orta şiddetli veya şiddetli baş ağrılarında çoğunlukla yetersiz kalırlar. NSAİ ilaçlar, atakları sonlandırmada veya şiddeti hafifletmede daha etkilidirler.

Migren atağı sırasında bulantının varlığı ve oluşan gastrik staz nedeniyle oral preparatların emilimi zorlaşacağından, atak tedavisinde, önce antiemetik (metoklopramid 10 mg veya domperidon 10 mg) alınıp 15-20 dakika sonra etkili dozda (1000 mg asetil salisilik asit veya 1000 mg naproksen sodyum eşdeğeri veya üzeri dozlar) NSAİ ilaç alınması başarı şansını çok arttırır. NSAİ'lerin gastrointestinal yan etkileri nedeni ile gastrik yakınmaları olan olgularda, gastrointestinal yan etkisi olmayan ilaçlar tercih edilmelidir. Nonselektif NSAİ ilaçlar daha ucuz olmaları ve hafif/orta şiddette ağrılarda çoğunlukla etkili olmaları nedeniyle uygun seçeneklerdir. Bununla birlikte, gastrointestinal yan etkiler ve sık gelen ataklarda sık kullanıldıklarında ilaç kötü kullanımı baş ağrılarına yol açmaları kullanımlarını kısıtlayıcı nedenlerdir.

NSAİ ilaçlara yanıtıız ataklarda triptan grubu ilaçlar uygun seçeneklerdir. Triptanlar selektif 5HT-1B/D agonistlerdir. Ergotamin tartrate ise nonselektif (5-HT1 ve 5-HT2 agonisti) serotonin agonistidir. Ergotamin tartrate, 1 mg dozda oral kullanıldığında NSAİ ilaçlardan daha yüksek başarı oranları sağlar. Karotis ve periferik damarlarda vazokonstrüksiyon, bulantı, irritabilite sık görülen yan etkileridir.

Triptanlar ise selektif agonistik etkileri nedeniyle daha az yan etki ve daha yüksek etkinliğe sahiptirler. Sumatriptan, eletriptan ve zolmitriptan kısa etkili, fravatriptan ve naratriptan ise uzun etkilidir. Tüm triptanlarda göğüste sıkışma hissi, bulantı, tansiyon düşüklüğü hissi gibi yan etkiler görülebilir.

Miyokard infaktüsü geçirenlerde, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olanlarda, 65 yaş üstü kişilerde, çocuklarda ve hamilelerde, hemiplejik, baziler, oftalmoplejik migren gibi auradaki nörolojik kusurun ciddi olduğu migren tiplerinde veya uzamış auralı migren ataklarında migrene özgü ilaçlar (triptan ve ergo alkaloidleri) kullanılmamalıdır. Steroidler, parenteral metoklopramid ve klorpromazin, daha önce kullanılmış ilaçlara yanıtıız durumlarda başvurulabilecek etkili ilaçlardandır (23).

Tablo 1: Akut migren atağı tedavisinde kullanılan spesifik ilaçların (Ergot türevleri, Triptanlar) doz, yan etki, göreceli endikasyon ve kontrendikasyonları

Migrene Spesifik İlaçlar	Önerilen Doz	Etkinlik (+/++++)	Yan Etkiler (+/++++)	Göreceli Komorbid Endikasyon	Göreceli Komorbid Kontrendikasyon
Eletriptan (Oral)	40-80 mg	+++	(+) Ateş basması, kırgınlık, halsizlik, asteni, sersemlik hali,baş sönmesi, bulantı, göğüste basınç, sıkıntı hissi ve ağrı		Baziler tip migren, hemiplejik migren, periferik arter hastalığı, Prinzmetal anjinası, kontrol edilemeyen hipertansiyon
Naratriptan (Oral)	2.5 mg	++			
Sumatriptan (Oral)	100 mg	+++			
Zolmitriptan (Oral)	2.5 mg	+++			
Sumatriptan (Subkutan)	6 mg	++++		Belirgin bulantı veya kusma	
Sumatriptan (Nazal Sprey)	20-40 mg	+++	(+) Yukarıdakilere ek olarak tad duyusunda bozulma ve ağızda nahoş tad bırakma	Belirgin bulantı veya kusma	Nezle, gribal enfeksiyon, sinüzit gibi burun mukozasında emilimi engelleyebilecek hastalıklar
Ergotamin + Kafein	1-2 mg Ergotamin tartarat + 100-200 mg Kafein	+ / ++	(++) Bulantı, kusma, ergotizm, iskemi, rebound, kızarıklık, hipertansiyon, göğüs ağrısı, koroner arter hastalığı, karın ağrısı, parestezi, baş dönmesi		Koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, peptik ülser, gebelik, sepsis

Profilaktik (Önleyici) Tedavi: Sık tekrarlayan, uzun süren şiddetli veya tedaviye dirençli atakları olan migren hastalarında koruyucu tedavi planlanmalıdır. Migrenli olguların yaklaşık %10'unda ortalama ayda 4 veya daha fazla migren atağı olur. Profilaktik tedaviye hasta özelinde karar verilmesi gerekir. Genel bir yaklaşım olarak ayda 2 veya daha seyrek migren atağı çekenlere yalnızca atak tedavisi önerilmektedir. Ayda 2-4 arası sıklıkta migren atakları olan hastalara, atak uzunluğu, tedaviye yanıtızsızlık gibi diğer faktörler göz önünde tutularak profilaktik tedavi önerilir veya önerilmez. Ayda ortalama 4'den daha sık atak sayısı olan olgular ise genellikle profilaktik tedavi adayıdır.

Profilaktik tedavide amaç, 6-8 hafta sonrasında sıklık ve/veya şiddet üzerinde %50 veya üzerinde bir yarar sağlamaktır. Beklenen yarar sağlandığında, en az altı ay kullanım sonrası ilaç kontrollü olarak kesilebilir. Doz azaltımına gidildiğinde ağrı ataklarının tekrar sıklaşma eğilimi göstermesi durumunda etkin dozda tedaviyi bir süre daha sürdürmek gerekir. Eğer yeterli yarar sağlanmadıysa doz yükseltme veya ek ya da başka ilaç seçimi düşünülmelidir. Profilaktik tedavide kullanılan ilaçların pek azı migren için spesifiktir. Tablo 2'de migren profilaktik tedavisinde kullanılan ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 2: Koruyucu-önleyici tedavide kullanılan ilaçların doz, yan etki, göreceli endikasyon ve kontrendikasyonları

Koruyucu-önleyici ilaçlar	Önerilen Doz	Etkinlik (+/++++)	Yan Etkiler (+/++++)	Göreceli Komorbid Endikasyon	Göreceli Komorbid Kontrendikasyon
Beta-blokerler Atenolol Metoprolol Propranolol	25-100 mg/gün 50-200 mg/gün 40-240 mg/gün	++++	++ Sedasyon, halsizlik, yorgunluk, uyku bozuklukları, kabuslar, depresyon, bellek bozuklukları, halusinasyonlar, daha nadir olarak ortostatik hipotansiyon, bradikardi, impotans	Hipertansiyon, anjina	Astım, konjestif kalp yetmezliği, depresyon, Raynaud, Diyabet
Antiepileptik ilaçlar Topiramet Valproik asit Gabapentin Levetirasetam	100-200 mg/gün 500-1500 mg/gün 300-3000 mg/gün 1500-3000 mg/gün	++ +++ ++++	++ Topiramet ; kilo kaybı, paresteziler, kognitif işlevlerde bozulma, nadiren böbrek taşı Valproat ; Sedasyon, saç dökülmesi, kilo alma, tremor, bulantı, kusma, çok nadiren hepatotoksisite Gabapentin ; baş dönmesi, fenalık hissi, uykuya eğilim	Epilepsi, mani, anksiyete,	Karaciğer hastalığı, kanama diyatezleri
Kalsiyum kanal blokerleri Diltiazem Flunarizin Verapamil	30-60 mg/gün 5-10 mg/gün 120-480 mg/gün	++ ++++ ++	++ +	Konstipasyon, hipotansiyon Parkinson Konstipasyon, hipotansiyon	Hipertansiyon, ailevi migren, anjina, astım
Antidepresanlar Amitriptilin Venlafaksin	25-150 mg/gün 75-150 mg/gün	++++ ++	Amitriptilin ; ++ Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, sedasyon, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon Venlafaksin ; GİS yan etkileri, iştahsızlık	Depresyon, anksiyete, uykusuzluk, diğer ağır bozuklukları	Mani, idrar retansiyonu, kalp bloğu Mani

2.7 MİGREN FİZYOPATOGENEZİ

Birincil baş ağrıları arasında migren patogenezinin yönelik çalışmaları sonucu baş ağrısının temel mekanizmaları aydınlatılabilmiş ve trigeminovasküler sistem ile ağrıya eşlik eden periferik mekanizmalar büyük ölçüde tanımlanmıştır (11).

Migren baş ağrısı; genetik yatkınlığı olan kişilerde, endojen ve/veya eksojen faktörlerle tetiklenen nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış, entegre nörovasküler teori benimsenmiştir (11).

Vasküler teori, migren semptomlarının kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teori migren baş ağrısında, nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin görüldüğünü öne sürmektedir (2).

Trigeminal sinir, insanlardaki baş ağrısı iletiminin başlıca afferent yolu olup, oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir (24). Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı, aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir (24).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile ikinci nöronlarını oluşturan C2' den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalis' e (TNC) iletir (11). Trigeminal gangliyonlar ve serebral damarlar arasındaki sinir bağlantıları "trigeminovasküler sistem" olarak adlandırılmıştır.

Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu, bir yandan da antidromik olarak içerdikleri nöropeptitlerin (Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), substance P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna, yani nörojenik enflamasyona neden olur.

Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nükleusta c-fos ekspresyonuna yol açarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır.

Günümüzde migren modellerinde nörojenik enflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla nitrik oksit (NO) ve vasoaktif intestinal peptid (VIP) salınmakta ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır (11).

Ağrı duyusu, TNC' den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak, talamusun posteromedial ventral çekirdeğinde sonlanır. Daha sonra primer somatosensoriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (25,26).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (27,28).

Nörovasküler reflekslerinde ve sempatik sistem duyarlılığında artma şeklinde doğuştan kazanılmış özellikleri nedeni ile migren eşiği düşük olan kişilerde, çeşitli iç ve dış ortamlardan kaynaklanan tetikleyici faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan kortikal ve talamik uyarılar hipotalamus üzerinden beyin sapına ulaşmaktadır.

Beyin sapında noradrenerjik aktiviteye sahip lokus serulous ve serotoninerjik aktiviteye sahip raphe çekirdekleri, üst merkezlerden gelen bu uyarılardan etkilenmektedir. Raphe çekirdeklerinin uyarılması intrakranial ve ekstrakranial alanda vazodilatasyona neden olur.

Lokus serulousun düşük frekanslı uyarılarının beyin kan akımında azalmaya ve vasküler permeabilitede artmaya, yüksek frekanslı uyarılarının ise ekstrakranial alanlarda belirgin olmak üzere vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (29,30)

Lokus serulous ve raphe çekirdeklerinin medulla spinalis boyunca inen yollar üzerinden segmenter seviyede ağrı kontrolü üzerinde önemli rolü vardır. Ayrıca lokus serulous ve raphe çekirdeklerinin trigeminal ve fasial sinir çekirdekleri ile bağlantıları vardır. Burada önemli görev üstlenen trigeminal sinir, hem ekstrakranial damar tonusu değişikliklerinde hem de ağrı iletiminde görev almaktadır (30).

Lokus serulous ve raphe çekirdeklerinin üst seviyelerdeki yapılardan gelen uyarılara cevap olarak yaygın kortikal projeksiyonları ile damar dokusu azalırken, bu yapıların ağrı kontrolü ile ilgili fonksiyonlarda yetersizlik ortaya çıkmakta ve spinal segmental ağrı kontrolü bozulmaktadır. Böylece ağrının algılanması kolaylaşmaktadır. Ayrıca locus serulosusun corpus geniculatum laterale ve mediale ile insular korteks üzerindeki kontrolü yetersiz kalmakta, bunun sonucunda ise ışık, gürültü ve kokuya karşı aşırı duyarlılık ortaya çıkmaktadır.

Lokus serulousun, migren ağrısının genelde tek taraflı başlamasında da rolü vardır. Her iki tarafta bulunan lokus serulouslar, birbirlerini inhibisyon altında tutarlar. Resiprokal etkileşim sonucu üst yapılardan gelen uyarılar bir taraftaki lokus serulousta etkili olmakta, böylece patofizyolojik olaylar tek taraflı olarak gelişmekte ve bu özelliklerden dolayı atakların farklı taraflardan başlaması mümkün olmaktadır (30).

Lokus serulous'un diğer bir özelliği ve migren ağrısı gelişimindeki rolü de böbrek üstü bezinden noradrenalin salgılanmasını sağlamaktır. Lokus serulous'un uyarılması sonucu medulla spinalis boyunca inici yollarla böbrek üstü bezine ulaşan uyarılar buradan noradrenalin salınımına neden olmaktadır. Noradrenalin etkisi ile serbest yağ asitlerinden oluşan serotonin relasing faktör, trombositlerin agregasyonunu ve serotonin salgılanmasına neden olmaktadır. Serotoninin metabolize olması ve/veya damar duvarına geçerek hızla kan seviyesinin düşmesi sonucunda ise vazodilatasyon gelişmektedir.

Trigeminal sinirin gerek lokus serulous ve raphe çekirdekleri üzerinden, gerekse doğrudan uyarılması sonucu refleks olarak oluşan ekstrakranial vazodilatasyon reaksiyonuna 'trigeminovasküler refleks' denir (30). Trigeminal sinirin merkezi ve periferik uyarılması ile başlayan bu refleksin afferent yolunu trigeminal sinir, efferent dalını ise fasial sinir büyük yüzeyel petrosal dalı oluşturmakta ve cevap olarak ekstrakranial damarlarda vazodilatasyon

oluşmaktadır (30). Bu cevabın oluşmasında, nörovasküler transmitter olarak vasoaktif intestinal peptid (VIP) rol oynamaktadır (31).

Çeşitli stimulusların direkt etkisi ile veya lokus serulous ve raphe çekirdekleri gibi nöral yapılar ile kranial damarlarda gelişen vazodilatasyon, perivasküler yapıda bulunan trigeminal sinir uçlarını uyarmakta ve oluşan aksonal refleks sonucu trigeminal sinir dallarının uçlarından lokal olarak Substance P, Nörokinin-1, CGRP gibi vasoaktif nörotransmitterler açığa çıkmaktadır. Bu maddelerin etkisi ile vazodilatasyonun artmasının yanı sıra, ödem ve protein ekstrasvazasyonu ile sonuçlanan steril inflamatuvar yanıt gelişmekte ve böylece ağrıya duyarlı trigeminal sinir uçları uyarılarak zonklayıcı özellikte ağrı oluşmaktadır (3,31-33).

Salınan nöropeptidler endotelial hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve trombositlerde aktivasyona yol açar. Bunun sonucunda araşidonik asit metabolitleri, NO, histamin ve serotonin (5HT) gibi nosiseptif ve vasoaktif moleküller salınır. Nörojenik ödem ve bu süreci pekiştiren sözü edilen moleküller, trigeminal sinir uçlarında bulunan nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına neden olan kısır bir döngüyü başlatır (3,31-33).

Migrende kolay uyarılabilir serebral korteksin varlığı söz konusudur (34). Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte eksojen veya endojen uyarılarla tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan kortikal yayılan depresyon (KYD) dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (35-38).

Kortikal yayılan depresyon (KYD), serebral korteksin irritatif uyarılara karşı verdiği bir yanıt olup, bir odaktan başlayıp aynı hemisfer boyunca dakikada 2-5 mm hızla yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve takiben gelişen uzun süreli baskılanmış nöronal aktivitedir (35-38).

Bir nöro-glial depolarizasyon olan KYD'nin temelinde, ekstrasellüler ve intrasellüler alanlar arasındaki iyon dağılımının değişimi yatmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kabul gören Van Harreveld' in dual hipotezine göre, KYD oluşumunda, glutamat ve potasyum tarafından yönlendirilen iki tip yayılan depresyon olduğu ve bunların ayrı yollarla oluştuğu düşünülmektedir (38). Bu hipotez, glutamat antagonistlerinin auralı migrenli hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmaların da temelini oluşturmuştur (39). Kortikal yayılan depresyonun oluşumu sırasında, hemisfer boyunca elektrolit değişimleri gözlenir ve

astrositler de bu değişimlerin oluşumunda önemli rol oynarlar (40). Astrositlerdeki gap junctionlar'dan hücre içine akan kalsiyum iyonları tarafından indüklendiği düşünölen KYD'in başlangıcında, ekstrasellöler potasyum konsantrasyonunun artışıyla bir eksitasyon periyodu oluşur ve bunu takiben elektriksel dengeyi koruma amacıyla hücre içine sodyum ve klor geçişi olur. Oluşan KYD henüz net olarak aydınlatılamamış bir mekanizma ile ilerler ve yine bilinmeyen bir mekanizma ile kendiliğinden sonlanır. Bazal elektrolit dengesi yeniden oluşur ve nöronal aktivite tekrar normale döner (40).

Yapılan çalışmalarda KYD'nin, trigeminal nükleus kaudalis içerisinde bir nöronal hasar işaretleycisi olan c-fos' un ekspresyonunun ipsilateral artışı ile trigeminal siniri aktive ettiği gösterilmiştir (41). Aynı zamanda yayılan depresyon, ipsilateral meningeal damarlarda gecikmiş kan akımı artışına da neden olmaktadır. (35).

Migren ağrısı sırasında, oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından ortaya çıkan oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı ve görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın KYD olduğu, fMRI ve PET çalışmaları ile de gösterilmiştir (42-44). Korteksteki oligemi, migren ağrısı sırasında da sürmekte ve bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir.

Migren atağında kan-beyin bariyeri (KBB)' nin rolü, son yıllarda incelenmeye başlanmıştır. Dreier ve arkadaşları şiddetli atakları olan familial hemiplejik migren tip 2'li hastanın atak sırasındaki beyin MR incelemesinde kortikal gadolinium tutulumu saptamışlardır. Ewing ve arkadaşları ise yaptıkları hayvan deneyi çalışmalarında kontrast tutulumunun KBB bozulması sonucu oluştuğu ve bozulmanın oranı ile pozitif korelasyon gösterdiğini, sağlam KBB' de kontrast tutulumu olmayacağını da saptamışlardır (45). Bu çalışmayı göz önüne alan Dreier ve arkadaşları buldukları kontrast madde tutulumunu migren atağında oluşan olası KBB bütönlüğünde bozulma ile açıklamaya çalışmışlardır (46).

Migren patogenezi için tek bir hipotez henüz yoktur. Migrene yatkınlığın kalıtsal olduğu ve migrenlilerin beyinlerinin kalitatif ve kantitatif olarak migreni olmayanlardan farklı olduğu sanılmaktadır. Bu farklılıklar nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona yatkınlık meydana getirmektedir. Nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyon mitokondriyal oksidatif

fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, intraselüler magnezyum eksikliği veya bunların kombinasyonları gibi faktörlerden etkilenebilir. Nöronal eksitabilite yayılan aktivasyon ve depresyon fenomeni ile daha sonra gelişen bölgesel kan akımındaki değişikliklerden sorumlu olabilir. Havyan modellerinde periakvaduktal gri madde içindeki P/Q kalsiyum kanallarının işlevlerinin blokajı TNC içinde burst aktivitesine neden olur. Üstelik, yayılan kortikal depresyon trigeminal vasküler nosiseptif aferentleri direkt olarak aktive edebilir. Bu bulgular intrinsek beyin sapı disfonksiyonu veya kortikal nöroelektrik olayın nasıl trigeminal aktivasyon yaptığına ilişkin anatomik ve fizyolojik açıklama sağlayabilir. Trigeminal nosiseptif aferentler aktive olduktan sonra meningeal kan damarlarını innerve eden nosiseptif trigeminal liflerin akson terminallerinden antidromik olarak salınan nöropeptidler yolu ile nörojenik inflamasyon meydana gelir. TNC steril perivasküler nörojenik inflamasyon ile aktive olan trigeminal vasküler aferentlerden de impulslar alır.

Sonuç itibarıyla özetle; meningeal damarlarda nörojenik inflamasyon ile birlikte periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasının migren ağrısının oluşumundan sorumlu esas iki mekanizma olduğu düşünülmektedir (47).

2.8 MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR ve TİMP'LER

Ekstraselüler matriks (ESM), hücrelerarası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik, bir yapıdır. Dokulardaki hücrelerin birarada tutulmasına yardımcı olur, hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden pek çok hormon için rezervuar görevi yapar. Bu yapı hücrelerin özel fonksiyonları gerçekleştirmesi için kendilerini yönlendirecek hücre içi sinyalleme yolları ile direkt ya da indirekt olarak etkileşmesini sağlar.

ESM yapısında proteoglikanlar, kollajen fibrilleri ve multiadhezif matriks glikoproteinleri olmak üzere 3 temel protein bulunur. Viskoz yapıda olan proteoglikanlar hücrelere yastık görevi yapar. Kollajen fibrilleri hücreye esneklik ve güç kazandırır. Multiadhezif matriks glikoproteinleri ise proteoglikanlar ve kollajenin hücre yüzeyine bağlanmasını sağlar. ESM molekülleri hücrenin anahtar fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alırlar ve integrin moleküllerinin kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin yüzeyinde bulunan integrin reseptörlerine bağlanmasını sağlayarak hücresel fonksiyonları değiştiren sinyaller gönderirler. Böylece hücreler, sitozolik sinyal iletim yollarını direkt olarak aktive edebilirler. ESM'ye bağlanma sonucunda sinyal oluşmazsa hücreler apoptoza uğrar. Bunun yanı sıra, matriks çok sayıda büyüme faktörünü bağlayarak hücrelerden gelen sinyalleri tutar ya da hücrelere gönderir. Bu şekilde indirekt sinyalleme yollarını aktive ya da inhibe eder. Tüm bu özellikler ESM'nin sadece çevresindeki hücrelere şekil veren bir yapı olmayıp yaşama, üreme ve ölüm gibi kritik hücresel fonksiyonları etkileyen sinyaller gönderen dinamik, aktif bir ortam olduğunu göstermektedir. Hücre-matriks etkileşimleri ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu olan proteolitik enzimler tarafından düzenlenir. Bu enzimler ESM yapısının bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek matriks molekülleri tarafından oluşturulan sinyallerin kontrolü, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünde de temel rol oynar. Bu enzim sistemlerinin içinde MMP'ler önemli bir grubu oluşturmaktadır. MMP'ler ESM bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{++} ve Ca^{++} 'a bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinirler. Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, epitel hücreleri, nötrofiller gibi oldukça çeşitli hücre tipi tarafından eksprese edilirler (5).

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri (TİMP'ler) arasında sürekli bir denge söz konusudur. MMP'ler ve TİMP'ler normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilirler ve birçok biyolojik süreçte rol oynarlar. Bunlar arasında kemiğin yeniden modellenmesi, yara iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, apoptozis, immün cevap gelişimi, organ morfogenezi, sinir hücre gelişimi, ovülasyon sayılabilir (5). MMP ekspresyonu, çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen doku yeniden modellenmesi sırasında artar. Bu sırada MMP'lerin üretimi TİMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TİMP'ler arasındaki denge bozulur. Dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin kontrolsüz olarak yıkılmasına ve patofizyolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, MMP'lerin birçok hastalıkta rol oynadığı saptanmıştır. Matriks metalloproteinazların inme, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve migren gibi santral sinir sistemi hastalıkları; kanser, ateroskleroz, artrit, nefrit, gastrointestinal ülser, periodontal hastalık, kornea ülseri, deri ülseri, karaciğer fibrozu ve pulmoner hastalıklardan astım, amfizem ve kronik obstruktif akciğer hastalığı ile ilişkili oldukları görülmüştür (48).

Bu enzim ailesinin 66'dan fazla üyesi bulunmaktadır (Tablo1). Bunlardan 23'ünün insanlarda sentez edildiği gösterilmiştir (49). En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma şekli "substrat özgüllüğüne göre" yapılan sınıflandırmadır. Bununla birlikte "molekül ağırlıklarına göre" veya "yapılarına göre" yapılan sınıflandırmalar da kullanılmaktadır (49).

Tablo-3: MMP enzimlerinin substrat özgülüğüne göre sınıflandırılması

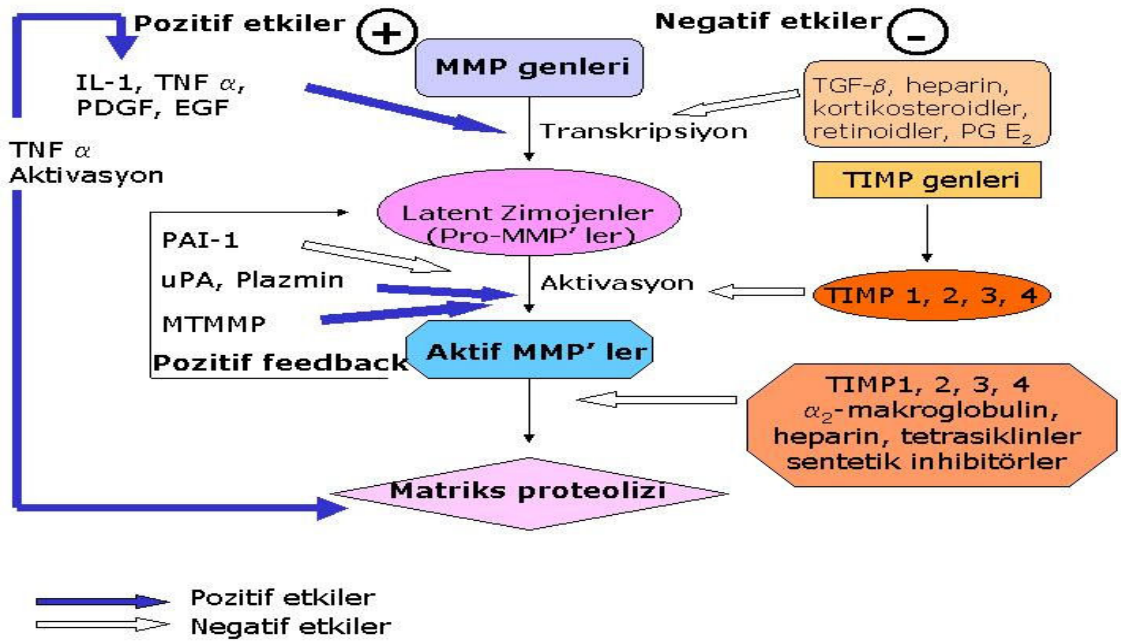
Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz Nötrofil kollajenaz Kollajenaz 3 Kollajenaz-4	MMP-1 MMP-8 MMP-13 MMP-18	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG Kollajen Tip 1, 2, 3, PG Kollajen Tip 1, 2, 3 Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A Jelatinaz B	MMP-2 MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, VII, X, XI, elastin Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1 Stromelisin 2 Stromelisin 3	MMP-3 MMP-10 MMP-11	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler)	MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP MT6-MMP	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-24 MMP-25	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN Agrekan, FN, laminin, tenaskin Kollajen III, FN, jelatin Jelatin PG Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
Digerleri	Matrilisin 1 Metaloelastaz RASI-1 Enamelisin X-MMP CA-MMP Matrilisin CMMP (Horoz) Epilisin	MMP-7 MMP-12 MMP-19 MMP-20 MMP-21 MMP-23 MMP-26 MMP-27 MMP-28	Serin proteaz inhibitörleri Metaloelastaz MMP-12 Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN RASI-1 MMP-19 Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin Enamelisin MMP-20 Agrekan, amelogenin X-MMP MMP-21 Tanımlanmamıştır CA-MMP MMP-23 Tanımlanmamıştır Matrilisin 2 MMP-26 Kollajen IV, FN, jelatin, VN CMMP (Horoz) MMP-27 Tanımlanmamıştır Digerleri Tanımlanmamıştır
PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin.			

MMP Aktivitesinin Düzenlenmesi

MMP'ler vasküler ESM'nin yıkımında esansiyel rol oynarlar. MMP'lerin tümü prepro-enzim olarak sentezlenir ve bunların çoğu inaktif latent zimojen form olan pro-enzim formunda salgılanır. Pro-enzim aktivasyonu; hücre içinde, MT-MMP'ler aracılığıyla hücre yüzeyinde, diğer proteazların etkisiyle ekstrasellüler aralıkta, "aktivasyon kaskadı" olarak adlandırılan şekilde ya da önceden aktive olmuş MMP'lerin diğerlerini aktive etmesiyle meydana gelebilir. MMP aktivitesi 3 basamakta düzenlenir. Bunlar transkripsiyon, pro-enzimin aktivasyonu ve enzim aktivitesinin inhibisyonudur.

1) Transkripsiyonel Düzenleme: MMP gen ekspresyonu tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerle, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü ve hormonlar ile stimüle edilir (Şekil 1). Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), heparin, kortikosteroidler, retinoidler, prostaglandin E2 (PGE2) ve diğer eikozanoidler ise MMP gen transkripsiyonunu inhibe ederler.

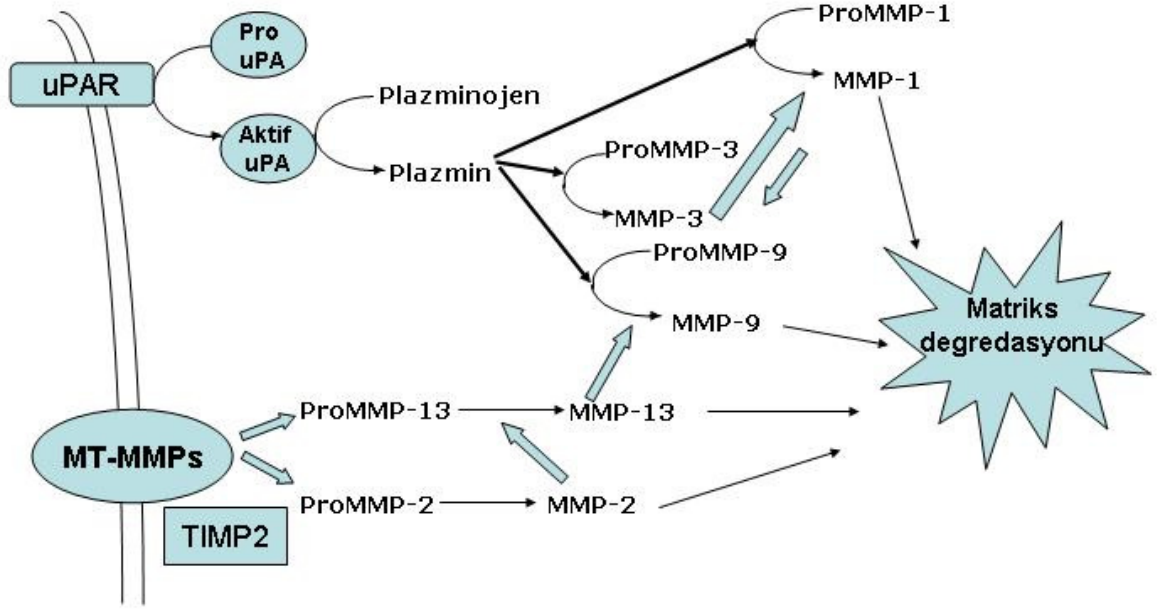
2) Proenzimin Aktivasyonu Aşamasında Düzenleme : MMP'ler sentez edildikten sonra inaktif proenzim (zimojen) olarak salıverilirler. Enzimin probölgesindeki sisteinin sülfidril grubu ile aktif bölgedeki Zn^{++} arasındaki etkileşim latentliğin sürdürülmesinden sorumludur. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü plazmindir. Çeşitli hücrelerde (endotel hücresi, monosit-makrofaj, düz kas hücresi) eksprese edilen ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA)'nın aktif formunun plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve oluşan plazminin pro-MMP'leri aktive ettiği kabul edilmektedir(Şekil1).



Şekil-1: MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi (Dollery CM)

uPA ekspresyonunun steroid hormonlar, hücrel onkojenler, sitokin ve büyüme faktörleri aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiştir (50). uPA aracılı aktivasyon kaskadında bir MMP'nin aktivasyonu, diğer bir MMP'nin aktivasyonuna yol açar ve pozitif bir döngü oluşturur (Şekil 1). Bu şekilde plazmin pro formdaki MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u aktif formuna dönüştürür. Daha sonra MMP-3 pro-MMP-1'i MMP-1'e dönüştürür, MMP-1 de pro-MMP-9'u aktif formuna dönüştürebilir (Şekil-2). MT-MMP'ler de diğer MMP'lerin özellikle MMP-2'nin aktivatörüdürler. Diğer yandan MMP-2 ve MMP-9, aktive olmuş doku makrofajları tarafından üretilen serbest radikallerin etkisiyle ESM içinde kendiliğinden de aktive olabilir (51). Böylece oksidatif stres de proenzim aktivasyonunu tetikleyerek lokal metalloproteinaz aktivitesinin artmasına katkıda bulunur.

Hücre membranı



Şekil 2: MMP'ler için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı

(Beaudeux JL 2004)

3) MMP enzim aktivitesinin inhibisyonu: MMP aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP'ler anahtar rol oynarlar. Bundan başka α 2-makroglobulin, heparin, tetrasiklinler ve sentetik inhibitörler de aktif MMP inhibitörleri arasında yer alırlar (Şekil 2). TIMP'ler bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde temel proteinlerden biridir. MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TIMP'ler; MMP enzim aktivitesini ve MMP/TIMP dengesini sıkı kontrol altında tutarlar. İnsanlarda TIMP-1, 2, 3 ve 4 olmak üzere 4 TIMP türü tanımlanmıştır (52). TIMP'ler de MMP'ler gibi vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilirler. TIMP'ler MMP aktivitesini inhibe etme yönünden benzerlik gösterirler. Matriksteki lokalizasyonları ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi yönünden aralarında farklar vardır. Ayrıca değişik MMP türlerine göre de özgüllük gösterirler. Örneğin; Jelatinaz A (MMP-2) tercihen TIMP-2 ile Jelatinaz B (MMP-9) ise TIMP-1 ile inhibe edilirler.

2.9. MMP VE TİMP'LERİN MİGREN PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

MMP-TİMP sisteminin, sinir sisteminde eksprese edildiği, nöroimmun ilişkileri regüle ettiği ve major patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı saptanmıştır. MMP'lerin, patolojik süreçlerden; kan-beyin bariyeri hasarlanması, nörojenik inflamasyon, demiyelinizasyon, glial reaktivite, nöronal ölüm, gelişimsel ve fizyolojik süreçlerden de; hücre migrasyonu, aksonal rejenerasyon, nöronal plastisite, reorganizasyon gibi olaylarda rol oynadığı gösterilmiştir (53-55).

Santral sinir sistemi parankimi, immün sistemle afferent iletişim için gerekli olan hücresel elemanlar yönünden fakir olduğundan (özellikle dendritik) "immün olarak korunmuş" bir organdır. İmmün kökenli santral sinir sistemi inflamasyonu; özgün morfolojik ve metabolik özelliklere sahip olan kan-beyin bariyeri varlığı nedeniyle periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır. Bu farklılık, endotelial hücrelerin sıkı bileşkelerle birbirlerine bağlanması, periferik endotel hücrelerine göre daha az pinositik veziküllere ve daha çok mitokondriye sahip olmasından kaynaklanmaktadır (56).

Kan-beyin bariyeri endotel hücreleri, perisitler, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır (57). Birçok inflamatuvar süreçte rol oynayan, endotel bariyer proteinlerine saldırarak KBB'de hasara yol açan ve nörojenik inflamasyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilen MMP'ler ile migrende atak sırasında geliştiği düşünülen KBB hasarı ilişkisi son yıllarda incelenmeye başlanmıştır.

MMP-2 ve MMP-9; serebral epitelyumun bazal membran komponentleri olan kollajen tip 4, fibronektin, laminin ve heparan sülfatın yıkımından sorumlu tutulmaktadır (58). Kollajen tip 4; serebral epitelyumun bazal membranını oluşturan, kan beyin bariyeri bütünlüğünü sağlayan major komponenttir. MMP enzim ailesinin jelatinaz grubundan olan MMP-9, özellikle kollajen tip 4'ün yıkımından sorumludur. Bu enzimin KBB permeabilitesini etkileyerek nörojenik inflamasyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

MMP'lerin nörojenik inflamasyondaki rollerini araştıran diğer çalışmada, KBB hasarında ilk olarak MMP-2 enziminin rol aldığı, daha sonra da MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 enzimlerinin sürece eklendiği gösterilmiştir (59). Başka bir çalışmada ise, artmış MMP-2, MMP-3 ve MMP-9'un ekspresyon ve aktivitesinin, erken dönemde KBB bozulmasına yol açarak, vazojenik ödem gelişmesine

neden olduğu, KBB'deki ilk hasarlanmanın geçici, asıl yoğun hasarın ise 24-48 saat sonra MMP-3 ve MMP-9 ekspresyonu ve aktivasyonu ile gelişmiş olduğu gösterilmiştir (60).

Lipopolisakkarid indüklemesi ile yapılan çalışmada, MMP-3 ve MMP-9'un mikrogliya hücrelerinde eksprese edildiği ve inflamatuvar reaksiyonları yönettiği gösterilmiştir (61).

Lipopolisakkarid indüksiyonu ile yapılan diğer çalışmada, lipopolisakkarid enjeksiyonundan 8 saat sonra MMP-9 üretiminin başladığı, KBB'nin açıldığı ve bu açıklığın bir hidroksimat tipi MMP inhibitörü olan BB-1101 ile kapandığı gösterilmiştir (62).

Ayrıca Gürsoy-zdemir ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, KYD'nin MMP-9'u aktive ve upregüle ettiği ve bilinmeyen bir mekanizma ile de KBB'yi bozan bir süreci başlattığı ileri sürülmektedir (63).

TİMP'ler bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde temel proteinlerden biridir. MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TİMP'ler; MMP enzim aktivitesini ve MMP/TİMP dengesini sıkı kontrol altında tutarlar.

Son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda auralı ve aurasız migren hastalarında ağrı sırasında ve ağrısız dönemde MMP ailesi üyelerinden serum MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve bunların doku inhibitörlerinden TİMP-1, TİMP-2 ve MMP / TİMP oranları incelenmiştir.

Sonuç olarak, migren ağrısının oluşmasında; MMP' ler nörojenik enflamasyonu başlatarak veya artmasına yardımcı olarak, TİMP' ler ise MMP'nin enflamasyon etkisini önlemeye çalışarak rol oynarlar.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarında ağrı sırasında ve ağrısız dönemde serum MMP-9, TİMP-1 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranı bakmayı ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırma yapmayı planladık. Fizyopatogenezelelerinin kısmen farklı olduğu söylenen auralı-aurasız migren hastaları arasında bu parametreler arasında fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3. YÖNTEM ve HASTALAR

Bu çalışmada, auralı ve aurasız migren hastalarında başağrılı ve başağrısız dönemlerde ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile serum MMP-9, TİMP-1 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranına bakmayı, farklılık varsa bu enzimlerin hastalığın patogenezinde nasıl bir rol oynadığını saptamayı amaçladık. Bu amaca uygun çalışma protokolü hazırlanarak, hastanemiz etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya Nisan 2009 - Şubat 2010 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği Başağrısı Polikliniğine başvuran, tedavi başlanmamış, 18 yaş üstü, 21'i kadın, 4'ü erkek toplam 25 aurasız migren, 22'si kadın, 3'ü erkek toplam 25 auralı migren hastası alındı.

Polikliniğimize başvuran hastaların anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı. Fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Santral sinir sistemine ait diğer patolojileri dışlamak amacıyla, bilgisayarlı beyin tomografisi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapıldı. IHS 2004 sınıflaması ölçütlerine göre auralı ve aurasız migren tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların ağrı özellikleri, hastalık süresi, sosyodemografik özellikleri hazırlanmış uygun forma kayıt edildi. Ağrı şiddeti, vizüel ağrı skalası (VAS) ile değerlendirildi. Hastalara ağrılı dönemde kan alınana kadar, analjezik-antiinflamatuvar ilaç almamaları gerektiği anlatıldı. Ağrılı dönemde kan alınabilmesi için, ilaç almamak koşulu ile başvurmuş olması ve ağrısız dönemde kan alınabilmesi için, en son atağın üzerinden en az yedi gün geçmiş olması şartı arandı.

Kontrol grubu başağrısı olmayan, nörolojik veya sistemik herhangi bir hastalık taşımayan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 18'i kadın, 7'si erkek toplam 25 gönüllüden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundan çalışma detayları sözlü ve yazılı anlatılarak onam formu alındı

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

1. IHS 2004 Sınıflamasına göre auralı veya aurasız migren tanısı almak,
2. 18 – 55 yaşları arasında olmak,
3. Migren için profilaktik ilaç almamak,
4. Nörolojik muayenesinin normal olması,
5. Kranial görüntülemenin yapılmış ve normal olması.

ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ:

1. Profilaktik tedavi başlanmış olması,
2. Sistemik, inflamatuvar, kollajenöz, otoimmün, onkolojik, ek nörolojik veya psikiyatrik hastalığın eşlik etmesi,
3. Gebelik veya laktasyon döneminde olma,
4. Statin ve antikoagulan kullanımı,
5. Atak anında antiinflamatuvar-analjezik ilaç kullanımı.

Hastalardan, migren atağı sırasında ve son ataktan en az bir hafta sonra ağrısız dönemde olmak üzere ikişer kez, kontrol grubundan ise bir kez MMP-9 ve TİMP-1 ölçümleri için toplam 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler, Clot activator'lu Vacuette jelli tüplere koyularak, 20 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra, 4000x g de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar, çalışma gününe kadar -30 °C' de muhafaza edildi. Hemolizli örnekler kullanılmadı.

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Laboratuvarında, Serum MMP-9 düzeyleri yarışmalı ELISA yöntemi (Human MMP-9 ELISA; Kat No: ELH-MMP9-001) , serum TİMP-1 düzeyleri yarışmalı ELISA yöntemi (Human TIMP -1 ELISA; Kat No: ELH-TIMP-001) uygulanarak kantitatif olarak çalışıldı.

Serum örnekleri MMP-9 antikorları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikorlara bağlanan serumdaki MMP-9 enziminin üzerine biotinlenmiş anti-human MMP-9 antikorları ilave edildi. Oluşan bu komplekse HRP-konjuge streptavidin eklendi. Tetrametilbenzidin (TMB) substratı ile oluşan rengin şiddeti MMP-9 düzeyini yansıtmaktadır.

Serum TIMP-1 düzeylerinin belirlenmesinde, serum örnekleri TIMP-1 antikorları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikorlara bağlanan serumdaki TIMP-1 enziminin üzerine biotinlenmiş anti-human TIMP-1 antikorları ilave edildi. Oluşan bu komplekse HRP-konjuge streptavidin eklendi. Tetrametilbenzidin (TMB) substratı ile oluşan rengin şiddeti TIMP-1 düzeyini yansıtmaktadır.

ELX 800 Biotek mikropate ELISA cihazında 450 nm'de okundu. MMP-9 ve TIMP-1 konsantrasyonları ELISA cihazının Gen 5 software programı kullanılarak hesaplandı.

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Belirlenen kriterlere uyan 25'i auralı, 25'i aurasız toplam 50 migren hastası ve 25 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Aurasız migren hastaların yaş ortalaması $33,84 \pm 2,68$, auralı migren hastalarının yaş ortalaması $36,40 \pm 8,01$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,20 \pm 7,37$ idi.

Aurasız migren hastalarının %84'ü (n=21) kadın, %16'si (n=4) erkek, auralı migren hastalarının %88'i (n=22) kadın, %12'si (n=3) erkek idi. Kontrol grubunun % 72'si (n= 18) kadın, % 28'i (n=7) erkek idi.

Tablo 4: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Değerlendirmesi

		Aurasız	Auralı	Kontrol	Total	p
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
*Yaş		$33,84 \pm 2,68$ (35)	$36,40 \pm 8,01$ (35)	$36,20 \pm 7,37$ (35)	$35,36 \pm 7,92$ (35)	0,351
Cinsiyet	Kadın	21 (%84)	22 (%88)	18 (%72)	61 (%81,3)	0,319
	Erkek	4 (%16)	3 (%12)	7 (%28)	14 (%18,7)	
Oneway ANOVA test kullanıldı		*Ki-Kare test				

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5: Gruplara Göre Hastalığa İlişkin Parametrelerin Değerlendirmesi

	Aurasız	Auralı	Total	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	P
Atak Sayısı (ay)	2,68±0,85 (3)	2,36±0,81 (2)	2,52±0,84 (0,83)	0,205
Ağrı Süresi (saat)	29,52±22,65 (24)	23,44±17,14 (24)	26,48±20,11 (24)	0,530
Hastalık Süresi (yıl)	8,68±6,49 (7)	10,44±6,84 (8)	9,56±6,67 (8)	0,200
Ağrı Şiddeti (VAS)	7,64±1,18 (8)	7,80±0,86 (8)	7,72±1,03 (8)	0,417
Hastalık Başlama Yaşı	23.70 ± 5.82	25.04 ± 7.22	24,40±6,52	0,494

Mann Whitney U test kullanıldı

Aurasız migren hastalarında ayda ortalama atak sayısı 2,68±0,85, auralı migren hastalarında ayda ortalama atak sayısı 2,36±0,81 bulundu. Aurasız migren hastalarında atak sırasında ortalama ağrı süresi 29,52±22,65 saat, auralı migren hastalarında ortalama ağrı süresi 23,44±17,14 saat, hastalık süresi aurasız migren hastalarında ortalama 8,68±6,49 yıl, auralı migren hastalarında ortalama 10,44±6,84 yıl bulundu. Ağrı şiddeti, aurasız migren hastalarında ortalama 7,64±1,18, auralı migren hastalarında 7,80±0,86 olarak saptandı. Aurasız migrenli hastalarda ortalama hastalık başlama yaşı 23.70 ± 5.82, auralı migrenli hastalarda ise 25.04 ± 7.22, tüm migren hastalarında ise ortalama hastalık başlama yaşı 24,40±6,52 idi.

Tablo 6: Gruplara göre ağrı niteliğinin değerlendirilmesi

	Aurasız		Auralı	Total
	Ort±SS (Medyan)		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)
Ağrı Niteliği	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Zonklayıcı	24 (%96)	25 (%100)	49 (%98)	
Sıkıştırıcı	1 (%4)	0	1 (%2)	

*Ki-Kare test

Aurasız migren hastalarının %96'sında, auralı migren hastalarının ise %100'ünde ağrı zonklayıcı karakterde idi.

Gruplar arasında; aydaki atak sayısı, ağrı süresi, hastalık süresi, ağrı şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

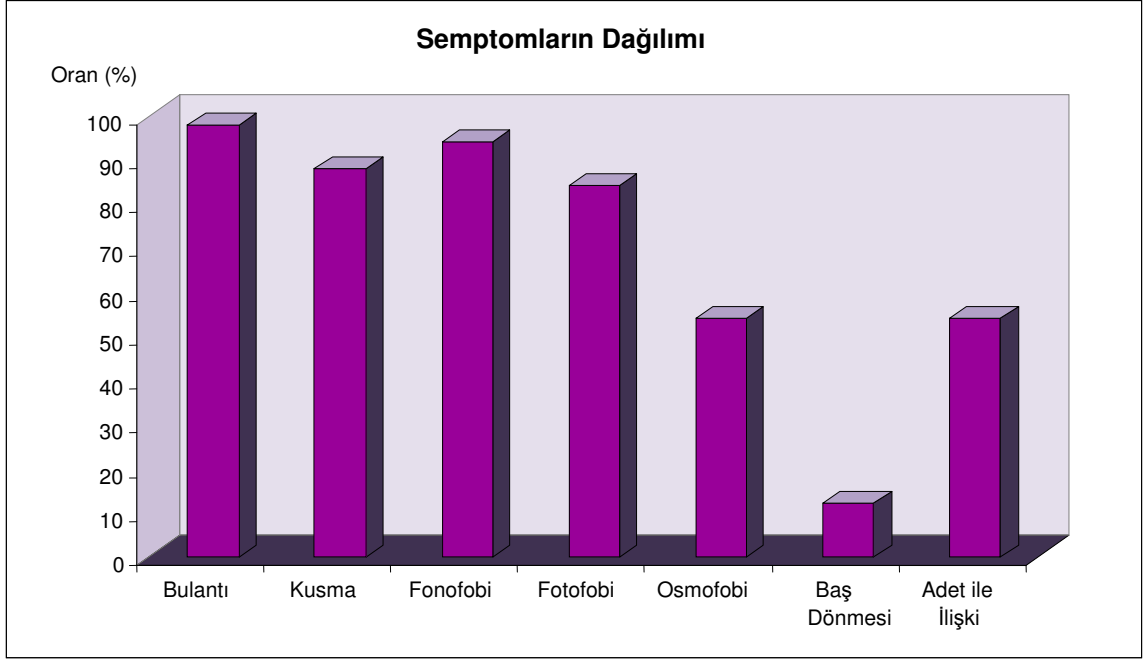
Tablo 7: Gruplara Göre Eşlik Eden Semptomların Dağılımı

		Aurasız	Auralı	Total	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
Bulantı	Var	25 (%100)	24 (%96)	49 (%98)	-
	Yok	0	1 (%4)	1 (%2)	
Kusma	Var	20 (%80)	24 (%96)	44 (%88)	0,189
	Yok	5 (%20)	1 (%4)	6 (%12)	
Fonofobi	Var	23 (%92)	24 (%96)	47 (%94)	1,000
	Yok	2 (%8)	1 (%4)	3 (%6)	
Fotofobi	Var	22 (%88)	20 (%80)	42 (%84)	0,702
	Yok	3 (%12)	5 (%20)	8 (%16)	
*Osmofobi	Var	16 (%64)	11 (%44)	27 (%54)	0,156
	Yok	9 (%36)	14 (%56)	23 (%46)	
Baş Dönmesi	Var	3 (%12)	3 (%12)	6 (%12)	1,000
	Yok	22 (%88)	22 (%88)	44 (%88)	
*Adet ile İlişki	Var	12 (%57)	15 (%71)	27 (%62)	0,395
	Yok	9 (%43)	7 (%29)	16 (%48)	

Fisher's Ecact test kullanıldı

*Ki-Kare test

Gruplar arasında kusma, fotofobi, fonofobi, osmofobi, baş dönmesi ve adet dönemi ile ilişki açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 3:Tüm Migren Hastalarındaki Semptomların dağılımı

Auralı migren hastalarımızın hepsinin auralıları vizüel aura olup, süreleri 10-60 dakika arasında değişmekte idi. Ortalama aura süresi ise $24,60 \pm 13,06$ (median: 20) dakika olarak bulundu.

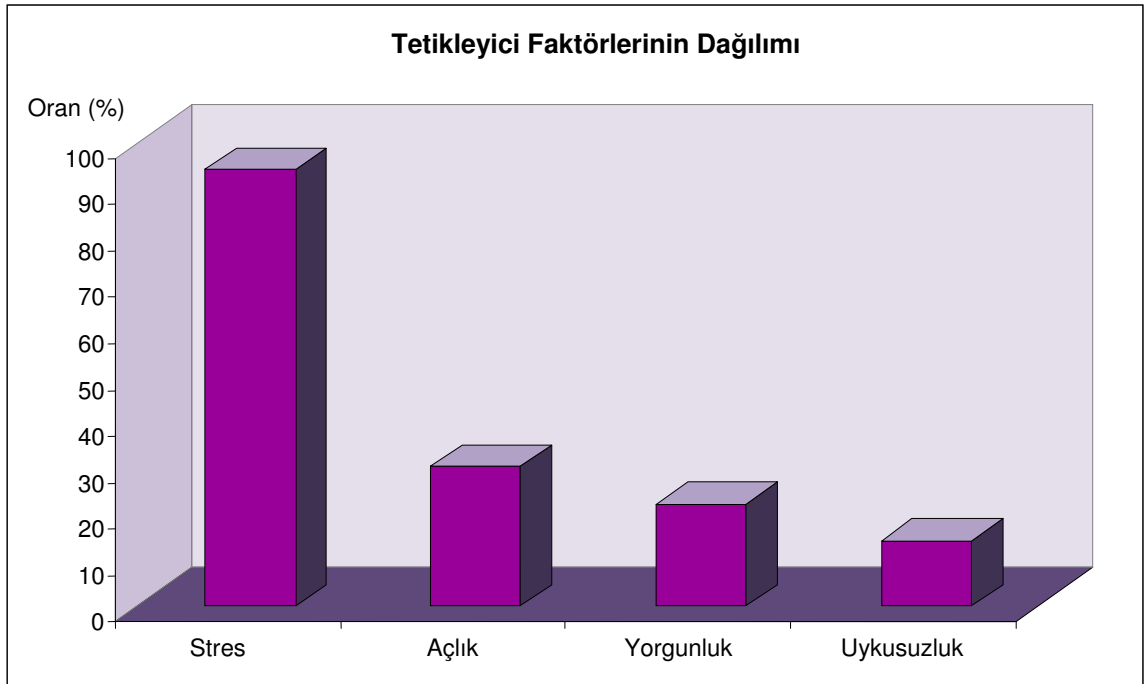
Tablo 8: Gruplara Göre Ağrı Tetikleyici Faktörlerinin Dağılımı

		Aurasız	Auralı	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Stres	Var	24 (%96)	23 (%92)	47 (%94)	-
	Yok	1 (%4)	2 (%8)	3 (%6)	
Açlık	Var	8 (%32)	7 (%28)	15 (%30)	0,758
	Yok	17 (%68)	18 (%72)	35 (%70)	
Yorgunluk	Var	3 (%12)	8 (%32)	11 (%22)	0,088
	Yok	22 (%88)	17 (%68)	39 (%78)	
Uykusuzluk	Var	2 (%8)	5 (%20)	7 (%14)	0,221
	Yok	23 (%92)	20 (%80)	43 (%86)	

Ki-Kare test kullanıldı

Gruplar arasında migren tetikleyici faktörlerinden açlık ve uykusuzluk bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Auralı grupta tetikleyici faktör olarak yorgunluk görülme oranı aurasız gruptan yüksek olmakla beraber her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

**Şekil 4:** Tetikleyici faktörlerinin dağılımı

Tablo 9:Auralı ve aurasız migren hastalarında kan alma saatinin değerlendirilmesi

	Aurasız	Auralı	Total	<i>p</i>
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
	(Medyan)	(Medyan)	(Medyan)	
Kan Alma Süresi (saat)	8,20±6,39 (5)	11,0±8,10 (7)	9,19±7,28 (6)	0,626

Mann Whitney U test kullanıldı

Aurasız migren hastalarından ağrının ortalama 8,20±6,39 saatinde, auralı migren hastalarından ise 11,0±8,10 saatinde kan alındı. Gruplara göre kan alma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Tüm migren hastalarının kontrol grubuna göre ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9, TİMP-1, MMP-9/TİMP-1 Parametrelerinin Dağılımı

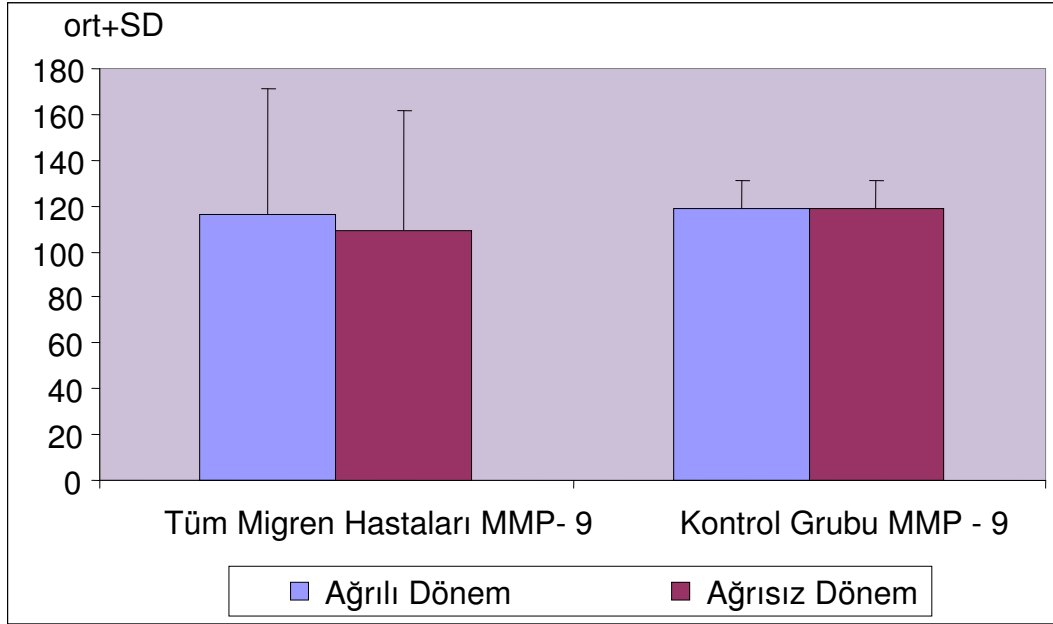
	Migren Hastaları	Kontrol	<i>p</i>
	Ort±SS	Ort±SS	
Ağrılı Dönem			
MMP- 9	115,80±55,62	118,49±12,78	0,746
TİMP -1	348,47±47,04	559,20±118,53	0,001**
MMP-9/TİMP-1	0,33±0,15	0,22±0,04	0,001**
Ağrısız Dönem			
MMP- 9	109,28±52,20	118,49±12,78	0,243
TİMP -1	348,38±34,01	559,20±118,5	0,001**
MMP-9/TİMP-1	0,33±0,17	0,22±0,04	0,001**

Student t test kullanıldı

**** $p<0,01$**

Tüm migren hastaları ve kontrol grubu arasında ağrı dönemindeki MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

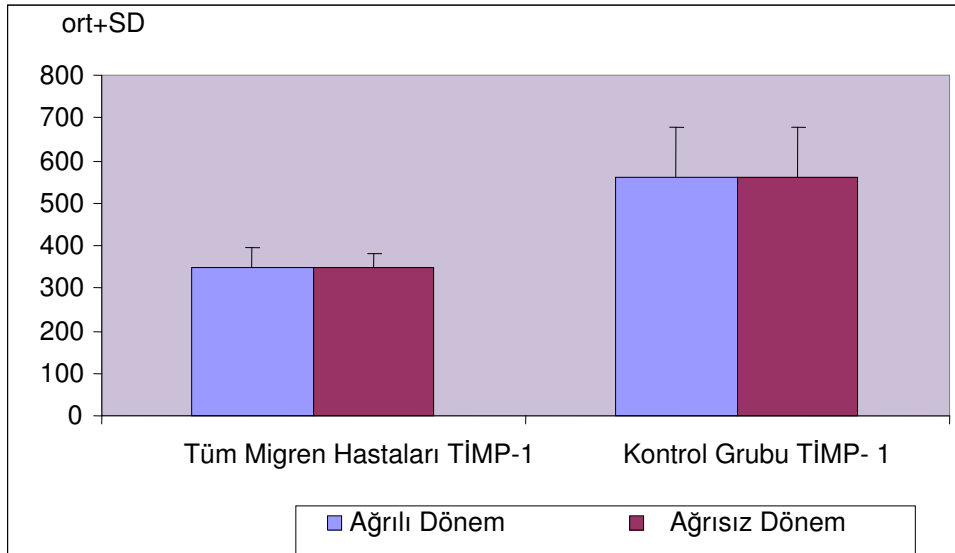
Gruplara göre ağrısız dönem MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 5: Tüm migren hastaları ile kontrol grubunun ağrılı ve ağrısız dönem serum MMP-9 düzeylerinin karşılaştırılması

Tüm migren hastaları ve kontrol grubu arasında ağrı dönemindeki TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Tüm migren hastalarının ağrı dönemindeki serum TİMP-1 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu saptandı.

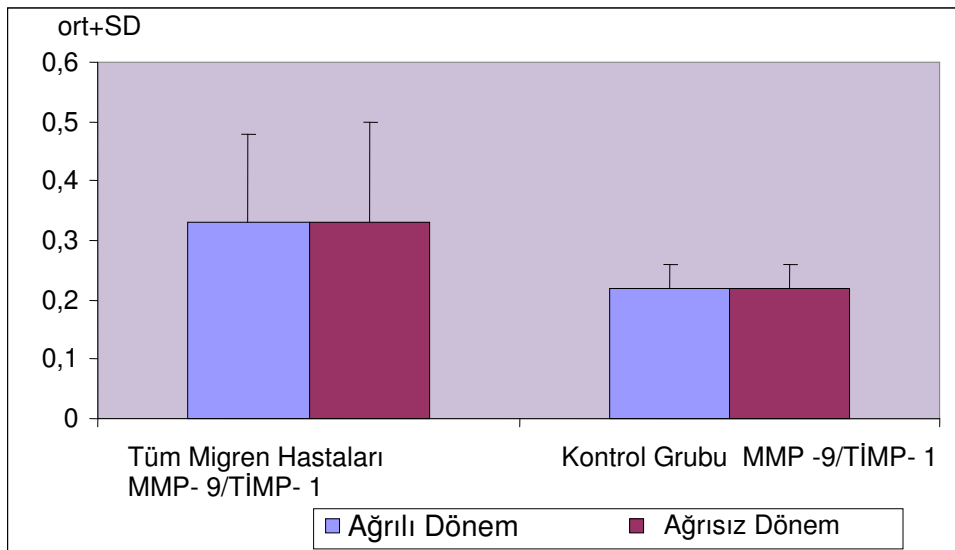
Gruplara göre ağrısız dönem TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Migren hastalarının TİMP-1 düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu saptandı.



Şekil 6: Tüm migren hastaları ile kontrol grubunun ağrılı ve ağrısız dönem serum TIMP-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplara göre ağrı sırasındaki MMP-9/TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Migren hastalarının MMP-9/TİMP-1 oranının kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu saptandı.

Gruplara göre ağrısız dönem MMP-9/TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Migren hastalarının MMP-9/TİMP-1 oranının kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu saptandı.

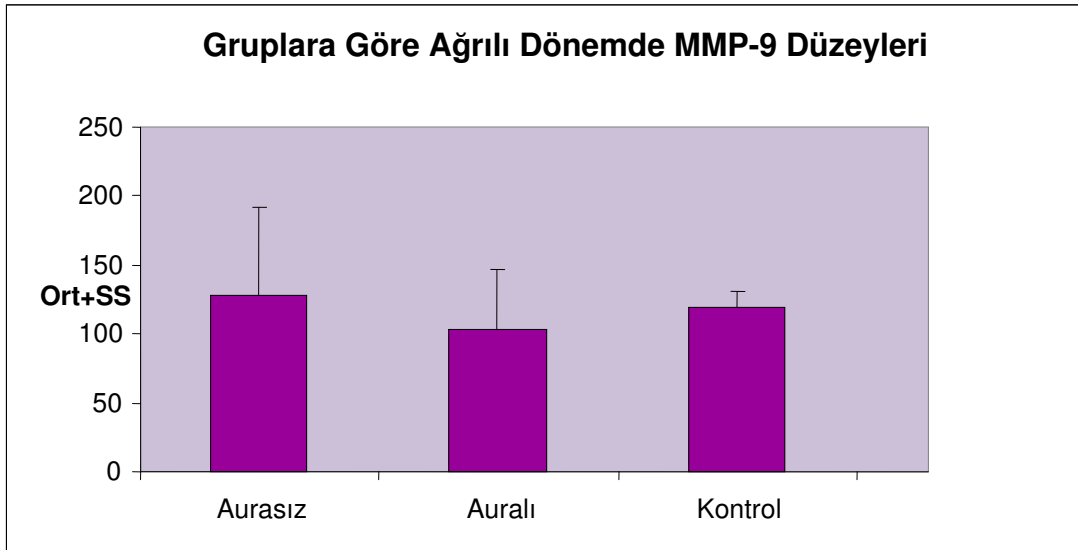


Şekil 7: Tüm migren hastaları ile kontrol grubunun ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9/TİMP-1 oranının karşılaştırılması

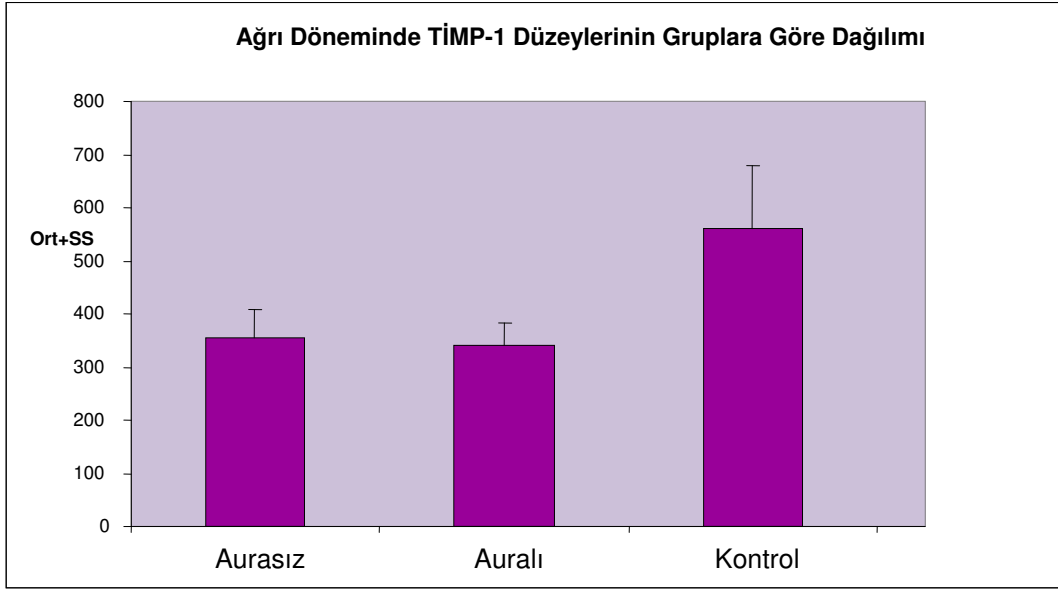
Tablo 11: Gruplara Göre Ağrılı ve Ağrısız Dönem Parametrelerinin Dağılımı

	Aurasız	Auralı	Kontrol	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<u>Ağrılı</u>				
<u>Dönem</u>				
MMP- 9	128,12±63,95	103,48±43,72	118,49±12,78	0,161
TİMP- 1	355,45±52,41	341,50±40,86	559,20±118,53	0,001**
MMP- 9/TİMP-1	0,35±0,16	0,31±0,13	0,22±0,04	0,001**
<u>Ağrısız</u>				
<u>Dönem</u>				
MMP- 9	119,04±64,66	99,55±34,41	118,49±12,78	0,194
TİMP- 1	340,16±36,54	344,60±36,54	559,20±118,5	0,001**
MMP- 9/TİMP-1	0,36±0,20	0,29±0,11	0,22±0,04	0,002**

Oneway ANOVA test kullanıldı ****p<0,01**

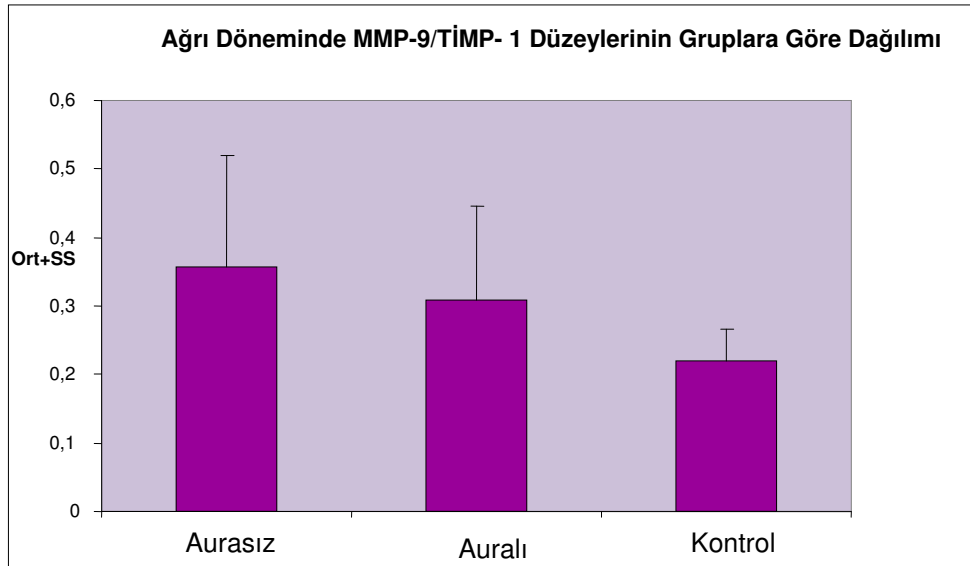
**Şekil 8:** Gruplara göre ağrılı dönemde MMP-9 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre ağrı sırasında MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



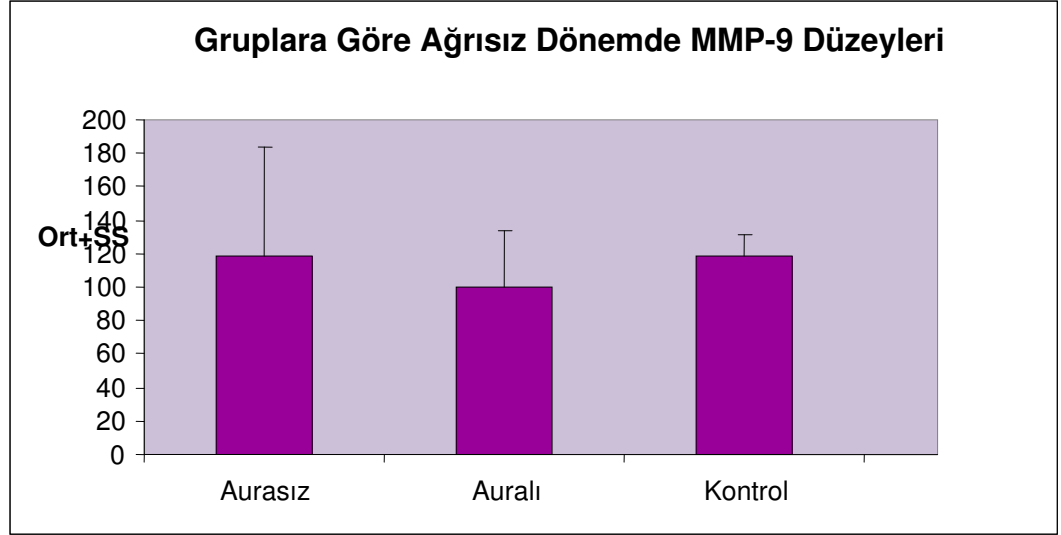
Şekil 9 : Gruplara göre Ağrı Döneminde TIMP- 1 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre ağrı sırasında TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; kontrol grubunun TİMP- 1 düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$).



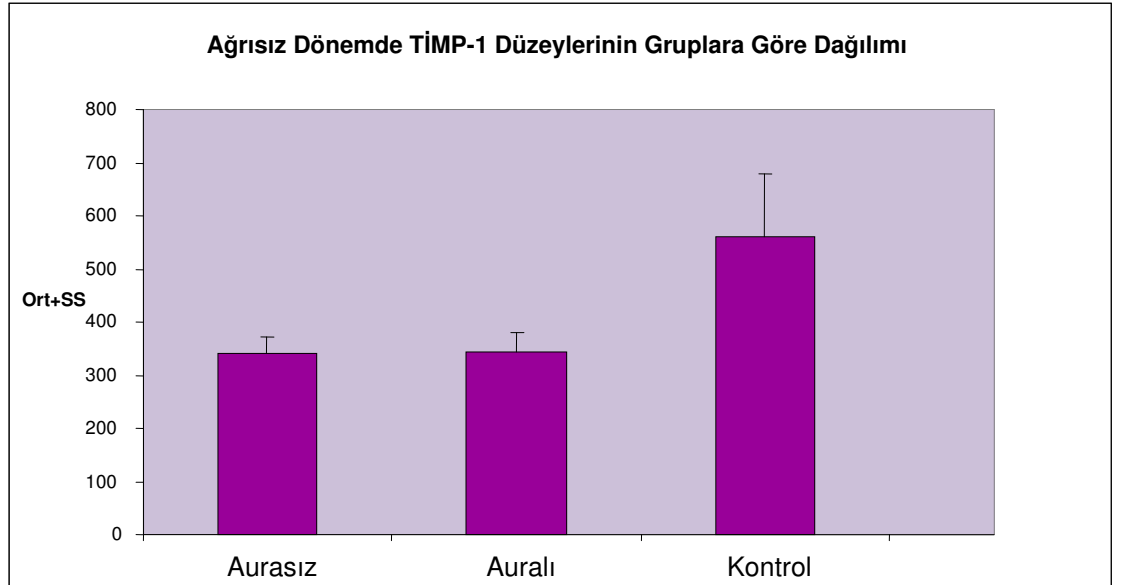
Şekil 10: Gruplara göre Ağrı Döneminde MMP-9/TİMP-1 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre ağrı sırasında MMP-9/TİMP-1 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; kontrol grubunun MMP-9/TİMP-1 düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı düşük olduğu saptandı ($p:0,001$ $p<0,01$; $p:0,041$ $p<0,05$).



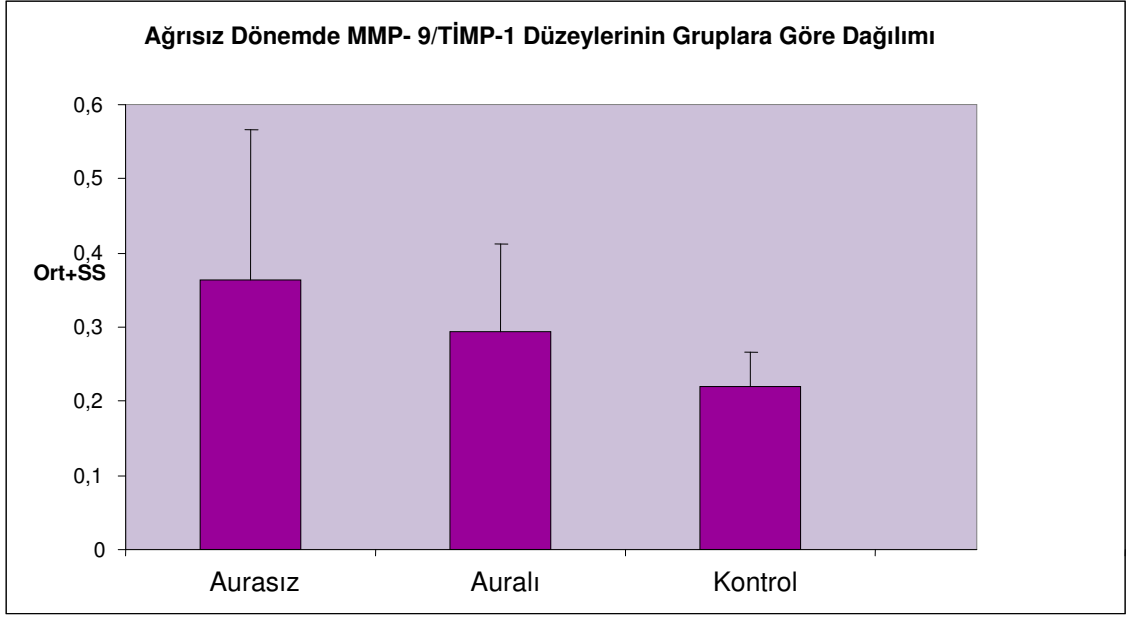
Şekil 11: Gruplara göre ağrısız dönemde MMP-9 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre ağrısız dönemde MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 12: Gruplara göre Ağrısız Dönemde TİMP-1 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre ağrısız dönemde TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; kontrol grubunun TİMP-1 düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,001$; $p:0,001$; $p<0,01$).



Şekil 13: Gruplara göre Ağrısız Dönemde MMP-9/TİMP-1 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre ağrısız dönemde MMP-9/TİMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; kontrol grubunun MMP-9/TİMP-1 düzeylerinin aurasız gruptan anlamlı düşük olduğu saptandı ($p:0,001$; $p<0,01$).

Tablo 12: Auralı ve Aurasız Migren Grupları Arasında MMP-9, TİMP-1 Düzeyleri ve MMP-9/TİMP-1 Oranı

	Ağırlı Dönem	Ağırsız Dönem	<i>P</i>
	Ort±SS	Ort±SS	
Aurasız			
MMP- 9	128,12±63,95	119,04±64,66	<i>0,542</i>
TİMP- 1	355,45±52,41	340,16±36,54	<i>0,177</i>
MMP -9/TİMP- 1	0,35±0,16	0,36±0,20	<i>0,886</i>
Auralı			
MMP- 9	103,48±43,72	99,55±34,41	<i>0,739</i>
TİMP- 1	341,50±40,86	344,60±36,54	<i>0,751</i>
MMP -9/TİMP- 1	0,31±0,13	0,29±0,11	<i>0,705</i>

Paired Samples t test kullanıldı

Aurasız grupta;

Ağrı sırasındaki MMP-9 düzeylerine göre ağrısız dönemdeki düzeylerde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ağrı sırasındaki TİMP-1 düzeylerine göre ağrısız dönemdeki düzeylerde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ağrı sırasındaki MMP-9/TİMP-1 düzeylerine göre ağrısız dönemdeki düzeylerde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

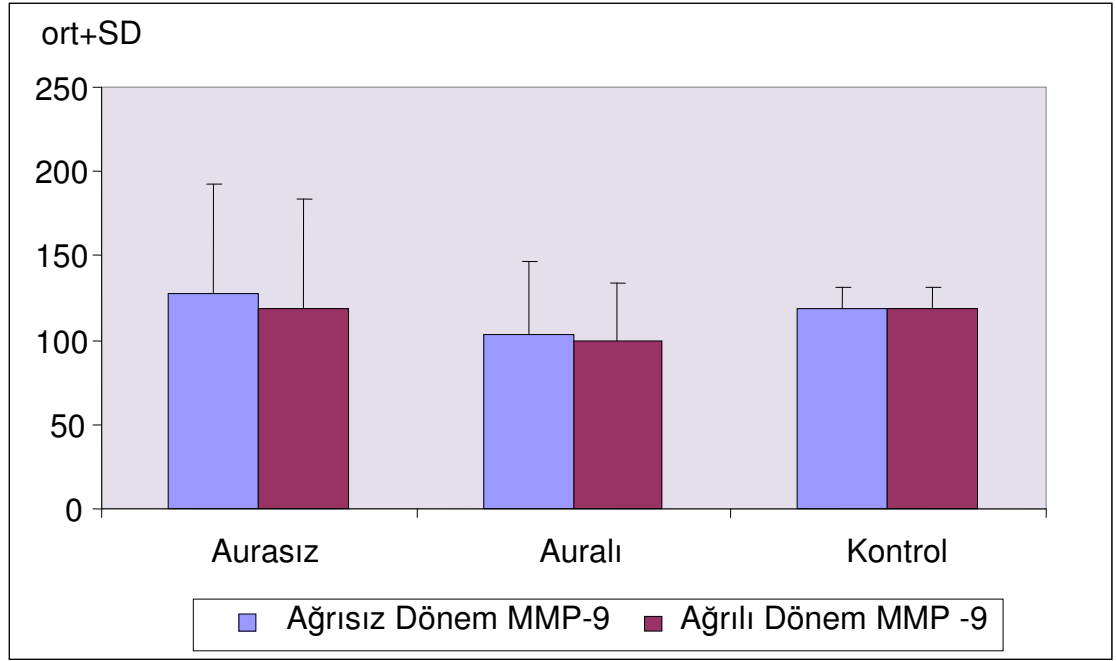
Auralı grupta;

Ağrı sırasındaki MMP-9 düzeylerine göre ağrısız dönemdeki düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

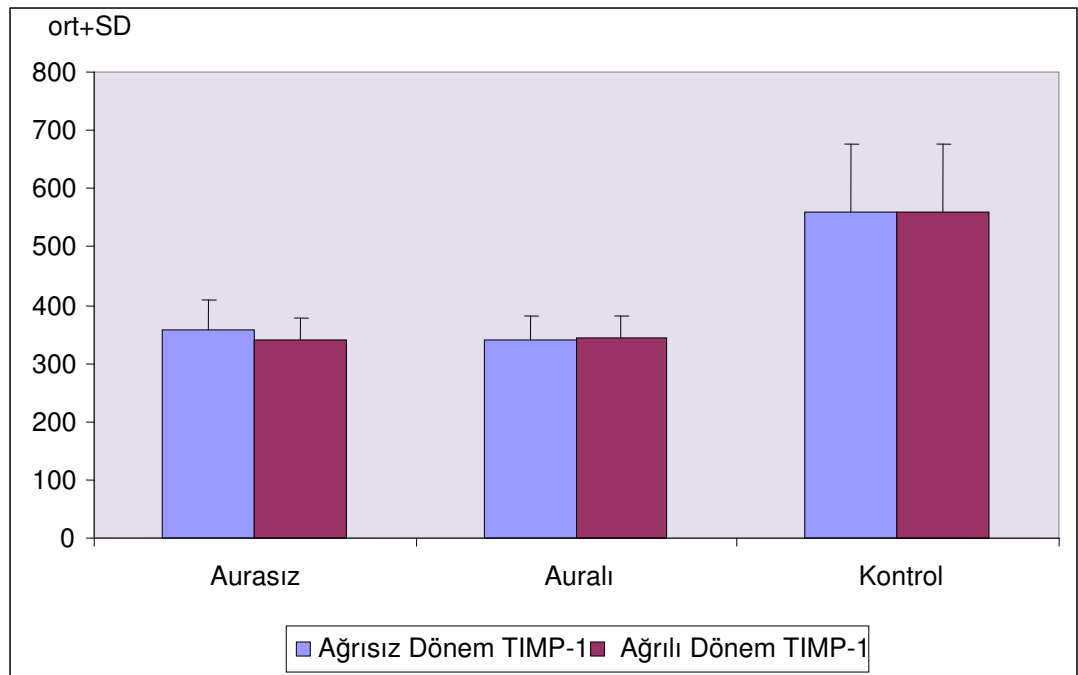
Atak sırasındaki TİMP-1 düzeylerine göre ağrısız dönemdeki düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Atak sırasındaki MMP-9/TİMP-1 düzeylerine göre ağrısız dönemdeki düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

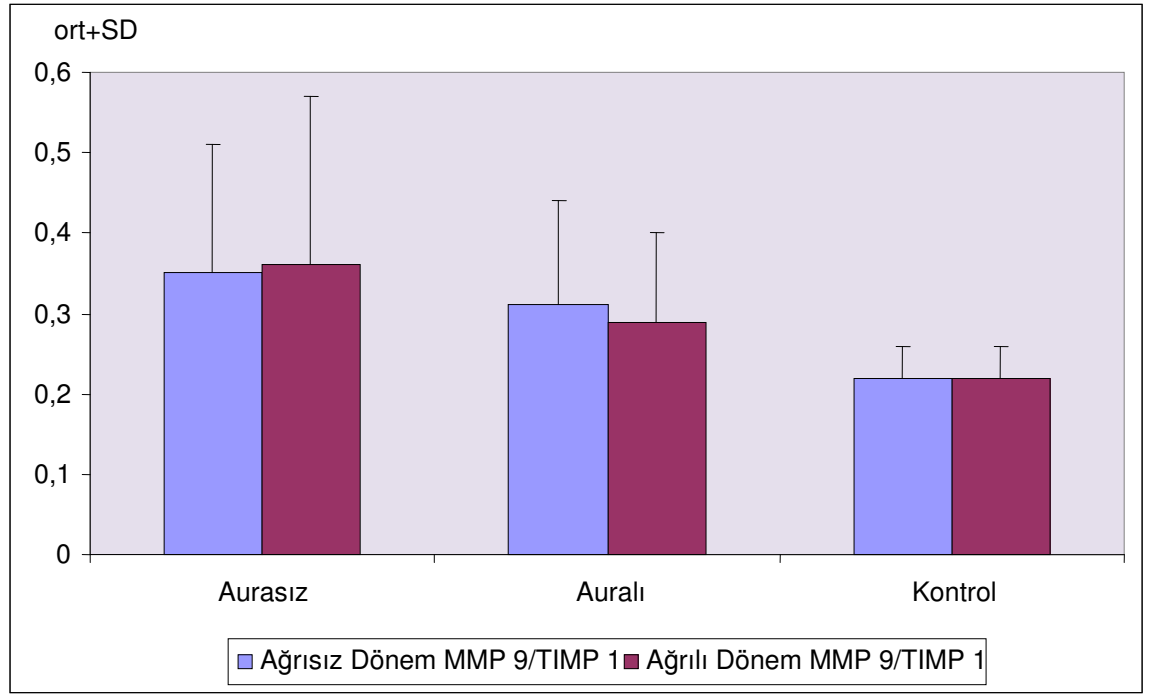
Auralı ve aurasız gruplar arasında ağrılı ve ağrısız dönemlerde serum MMP-9, TİMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TİMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 14: Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9 düzeyi dağılımı



Şekil 15: Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem TİMP-1 düzeyi dağılımı



Şekil 16: Gruplara göre ağrılı ve ağrısız dönem MMP-9 / TIMP-1 oranı dağılımı

Tablo 13: Auralı ve Aurasız Migren Hastalarında Yaş ile MMP-9, TIMP-1 ve MMP- 9/TIMP-1 ilişkisi

	Yaş	
	Aurasız	Auralı
	R	R
Ağrı Döneminde		
MMP- 9	0,243	-0,220
TİMP- 1	0,027	-0,418*
MMP- 9/TİMP- 1	0,257	-0,072
Ağrısız Dönemde		
MMP- 9	0,330	0,065
TİMP- 1	0,081	-0,049
MMP -9/TİMP- 1	0,293	0,049

r: Pearson korelasyon katsayısı

**p<0,05*

Aurasız grupta;

Ağrılı dönemde MMP-9,TİMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TİMP-1 oranı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Ağrısız dönemde MMP-9,TİMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TİMP-1 oranı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Auralı grupta;

Ağrılı dönemde MMP-9 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Ağrılı dönemde TİMP-1 düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde %41,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Ağrısız dönemde MMP-9,TİMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TİMP-1 oranı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 14: Auralı ve Aurasız Migren Hastalarında Cinsiyete Göre Ağrılı ve Ağrısız Dönem Parametrelerinin Dağılımı

	Kadın	Erkek
	Ort±SS	Ort±SS
Aurasız		
Ağrılı Dönem MMP- 9	136,57±66,23	83,75±18,73
Ağrılı Dönem TİMP -1	361,06±53,42	325,97±36,64
Ağrılı Dönem MMP-9/TİMP-1	0,37±0,17	0,25±0,05
Ağrısız Dönem MMP- 9	117,52±66,30	127,0±63,59
Ağrısız Dönem TİMP -1	339,24±33,90	345,0±20,67
Ağrısız Dönem MMP-9/TİMP-1	0,36±0,21	0,37±0,20
Auralı		
Ağrılı Dönem MMP -9	106,0±46,14	85,0±2,0
Ağrılı Dönem TİMP- 1	341,30±42,86	342,96±27,20
Ağrılı Dönem MMP -9/TİMP-1	0,31±0,14	0,25±0,01
Ağrısız Dönem MMP- 9	96,04±32,23	125,0±46,80
Ağrısız Dönem TİMP- 1	341,11±33,31	370,0±57,06

Ağrısız Dönem MMP-9/TİMP-1

0,28±0,11

0,35±0,18

Aurasız grupta 4 erkek hasta olduğundan ağrılı ve ağrısız dönem parametreleri cinsiyetlere göre değerlendirilemedi. Auralı grupta da 3 erkek hasta olduğundan ağrılı ve ağrısız dönem parametreleri cinsiyetlere göre değerlendirilemedi.

Tablo 15: Aurasız Migren Hastalarında Ağrı Özelliklerinin ve Kan Alma Saatinin MMP-9, TİMP-1 ve MMP- 9/TİMP-1 ilişkisi

Aurasız Grup	Atak Sayısı	Ağrı Süresi	Hastalık Yılı	Kan Alma Saati	Ağrı Şiddeti
Ağrılı Dönem					
MMP 9	-0,052	0,415*	-0,286	0,092	0,346
TİMP 1	-0,307	0,119	-0,416*	0,007	0,409*
MMP 9/TİMP 1	-0,097	0,314	-0,265	0,063	0,188
Ağrısız Dönem					
MMP 9	0,007	0,392*	-0,080	-	-0,013
TİMP 1	0,069	0,004	-0,024	-	0,144
MMP 9/TİMP 1	0,010	0,358	-0,145	-	0,014

Spearman's rho korelasyon analizi *p<0,05

Aurasız grupta;

Ağrılı ve ağrısız dönemlerde MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

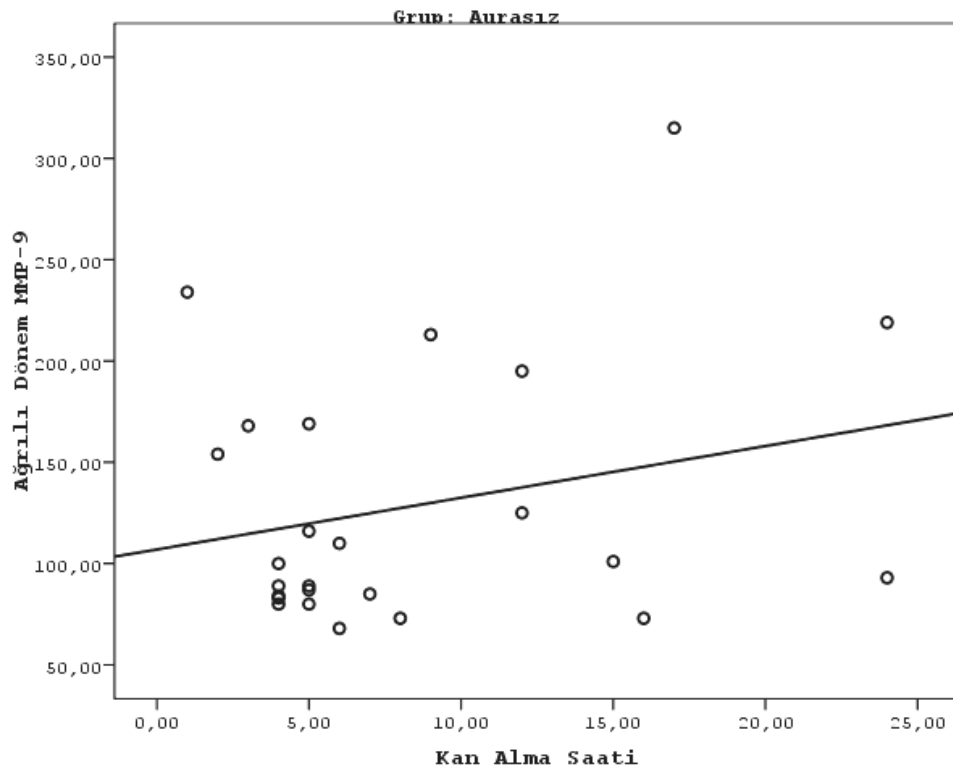
Ağrılı dönem TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile ağrı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken (p>0,05); MMP-9 düzeyi ile ağrı süresi arasında pozitif yönde %41,5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0,05).

Ağrısız dönemde TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile ağrı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$); MMP-9 düzeyi ile ağrı süresi arasında pozitif yönde %39,2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Ağrılı dönem MMP-9 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile hastalık yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$); TİMP-1 düzeyi ile hastalık yılı arasında negatif yönde %41,6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Ağrısız dönem MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile hastalık yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

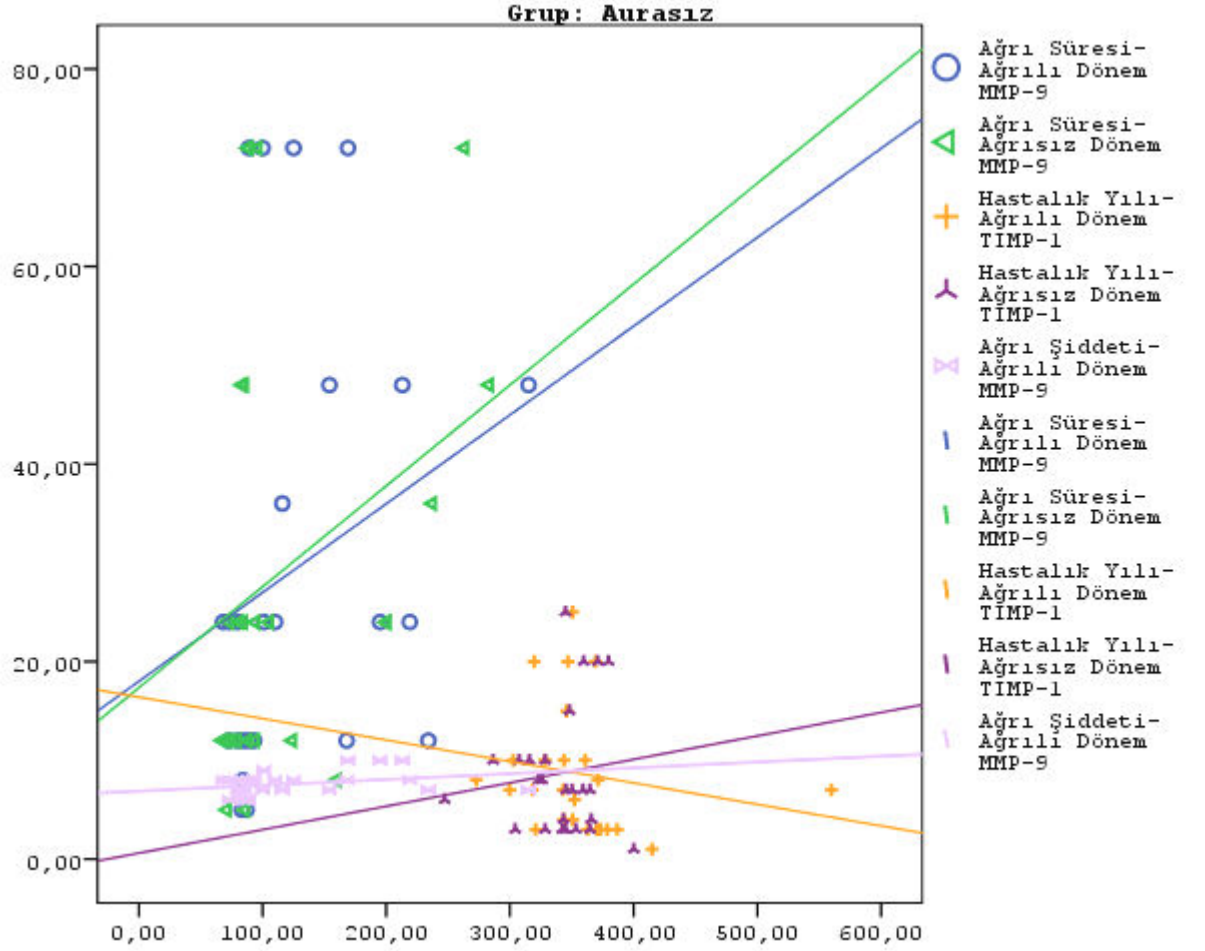
Ağrılı dönem MMP-9 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranı ile kan alma saatleri arasında pozitif yönde ilişki bulunmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). TİMP-1 düzeyleri ile de kan alma saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 17: Aurasız grupta kan alma saati ile serum MMP-9 arasındaki ilişki

Ağrılı dönem MMP-9 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$); TİMP-1

düzeyi ile ağrı şiddeti arasında pozitif yönde %40,9 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Ağrısız dönem MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 18: Aurasız grupta Ağrısız ve Ağrılı Dönem Parametreleri

Tablo 16: Auralı Migren Hastalarında Ağrı Özelliklerinin ve Kan Alma Saatinin MMP-9, TİMP-1 ve MMP- 9/TİMP-1 Oranı ilişkisi

Auralı Grup	Atak Sayısı	Ağrı Süresi	Hastalık Yılı	Kan Alma Saati	Ağrı Şiddeti
Ağrılı Dönem					
MMP- 9	-0,393*	-0,084	-0,065	0,001	0,433*
TİMP- 1	0,174	0,160	-0,176	0,079	-0,013
MMP-9/TİMP- 1	-0,374	-0,107	0,117	-0,011	0,418*
Ağrısız Dönem					
MMP-9	-0,322	-0,119	-0,222	-	0,242
TİMP -1	0,210	-0,097	-0,138	-	-0,165
MMP- 9/TİMP - 1	-0,368	-0,042	-0,175	-	0,302

*Spearman's rho korelasyon analizi *p<0,05*

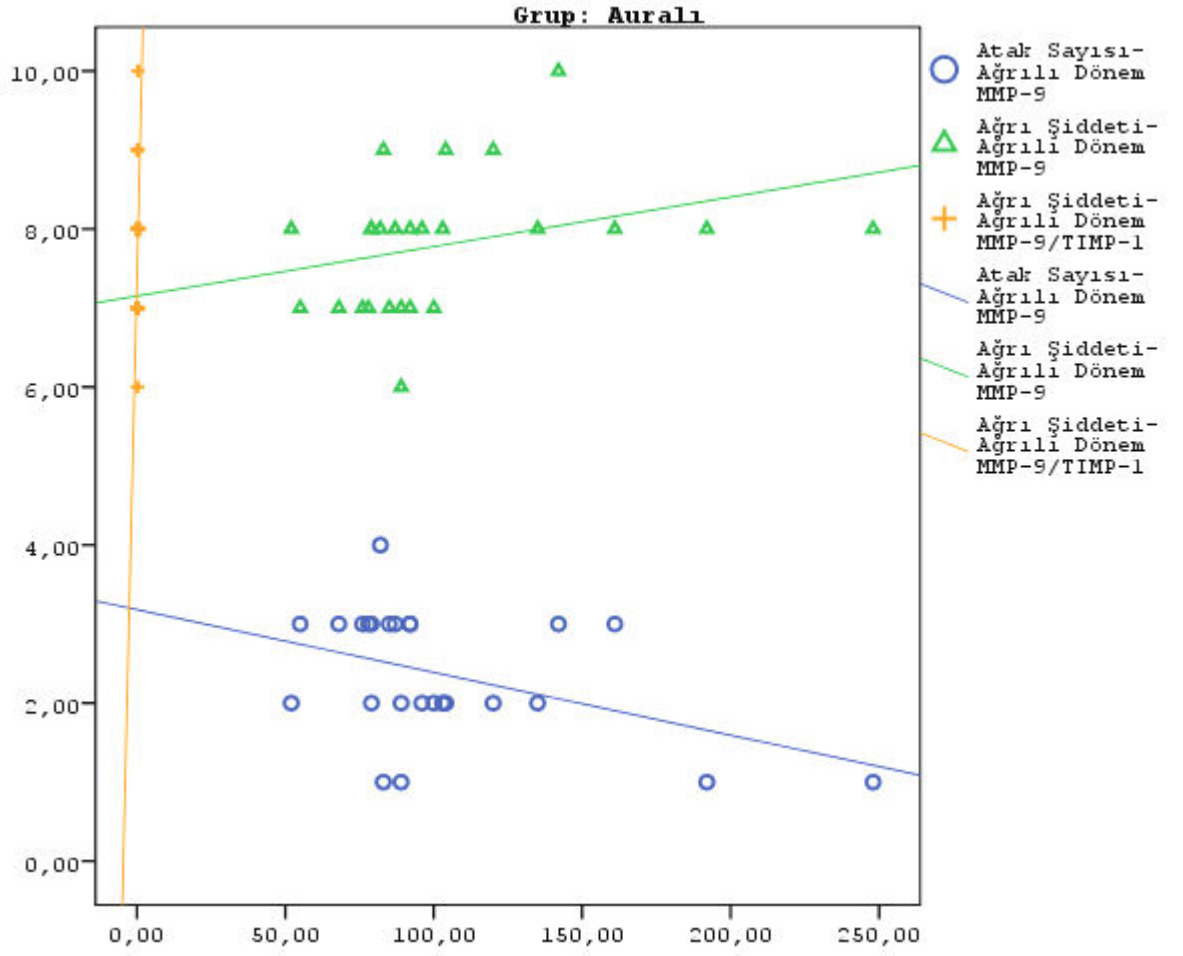
Auralı grupta;

Ağrılı dönem TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$); MMP-9 düzeyi ile atak sayısı arasında negatif yönde %39,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Ağrısız dönem MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ağrı sırasında ve ağrısız dönemlerde MMP-9, TİMP-1 ve MMP-9/TİMP-1 düzeyleri ile ağrı süresi, hastalık süresi ve kan alma saati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Ağrılı dönem TİMP-1 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$); MMP-9 düzeyi ile ağrı şiddeti arasında pozitif yönde %43,3 düzeyinde; MMP-9/TİMP-1 düzeyi ile ağrı şiddeti arasında da pozitif yönde %41,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

bulundu ($p<0,05$).



Şekil 19: Auralı grupta Ağrılı ve Ağrısız Dönem Parametreleri

5. TARTIŞMA

Başta migren tipi baş ağrısı olmak üzere tüm baş ağrıları, nöroloji polikliniklerine başvuran hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin eşlik ettiği epizodik baş ağrısı bozukluğudur (19). Etkili biçimde tedavi edilmesi hastanın yaşam kalitesini yükselteceği gibi hem bireysel hem de toplumsal iş gücüne ve ülke ekonomisine önemli yarar sağlayacaktır.

Migrenin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yapılan popülasyon çalışmalarında kadın-erkek oranı yaklaşık 1/3'dür (64). Çalışmamıza katılan auralı migrenlilerin % 88'i, aurasız migrenlilerin % 84'ü kadın hastalardan oluşmakta idi. Bizim çalışmamızdaki bu yüksek oran, hastaların literatürden farklı olarak hastaneye başvuranlardan seçilmiş olması ile açıklanabilir.

Migrenin genel olarak kadınlarda sık görülmesi, birçok kadında menstrüasyonla ilişkili migrenin olması, hamilelik ile migrenin göreceli olarak hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan bazı kadınlarda migren sıklığının değişmesi, kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğuna işaret etmektedir. Köseoğlu ve arkadaşlarının (65) Kayseri'de kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, migrenli hastaların % 35,6'sında adet dönemleri ile baş ağrıları arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Somerville ve arkadaşları (66,67) yaptığı çalışmalar sonucunda, ovulasyonda değil ama geç luteal evrede olduğu gibi, uzamış östrojen etkisinin ardından östrojen seviyesinin düşmesinin migreni tetiklediğini düşünmüşlerdir.

Kaiser ve arkadaşları (68) yaptıkları çalışmada aurasız migren atağı ile östrojen geri çekilmesi arasındaki bağlantının aksine, auralı migren ataklarının yüksek plazma östrojen konsantrasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak yapılan çalışmalar auralı ve aurasız migrenin, kadın seks hormonlarına farklı derecede duyarlılığının olduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza katılan tüm migrenli kadın hastalarımızın %62'si, aurasız migrenli kadın hastalarımızın % 57'si, auralı migrenli kadın hastalarımızın ise %71'i başağrıları ile adet dönemlerinin arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

IHS 2004 kriterlerine göre, auralı migrende, aura 5-20 dakika içinde yavaş olarak gelişir ve 60 dakikadan kısa sürer. Russell ve arkadaşları (69), 163 auralı migrenli hastada yaptıkları çalışmada visual aura semptomları olan hastaların %82'sinde auranın 5-30 dakika içinde başladığını, %69'unda 5-30 dakika, %28'sinde 30 dakikadan fazla sürdüğünü saptamışlardır. Çalışmamıza katılan auralı migren hastalarımızın aura süreleri 10-60 dakika arasında değişmekte olup, aura ortalama $24,60 \pm 13,06$ dakika sürmekte idi. Hastaların % 100 ünde görsel aura bulguları mevcuttu. Hastalarımızın %60'ında aura 5-30 dakika, %40'ında ise 30 dakikadan fazla sürmekte idi. Bu bulgular literatür ile benzerdi.

Henry ve arkadaşlarının (70) Fransa'da yaptığı çalışmada migren başağrısını tetikleyen etkenler değerlendirilmiştir. Stres en sık görülen tetikleyici etken olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, tetikleyici etken olarak yorgunluk, adet görme, parlak ışığa maruz kalma ve alkol kullanımı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, en sık tetikleyici faktör aurasız migrenlilerde %96, auralı migrenlilerde %92 ile stres idi. Daha sonra sırası ile açlık, yorgunluk ve uykusuzluk ağrıyı tetiklemekte idi.

Migrende, kolay uyandırılabilir serebral korteksin varlığından söz edilmektedir (34). Serebral korteksin uyandırılabilirliği ile birlikte eksojen veya endojen uyaranlarla tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan kortikal yayılan depresyon (KYD) dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (35-38).

Kortikal yayılan depresyon (KYD), serebral korteksin irritatif uyaranlara karşı verdiği bir yanıt olup, bir odaktan başlayıp aynı hemisfer boyunca dakikada 2-5 mm hızla yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve takiben gelişen uzun süreli baskılanmış nöronal aktivitedir (35-38).

Auralı migrenli hastalarda oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından ortaya çıkan oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı ve görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın KYD olduğu, fMRI ve PET çalışmaları ile de gösterilmiştir (42-44).

Aurasız migrende trigeminovasküler sistem aktivasyonunun nasıl açıklanacağı konusunda süren tartışmalar mevcuttur, zira klinik olarak KYD varlığını doğrulayacak açık aura belirtileri yoktur. Korteksteki oligemi, migren ağrısı sırasında da sürmekte ve bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir.

Yakın zamanda yapılan iki çalışma, aurasız migrende klinik olarak sessiz KYD olabilirliğine işaret etmiştir. Bu çalışmalardan biri CAMERA çalışmasıdır. Kruit ve arkadaşlarının (71,72) yaptığı çalışmada, auralı ve aurasız migren hastalarının ve kontrol grubunun beyin MR incelemeleri değerlendirilmiştir. Posterior dolaşımda, sıklıkla serebellumda lokalize küçük enfarktlar saptanmıştır. Bu sessiz lezyonlar auralı migren hastalarında daha sık bulunmuştur (%7,5). Fakat kontrol grubu (%0,7) ile karşılaştırıldığında aurasız migrende de yüksek oranlarda görülmüştür (%2,2). Bu kanıta dayanılarak, migren hastalarında tekrarlayan KYD dalgalarının hassas bölgelerde, supratentorial bölgelerden ziyade serebellumda, sessiz enfarktlara neden olduğu tartışması yapılabilir.

Sessiz KYD varlığını destekleyen ikinci çalışma Geraud ve arkadaşlarının (73) yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada aurasız migreni olan 7 hastaya, spontan atak başlangıcından sonraki 6 saat içinde PET incelemesi yapılmıştır. Hastaların tümünde bilateral kortikal hipoperfüzyon gözlenmişken, hipotalamus ve rostral beyin sapında kan akımında artış bulunmuştur. Kortikal kan akımı değişiklikleri migren aurasında gözlenen değişikliklere çok benzetilmiş ve bu kortikal hipoperfüzyonun, klinik karşılığı olmaksızın, KYD varlığına işaret ettiği düşünülmüştür.

Migren baş ağrısının esasını KYD'nin yol açtığı trigeminovasküler sistem aktivasyonu oluşturmaktadır. Trigeminovasküler refleksin uyardığı trigeminal sinir dallarının uçlarından salınan vazoaaktif nörotransmitterlerin etkisi ile damar çeperinde oluşan nörojenik inflamasyon, son yıllarda migren patogenezinde önemli bir basamak oluşturmaktadır (3).

Dreier ve arkadaşları (46) şiddetli atakları olan familial hemiplejik migren tip 2'li hastanın atak sırasındaki beyin MR incelemesinde kortikal gadolinium tutulumu saptamışlardır. Ewing ve arkadaşları (45) ise yaptıkları hayvan deneyi çalışmalarında kontrast tutulumunun KBB bozulması sonucu oluştuğu ve bozulmanın oranı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Sağlam

KBB' de kontrast tutulumu olmayacağını da göstermişlerdir. Bu çalışmayı göz önüne alan Dreier ve arkadaşları buldukları kontrast madde tutulumunu migren atağında oluşan olası KBB bütünlüğünde bozulma ile açıklamaya çalışmışlardır.

Gürsoy-Özdemir ve arkadaşlarının (63) 2004 yılında yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, KYD'nin beyin MMP' lerini aktive ederek kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirdiği ve bunun da MMP inhibitörü ile suprese edildiği bulunmuştur. KYD'nin MMP-9' u aktive ve upregüle ettiği ve henüz bilinmeyen bir mekanizma ile KBB' yi bozan bir süreci başlattığı ileri sürülmüştür. Ağrı ile aynı taraftaki serebral kortekste, MMP-9 düzeyinin; KYD'nin başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başladığı, 24. saatte maksimuma ulaştığı ve bu yüksekliğin 48. saate kadar devam ettiği gösterilmiştir.

Kortikal yayılan depresyonun, diğer mediatörlerin yanı sıra MMP' leri de aktive ederek KBB' nin lokal olarak açılmasına yol açtığı ve ekstrasellüler bölgede oluşan iyon ve transmitter konsantrasyonlarındaki değişimlerin dural nosiseptörler üzerine etki etmesinin ağrının oluşmasını sağladığı düşünülmektedir.

MMP-2 ve MMP-9; serebral epitelyumun bazal membran komponentleri olan kollajen tip 4, fibronektin, laminin ve heparan sülfatın yıkımından sorumlu tutulmaktadır (58). Kollajen tip 4; serebral epitelyumun bazal membranını oluşturan, kan beyin bariyeri bütünlüğünü sağlayan major komponenttir. MMP enzim ailesinin jelatinaz grubundan olan MMP-9, özellikle kollajen tip 4'ün yıkımından sorumlu tutulmaktadır.

Bu enzim grubunun KBB permeabilitesini etkileyerek nörojenik inflamasyon gelişimine katkıda bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Dollery ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada gram (-) bakterilerden salınan endotoksinde bulunan lipopolisakkarid indüklemesi ile oluşturulan nörojenik inflamasyon incelenmiştir. Bu çalışmada MMP-2' nin astrositik ayakçıklarda, MMP-3'ün mikrogliya hücrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Lipopolisakkarid enjeksiyonundan 2 saat sonra MMP-2 ve MMP-3 proteinlerinin m-RNA ekspresyonlarının önemli derecede arttığı, 8 saat sonra ise MMP-2 ve MMP-3 düzeylerinin düştüğü fakat TNF- α m-RNA düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Beaudeau ve arkadaşlarının (75), MMP'lerin nörojenik inflamasyondaki rollerini araştırdığı çalışmada, KBB hasarında ilk olarak MMP-2 enziminin rol aldığı, daha sonra da MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 enzimlerinin sürece eklendiği gösterilmiştir.

Lambert ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada, artmış MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 ekspresyon ve aktivitesinin, erken dönemde KBB bozulmasına yol açarak, vazojenik ödem gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. KBB' deki ilk hasarlanmanın geçici olduğu, asıl yoğun hasarın ise 24-48 saat sonra MMP-3 ve MMP-9 ekspresyonu ve aktivasyonu ile geliştiği gösterilmiştir.

Gomez ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada lipopolisakkarid indüklemesi ile MMP-3 ve MMP-9'un mikroglia hücrelerinde eksprese edildiği ve inflamatuvar reaksiyonları yönettiği gösterilmiştir.

Dahlen ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada, lipopolisakkarid enjeksiyonundan 8 saat sonra MMP-9 üretiminin başladığı, KBB'nin açıldığı ve bu açıklığın bir Hidroksimat tipi MMP inhibitörü olan BB-1101 ile kapandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da lipopolisakkarid indüksiyonu ile oluşturulan lezyon bölgelerinde MMP-3 ve MMP-9 üretiminin olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda, kan beyin bariyeri hasarına yol açtığı çeşitli çalışmalarla gösterilen MMP'ler ile migrende atak sırasında geliştiği düşünülen KBB hasarı ilişkisini inceleyen çalışmalar da yapılmıştır.

Kim ve arkadaşlarının (79) 2008 yılında yaptığı çalışmada, migrenli hayvan modellerinde kortikosteroidlerin siklooksijenaz-2 (COX-2), tümör nekrotizan faktör-alpha (TNF- α) ve MMP-9 ekspresyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada, migren tetikleyici faktörlerinden nitrik oksit donörü gliseril trinitrat (GTN) infüzyonunun, fare dura materindeki COX-2, MMP-9, TNF- α gibi inflamatuvar faktörlerin ekspresyonu ve nüklear faktör supresyonu yapan metilprednizolonun (MP) bu ekspresyona etkisi değerlendirilmiştir. İmmunohistokimyasal yöntemlerle; GTN infüzyonu sonrası meningeal damarlarda COX-2 ve TNF- α ekspresyonu gösterilmiştir. MMP-9 enzim ekspresyonu hem düşük doz, hem de yüksek doz GTN infüzyonu sonucu gözlenmiştir. Yüksek doz GTN infüzyonundan bir saat sonra MMP-9 aktivitesi iki katına çıkmış ve kademeli olarak 18. saate kadar azalmaya başlamıştır. GTN infüzyonu sonrası tetiklenen, dura mater nüklear faktör (NF- κ B) aktivasyonunu ve sitokin üretimini steroidlerin etkilediği bilinmektedir. Bu bilgi doğrultusunda,

GTN infüzyonunun yol açtığı NF- κ B, COX-2 ve TNF- α 'daki değişimlerin, MP ve glukokortikoid reseptör antagonisti olan RU486 tarafından nasıl düzenlendiği araştırılmıştır. MP ve RU486'nın COX-2 ekspresyonunu değiştirmedeği, TNF- α 'nın regulasyonunu azalttığı görülmüştür. GTN' nin arttırdığı MMP-9 ekspresyonunu MP'nin azalttığı ve bu aktivitenin RU486 tarafından geriye döndürüldüğü gösterilmiştir. GTN infüzyonu sonrası MMP-9'un hemen aktive olması, NO-aracılı migren patogenezinde bu enzimin rolü olduğunu göstermektedir.

Imamura ve arkadaşlarının (80), 2007 yılında yapmış olduğu çalışmada auralı ve aurasız migren ve gerilim tipi başağrılı (GTB) hastaların, sağlıklı kontrol grubu ile serum MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastalardan başağrısı atağından en az 2 gün sonra başağrısı olmadığı dönemde kan alınmıştır. Gerilim tipi başağrısı olan hastalar ile kontrol grubu serum MMP-9 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Migren hastalarında ise serum MMP-9 düzeyi, GTB' li hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Auralı ve aurasız migrenliler arasında MMP-9 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca MMP-9 düzeylerinin, yaş, hastalık süresi, atak sıklığı, atak süresi, atak şiddeti ve tedavide kullanılan ilaçlarla korele olmadığı gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen aurasız migren hastalarında serum MMP-9 düzeyinin auralı migren hastalarına göre beklenenin aksine daha yüksek bulunması; aurasız migrende sessiz KYD olabileceği ve bunun sonucunda MMP-9 düzeyinin arttığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda da, istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ağrı sırasında aurasız migren hastalarında serum MMP-9 düzeyi yüksek bulundu. Bu da aurasız migrende olabileceği söylenen sessiz KYD varlığını telkin etmektedir.

Leira ve arkadaşlarının (81) 2007 yılında yaptığı çalışmada auralı ve aurasız migren hastalarının başağrısız ve başağrılı dönemde serum MMP-9 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre karşılaştırılmıştır. Hastalarda başağrısı ataklarının ilk 3-6 saatinde kan alınmıştır. Serum MMP-9 düzeyleri; kontrol grubuna göre migren hastalarında, ağrısız döneme göre ağrılı dönemde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Imamura ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde auralı ve aurasız migrende, MMP-9 düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı ve MMP-9 düzeylerinin, atak sıklığı, atak süresi ve atak şiddeti ile korele olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgularla; MMP-9' un, nörojenik inflamasyon

sürecinde ve KBB hasarını göstermede moleküler bir belirteç olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir.

Çalışmamızda MMP-9 düzeyleri ağrısız döneme göre ağrılı dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Atak MMP-9, MMP-9/TİMP-1 oranı ile kan alma saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük oranda pozitif yönde ilişki bulunduğunu telkin eden sonuç elde edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda MMP-9' ların ağrı başlangıcından itibaren 3-6 saatte yükselmeye başladığı, 24. saatte maksimuma eriştiği bildirilmektedir. Hastalarımızdan kan alma süremiz ortalama 9 saattir, bu da MMP'lerin yeni yükselmeye başladığı dönemdir. 24 saatlik süreyi beklemek ve bu dönemde hastayı ilaçsız bırakmak, etik olmadığından bu süre beklenmemiştir. Ancak kan alma saati ile MMP-9 arasında gördüğümüz bu zayıf pozitif ilişki, MMP aktivitesinin bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda da hem auralı hem de aurasız migren hastalarında ağrısız ve ağrılı dönemdeki serum MMP-9 düzeylerinin yaş ve hastalık yılı ile korele olmadığı bulundu.

Aurasız migrenli hasta grubunda, ağrı sırasında daha fazla olmak üzere her iki dönemde de serum MMP-9 düzeyleri ile ağrı süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Ağrı süresi uzadıkça nöroinflamasyon sürecinin arttığı bilinmektedir, bu nedenle MMP-9 düzeyinin korele şekilde artması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda auralı migren hastalarında ağrı şiddeti ile ağrı sırasındaki serum MMP-9 düzeyleri ve MMP-9/ TİMP-1 oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Nörojenik inflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkan ağrının şiddetlenmesi, inflamasyon artışının bir göstergesidir. MMP-9 düzeylerinin artması ve TİMP düzeyinin hemen hemen aynı kalması nedeniyle MMP-9/TİMP-1 oranının artması; ağrı şiddetinin artması ile MMP' ye bağlı inflamasyonun arttığını ve TİMP koruyuculuğunun göreceli olarak azaldığını düşündürmektedir.

Ağrı süresi ve şiddeti üzerine bulduğumuz bu sonuçlar, nöroinflamasyonun erken dönemde önüne geçilmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Bu; nöroinflamasyonda rol oynadığı bilinen triptanların ve ileride tedaviye girebilecek MMP inhibitörlerinin ağrının erken döneminde kullanılmasının daha yararlı olacağını gösteren bulgulardan biridir.

Puente ve arkadaşlarının (85) 2008 yılında yaptığı çalışmada; triptanların ve alnitidanın; sağlıklı gönüllülerin kan mononükleer hücrelerindeki natural killer (NK) aktivitesine ve nötrofillerden pro-MMP-9 salınmasına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada avitriptan, naratriptan ve sumatriptan kullanılmıştır. Triptanların; indirekt olarak belirgin şekilde NK aktivitesini ve direkt olarak nötrofillerden pro-MMP-9 salınmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Triptanların matriks metalloproteinazlar üzerine etkisini araştıran çalışmalar henüz yapılmamıştır. Puente ve arkadaşlarının bu çalışması; triptanların bu etkisini hangi serotonin reseptörleri üzerinden yaptığı ve bunun tedavide ne tip değişikliklere yol açabileceği ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur.

Migren ve kardiovasküler hastalık birlikteliği bilinmektedir. MMP ailesinin bu birliktelikte rol oynadığına ait çalışmalar vardır. Kardiovasküler olaylarda rol oynadığı gösterilen MMP-2'in, migren hastalarında da yüksek olması; migrende kardiyovasküler hastalık görülme riskini artıran değişikliklere zemin hazırlayabileceği vurgulanmıştır. Pro-MMP-2'nin yüksekliğinin; migren patofizyolojisinde rol oynayan endotelin bağımlı vazokonstriktörler, CGRP ve adrenomedulin gibi mediatörleri etkileyebileceği düşünülmüştür (82-84)

TİMP'ler; MMP aktivitesini kontrol altında tutan spesifik doku inhibitörleridir. Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP - TİMP aktivitesi arasında sürekli bir denge söz konusudur. Değişik MMP türleri kendilerine özgü TİMP'ler tarafından inhibe edilirler. Örneğin; Jelatinaz A (MMP-2) tercihen TİMP-2 ile Jelatinaz B (MMP-9) ise TİMP-1 ile inhibe edilirler.

Ashina ve arkadaşlarının (86), 2009 yılında yaptığı çalışmada, aurasız migren hastalarından ağrılı ve ağrısız dönemde serum MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, TİMP-1 ve TİMP-2 düzeyleri bakılmıştır. Hastalardan hem eksternal jugular venden hem de kubital venden kan alınmıştır. İktal ve interiktal dönem arasında serum MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, TİMP-1 ve TİMP-2 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Başağrısız dönem ile karşılaştırıldığında, serum MMP-3 düzeyi; kranial ve periferik dolaşımda, migren ağrısı sırasında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Serum MMP-9 ve TİMP-1 düzeylerinin ağrı döneminde değişmemesi ve serum MMP-3 düzeyinin ağrı sırasında daha düşük bulunması, bu çalışmada dikkati çeken bulgulardır. Bu sonuçlara göre MMP-9 'un aurasız migren hastalarında KBB hasarını gösteren bir marker olamayacağı söylenmiştir.

Martins – Oliveria ve arkadaşlarının (87) 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada; auralı ve aurasız migrenli kadın hastaların ağrılı ve ağrısız dönem serum MMP-2, MMP-9, TİMP-1, TİMP-2 düzeyleri ve MMP-9 / TİMP-1, MMP-2/ TİMP-2 oranları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hem auralı hem de aurasız migren hastalarında serum pro-MMP-2 düzeyi ve MMP-2 / TİMP-2 oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Auralı - aurasız migren hastaları arasında ve başağrılı - başağrısız dönem arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, serum MMP-9 düzeyi; aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek, auralı migren hastalarında ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ağrılı ve ağrısız dönem arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Serum TİMP-1 düzeyi ise auralı migren hastalarında, aurasız migren ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ağrılı ve ağrısız dönem arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Daha düşük MMP-9 ve daha yüksek TİMP-1 düzeyi nedeni ile auralı migren hastalarında, MMP-9 / TİMP-1 oranı; aurasız migren ve kontrol grubuna oranla düşük bulunmuştur.

Salt MMP-9 düzeyinden ziyade MMP-9 / TİMP-1 oranının net MMP-9 aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Martins – Oliveria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aurasız migren hastalarında MMP-9 / TİMP-1 oranının yüksek bulunması, net MMP-9 aktivitesinin artmış olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda serum MMP-9 düzeyinin auralı migren hastalarında yüksek bulunmasına rağmen, bu çalışmada auralı migren ve kontrol grubu arasında fark bulunmaması, çalışmaya sadece kadın hastaların alınması, kullanılan ilaçların MMP-9 düzeyini değiştirebileceği ve MMP-9' un atak sonrasında kademeli olarak zamana bağımlı artabileceği gibi bazı nedenlere bağlanmıştır. MMP-9'un en önemli endojen inhibitörü olan TİMP-1 düzeyinin auralı migren hastalarında yüksek bulunması sonucu MMP-9 / TİMP-1 oranı bu hastalarda düşük çıkmıştır. MMP-9 / TİMP-1 oranının aurasız migren hastalarında yüksek, auralı migren hastalarında düşük çıkması, auralı ve aurasız migren hastalarında farklı MMP profillerinin rol oynadığı ve patofizyolojileri arasındaki farkı yansıttığı düşünülmüştür.

Bu çalışmaya benzer şekilde; istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, ağrılı ve ağrısız dönemde serum MMP-9 düzeyini; aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek, auralı migren hastalarında ise kontrol

grubuna göre daha düşük bulduk. Bu durum auralı ve aurasız migrenin farklı bozukluklar olduğu tartışmasının yanı sıra her iki bozuklukta farklı MMP'lerin daha fazla rol oynadığını düşündürebilir.

Çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda serum TIMP-1 düzeyleri auralı ve aurasız migren hastalarında, hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. TIMP-1'in serebral iskemide nöroprotektif olarak rol oynadığı ve kronik enflamasyonda Transforming Growth Faktör (TGF) aracılığıyla TIMP-1 düzeyinin düştüğü bilinmektedir (88). Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarında bulduğumuz TIMP-1 düzeyinin düşüklüğü, proteolitik koruyuculuğun bozulmuş olduğunu göstermektedir. Ağrılı ve ağrısız dönemde TIMP-1 düzeyinin aynı olması, sürecin tümüyle bozulmuş olduğunu ve altta yatan genetik bir mekanizmanın varlığını ve migrenli hastaların beyinlerinin normal insanlardan farklı olduğunu gösterebilir.

Salt MMP-9 düzeyinden ziyade MMP-9/TIMP-1 oranının net MMP-9 aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. MMP-9/TIMP-1 oranı auralı ve aurasız migren hastalarında, ağrılı ve ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızdaki bu sonuç KBB'deki bozulmada asıl faktörün TIMP-1'in koruyuculuğundaki azalmaya bağlı net MMP-9 aktivitesinin artması olduğunu düşündürmektedir.

Özet olarak; MMP enzimleri ve bunların endojen doku inhibitörleri olan TIMP'ler migren fizyopatogenezinde; kortikal yayılan depresyon ve kan beyin bariyeri hasarı ile rol oynarlar. Nöroinflamasyonun MMP-9 artışı veya TIMP azalması sonucu net MMP-9 aktivitesinin artması ile oluştuğu bilinmektedir. Çalışmamızda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, auralı ve aurasız migren hastalarında ağrılı ve ağrısız dönemdeki TIMP-1 düzeylerinde düşme, MMP-9/TIMP-1 oranında artış saptadık. Ağrılı dönemde net MMP-9 aktivitesini artmış bulmamız, nöroinflamasyon ve KYD' de bu enzim kompleks bozukluğunun rol oynadığını, ağrısız dönemde bile TIMP'lerin düşük olması migrenli hastalarda proteolitik koruyuculuğun bozulmuş olduğunu ve migreni olmayanlara göre genetik farklılığın olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca auralı ve aurasız migrenliler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında birinde düşük, diğerinde yüksek olan MMP-9 düzeyleri bu iki hastalıkta farklı MMP'lerin daha fazla rol oynadığını gösterebilir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Serum TİMP-1 düzeyi aurasız migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
2. Serum TİMP-1 düzeyi auralı migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
3. MMP-9/TİMP-1 oranı auralı migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu
4. MMP-9/TİMP-1 oranı aurasız migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
5. Serum TİMP-1 düzeyi tüm migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
6. MMP-9/TİMP-1 oranı tüm migren hastalarında hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
7. Ağrılı dönemde, aurasız migren hastalarında ağrı şiddeti ile serum TİMP-1 düzeyi arasında, auralı migren hastalarında ağrı şiddeti ile serum MMP-9 düzeyi ve MMP-9/TİMP-1 oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.
8. Aurasız grupta ağrılı ve ağrısız dönemde ağrı süresi ile serum MMP-9 düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

9. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ağrılı ve ağrısız dönem serum MMP-9 düzeyi aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek, auralı migren hastalarında ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Sonuç olarak, bu konuda yapılan yoğun araştırmaların doğrultusunda, matriks metalloproteinazlardan MMP-9 ve inhibitörü olan TIMP-1' in migren fizyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamız da bu doğrultuda sonuçlar vermiştir.

Bu durum bize, önümüzdeki yıllarda belki de migrenin yeni tedavi seçenekleri arasında MMP-9 inhibitörleri ve TIMP-1 agonistlerinin yer alabileceğini işaret edebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Ertuş M, Baykan B, Orhan K.E, Zarifoğlu M, Karlı N, Saip S, Önal E, Siva. Türkiye’de başağrısı ve migren epidemiyolojisi çalışması, 2008.
2. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 2002; 8(2): 136-142.
3. Peroutka Stephen J. Neurogenic Inflammation and Migraine: Implications for Therapeutics, 2005; Oct;5(5): 304-331.
4. Baykan B, İdrisoğlu H.Başağrısı, Nöroloji Ders e-Kitabı.www.itfnoroloji.org
5. Buket Reel. Matrix Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2006; 26(5): 527-537.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Historical Introduction. In *Headache in Clinical Practice*. Second Edition Martin Dunitz Ltd, 2002; pp:1-8.
7. A.Siva, Migren, Sempozyum dizisi, İ.Ü Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; No:30, Mayıs 2002, s: 39-50.
8. Raskin NH, Gren MW, Migraine and Other Headaches. Editor; Rowland LP. In: *Merritt’s Neurology*, 11th ed., Lippincott Williams &Wilkins, 2005; pp: 981-986
9. Gürdal Ş, Başağrısı ve diğer Kraniyofasial Ağrılar. Çeviri Editörü: Emre M. Ropper AH, Brown RH, Adams and Victor’s *Principles of Neurology*, 8.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Öncü Basımevi, 2006; Bölüm 10, s: 144-154.
10. Oğuzhanoğlu A. Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. *Türk Nöroloji Derneği Yayınları* 2. Basım, Bilal Ofset, Haziran 2005; Sayı:2, s: 19-24
11. Bolay H, Dalkara T. Birincil Başağrıların Fizyopatolojisi. Sayı Editörü: Vural O. Baş ağrısı Özel Sayısı, *Türkiye Klinikleri*, Cilt/Vol:1 Sayı/No:2 Ağustos 2003. sayfa: 98-102

12. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study 2. *Headache*, 2001; 41: 646-657.
13. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*, 2006; Apr;13(4): 333-345.
14. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*, 1997 Feb;17(1): 15-22.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004; 24 (Suppl 1); pp: 16-151.
16. Thomsen L, Eriksen K, Roemer F, A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*, 2002; 125: 1379-1391.
17. Thomsen L, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, Petursson H, Stefansson M, Frigge ML, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain*, 2007; Feb;130(Pt 2): 346-356.
18. Silberstein SD, P Tfelt-Hansen; Dodick, DW; Limmroth, V; Lipton, RB; Pascual, J; Wang, SJ. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*, 2008;28: 484-495.
19. Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon. *Ağrı Dergisi*. 2006 ; 18(4): 24-30.
20. Peatfield RC. Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache*, 1995 Jun;35(6): 355-357.
21. Silberstein SD. Headache and female hormones: what you need to know. *Curr Opin Neurol*. 2001 Jun;14(3): 323-333.
22. Sillanpaa M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache*, 1983;23: 15-19.

23. Bebek N, Ertaş M, Migrenin güncel tedavisi. Klinik Gelişim, 2007; cilt:20 sayı:3; 58-63.
24. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. Science, 1981 Jul 10;213(4504): 228-230.
25. Allen GV, Barbrick B, Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. Brain Res, 1996 Apr 9;715(1-2): 125-135.
26. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. Neurology, 2002 Sep; 10;59(5 suppl 2): p2-7.
27. Baron JC. The pathophysiology of migraine: insights from functional neuroimaging. Rev Neurol (Paris) , 2000;156 Suppl 4: 15-23.
28. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med, 1995 Jul;1(7): 658-660.
29. Amaral DG, Sinnamon HM. The locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. Prog Neurobiol, 1977;9(3): 147-196.
30. Lance JW. The pathophysiology of migraine. Ann Acad Med Singapore, 1985 Jan;14(1): 4-11.
31. Edvinsson L. Pathophysiology of primary headaches. Curr Pain Headache Rep, 2001 Feb;5(1): 71-78.
32. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. Microsc Res Tech, 2001 May; 1;53(3): 167-178.
33. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. Cephalalgia, 1995;15(4): 272-276.
34. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. Headache, 2006 Nov;46 Suppl 4: 182-191.

35. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine Cephalalgia, 2001 Sep;21(7): 757-760.
36. Cui Y, Kataoka Y, Li QH, Yokoyama C, Yamagata A, Mochizuki-Oda N, Watanabe J, Yamada H, Watanabe Y: Targeted tissue oxidation in the cerebral cortex induces local prolonged depolarization and cortical spreading depression in the rat brain. Biochem Biophys Res Commun, 2003;300(3): 631-636.
37. Lambert GA, Michalick J, Storer RJ, Zagami AS: Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons. Cephalalgia, 1999;19(7): 631-638.
38. Ba AM, Guiou M, Pouratian N, Muthialu A, Rex DE, Cannestra AF, Chen JW, Toga AW: Multiwavelength optical intrinsic signal imaging of cortical spreading depression. J Neurophysiol, 2002; 88(5): 2726-2735.
39. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura, a pilot study. Cephalalgia, 1999 Jan;19(1): 58-63.
40. Lian XY, Stringer JL: Astrocytes contribute to regulation of extracellular calcium and potassium in the rat cerebral cortex during spreading depression. Brain Res, 2004;1012(1-2): 177-184.
41. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M: Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. Brain Res Brain Res Rev, 2001 Mar;35(1): 20-35.
42. Vincent M, Pedra E, Mourão-Miranda J, Bramati IE, Henrique AR, Moll J. Enhanced interictal responsiveness of the migraineous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study. Cephalalgia, 2003 Nov;23(9): 860-868.
43. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. Arch Neurol, 1999 May;56(5): 548-554.
44. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. Brain, 1984 Jul;107(Pt 2): 447-461.

45. Ewing JR, Knight RA, Nagaraja TN, et al. Patlak plots of Gd-DTPA MRI data yield blood-transfer constants concordant with those of ¹⁴C-sucrose in areas of blood-brain opening. *Magn Reson Med*, 2003;50: 283–292.
46. Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC, Tomkins O, Klingebiel R, Kopp UA, Lehmann-Horn F, Friedman A, Dichgans M. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology*, 2005 Jun 28;64(12): 2145-2147.
47. Boes C.J, Capobianco D.J, Cutrer F.M, Dodick D.W, Garza I. The Neurological Disorders: Headache and Other Craniofacial Pains. Editors: Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, Marsden D.C. In *Neurology in Clinical Practice: Volume II*, Butterworth Heinemann/ Elsevier, 2007; pp: 2026-2034.
48. Mandal M, Mandal A, Das D, Chakraborti T, Sajal C. Clinical implications of matrix metalloproteinases. *Mol Cell Biochem*, 2003 Oct;252(1-2): 305-329.
49. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003;92: 827-839.
50. Estreicher A, Wohlgend A. Characterization of the cellular binding site for the urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*, 1989;264:1180-1189.
51. Beaudeau JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med*, 2004;42: 121-131.
52. Lambert E, Dasse E, Haye B, Petitfrere E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004;49:187-198.
53. Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, Bell R, Edwards DR. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci*, 2001 Jan;24(1): 8-9.
54. Khrestchatisky M, Jourquin J, Ogier C, Charton G, Bernard A, Tremblay E, Rivera S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors, modulators of neuro-immune interactions and of pathophysiological processes in the nervous system. *J Soc Biol*, 2003;197(2): 133-144.

55. Milward EA, Fitzsimmons C, Szklarczyk A, Conant K. The matrix metalloproteinases and CNS plasticity: an overview. *J Neuroimmunol*, 2007 Jul;187(1-2): 9-19.
56. Corrale J. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, 2007;40(2): 148-160.
57. Bechmann I, Galeal, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol*, 2007; 28(1): 5-11.
58. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis *Neuroscientist*, 2002; 8: 586 -595
59. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*, 2002 Sep;39(3): 279-291.
60. Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg Focus*. 2007 May 15;22(5):E4.
61. Woo MS, Park JS, Choi IY, Kim WK, Kim HS. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia. *J Neurochem*. 2008 Jul;106(2): 770-780.
62. Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Gelatinase B modulates selective opening of the blood-brain barrier during inflammation. *Am J Physiol*. 1998 May;274(5 Pt 2): 1203-1211.
63. Gursoy- Ozdemir Y, Qui J, Matsuoka N, Bolay H, Bermanpohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10): 1447-1455.
64. J. Unger Migraine Headaches: A Historical Prospective, A Glimpse Into The Future, And Migraine Epidemiology. *Clinics In Family Practice*, September 2005;7(3): 391-406.
65. Köseoğlu E, Nacar M, Talaslioğlu A, Çetinkaya F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. *Cephalalgia*, 2003 ; 23 : 381-388.

66. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*, 1972; 22: 355-365.
67. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology*, 1971; 21: 853-859.
68. Kaiser HJ, Meienberg O. Deterioration of onset of migraine under estrogen replacement therapy in the menopause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 240: 195-97.
69. Russell M. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*, 1996; 119: 355-361.
70. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Minet ML, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Hasnaoui AEH. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*, 2002; 59: 232-237.
71. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*, 2005; 128: 2068-2077.
72. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 2004; 291: 427-434.
73. Geraud G, Denuelle M, Fabre N, et al. Positron emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol (Paris)*, 2005; 161: 666-670.
74. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995 Nov; 77(5): 863-868
75. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med*, 2004 Feb; 42(2): 121-131.
76. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004 Mar; 49(3): 187-98.
77. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol*, 1997 Oct; 74(2): 111-122.

78. Dahlen B, Shute J, Howarth P. Immunohistochemical localisation of the matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-9 within the airways in asthma. *Thorax*, 1999 Jul;54(7): 590-596.
79. Kim G-M., Jin K-S & Chung C-S. Differential effects of corticosteroids on the expression of cyclooxygenase-2, tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 in animal model of migraine. *Cephalalgia*, 2008; 28: 1179-1187.
80. Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. *Headache*, 2008 Jan;48(1): 135-139.
81. Leira R, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Blanco M, Arias S, Castillo J. MMP-9 immunoreactivity in acute migraine. *Headache*, 2007 May;47(5): 698-702.
82. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90: 251–262.
83. Martinez ML, Castro MM, Rizzi E, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-2 activity and reverses vascular dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2008;591: 224–230.
84. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296: 283–291.
85. Puente J, Jaque M, Carrasco C. Triptan Drugs, Natural Killer Cell Cytotoxicity and Neutrophils Pro-Matrix Metalloproteinase-9 Secretion. *Headache*, 2008;48: 1482-1489
86. Ashina M, Tvedskov JF, Lipka K, Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura. *Cephalalgia*, 2009;p: 1-9
87. Martins-Oliveira A, Speciali J, Dach F. Different circulating metalloproteinases profiles in women with migraine with and without aura. *Clinica Chimica Acta* 408. 2009; p: 60-64.
88. Mannello F. New implications of the proteolytic balance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in migraine with and without aura. *Clinica Chimica Acta*: 409, 2009;p:1-3.