





TC  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MİGREN HASTALARINDA VİDEOKAPİLLEROSKOPI  
YÖNTEMİ İLE PERİFERİK VASKÜLER ETKİLENMENİN  
GÖSTERİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. ZEHRA ÖZDE AKKİRAZ

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. MEHMET ÇELEBİSOY

İZMİR  
OCAK - 2016

TC  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**MİGREN HASTALARINDA VİDEOKAPİLLEROSKOPİ  
YÖNTEMİ İLE PERİFERİK VASKÜLER ETKİLENMENİN  
GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ZEHRA ÖZDE AKKİRAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. MEHMET ÇELEBİSOY**

**İZMİR**  
**OCAK –2016**



T.C.  
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği  
**TEZ SINAV TUTANAĞI**



**I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN**

Adı Soyadı : Dr.Zehra Özde AKKİRAZ z	Tarih : 11 / 01 / 2016
Anabilim / Bilim Dalı : Nöroloji	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Mehmet ÇELEBİSOY	

**II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER**

Tezin Başlığı: "Migren Hastalarında Videokapilleroskopi Yöntemi ile Periferik Vasküler Etkilenmenin Gösterilmesi"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 90
2- Tablo Sayısı : 20
3- Şekil Sayısı : 22
4- İstatistik Sayısı : 6
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : Yeterli
6- Yazı Tertibi : Uygun
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : Yeterli
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Yeterli
9- Orijinal Olup Olmadığı : Orijinal

**III-KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak  
 Kabulüne  
 Reddine  
Düzeltilmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine  
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**IV-ACIKLAMALAR**

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

**TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ**

Jüri Başkanı  
Prof.Dr.Tülay KURT İNCESU  
İzmir Katip Çelebi Üniv.  
Atatürk Eğit.Araş.Hast.  
Nöroloji ABD Öğrt.Gör.Eğt.Sorm.

Jüri Üyesi  
Doç.Dr.Mehmet ÇELEBİSOY  
İzmir Katip Çelebi Üniv.  
Atatürk Eğit.Araş.Hast.  
Nöroloji Klin.Eğit.Gör.

Jüri Üyesi  
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK  
İzmir DEÜTF  
Nöroloji ABD.Öğr.Üyesi

ONAY  
19 Ocak 2016  
Prof.Dr.M.Ali MALAS  
Tıp Fakültesi Dekanı



## ÖNSÖZ

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimi ve klinik deneyimleri ile eğitimime katkıları bulunan, kişiliğiyle bana örnek olan, tezimin yürütülmesi ve yazımında büyük emeği geçen, tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a,

Kendisiyle tanışmaktan onur duyduğum, bana hekimliğin sadece çalışmak değil, sabır ve fedakarlık gerektirdiğini öğreten, bilgi birikimini her zaman benimle paylaşan eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu'ya,

Eğitim sürecim boyunca mesleki becerilerimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan, sadece bilimde değil, günlük hayatta, siyasette, sanatta güncel olması gerektiğini kendisinden öğrendiğim idari sorumlumuz Doç. Dr. Yeşim Beckmann'a,

Eğitimime yaptığı katkılarından, şefkat ve anlayışından dolayı eğitim görevlisi Dr. Behiye Özer'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, herbirinden birçok şey öğrendiğim, asistanlığım boyunca deneyimlerinden ve bilgi birikimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Galip Akhan, Doç. Dr. Yaprak Seçil, Doç. Dr. Nevin Güngör, Yard. Doç. Hatice Sabiha Türe, Dr. Şule Peker, Dr. Ayşegül Noyan Karatepe, Dr. Şehnaz Arıcı'ya,

Kendisini tanımaktan gurur duyduğum, tezimin şekillenmesine büyük katkıları ve emeği olan Doç. Dr. Mustafa Özmen'e,

Kliniğe başladığım ilk günden itibaren bana desteğini hiç esirgemeyen kıdemli Dr. Tuğçe Mengi ve asistanlık süresinin tüm aşamalarını benimle birlikte yaşayan eş kıdemli Dr. Müge Mercan başta olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim ablam, annem ve babama,

Sonsuz teşekkürler

Dr. Zehra Özde Akkiraz

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE ve KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER	v
TABLolar	vi
GRAFİKLER	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Migren	5
2.1.1 Migren Tanım ve Tarihçe	5
2.1.2 Migren Epidemiyoloji	6
2.1.3 Migren Fizyopatogenezi	7
2.1.4 Migren Genetik	10
2.1.5 Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflaması	11
2.1.6 Migren Kliniği	17
2.1.7 Migren Tanı ve Ayırıcı Tanı	20
2.1.8 Migren Tedavisi	21
2.1.9 Migren ve Komorbidit Hastalıklar	25
2.2. Tırnak Yatağı Kapilleroskopi	27
2.2.1 Kapilleroskopinin Tarihçesi	28
2.2.2 Videokapilleroskopi Uygulaması ve Yorumlanması	29
2.2.3 Romatolojik Hastalıklarda Kapilleroskopi	33
2.2.4 Romatolojik Hastalıklar Dışında Kapilleroskopi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Öykü, Klinik ve Hastalıkla İlgili Verileri Sorgulama	39
3.2. MİDAS Ölçeği	39
3.3. Sayısal Değerlendirme Skalası	40
3.4. Videokapilleroskopi Yöntemi	41
3.5. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	68
7. ÖZET	69
8. SUMMARY	72
9. KAYNAKLAR	75
10. EK	90

## KISALTMALAR

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**°C:** Derece celcius

**CACNA1A:** Voltaj kapılı P/Q tipi bir kalsiyum kanalının alfa-1-A subünitesi

**CADASIL:** Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati

**KYD:** Kortikal Yayılan Depresyon

**DM:** Diabetes mellitus

**EEG:** Elektroensefalografi

**FHM:** Familyal Hemiplejik Migren

**HaNDL:** Geçici Baş Ağrısı ve Beyin Omurilik Sıvısı Lenfositozlu Nörolojik Defisit Sendromu (Headache associated with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis)

**HT:** Hipertansiyon

**IHS:** Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (International Headache Society)

**Max:** Maximum

**Min:** Minimum

**M.Ö. :** Milattan Önce

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat Redüktaz

**Ort:** Ortalama

**µm:** Mikrometre



**PAG:** Periakuaductal Gri Madde

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

**PREEMPT:** Faz 3 Migren Profilaksi Tedavisinin Değerlendirilmesi alışması(The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)

**SMART:** Radyoterapi Sonrası İşkemik İnme Benzeri Baş Ağrısı Sendromu( Stroke-Like Migraine Attacks After Radiation Therapy)

**SNRI:** Selektif Serotonin- Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri(Serotonin– Norepinephrine Reuptake Inhibitor)

**SPECT:** Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi

**SSRI:** Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

**MIDAS:** Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale)

**USG:** Ultrasonografi

**NSR:** Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric Pain Rating Scale)

**5 HT:** 5 Hidroksitriptamin

## ŞEKİLLER

<b>Şekil-1:</b> Koronal beyin MRG kesitlerinde beyaz madde değişiklikleri	26
<b>Şekil-2:</b> Migrende iskemik inme patofizyolojisi	26
<b>Şekil-3:</b> Kapillerlerin şematik görünümü	30
<b>Şekil-4:</b> Normal kapilleroskopi görüntüsü	30
<b>Şekil-5:</b> Yenidoğanda Kapiller Gelişim	31
<b>Şekil-6:</b> Avasküler saha ve genişlemiş kapiller görüntüsü	33
<b>Şekil-7:</b> Primer Raynaud fenomeninde tırnak yatağı kapillerleri	34
<b>Şekil-8:</b> Skleroderma kapilleroskopi paterni	35
<b>Şekil-9:</b> Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale) Soruları	40
<b>Şekil-10:</b> MİDAS Evrelendirmesi	40
<b>Şekil-11:</b> Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS)	41
<b>Şekil-12:</b> Videokapilleroskopi yöntemi ile tırnak yatağı incelenmesi	41
<b>Şekil-13:</b> Orta derecede genişlemiş normal saç tokası şeklindeki tırnak dibi kapilleroskopi örneği	42
<b>Şekil-14:</b> Videokapilleroskopide dev kapiller görünümü	45
<b>Şekil-15:</b> Videokapilleroskopide tortiyoz kapiller görünümü	46
<b>Şekil-16:</b> Normal kapilleroskopi görünümü	46

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b> Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun migren sınıflaması 2013	12
<b>Tablo-2:</b> Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun Aurasız Migren Tanı Kriterleri 2013	13
<b>Tablo-3:</b> Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun Auralı Migren Tanı Kriterleri 2013	14
<b>Tablo-4:</b> Olguların Cinsiyetlerine Göre Dağılımları	43
<b>Tablo-5:</b> Olguların Yaşa Göre Dağılımları	43
<b>Tablo- 6:</b> Morfolojik Değişikliklerin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	46
<b>Tablo-7:</b> Migren Aile Öyküsü ve Kapilleroskopi Bulguları	47
<b>Tablo-8:</b> Sigara İçiciliği Oranı	48
<b>Tablo-9:</b> Sigara Kullanan Migren Hastalarında Kapilleroskopi	48
<b>Tablo-10:</b> Aylık Atak Sayısı ve Kapilleroskopi	49
<b>Tablo-11:</b> Auralı Migren ve Aurasız Migren Gruplarının Kapilleroskopi Verileri	51
<b>Tablo-12:</b> Auralı migren hastalarında kapilleroskopi verileri	52
<b>Tablo-13:</b> Hastaların Baş Ağrısı Süresi ve Puanları Ortalamaları	52
<b>Tablo-14:</b> Migren Hastalarında MİDAS Dağılımı	53
<b>Tablo-15:</b> MİDAS Puanı ve Kapilleroskopi Verileri	53
<b>Tablo-16:</b> Baş Ağrısı Şiddeti ve Kapilleroskopi Verileri	54
<b>Tablo-17:</b> Prodrom ve Postdrom Varlığına Göre Kapilleroskopi Sonuçları	56
<b>Tablo-18:</b> Migrenli 3 Hastanın Ataklı ve Ataksız Dönem Kapilleroskopi Bulguları	56
<b>Tablo 19:</b> Migren Hastalarında Tedavi Oranları	56
<b>Tablo-20:</b> Triptan Kullanımı ve Kapilleroskopi	57

## **GRAFİKLER**

<b>Grafik 1:</b> Migren Aile Öyküsü Dağılımı	44
<b>Grafik 2:</b> Sigara Kullanım Oranları	44
<b>Grafik-3:</b> Menstural Migren Dağılımı	49
<b>Grafik-4:</b> Auralı ve Aurasız Migren Dağılımı	50
<b>Grafik-5:</b> Auralı ve aurasız migren gruplarında tortiyozite dağılımı.	51
<b>Grafik-6:</b> Migren Süresi İle Apikal Çap Arasındaki İlişki	55

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Migren baş ağrısı, nörolojik, otonomik, kognitif, emosyonel semptomların görüldüğü paroksizmal bir bozukluktur (1).Toplumda yaygın olarak görülen primer baş ağrılarından (2). Migren, Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre en sık görülen üçüncü yakınmadır ve özür lülükte yedinci sırada yer almaktadır (3). Migren görülme sıklığı kadınlarda ortalama %18 iken, erkeklerde% 6'dır (4).

Migren atağını, prodrom(haberci evre), aura, baş ağrısı evresi, ağrının bitişi ve ağrı sonrası (postdrom evre) olmak üzere dört evrede inceleyebiliriz. Prodrom fazı, baş ağrısı başlamadan günler aylar öncesinde ortaya çıkan nörolojik, psikolojik, otonomik, sistemik semptomlardır (5, 6).Aura, bir atağın öncesinde veya beraberinde gelişen fokal nörolojik defisittir. Görsel, motor, duyu sal fenomenler şeklinde olmakla birlikte, lisan ve beyin sapı işlevlerini etkileyebilir (7).Migren için tipik olan baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcıdır. Eforla aktivasyon gösterir, orta-ağır şiddettedir. Çocuklarda genellikle bilateral özellik gösterirken, erişkinlerin % 80-84'ünde tek taraflıdır. Yetişkinlerde baş ağrısının ortalama süresi 4-72 saat iken, çocuklarda 1-48 saat arasında değişmektedir. Postdrom fazında baş ağrısı giderek azalır ve kaybolur. Ancak yerini yorgunluk, kayıtsızlık, konsantrasyon güçlüğü, duyu ru durum değişikliği, iştahsızlık, mental zorluk gibi yakınmalar alır (6, 8).

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlere bağılı olarak nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu epizodik olarak meydana gelmektedir. Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının temelini oluşturmaktadır. Migren patofizyolojisi ile ilgili vasküler, nöronal teoriler yerini nörovasküler teoriye bırakmıştır (9).

Migrenli bireylerde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, magnezyum eksikliği gibi faktörlerle ortaya çıkan nöronal eksitabilite ve spontan depolarizasyona eğilim söz konusudur. Trigeminal vasküler nosiseptif aktivasyon ve meningeal kan damarları aktivasyonu sonucu salgılanan nöropeptidler ile nörojenik inflamasyon meydana gelir (10,11).

Migren aurası ve baş ağrısı sırasında hipotalamus ve beyin sapının rolünden de bahsetmek gerekmektedir (12,13).Serotoninin migren atağı üzerindeki etkilerinin ortaya konulması, özellikle tedavide yeni ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. Serotonindamarlarda hem konstriksiyon hem de dilatasyon yapmakta ve atak sırasında artış göstermektedir (14,15,16).

Migren hastalarında farklı sistemlerle ilişkili birçok hastalığın birlikteliği gösterilmiştir.Fizyopatolojisi net olarak ortaya konulmamıştır,ancak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Kardiyovasküler, nörolojik, romatolojik, alerjik, otoimmün hastalıklar gibi birçok sistemik hastalıkile birlikteliği gösterilmiştir (17,18,19,20,21).

Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık riski, migren hastalarında normal bireylere göre daha fazla tespit edilmiştir (22,23). Migren hastalarında daha erken yaşta inme ve koroner arter hastalığı gözlenmektedir(24). Kardiyovasküler hastalıklardan mitral valv prolapsusu, koroner arter hastalığı, patent foramen ovale, hipertansiyon (HT), hipotansiyon, migren ile birlikteliği gösterilen hastalıklardır (25). Kolesterol düzey yüksekliği ve arteriyel tansiyon yüksekliği açısından sağlıklı populusyona göre bu hastalar daha olumsuz değerlere sahiptir (24). İskemik inme için auralı migren ön planda olsa da aurasız migren de risk faktörüdür (26,27). Auralı migren hastalarında insülin rezistansı, yüksek kolesterol düzeyi, homosistein düzeyi yüksekliği ve hipertansiyon daha sık gözlenmektedir (28). Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ile de migren riski arasında da ilişki bulunmuştur (29). Migren hastalarında arteriyel elastikiyet kaybı mevcudiyeti de gösterilmiştir (30). Servikal arter diseksiyonu, Reynaud sendromu, livedo retikularisigibi damarsal patoloji artışının migren populusyonunda daha sık gözlendiği bildirilmiştir (20,31,32).

Migrenli bireylerde iskemik inme oranının normal populusyona göre daha fazla olmasının ek sebepleri olarak kardiyovasküler hastalıklar risk artışı, patent foramen ovale ve trombositik faktörlerolduğu düşünülmektedir. Genç yaş, kadın cinsiyet, sık aralıklarla atak geçirmek, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı iskemik inme riskini artıran ek faktörlerdir (33,34).

Migren hastalarında iskemik inmenin yanı sıra hemorajik inme, mikrohemorajiler ve subkortikal beyaz madde hiperintensiteleri de görülmektedir (20,35).Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında posterior sistem sulama alanıyla uyumlu klinik vermeyen sessiz infarktlar migren hastalarında sık gözlenmektedir(20,36,37).Subkortikal beyaz madde hiperintensiteleri, mikrohemorajiler ve sessiz infarktlar migrenin küçük arter hastalığı olabileceğini destekleyen bulgulardır (34,35,37,38).

Migren hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülen bu hastalıkların çeşitliliği ve multisistemik olması beraberinde birçok soruyu ve araştırmayı getirmiştir. Migrenin sistemik bir hastalık ve bir vaskülopati tablosu olabileceği soruları gündeme gelmiştir.Bu mekanizmayı açıklamaya yönelik sadece santral sinir sistemideğil, periferik yapılar da incelenmiştir (39,40).

Tırnak yatağı damarsal incelemelerinin, nörolojik hastalıklarda yapılması aslında çok eskiye dayanmaktadır (41,42,43,44).Migren hastalarının tırnak dibi, periferik vasküler dolaşımın incelenmesi açısından kapilleroskopi yöntemi ile de değerlendirilmiştir (45,46).

Tırnak dibi incelemesininliteratürdenörolojik ve psikiyatrik hastalık grubunu içeren hastalıklar için kullanımı eskiye dayanmaktadır.1920'li yıllarda mental retardasyonu olan çocuklarda ve demans hastalarında kapiller incelemeler yapıldığına dair literatürler mevcuttur (47). 1940 yılında migren, epilepsi ve nevroz hastalarında kapillerlerde bozukluk tespit edildiği bildirilmiştir. Kapillerlerin gelişiminin sinir miyelinizasyonu ve serebral korteks gelişimi ile korele olduğu vurgulanmıştır (41,43,44).

Davis ve Blau tarafından, 1970 yılında migren hastalarında konjunktival, dudak, dil, tırnak dibi damarlarını ayrı ayrı incelenmiştir. Eritrosit agregasyonunda normal pupolasyona oranla artış olduğu ve tırnak dibi incelemesinde atak sırasında damarların kaybolduğu gözlenmiştir. Ancak atak sırasındaki bu değişikliği normalin bir varyantı olarak ele alınmıştır (46).

Gasser ve Meienberg tarafından, 1991 yılındamigren hastalarının tırnak dibi damarları soğuk ve sıcak su banyosu uygulaması sonrasında incelenmiştir. Migrenli olgularda, soğuk uygulaması sonrasında vazospazma bağlı kan akımının durduğu, parmak ucu cilt ısısının daha düşük olduğu ve kapiller kan akım hızının bütün aşamalarda daha düşük olduğutespit edilmiştir. Ancak morfolojik açıdanmigrenli olgular ile sağlıklı grup arasında farklılık saptanmamıştır (48).

Hegyalijai ve ark.'ları1997 yılında migrenli bireylerde soğukla indüklenen vazospazmı incelemiştir. Kapilleroskopi yöntemi ile kan akım hızı değerlendirildiğinde, soğuk etkisi altında migrenli hastalarda vazospazma bağlı kan akımının durduğu tespit edilmiştir. Profilaktik tedavi başladıktan sonra ise soğukla tetiklenen vazospazmda gerileme, kaybolma gözlenmiştir (45).

Tırnak yatağı kapilleroskopisi in vivo olarak mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi için kullanılan, invaziv olmayan, maliyeti düşük ve kolayca tekrar edilebilir bir görüntüleme tekniğidir. Reynaud fenomeni ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklardatırnak yatağındaki mikrovasküler hasarlanmanın değerlendirilmesi kapilleroskopi ile mümkündür (49).

Bu çalışmada videokapilleroskopi yöntemi ile migren hastalarının tırnak dibi incelenerek vasküler değişikliklerinincelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca migrenin sistemik etkileri ve kapilleroskopik inceleme ile vaskülopati varlığının gösterilmesi de hedefler arasında yer almıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Migren

#### 2.1.1Migren Tanımı ve Tarihçesi

Migren genelde tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile nörolojik, otonomik, kognitif ve emosyonel semptomların görüldüğü nörovasküler bir bozukluktur (1).Büyük ölçüde ailesel bir hastalıktır ve periyodik olarak tekrarlar.Toplumda yaygın olarak görülen bir primer baş ağrısıdır (2).Migren, Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre en sık görülen üçüncü yakınma ve özürülükte yedinci sırada yer almaktadır (3).

Fransızca “migraine” kelimesimegrim‘den türemiş olup, günümüzde migren olarak kullanılmaktadır.Latince “hemigranea”/ “hemigranea” sözcüklerinden köken almaktadır (2).Baş ağrısına dair ilk bilgiler milattan önce (M.Ö.) 3000 yıllarına kadar uzanabilmektedir. Baş ağrısını anlatan ilk yazılı kaynakbir Sümer epik şiiridir. Migren, M.Ö. 2500’den kalma bir Ebers Papirüsünde tanımlanmıştır. Trepensasyon, başı tanrıların isimlerinin yazılı olduğu sıkı bir bezle sarmak gibi yöntemler tarihte denenmiş migren tedavileri arasındadır. Hipokrat M.Ö. 400 yılında vizüel aurayı tanımlamıştır. Kapadokyalı Aretaeus milattan sonra 2. yüzyılda yaptığı klasik tanımlamalarıyla migren baş ağrısının kâşifi kabul edilir. Thomas Willis 1683’te prodrom ile başlayan kusmaların eşlik ettiği periyodik baş ağrılarını bir vaka üzerinde tanımlamıştır. Forthergill, 1778’de görsel auralardan bahsetmiştir. Liveing 1873’te migrenin nöral teorisini ortaya koymuş ve otonom bir bozukluktan bahsetmiştir. Migren tedavisinde ergot türevi kullanımın bilgileri ise 1883 yılında Almanya’da literatüre girmiştir. Stool tarafından ise ilk saf ergot alkaloidi olan ergotamin1918’de kullanılmıştır. Put Humphrey ve ark.’ları tarafından sumatriptan geliştirilmişve günümüzde kullandığımız triptanların etki mekanizması aydınlatılmıştır (7,50).

### 2.1.2.Migren Epidemiyolojisi

Migrenin prevalansı coğrafik bölgelere göre değişim göstermektedir. Ancak her toplumda kadınlarda daha sık görülmektedir. Mevcut çalışmalarda kadınlar için migren oranı%15-20, erkekler için %4-7 olarak değerlendirilmiştir. Puberteden önce, migren prevalansı erkeklerde hafifçe daha fazladır. Puberte ile birlikte migren görülme sıklığı kadınlarda artar. Bu oran 40-45 yaşları arasında artsa da, menapoz döneminden sonra geriler. Ancak yine de kadınlarda daha fazla görülmektedir (51).

Migren prevalansı 40 yaşından sonra azalmaya başlar, 65 yaş üstü bireylerde genelde atak sıklığında ve şiddetinde belirgin azalma olması beklenir. Gebelerde ise ilk trimester sonrası atak sıklığı ve miktarında azalma beklenmektedir. Ancak gebelik sırasında ve postpartum dönemde ilk migren atağıyla da karşılaşılabilir (52).

Türkiye’de yapılmış olan bir yıllık prevalans çalışmasında; bir yıllık olası migren prevalansı % 12.4 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %44.6’sı mevcut baş ağrılarının bir yıldır olduğunu belirtmiş, %16.4’ü migren tanısı almıştır. Auralı migren oranı % 21.5 tespit edilmiştir. Migren oranı özellikle 25-40 yaş arası kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Hastaneye başvuru oranlarının sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde daha fazla olduğu görülmüştür (53). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada 18 yaş üstü popülasyonda migren prevalansı %16.2 tespit edilmiş olup bunların %4.5’i olası , %11.7 kesin migren tanısı almıştır (54).

Migren insidansı ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Danimarka’da 25-64 yaş arası bireylerde yapılmış bir çalışmada; cinsiyet ayırmaksızın insidans 8.1/1000 olarak gösterilmiştir. İnsidans erkeklerde binde 2.6 iken kadınlarda binde 16 olarak tespit edilmiştir (55).

### 2.1.3. Migren Fiziopatogenezi

Migren için tek bir hipotezden bahsetmek hala zordur. Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlere bağlı olarak nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu epizodik olarak meydana gelmektedir.

Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının temelini oluşturmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonucu olarak, migren patofizyolojisinde integre nörovasküler teori ön plana çıkmış ve vasküler teoriden uzaklaşmıştır (9).

Kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıkmasını destekleyen vasküler teorisine, nörovasküler teoriye göre nöronal aktivasyonun bir sonucu olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, bu durum daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (11,40).

Migrenli bireylerde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, magnezyum eksikliği gibi faktörlerle ortaya çıkan nöronal eksitabilite ve spontan depolarizasyona eğilim söz konusudur. Meydana gelen bu nöronal eksitabilitenin, kortikal yayılan depresyon (KYD) fenomeninden ve sonrasında gelişen kan akımı değişikliklerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. KYD, occipital korteksten başlayıp aynı hemisfer boyunca yavaş yayılan (3 mm/dk) geçici nöronal depolarizasyon dalgasıdır. Takiben nöronal ve glial aktivitede baskılanma ve vasküler disfonksiyon gelişmektedir. Migren aurasının temelinde KYD fenomeninin olduğu ileri sürülmüştür (11).

Trigeminal vasküler nosiseptif aktivasyon da, KYD fenomeninin gelişiminde rol oynamaktadır. Trigeminal vasküler nosiseptif aktivasyon ve meningeal kan damarları aktivasyonu sonucu salgılanan nöropeptidlerle nörojenik inflamasyon meydana gelmektedir (10,11,39).

Beyin sapındaki trigeminal kaudal nükleus ile spinal kordun 2. ve 3. servikal spinal segmentleri, trigeminoservikal kompleksi oluşturmaktadır. Bu nöronal yapı primer baş ağrılarının anatomik temelini teşkil etmektedir. Birinci sıra nöronlar, trigeminal duyusal ganglion ile 1. ve 2. servikal arka kök ganglionundaki hücre gövdelerinden oluşur. Oftalmik sinir trigeminal sinirin bir uç dalıdır. Oftalmik sinir, serebrum kan damarları, pial damarlar, dura mater, venöz sinüsler gibi ağrıya duyarlı

intrakranial yapıların innervasyonundan sorumludur. Trigeminoservikal kompleks talamus aracılığıyla pariyetal lobtaki somatosensoryel kortekse ulaşmaktadır. Retikuler formasyon, periaquaduktal gri cevher (PAG) ve hipotalamusa giden kollateraller inen yollar aracılığıyla refleks yanıtların emosyonel işlenmesini ve ağrı modülasyonunu sağlamaktadır (56).Trigeminal sinir, periferik aksonların aktivasyonu ile nöropeptidlerin (kalsitonin gen ilişkili peptit, substance P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasına neden olur (57).Nöropeptidler, vazodilatasyona, kan akımı artışına, vasküler endotel aktivasyonuna, trombosit agregasyonunda artışa, protein ekstrasvazasyonuna ve lokal immün yanıt artışına neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda nörojenik inflamasyon meydana gelir. Vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı bu teori ile gösterilmiştir (58,59).

İndometazin, asetilsalisilik asit, ergo alkaloidleri, valproik asit, yüksek selektif serotonin reseptör agonistleri plazma ekstrasvazasyonunu engellediği için tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Yine tedavide kullanılan ergotamin bileşikleri ve triptanlar trigeminal kaudal nukleusu santral olarak inhibe etmektedir (9,10).

Migren aurası ve baş ağrısı sırasında hipotalamik ve beyin sapısemptomları da izlenmektedir. Migren atağı sırasında pozitronemiyon tomografi (PET) ve fonksiyonel MRG çalışmalarındaorta beyin, PAG, dorsal pons, lokus seruleus aktivasyonu gösterilmiştir. Bu yapıların migren baş ağrısının oluşmasında rolü vurgulanmıştır (60,61,62,63). PAG ve hipotalamusayapılan oreksinenjeksiyonuyla trigeminal yolak üzerine etkisi ve ağrı mekanizmasında varlıkları gösterilmiştir (13, 63).

Kan akımı teknikleri ile migren aurası sırasında oksipital kutuptan başlayarak aynı hemisfere yayılan oligemi gösterilmiştir. Oligemi ile ilgili gözlemler de migrenin santral-nöronal paternini kanıtlar nitelikte olmuştur. Oligeminin belli bir damar sulama alanı dağılımına uymadığı gözlenmiştir, difüzyon MRG ile yapılan çalışmalarda serebral kan akımındaki azalmanın doku iskemisi yapmayacak boyutta olduğu gösterilmiştir (64).Leoa ve Lashley gözlemlerinde KYD'nin nöronal bir

gereksinim sonucu ortaya çıkan kortikal dolaşımın azalması sonucunda olduğunu belirtmiştir (10). Son zamanlarda yapılan fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları ile bu teori doğrulanmıştır. Görsel aura semptomlarının patofizyolojik mekanizmasının KYD dalgaları olduğu desteklenmiştir. Hayvan modellerinde de migren aurasının, serebral korteksin stimülasyonu ile dakikada 2-3 mm hızla hareket eden elektriksel aktivitede yayılan bir düşüşe (kortikal yayılan depresyona) yol açtığı gösterilmiştir (65). Günümüzde KYD, potent uzun süreli bir nöral supresyon sonrasında oluşan nöronal depolarizasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (66). KYD, migren aurası ve baş ağrısı oluşumunda önemli bir elektrofizyolojik değişiklik olarak kabul edilmektedir (67). KYD sonucunda plazma metalloproteinaz, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit miktarı artmaktadır. Bu değişimler de santral sinir sisteminde vasküler permeabilite artışına sebep olmaktadır (68).

Migrenli hastalarda allodini yaygındır. Kronik migrende epizodik migrene göre daha fazla görülmektedir. Santral trigeminal duyarlılaşmasına bağlı santral sensitizasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. İnen modulator yolların disfonksiyonu şeklinde bir disinhibitor sensitizasyon ve trigeminal nosiseptörleri aktive eden lokal inflamatuvar markerların salınımı şeklinde periferik sensitizasyon da söz konusudur. Migren hastalarında progresyon göstergesi olarak kabul edilebilir (69,70).

Beyin sapındaki raphe çekirdeği kaynaklı serotonerjik sistemin migren patofizyolojisiyle ilişkisi kanıtlanmıştır (71). Serotonin hem periferik hem de santral etkileri mevcuttur (14). Serotonin 5 hidroksitriptamin (5 HT) reseptörleri üzerinden etki etmektedir. 5 HT 1a, 5 HT 1b, 5 HT 1d, 5 HT 1e, 5 HT 1f, 5 HT 2a ve 5 HT 2b olmak üzere yedi tane reseptörü bulunmaktadır. Serotonin yerine göre ve etkilediği reseptöre göre, vazokonstriktör veya vazodilatatör etki göstermektedir. Barsak ve diğer abdominal yapılarda kromofin hücrelerinde ve trombositlerde yüksek oranda bulunmaktadır (72). Serotonin düz kas kasılmasına neden olduğu bilinmektedir (73).

Migrenli hastalardan atak başlangıcında alınan kanda serotonin konsantrasyonunda belirgin artış olmakta ve atak sonrası ise idrarda serotonin yıkım

ürünleri artmaktadır. Ataklar arası dönemde kanda serotonin düzeyi düşerken, serotonin metabolit düzeyleri yükselmektedir. Bu trombosit enzimlerinin aktive olması ile ilgilidir (16).

Serotoninin migrende araştırılması birçok tedavi ajanının bulunmasına sebep olmuştur. Atak sırasında kullanılan sumatriptanın,5- hidroksitriptamin (5 HT) reseptörü üzerindenbeyin damarlarında vazokonstriksiyon yaptığı bilinmektedir (14). Bu etkisiyle dura materdeki plasma ektravazasyonunu engellemektedir (15). 5 HT 1 reseptörleri üzerinden agonist etki ile atak durdurulabilirken, 5 HT 2 reseptörlerine antagonistleri ile ataklar arası dönemde tedavi edicidir.

Migren patofizyolojisinde magnezyumun önemi de tespit edilmiştir. Migrenlilerde serebral ve sistemik magnezyum eksikliğini destekleyen kanıtlar vardır. Magnezyum eksikliği mitokondriyal oksidatif metabolizmada anormalliğe neden olarak N-metil-D-aspartat reseptör fonksiyonunda artışa ve nöronal hipereksitabiliteye yol açar (74,75).

#### 2.1.4. Migren ve Genetik

Migrende karmaşık bir kalıtım söz konusudur. Migrenli olguların birinci derece akrabalarında migren riski toplum ortalamasına göre 2-3 kat daha fazladır.Bu oran auralı migrenli olgularda aurasız migrenli olgulara göre daha fazladır. Migrende ailesel kümelenme kanıtlanmış olsada, genetik kalıtım paternleri çok farklıdır. Bazı ailelerde otozomal dominant iken, bazılarında otozomal resesiftir (76).Çalışmalarda monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek oranda migren görüldüğü gösterilmiştir (77).

Familyal hemiplejik migren (FHM) genetiğinin ortaya konulması ile son yıllarda migren genetiği çözülmeye başlanmıştır. FHM, otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Ondokuzuncu kromozomdaki (19p13)patolojik genin ürünü olarak nöral kalsiyum kanal protein mutasyonu gösterilmiştir. Voltaj kapılı P/Q tipi bir kalsiyum kanalının alfa-1-A subünitesi (CACNA1A) bu gen tarafından kodlanmaktadır.CACNA1A geninin mutasyonlarının ayrıca epizodik ataksi tip 2 ve spinoserebellar ataksi tip 6 ile de ilişkisi gösterilmiştir (78,79).

Gardner ve ark.'ları, 1997 yılında 1. kromozomda (1q31) tanımlanmış bir başka FHM fenotipini göstermiştir. Bu gen nöronal kalsiyum kanalı alfa-1-E subuniti ile ilişkilidir. Bunun dışında çeşitli mutasyonlar da tanımlanmış olup 2003 yılında 1q21-q23 lokusunda sodyum/potasyum pompası (ATP1A2) kodlayan bir gen gösterilmiştir. Ayrıca 2q24 kromozomda sodyum kanal subuniti kodlayan gende de mutasyon tespit edilmiştir. Ek olarak 50 Finladiya'lı ailede kromozom 4q24 lokalizasyonunda auralı migren kliniği ile seyreden mutasyon tanımlanmıştır (10). Kromozom 2q24'te voltaj kapılı sodyum kanalı gen (SCN1A) ile ilişkili missense mutasyon gösterilmiştir. Aynı mutasyonun epilepsi ile de birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Gösterilen bu mutasyonlar migren ya da aura diye adlandırdığımız nörolojik semptomların kanalopatisebebiyle ortaya çıktığını desteklemektedir (80).

#### 2.1.5. Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

Migren için spesifik bir belirteç olmaması nedeniyle tanı baş ağrısı ve atak sırasında klinik özelliklere göre yapılmaktadır. Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun (International Headache Society-IHS) yaptığı düzenlemeye göre yapılmaktadır (10). Baş ağrısı sınıflaması ilk defa 1962'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Ad Hoc Komitesi tarafından yapılmış ve bu sınıflama 1988'de IHS tarafından değiştirilmiştir. IHS tarafından en son olarak 2013 yılında beta sürümü ile tanı kriterleri revize edilmiştir (Tablo-1). Baş ağrısı sınıflaması ve tanı kriterleri kılavuzda belirtilmektedir. Sınıflamada baş ağrıları primer baş ağrıları, sekonder baş ağrısı bozuklukları ve ağırlı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ve baş ağrıları olarak başlıca üç geniş grupta ele alınmaktadır. Primer baş ağrıları; migren, gerilim tip baş ağrısı, trigeminal otonom sefaljiler ve diğer primer baş ağrıları (primer öksürük baş ağrısı, primer egzersiz ilişkili baş ağrısı, seksüel aktivite ilişkili baş ağrısı, gökgürültüsü baş ağrısı, soğuk ile tetiklenen baş ağrısı, hipnik baş ağrısı, yeni persistan günlük baş ağrısı) şeklinde sınıflandırılmıştır. IHS, migreni de klinik özelliklerine göre sınıflamıştır.

**Tablo-1:** Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun migren sınıflaması 2013

1. Migren
1.1 Aurasız migren
1.2 Auralı migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Baş ağrısı ile birlikte tipik aura
1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3 Hemiplejik migren
1.2.3.1 Familial hemiplejik migren (FHM)
1.2.3.1.1 Familial hemiplejik migren tip 1(FHM1)
1.2.3.1.2 Familial hemiplejik migren tip 2(FHM2)
1.2.3.1.3 Familial hemiplejik migren tip 3(FHM3)
1.2.3.1.4 Familial hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
1.2.4 Retinal migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.4.1 Migren statusu
1.4.2 İnfarkt olmadan persistan aura
1.4.3 Migrenöz infarkt
1.4.4 Migren aurası ile tetiklenen nöbet
1.5 Olası migren
1.5.1 Aurasız olası migren
1.5.2 Auralı olası migren
1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık
1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2 Benign paroksizmal vertigo
1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

Aurasız migren, daha önceleriklasik migren, ‘hemicrania simpleks’ olarak olarak isimlendirilmiştir. En sık karşımıza çıkan migren tipidir. Tanısı için tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette, eforla artan, bulantı kusma, fonofobi ve fotofobinin eşlik ettiği beş baş ağrısı atağı yeterlidir. Atakların en az 4 saat en fazla 72 saat sürmesi beklenir (Tablo-2). Bütün migren tiplerinde olduğu gibi mevcut baş ağrısına



sebepler olacak ikincil nedenler veya açıklayabilecek ek bir hastalık olmaması gerekmektedir. Menstrual migrenle birlikteliği sıktır. Aurasız migren semptomatik tedavi kullanımını tetiklemektedir, bu nedenle ilaç aşırı kullanım baş ağrısı açısından risklidir. Aurasız migren diğer ölçütlerini karşılayan fakat beş ataktan daha az atağı olanlar olası aurasız migren olarak adlandırılır (3).

**Tablo-2:**Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nunAurasız Migren Tanı Kriterleri 2013

<b>A.</b> B-D kriterlerini karşılayan en az beş atak
<b>B.</b> 4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavisiz ya da tedavisi başarısız olan)
<b>C.</b> Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisini taşımalıdır
1. Tek taraflı lokalizasyon 2. Zonklayıcı karakter 3. Orta veya ağır şiddette ağrı 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
<b>D.</b> Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
1. Bulantı ve/veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi
<b>E.</b> Başka bir hastalıkla açıklanamaması

Auralı migren, “klasik veya komplike migren” olarak da bilinmektedir. Vizüel, duyuşsal, konuşma, motor, beyin sapı veya retinal bozukluklardan an az birini içeren aura olması tipiktir. Auranın 5-60 dakika arasında sürmesi beklenir. Birden fazla aura mevcutsa birbirini takip edebilir. En geç 1 saat içinde baş ağrısının başlaması beklenir. Belirtilen özellikleri taşıyan en az iki atak tanı için yeterlidir. Afazi unilateral aura olarak kabul edilir. Tüm migren tipleri tanısında olduğu gibi sekonder nedenler ekarte edilmeli, mevcut klinik durum başka bir sebeple açıklanamamalıdır. Ayrıca migrenöz infarkt ekarte edilmelidir (Tablo-3). Auralı migren, tipik auralı migren, beyin sapı auralı migren, hemiplejik migren, retinal migren alt tiplerini içermektedir. Baş ağrısı ile birlikte tipik aura, baş ağrısız aura bu

grupta yer almaktadır. Bir saatten uzun süren auralara “uzamış aura” denmektedir, 72 saatten kısa sürmesi beklenir. Erişkin olgularda uzamış aura, infarkt açısından kuşku uyandırmalıdır (81).

**Tablo-3:** Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun Auralı Migren Tanı Kriterleri 2013

<b>A. B-C kriterlerine uyan en az iki atak</b>
<b>B. Aşağıdaki tamamen geri dönebilen aura semptomlarından en az birinin olması</b> 1. Vizuel 2. Duyusal 3. Konuşma ve/veya dil 4. Motor 5. Beyin sapı 6. Retinal
<b>C. Aşağıdaki dört karakterden en az ikisinin varlığı</b> 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu ve/veya iki veya daha fazla birbirini izleyen farklı aura semptomları 2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer 3. En az bir aura semptomunun unilateral olması 4. Aura sırasında veya takip eden 60 dakika içerisinde baş ağrısının başlaması
<b>D. Başka bir baş ağrısı sendromu ile ilişkili olmaması ve geçici iskemik atağın dışlanmış olması</b>

Tipik auralı migrende görülen aura, vizüel, duyusal ve/veya lisan bozukluğu şeklinde olmalıdır. Klasik migren aurası gibi tamamıyla geri dönüşümlü olmalıdır. Motor, beyin sapı ve retinal semptomları içeren auralar olmamalıdır. Aura Tablo-3'teki özelliklerden en az ikisini karşılamalıdır.

Baş ağrısı ile birlikte tipik aura, tipik auralı migrenin tüm kriterlerini karşılar, baş ağrısı tipik migren karakterinde olabilir veya olmayabilir (3).

Baş ağrısız tipik aura,tipik auralı migren özelliklerini taşımaktadır, ancak aura ile ilişkili olarak 60 dakika içinde baş ağrısı başlamaz (82).

Beyin sapı auralı migren,baziler arter migreni, baziler tip migren olarak da bilinmektedir. Dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, ataksi, bilinç değişikliği gibi beyin sapı sendromlarından en az ikisinin görülmesi gerekmektedir. Görsel, duyuşsal, konuşma ve lisan bozukluklarını içeren aura görülür, ancak retinal ve motorsemptomları içeren aura görülmemesi şartı mevcuttur. Daha çok genç erişkinlerde görülmektedir.

Hemiplejik migren, klasik auralı migrene ek olarak motor semptomları içeren aura varlığını gerektirmektedir. Güçsüzlüğü duyuşsal auradan ayırmak zordur. Motor güçsüzlük bir haftaya kadar uzayabilmektedir. Birinci veya ikinci derece akrabalarda hemiplejik migren olması durumunda FHMolarak kabul edilir. FHM tip 1'deCACNA1A, tip 2'de ATP1A2, tip 3'de SCN1A gen mutasyonları gösterilmiştir. Sık görülen bu mutasyonların gözlenemediği ailesel özellik taşıyan hasta grubu diğer lokalizasyonlar alt başlığında sınıflanmaktadır. Sporadik hemiplejik migrende aile öyküsü yoktur. Klinik ve muayene ile birlikte nörogörüntüleme ve lomber ponksiyon yapılarak ayırıcı tanılarının yapılması önemlidir. Özellikle geçici başağrısı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositozlu nörolojik defisit sendromu (HaNDL) ayırıcı tanıda önemlidir (83).

Retinal migren, migrenöz baş ağrısı ile birlikte görme kaybı, skotom,işık parıldamaları gibi pozitif ve negatif fenomenleri içeren monoküler görme bozuklukları olması durumudur. Tamamen geri dönüşümlü ataklardır. Görme alanı muayenesiyle desteklenmelidir. Bazı hastalarda hemianopi gözlenebilir veya takip eden migrenöz baş ağrısı olmayabilir.

Kronik migren,3 aydan daha uzun süreyle ayda 15 veya daha fazla migrenöz baş ağrısı olmasıdır.Hastaların daha önce migren tanılı olması, triptan tedavi alması, 3 aydan daha uzun sürede ayda 8 veya daha fazla auralı veya aurasız migren özellikleri göstermesi gerekmektedir. Baş ağrısı gerilim tipi özellikleri de taşıyabilmektedir. İlaç aşırı kullanım baş ağrısından ayırmak önemlidir. Kronik

migren tanılı hastaların %50'si kronik ilaç kullanımını bıraktıktan sonra baş ağrıları epizodik migren ataklarına dönüşmektedir (84).

Migren komplikasyonları, migren statusu, infarkt olmadan persistan aura, migrenöz infarkt, migren aurası ile tetiklenen nöbet alt tiplerini içermektedir.

Migren statusu, migren atağının 72 saatten uzun sürmesidir. Migren statusu kabul edilen hastanın uyku sebebiyle baş ağrısı hissetmemesi status tanısına engel olmaz. İlaç kullanımına bağlı olarak baş ağrısında geçici 12 saat süren bir remisyon varlığı migren statusu demek için engel teşkil etmemektedir. Auralı veya aurasız migren olabilir. Baş ağrısı devamlı ve günlük işleri bıraktıracak şiddette olmalıdır.

İnfarkt olmaksızın persistan aura, 1 hafta ve daha uzun süren devamlı aura olması ve hastanın nörogörüntülemesinde infarkt bulgusu olmamasıdır. Migrenöz infarkt, nörogörüntülemeye gösterilmiş iskemik beyin lezyonu ile ilişkili 1 veya daha fazla aura semptomunun olmasıdır. Hastaların daha önceden auralı migreni mevcuttur. Aura bir saatten fazla sürer ve görüntülemeye infarkt bulgularısaptanır. Migrenöz infarkt daha çok genç kadınlarda ve posterior sistemde görülmektedir. Auralı migren hastalarında iskemik inme riskinde artış gösterilmiştir. Ancak aura tipi, aura sıklığı ile ilişkisi net bilinmemektedir. Migrenöz infarkt, "migren ve iskemik inme birlikteliği", "migren kliniği ile birlikte iskemik inme", "risk faktörü olan veya olmayan bireylerde migren ile indüklenen iskemik inme" olarak da farklı gruplarda ele alınmıştır (85,86). Radyasyon tedavisinden sonra kronik dönemde ortaya çıkan iskemik inme kliniğiyle benzer özellikte migren baş ağrısı tanımlanmıştır. Radyoterapi ilişkili bir sendrom olarak ele alınmaktadır (87).

Migren aurası ile tetiklenen nöbet, auralı migren tanılı bir hastada migren atağı sırasında veya 1 saat içinde epileptik nöbet olmasıdır. Epileptik nöbet sonrasında postiktal, interiktal, preiktal dönemde migren benzeri baş ağrıları görülebilmektedir (88).

Olası migren, diğer migren alt tiplerini ve tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak diğer primer veya sekonder baş ağrıları ile de açıklanamayacak migrenöz ağrılardır.

Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar, tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık, siklik kusma sendromu, abdominal migren, benign paroksizmal vertigo ve benign paroksizmal tortikollisi içermektedir. Daha önce çocukluk çağı periyodik sendromları olarak kullanılmaktaydı. Genellikle çocukluk çağında başlamakla birlikte erişkinlerde de görülmektedir. Bu hastalarda hareket hastalığı, bruksizm, uyku bozuklukları gibi komorbidsendromlar görülebilmektedir.

Abdominal migren okul çağı çocuklarında periumblikal veya orta hat yerleşimli karın ağrısıdır. Bulantı, kusma, solukluk, anoreksi ile birlikte görülebilir. İleri dönemde tipik migren baş ağrısı özelliği gösterirler. Siklik kusma atakları, tekrarlayan ataklar halinde gelir. Benign paroksizmal vertigo kendiliğinden iyileşen, tekrarlayan kısa epizodik vertigo atakları ile karakterizedir. Nörolojik muayene, odyometri ve vestibular fonksiyon testleri normaldir (81).

Menstrual migrendemigren atakları sadece menstruasyon dönemlerinde olabilir, menstruasyonla sıklığı artabilir veya premenstrual sendromlara ek olarak görülebilir. Menstruasyondan iki gün önce ve üç gün sonrası “perimenstrual periyod” kabul edilir. Üç ayda en az 2 perimenstrual periyot tam migren baş ağrısı olması “menstrual migren” olarak kabul edilmektedir. Hem premenstrual dönemde hem de farklı zamanlarda olan migrene “menstruasyonla ilişkili migren” denir (89). Östrojen düzeylerinin azalması sonucu hipotalamus, trigeminal reseptörler üzerinden baş ağrısını tetiklemektedir. Menstruasyon sırasında baş ağrısı oluşmasının bir başka sebebi olarak bu dönemde serum prostaglandin düzey artışı kabul edilebilir. Melatonin düzeylerindeki artış da menstrual migren fizyopatolojisi içinde yer almaktadır.

#### 2.1.6. Migren Kliniği

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

1. Prodrom fazı:Baş ağrısı başlamadan günler öncesinde ortaya çıkan nörolojik,psikolojik, otonomik, sistemikseptomlardır. Depresyon, hiperaktivite, konsantrasyon ve dikkat azalması, öfori, huzursuzluk, uykuya eğilim gibi mental durum değişiklikleriprodrom fazında görülebilir (90).Fotofobi, fonofobi, disfazi, esneme, aşırı uyku, sık görülen nörolojik yakınmalardır. Bunlar dışında sık idrara çıkma, diyare, konstipasyon, üşüme hissi, aşırı yeme, sakarlık gibi genel yakınmalarda söz konusudur. Hastaların %50-60'ında prodrom fazı görülmektedir. Prodrom fazıfrontal lob, hipotalamus ve santral noradrenerjik sistemler, locus ceruleus'u içeren birçok yapının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5,6).Prodromal belirtiler, migrenin başlangıç evresinde santral sinir sisteminin tutulumuna işaret etmektedir (91).

2. Aura Fazı:Aura,bir atağın öncesinde, beraberinde ya da nadiren sonrasında gelişen fokal nörolojik defisitlerdir. Başağrısız aura atakları da görülebilmektedir. Aura, 5-20 dakika arasında gelişir ve genelde auranın 60 dakikadan kısa sürmesi beklenir. Ancak daha uzun olduğu durumlarda mevcuttur. Aura,görsel, motor, duyuşal fenomenlerşeklinde olmakla birlikte, dil ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir. Migrenli hastaların %25-30'inde görülmektedir. En sık görsel auralar, ikinci sıklıkta pareteziler görülmektedir. Auralı migren atağının karotis diseksiyonu, epilepsi, geçici iskemik atak, arteriovenöz malformasyondan ayırımı için anamnez önemlidir. Uzamış auralarda sekonder nedenler ekarte edilmelidir (91).

Görsel auralar, pozitif ve negatif fenomenler şeklinde olabilir. Pozitif semptomlar, ışık parlamaları şeklinde olan fotopsi, teikopsi veya fortifikasyon spektrumu şeklinde olabilmektedir. Titreşen ışıklardan oluşan bir yay, genişleyerek görme alanına yayılmakta, görme alanında kırık çizgiler, ışık çakmaları, renkli çizgiler görülmektedir. Negatif semptomlar ise görme alanının hemianopik, bazende altitudinal olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklindedir. Skotomlar sık görülmektedir. Çocuklarda metamorfopsi, mikropsi, makropsi şeklinde görsel algılama kusurlarına, hatta şekilli karmaşık olanlara, halusinasyonlara da rastlanılmaktadır. Bu semptomların oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği ve KYD'nin başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Aura,korteks boyunca hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile

açıklanabilmektedir. Bu oligemi dalgası oksipital bölgeden başlar ancak damar dağılımı ile uyumlu değildir. Oligemi fazını takiben hiperkapni gelişir. Hiperkapniye karşı otoregülasyon devreye girer. Ataklı hastalarda yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve PET ile çalışmalarda bu oligemi gösterilmiştir (6).

Parestezilerde uyusukluk elden başlayıp, yukarı kola yayılır, ardından yüze, dudaklara ve nadiren bacağı yayılır. Genelde 10-30 dakika içinde yavaş yavaş yayılması nedeniyle epileptik bir fenomenden ayrılırken, düzelmenin ilk tutulan bölgeden başlaması ile iskemik bir ataktan ayrılabilir. Motor belirtiler genelde duyuşal yakınmalarla birlikte görülür, gerçek bir parezi nadirdir ve genelde tek taraflıdır. Motor aura %18 oranında tanımlanmıştır. Bunun dışında afazi ve duyuşal ataksi gibi auralar da bildirilmiştir (5,6,92,93).

3. Baş Ağrısı Fazı: Baş ağrısı fazında ise tipik migrenöz ağrı görülmektedir. Migren için tipik olan baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcıdır. Orta-ağır şiddettedir. Çocuklarda genellikle bilateral özellik gösterirken, erişkinlerin % 80-84'ünde unilateraldir. Bunun dışında bazı hastalarda bilateral olabilir, tek taraflı başlayıp yer değiştirebileceği gibi jeneralize de olabilir. Baş ağrısı genelde oksipital bölgeden enseden başlar, frontotemporal bölgeye yerleşir. Bu süreç atak tedavisi için uygun bir dönemdir. Eforla aktivasyon gösterir. Öksürmek, hapşırma, öne eğilmek gibi kafa içi basıncını arttıran durumlarda baş ağrısı şiddetlenir. Ağrı, günün herhangi bir saatinde olabileceği gibi sabahları daha sık gözlenmektedir. Erişkinlerde baş ağrısının ortalama süresi 4-72 saat iken, çocuklarda 1-48 saat arasında değişmektedir. Hastalar ağrı sırasında karanlık ve sessiz bir yerde yatmak isterler, efordan kaçınırlar. Migren atağı dışında ataklar arası dönemde hastalarda %40 oranında atipik splanıcı baş ağrıları görülmektedir (94). Bu evrede fonofobi, fotofobi, bulantı ve kusma atakları da görülür. Bulantı- kusma görülme oranı kadınlarda daha siktir. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma sadece üçte bir hastada olur. Fonofobi, fotofobi, kokulardan hoşlanmama şeklinde artmış görsel ve duyuşal algılama mevcuttur (91).

Baş ağrısına eşlik eden çeşitli sistemik belirtiler olarak iştahsızlık, tenezm, diyare, burun tıkanıklığı, solukluk, saçlı deride hassasiyet, depresyon, yorgunluk, bellek bozukluğu ve vertigogörülebilmektedir. Ekstremiteler soğuk ve nemlidir (6).Baş ağrısı sırasında migren hastalarındakutanöz allodini görülmektedir. Allodini kafatası derisinde veya ekstremiteler gibi ekstrasfalik bölgelerde olabilmektedir.Allodini, normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı ya da rahatsız edici algılanma hissidir. Trigeminal yolakların santral duyarlılaşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (91).

4. Postdrom Fazı: Postdrom fazında baş ağrısı giderek azalır vekaybolur. Ancak yerini yorgunluk, kayıtsızlık, konsantrasyongüçlüğü, duygu durum değişikliği, iştahsızlık, mental zorluk gibi yakınmalar alabilmektedir (95).Baş ağrısı geçtikten sonra fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda depresif bulgular ve yorgunluk görülürken, bazı hastalarda öfori görülebilir, hastalar kendilerini tazelenmiş hissedebilirler.Postdrom fazda fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir (6).

#### 2.1.7. Migrende Tanı ve Ayırıcı Tanı

Migren hastalarında ataklı veya ataksız dönemde genel olarak nörolojik ve fizik muayene, laboratuvar değerleri normal sınırlardadır (6).Atak sırasında ağrıya bağlı olarak tansiyon yüksekliği gözlenebilmektedir. Hastalar genel olarak halsiz görünümündedir. Işık hassasiyetinden dolayı oftalmolojik muayenede zorlanmaktadır. Hastada içe bakış kısıtlılığı, yukarı bakış kısıtlılığı, pitoz, dilate pupil gibi üçüncü kraniyal sinir bulguları mevcut ise oftalmoplejik migren düşünülmesi gerekmektedir.Ayrıca altıncı kraniyal sinir tutulumu da görülebilir. Hastada belirgin görme alanı defekti olabilir. Aura döneminde parezi, objektif duyu kusuru tespit edilebilir (96).

Migren tanısı için objektif bir tetkik yoktur. Elektroensefalografi (EEG) ve uyarılmış potansiyeller sınırlı ölçüde fayda sağlar. Elektrofizyolojik tetkikler özellikle ayırıcı tanıda önemlidir (83,97). MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) daha çok ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. Bazı çalışmalarda migren hastalarında kraniyal



MRG T2 kesitlerinde subkortikal sinyal artışı gösterilmiştir. Ayrıca migren hastalarında asemptomatik beyaz cevher lezyonları normal populasyona göre daha siktir. Auralı veya aurasız migren fark etmeksizin kadınlarda derin beyaz cevher lezyonları daha sık görülmektedir. Migrenöz infarktmevcut ise akut iskemik lezyonlar da gözlenmektedir(10).Modern teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda fonksiyonel MRG ve PET gibi yöntemler daha çok migren fizyopatolojisini aydınlatmak amaçlı kullanılmıştır. Bu çalışmalarda migren hastalarında beyin sapı, hipotalamus, serebral fonksiyonlar, serebellum, talamus, insula gibi birçok bölgede aktivasyon gösterilmiştir (98).PET çalışmalarında dorsolateral pontin aktivasyon varlığı da gösterilmiştir (61).Baziler migren ayırıcı tanısında EEG, MR angiografi, karotis vertebral Doppler ultrasonografi (USG) kullanılabilir.Özellikle HaNDL ayırıcı tanısında lomber ponksiyon yapılması önemlidir (99).HaNDL, damarsal olmayan ikincil baş ağrıları grubunda yer almaktadır veiyi prognozudur. Migrenöz baş ağrısı ataklarına hemiparezi, disestezi, hemiparestezigibi nörolojik bulgular eşlik eder. Atak sırasında BOS'ta lenfositoz (>15hücre/ $\mu$ l) gözlenir (100).SerebralOtozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati ( CADASIL) gittikçe kalıcı hale gelen nörolojik defisitlerle seyreden tekrarlayan laküner infarktlarla, migrenöz baş ağrılarıyla seyreden herediter arteriyel hastalıktır. Demans, psikiyatrik bozukluklar tabloya eklenir. Kranial MRG'de multiple laküner infarktlar ve lökoensefalopati gözlenir. Migrenöz baş ağrısı nedeniyle migren ayırıcı tanısında önemlidir (101).Radyoterapi Sonrası İskemik İnme Benzeri Baş Ağrısı Sendromu (SMART) tanımlanmıştır. Santral sinir sistemi malignitesine bağlı yapılanradyoterapiden sonra görülmektedir. Geri dönüşümlü migrenöz baş ağrısı atakları, afazi, güçsüzlük, görme bozukluğu gibi nörolojik defisitlerle seyreder. SMART migren kliniği ile karışabilmektedir (97,102).

#### 2.1.8. Migren Tedavisi

Migren sıklığı,hastalık şiddeti ve migrenin hayat kalitesi üzerine etkisihastadan hastaya göre değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple tedavi hastanın özelliklerine göre yapılmalıdır. Hastalar baş ağrısı günlüğü tutarak tedavi sürecine dahil olmalıdır. Baş ağrısı günlüğü tetikleyici faktörlerin anlaşılması açısından da bilgi vericidir.Menstrasyon, ovulasyon, oral doğum kontrol hapları, hormon

replasman tedavileri, hormonal tetikleyici faktörlerdir. Migren hastalarında açlık baş ağrısını tetiklediği gibi alkol, nitratlı besinler, monosodyum glutamat içeren çin yemekleri, aspartam, çikolata, eskitilmiş peynir gibi diyetel faktörlerde baş ağrısını etkilemektedir. Stres, endişe, depresyon baş ağrısının psikolojik tetikleyicileridir. Migren hastaları, far ışıkları, görsel uyarım, kokular, hava değişimi gibi eksojen uyarılara karşı hassastır. Uyku eksikliği ve aşırı uyuma da tetikleyici faktörlerdendir. Kafatravması, fiziksel egzersiz, yorgunluk baş ağrısını tetiklemektedir. Ayrıca nitrogliserin, histamin, rezerpin, hidralazin, ranitidin gibi bir takım ilaçlar da baş ağrısına sebep olmaktadır. Tetikleyici faktörlerden uzaklaşılması ve düzenli uyku, spor, yaşam tarzı değişikliği gibi önerilere uyulması sonucunda migren hastalarda atak sıklığı ve ilaç kullanımı azalabilir. Akut atak sırasında karanlık, sessiz odada istirahat etmenin faydası mevcuttur. Bu tarz nonfarmakolojik yaklaşımlar da tedavide önemlidir (2,5).

Farmakolojik tedavi baş ağrısı atağını sonlandırmak amaçlı yapılan “atak tedavisi” ve baş ağrısı sıklığını azaltmak için yapılan “profilaktik tedavi”yi içermektedir. Atak tedavisine mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır. Prodrom dönemde domperidon tedavisi faydalıdır, baş ağrısını azalttığı gösterilmiştir (94). Migren atağında ilk tercih basit/kombine analjezikler ve non-steroid antiinflatuar ilaçlardır. Ayrıca atak tedavisinde parasetamol, asetilsalisik asit, naproksen sodyum, ibuprofen, diklofenak, ketorolak gibi birçok ilaç tercih edilebilir. Bu tedaviler hafif ve orta şiddetli atak için genelde yeterli olmaktadır. Bulantıyı geçirmek için ek olarak metoklopramid, domperidon, proklorperazin tercih edilebilir. Antiemetik etkilerinin yanında prokinetik etkileri de mevcuttur. Bu tedaviden fayda görülmez ise basamaklı olarak spesifik migren tedavisine (ergot alkaloidleri, triptanlar) geçilmelidir (103).

Ergot alkaloidleri uzun yıllardır migren tedavisinde kullanılmasına karşın giderek daha az tercih edilmektedir. Ergot alkaloidlerinin yarı ömürleri uzundur ve bu nedenle baş ağrısının tekrarlama olasılığı azalmaktadır. Ergot alkaloidleri ilaca bağlı baş ağrısına yüksek oranda yol açmaktadır. Hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve gebelik durumu olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Vazospazma neden olmaktadır (104).

Triptanlar, selektif 5HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleridir. Sumatriptan, almotriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan, naratriptan, frovatriptangünümüzde kullanılmaktadır.Sulmatriptan ilk geliştirilendir, subkutan formunun etkinliği 10 dakika içinde başlar. Kranial damarlarda seçici vazokonstriksiyon yapmakta, nörojenik inflamasyonu azaltmakta ve trigeminal afferentlerinden nöropeptid salınımını azaltmaktadır (105). Enjektabl, subkutan, nazal formlar atak sırasındaki gastrointestinal semptomlar nedeniyle oral formlara göre daha avantajlıdır. Triptanların erken dönemde alınması faydalıdır, ancak ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmesi gerekmektedir (106). İskemik kalp hastalığında, kontrolsüz hipertansiyonda, vertebobaziler yetmezlikte, komplike migrende (baziler migren, FHM) triptanların kullanılması kontrendikedir. Triptanlarda rekürrens %15-40 oranında görülmektedir. Ancak birinci doz yetersiz ise ikinci doz önerilmemektedir (107).

Atak sırasında opioidler, lidokainde kullanılmaktadır. Literatürde CGRP agonistlerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (108).

İlaça bağlı baş ağrısı gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Basit analjezik alımının ayda 15 gün, triptanların 10 gün ve üzerinde olmaması gerekmektedir. Bu durumda ilaç kullanımını azaltılmalı gerekirse amitriptilin verilmelidir (109).

Profilaktik tedavi kısa süreli veya uzun süreli yapılır. Egzersiz ve seksüel aktivite ile tetiklenen baş ağrılarında epizodik profilaktik tedavi tercih edilirken, menstrasyon veya yüksek rakıma çıkmak gibi kısa süreli dönemlerde baş ağrısı oluyorsa, kısa süreli profilaksi yapılır. Hastanın günlük yaşantısı baş ağrısından çok etkileniyorsa, ayda 2 veya daha sık atak mevcut ise, akut tedaviler yetersiz kalıyorsa veya auralar çok rahatsız edici oluyorsa uzun süreli profilaktik tedavi önerilir. Profilaktik tedavinin etkin olduğunu söyleyebilmek için ataksıklığında en az %50 azalma olması gerekmektedir. Başlanan tedavi en az 2 ay süre ile alınmış olmalı ve etkin bulunduğu altı ay süreyle verilmelidir (110).

Migren profilaktik tedavisinde beta blokörler, antiepileptikler,antidepresanlar, kalsiyum kanal blokörlerikullanılmaktadır. Beta blokör propranolol, timolol başta olmak üzere nadolol ve metoprolol kullanılabilir (110).

Antiepileptikler hipereksitabiliteyi azaltarak etki etmektedir. Valproik asit, topiramet, gabapentin, lamotrijin seçenekler arasındadır. Valproik asit ve topirametdaha sık tercih edilmektedir. Epilepsi birlikteliği olan migren hastalarında antiepileptik tedaviler önem arz etmektedir (111).

Serotonin antagonisti metiserjid, ciddi yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Kalsiyum kanal blokörü olan flunarazin profilaksi tedavisinde tercih edilebilir (112).

Antidepresanlardan trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), selektif serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRI) tercih edilebilir. SSRI ve SNRI'lar trisiklik antidepresanlara göre daha az etkilidir. Depresyon, uyku bozukluğu, sık gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda amtriptilin tercih edilebilir (113).

Hastaların menstruasyon ilişkili migreni mevcut ise, yani hem menstruasyonda hem de menstruasyon dışı atakları mevcut ise uzun süreli profilaksi tercih edilmelidir. Perimenstural tedaviye ise siklustan iki gün önce başlanır ve siklus boyunca devam edilir. Östrojen implantları, perkutan jel, ovulasyon öngörülemediyse oral kontraseptifler tedavide tercih edilebilir. Bir D2 reseptör agonisti olan bromokriptin perimenstural etkileri azaltabilmektedir (10).

Migren durumunda atak tedavisine bulantı kusmaya bağlı kayıpları azaltmak için intravenöz sıvı ve elektrolit tedavisi eklenmelidir. Prednizon 80-100 mg verilmesi faydalı olabilir ancak kısa süre içinde azaltılarak kesilmelidir. İlaçlar parenteral yolla uygulanmalıdır. Dihidroergotamin, ketorolak (intramuskuler), sumatriptan (subkutan), opioidler, nöroleptikler tedavide kullanılır.

Kronik migrende tip A botulinum toksininin etkinliği PREEMPT1 (The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)ve PREEMPT2

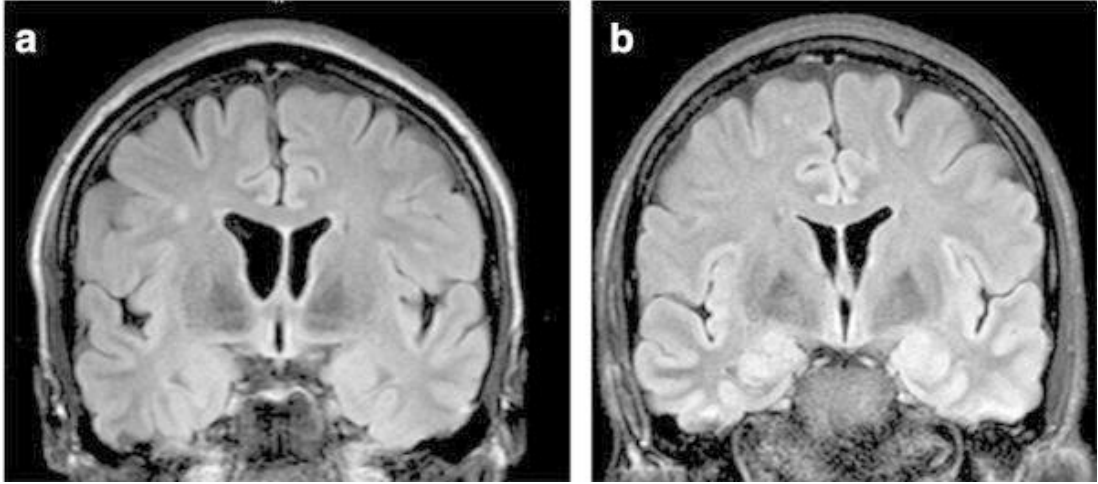
çalışmalarında plaseboya üstün bulunmuştur(114). Magnezyum, kandesartan, koenzim Q10, N alfa metil histamin, riboflavin gibi birçok ajan kullanımına dair çalışmalar devam etmektedir (115,116).

#### 2.1.9. Migren ve Komorbit Hastalıklar

Migren hastalarında farklı sistemlerle ilişkili birçok hastalığın birlikteliği gösterilmiştir. Fizyopatolojisi net olarak ortaya konulmamıştır,ancak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (17).

Kardiyovasküler hastalık grubundanmitral valv prolapsusu, koroner arter hastalığı, patent foramen ovale, HT, hipotansiyon ve reynaud fenomenimigren ile birlikteliği gösterilen hastalıklardır (25).Migren hastalarında kardiyovasküler risk normal bireylere göre daha fazla tespit edilmiştir. Daha erken yaşta inme ve koroner arter sendromu gözlenmektedir. Kolesterol düzey yüksekliği ve arteriyel tansiyon yüksekliği açısından sağlıklı populusyona göre daha olumsuz değerlere sahiptir. Tüm bunlar kardiyovasküler hastalık ve inme risk artışıını desteklemektedir (24).

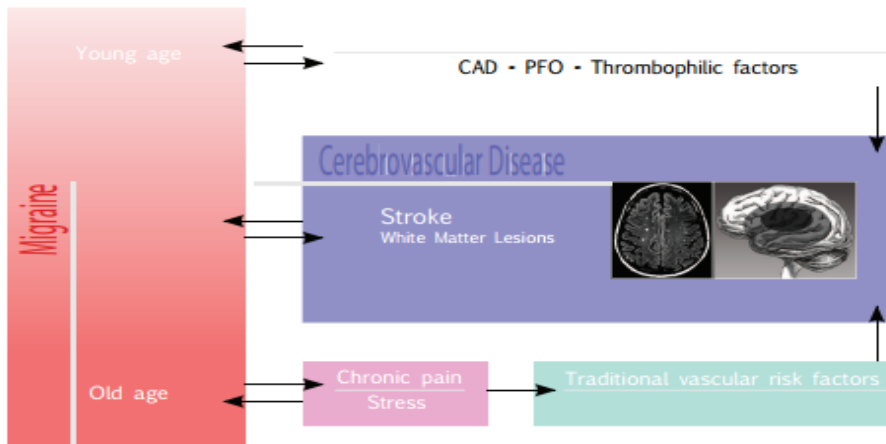
Epilepsi, iskemik inme, esansiyel tremor, pozisyonel vertigo, huzursuz bacaklar sendromu, uyku apne sendromu, migrenile sık birlikteliği olan nörolojik hastalıklardır. İskemik inme için hem auralı hem de aurasız migren risk faktörüdür. Auralı migren, aurasız migrene göre daha çok suçlanmaktadır (23,27). Genç yaş, kadın cinsiyet, sık aralıklarla atak geçirmek, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı iskemik inme riskini arttıran ek faktörlerdir (33).Migren hastalarında iskemik inmenin yanı sıra, hemorajik infarktlar da görülmektedir (20).İnfarkttan bağımsız olarak migren hastalarının nörogörüntülemelerinde mikrohemoraji varlığı da gösterilmiştir (35). Kraniyal MRG çalışmalarında posterior sistem sulama alanıyla uyumlu klinik vermeyen sessiz infarktlar migren hastalarında sık gözlenmektedir (20).Sessiz infarktlar dışında migrenli hasta populusyonunda nörogörüntülemelerde subkortikal beyaz madde hiperintensiteleri de sık olarak gözlenmektedir(118) (Şekil-1).



**Şekil-1:** Koronalbeyin MRG kesitlerinde beyaz madde değişiklikleri (118).

Subkortikalbeyaz madde hiperintensiteleri, mikrohemorajiler ve sessiz infaktlarmigrenin küçük arter hastalığı olabileceğini destekleyen bulgulardır (35).Nörogörüntülme çalışmaları sadece erişkin olgularda değil migrenli çocuk popülasyonunda da yapılmıştır. Pediatrik grupta da beyaz cevher değişiklikleri incelenmiş ve bunun yaştan bağımsız olarak çocuk grubunda da olduğu tespit edilmiştir (118).Migren hastalarındaki bu beyaz cevher değişikliklerinin ve sessiz infaktların kognisyon üstünde olumsuz etkilerinden de söz etmek mümkündür (38).

Kardiyovasküler hastalıklardaki risk artışının, patent foramen ovalenin ve trombositik faktörlerin migrenli bireylerde iskemik inme için risk oluşturduğu düşünülmektedir (34,119) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Migrende iskemik inme patofizyolojisi (20).

Obezite migren ile komorbit bir hastalık olmamasına rağmen, migren sıklığını arttırdığı ve kronik migren oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir (60,120,121). Auralı migren hastalarında insülin rezistansı, yüksek kolesterol düzeyi, homosistein düzeyi yüksekliği ve hipertansiyon daha sık gözlenmektedir (28). Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ile migren riski arasında da ilişki bulunmuştur (29). Migren hastalarında arteriyel elastikiyet kaybı mevcudiyeti de gösterilerek iskemik inme risk artışı vurgulanmıştır (30). Bu çalışmalar da migren hastalarında iskemik inme ve kardiyovasküler hastalık risk artışını desteklemektedir.

Servikal arter diseksiyonu da migren popülasyonunda daha sık gözleendiği gösterilmiştir (20). Migrene bağlı vazokonstriksiyonun damarlarda kronik değişikliklere sebep olduğuna dair de görüşler söz konusudur. Levine ve Ramadan, tekrarlayıcı migren ataklarına bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonun bir sonucu olarak elastik laminanın zayıfladığı, buna bağlı olarak da diseksiyona zemin hazırladığını vurgulamışlardır (122).

Romatolojik hastalıklardan Raynaud sendromu, livedo retikularis birlikteliği gösterilmiştir (32,123).

Psikiyatrik hastalıklardan, depresyon, anksiyete bozukluğu, mani, panik bozukluk migren hastalarında sık rastlanılmaktadır (124).

İrritable barsak sendromu, astım, alerjiler demigren hastalarında normal popülasyona göre daha sık gözlenmiştir (17).

Migren ve komorbit hastalıklar tedavi seçiminde önem arz etmektedir. Örneğin depresyon gibi psikiyatrik yakınmalar birlikteliğinde antidepresan tedavi, epilepsi ile birlikteliğinde valproik asit idame tedavi olarak düşünülebilir.

## **2.2.Tırnak Yatağı Kapilleroskopi**

Kapillerler, kardiyovasküler dolaşımında atıkların uzaklaştırılması ve madde alışverişi konusunda önemli bir yere sahiptir. Vasküler yatak ile ilgili incelemeler kısıtlıdır. Göz ve tırnak yatağında mikrovasküler yapılar zengin olarak bulunduğu için

vasküler yatak ile ilgili incelemeler açısından önemlidir (125).Günümüzde çeşitli görüntüleme teknikleri sayesinde damarları ayrıntılı olarak değerlendirerek fikir edinebiliriz. Doppler USG, MR ve BT anjiyografi tercih edilen yöntemlerdir. Doppler USG büyük ve orta çaplı damarları gösterirken, dezavantajı küçük çaplı damarları göstermemesidir. Anjiyografi, makro ve mikrosirkülasyonu gösteren ve tedavi işlemlerinin yapılmasına olanak sağlayan invaziv bir yöntemdir. Tırnak yatağı video kapilleroskopi tekniği ise mikrosirkülasyondaki organik veya fonksiyonel değişiklikleri gösterir. Mikrovasküler yapıyı direk olarak gözleme şansı verir ve romatolojik hastalıklarda mikrovasküler yapıyı gösteren en iyi tekniktir (126).

Tırnak yatağı kapilleroskopisimikrosirkülasyonun değerlendirilmesi için kullanılan, noninvaziv, maliyeti düşük ve kolayca tekrar edilebilir bir görüntüleme tekniğidir. Morfoloji ve kan akımı hakkında bilgi verir (125).Romatoloji pratiğinde tırnak yatağı kapilleroskopisi primer ve sekonder Raynaud fenomeni formunun ayırımında ve sklerodermanın erken tanısında kullanılmaktadır. Raynaud fenomeni temel kullanım alanıdır (49,126,127).

Günümüzde çeşitli romatolojik hastalıklarda olduğu gibi romatolojik olmayan hastalıklarda da klinik rutinde olmasa bile akademik amaçlı kullanılmaktadır. Diyabetes mellitus (DM), HT, hipertiroidizm, Crohn hastalığı, psöriazis, primer bilier siroz kapileroskopinin çalışılmış olduğu romatolojik olmayan hastalıklara örnek olarak verilebilir (128). Nöroloji alanında klinik pratikte kapilleroskopi kullanımı yer almamaktadır. Ancak migrenli hastalarda akademik amaçlı tırnak yatağı kapilleroskopi incelemesi örnekleri bulunmaktadır (45,47).

### 2.2.1. Kapilleroskopinin Tarihçesi

İtalyan klinisyen Giovanni Rasori(1766-1837) magnifiye cam kullanarak, konjunktival inflamasyonda kapiller loplarda kayıp olduğunu ilk olarak tespit etmiştir. 1911 yılında Lombard insanlarda periungual bölgeye emersiyon yağı damlatılarak tırnak yatağı kapillerlerinin incelenebileceğini göstermiştir. Weiss 1916'da standardize kapilleroskopik yöntem kullanarak kapillerlerin görüntülemesini kaydetmiştir. Brown ve O'Leary bu yöntemi kullanarak 1925 yılındaRaynaudhastalarındaki tırnak yatağındaki mikrovasküler anormallikleri



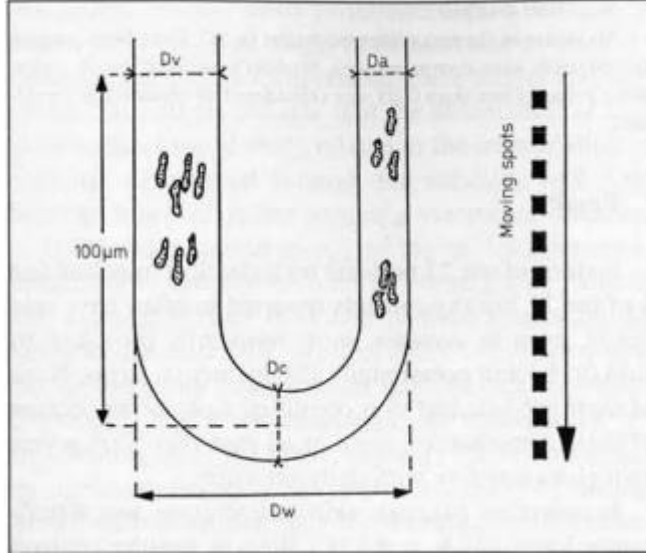
bildirmiştir (129). Raynaud fenomenindeki mikrovasküler teori bu teknik ile geliştirilmiştir. Müller 1922 yılında böbrek ve kalp hastalıkları olan bireylerin kapillerlerindeki morfolojik değişiklikleri vurgulamıştır (41). Daha sonraki yıllarda ihmal edilse de kapilleroskopi 21. yüzyılın ortalarında tekrar önemini kazandı ve kullanılmaya başlandı (49).

Maricq ve Le Roy sklerodermada kapilleroskopik patern ile ilgili ilk çalışmayı yayınladı. 2000'de Cutolo, skleroderma mikroanjiopatisinde 3 temel kapilleroskopik paterni yeniden sınıflandırdı (130).

### 2.2.2 Videokapilleroskopi Uygulaması ve Yorumlanması

Video kapilleroskopi klinik pratikte cilt kapillerlerini incelemeyi sağlayan ışık mikroskobu veya videokapilleroskopik bir mikrokameradır. Videokapilleroskopik analiz ışık mikroskobundan daha karmaşık bir yöntemdir. Tırnak yatağında kapillerler ciltteki diğer bölgelerin aksine tırnak yatağına paralel seyretmektedir. Bu nedenle ciltteki kapillerlerin morfolojik olarak değerlendirilmesi tırnak yatağından yapılır. Hasta 20-22 °C oda sıcaklığında minimum 15 dakika bekletildikten sonra uygulamaya başlanır. Damarsal yapısı nedeniyle genellikle 1. parmaklar atılarak diğer parmaklar değerlendirilir. Her iki ele de bakılması gerekmektedir. Cilt transparansı 4. ve 5. parmaklarda daha fazla olduğundan en belirgin kapiller değişiklikler bu parmaklarda görülür (126).

Normal bir kapilleroskopide birbirine paralel seyreden ön kola dik "U" şeklinde loop yapmış kapillerler ve içinden geçen kan akımı görülür. Kan akımı afferent arteriyollerden efferente devamlık gösterirken akımı yavaşlar. Subpapiller bölgede venöz pleksus ve kan akımı gözlenir. Venöz damarlarda genişleme konjesyonun bir işareti olabilir. Her kapillerin afferent kolu, efferent kolu incelenir. Afferent çap, efferent çap ve kapiller çap ölçümleri yapılır. Kapiller çap, loop yapmış kapillerlerin afferent ve efferent kollarını içerecek şekilde alınan enine kesit ile yapılmaktadır (131) (Şekil-3 ve 4).

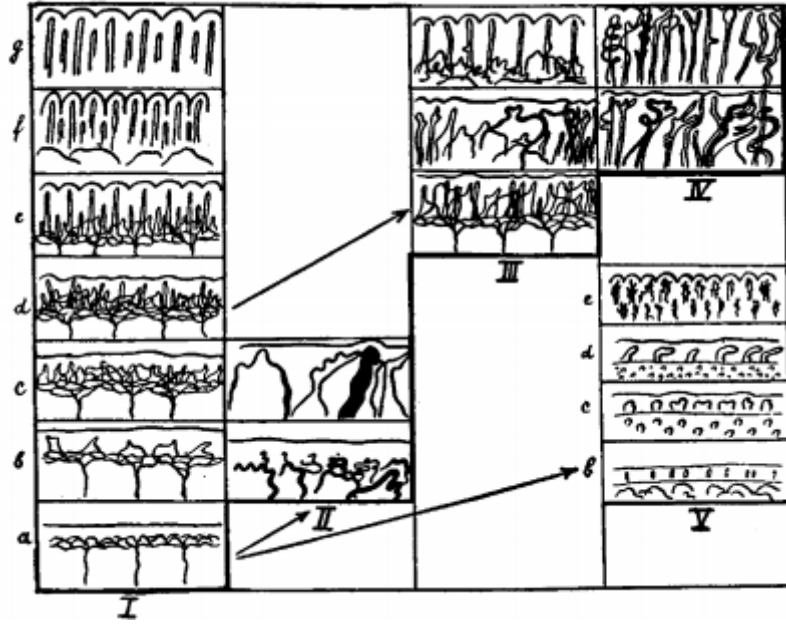


**Şekil-3:** Kapillerlerin şematik görünümü. Da: arteriyoller genişliği. Dv: venül genişliği. Dc:Kapiller loop tepe uzunluğu. Dw: Kapiller loop genişliği (48).



**Şekil – 4:** Normal kapilleroskopi görüntüsü (48).

Bebeklerde ve çocuklarda da kapilleroskopi yöntemi incelenmiştir. Powdermaker 6 ay ve 6 yaş arasındaki çocukları incelemiştir. Miksödem, mental retardasyonu olan çocuklarda kapiller bozukluk olduğu gösterilmiştir. Jaensch kapiller gelişim ile sinirlerde myelinizasyon ve serebral korteks oluşumunun korele olduğunu vurgulamıştır (41,43,44,132)( Şekil-5).



**Şekil-5:** Yenidoğanda Kapiller Gelişim I. Normal gelişim II III IV ve V Mental Retarde Çocuklarda Kapilleroskopi (41).

Bağ dokusu hastalıklarında bir takım kapilleroskopik değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklikler kapiller kayıp, ödem, genişlemiş ya da dev kapillerler, mikrohemoraji, çalı kapiller (anjiogenezis) ve kapiller mimaride bozulmadır. Örnek olarak mimaride bozulma, genişlemiş kapiller, kapiller kayıp, hemoraji, anjiogenezis ve avasküler saha gibi kapilleroskopik bulgular sklerodermalı hastaların % 95'inde saptanmaktadır (125,127).

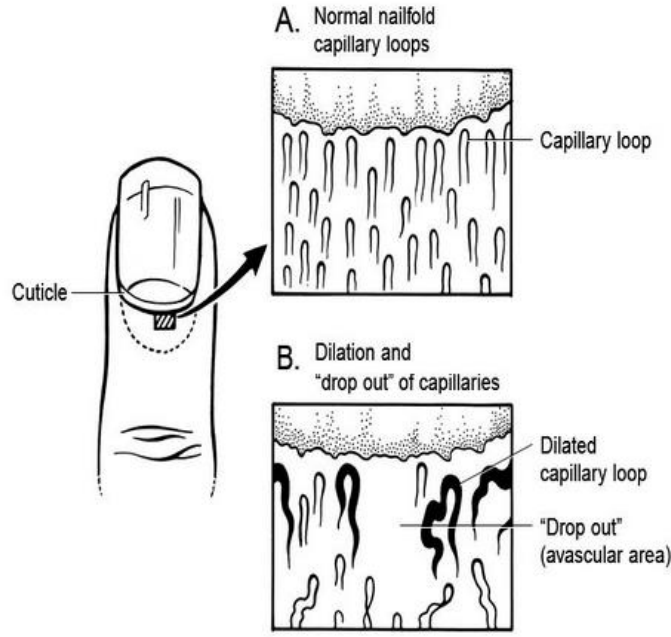
1. Mikrovasküler ağ mimarisinin bozulması: Sağlıklı insanlarda mikrovasküler yatağın mimarisinin düzenli olması beklenir. Tırnak yatağı kapillerleri paralel olarak yan yana dizilidir, çap ve şekilleri benzer dağılım gösterir(127).

2. Anjiogenez: Afferent ve efferent damarlarının düzlüğünün bozulması birbirinin üzerinde çapraz yapması "tortiyozite" olarak isimlendirilir. Bağ dokusu hastalığı olmayan populasyonda %5 oranında tortiyozite gözlendiği bildirilmiştir (131). Kapiller morfolojisine bakıldığında tortiyoz ve dallanan kapiller döngü kümelerinin varlığı anjiogenezin göstergesidir. Geniş, dolambaçlı ya da çalı görümlü veya incelmış belirgin heterojeniteye sahip kapiller döngüleri anjiogenezin morfolojik bulgularıdır(127).

3. Genişlemiş kapiller: Tek bir döngüde homojen çapın 50 µm'den büyük saptanması dev kapiller olarak da adlandırılmaktadır (Şekil 1). Skleroderma spektrumu gibi hastalıklar için erken dönem mikroanjiopatinin göstergesi olabilir. Bütün kapillerlerin genişlemiş olması şart değildir, normal şekil ve çapta olanlarla birlikte gözlenebilir (127).

Doku hipoksisine lokal otopregülatör bir yanıt olarak mikrovasküler dilatasyongelişir (133). Kapiller çap ölçümleri ile mikrovasküler dilatasyon gösterilebilir. Kapiller çap ölçümü kapillerlerin dönüş noktasından afferent ve efferent kolu içerecek şekilde alınan enine kesit ile tespit edilmektedir (131). Arteriyal-venöz çap, kapiller döngüapeksinden döngü çapı, kapiller uzunluk, afferent ve efferent kol arasındaki uzunluk ölçümleri yapılabilir. Skleroderma ve Raynaud fenomeni ile takip edilen hastalarkontrol grubu ile kıyaslandığında çap ölçümleri anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Kapillerin boyutunu belirlemek için ölçümler farklı bölgelerden yapılmalıdır. Afferent kolunun ortalama 10 µm (5 µm-20 µm), efferent kolunun ortalama 20 µm (12 µm-30 µm), apikal çapının ortalama 17 µm (10 µm-25 µm) olduğu belirtilmektedir (134).

4. Kapiller kayıp ve/veya avasküler saha: Kapilleroskopi görüntüsünde loop yapmış kapiller sayısı ve yoğunluğu önemlidir. Beş mm genişlikteki alanda 30 adetden daha az sayıda loop olması, kapiller kayıp anlamına gelmektedir. Bu durum sekonder Raynaud fenomeni için spesifik bir bulgudur. Kapiller kayıp kritik doku hipoksisine ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Terminolojide "çöl benzeri görünüm" ise büyük avasküler sahalar için kullanılmaktadır (135) (Şekil-6).



**Şekil-6:** Avasküler saha ve genişlemiş kapiller görüntüsü (135).

5. Lokal mikrohemaraji: Erken vasküler hasar ile ilişkilidir.

### 2.2.3. Romatolojik Hastalıklarda Kapilleroskopi

1) Primer Raynaud Fenomeni: Primer Raynaud fenomeninde tırnak yatağı kapilleroskopisinde anormallik beklenmemektedir (Şekil-7). Kapiller çap, kapiller dansite, kapiller morfoloji sağlıklı bireylerden farklı değildir. Kapiller damarlar, sayı ve boyut açısından normal saptanır. Kapiller çap hafifçe artmış olabilir ancak bunun tanısal bir değeri yoktur. Bunun sebebi vazospazm için altta yatan bir nedenin olmamasıdır. Kapilleroskopinin, primer ve sekonder Raynaud fenomeninin ayrımı için 6 ayda bir tekrarlanması önerilmektedir (126,136).



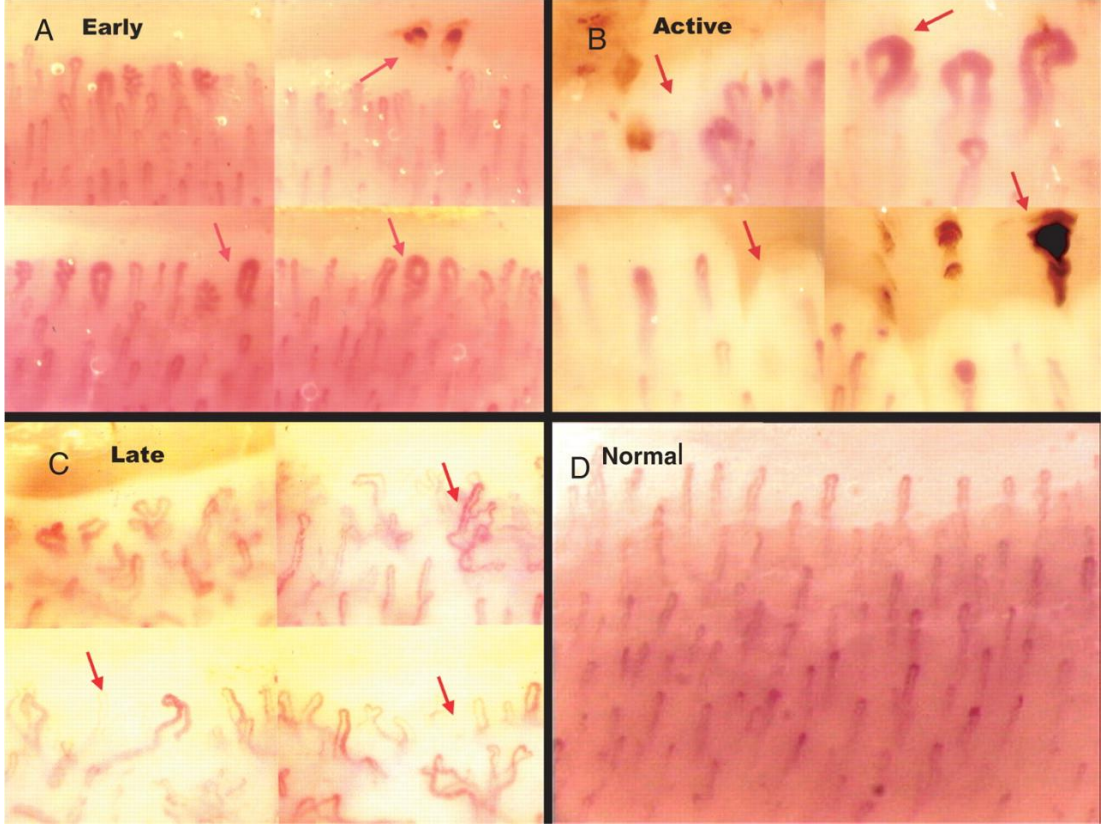
**Şekil-7:**Primer Raynaud fenomeninde tırnak yatağı kapillerleri düzenli dağılım göstermektedir (137).

2) Sekonder Raynaud Fenomeni: Sklerodermada kapilleroskopik incelemede dilate ve devkapillerler, hemoraji alanları, avasküler saha, neoanjiogenez bulguları görülür. Skleroderma kapilleroskopik paterni ilk olarak 1980’de Maricq ve ark.’ları tarafından tanımlanmıştır (138).Sklerodermada tırnak yatağı kapilleroskopik görüntüleri normal olabileceği gibi nonspesifik özellikler de taşıyabilir.Diğer bulgular erken, aktif veya geç skleroderma paterni olarak ifade edilir (130) (Şekil-8).

Sklerodermada erken tırnak yatağı videokapilleroskopi bulguları olarak birkaç dev veya genişlemiş kapiller damarlar, kapiller mikrohemorajiler gözlenebilir. Bu dönemde kapillerlerin dağılımı korunmuş olabilir veya kapiller kayıp olmayabilir.Dev kapillerlerin ve kapiller hemorajilerin sık olması, kapillerde orta derecede kayıp gözlenmesi,kapiller mimarisinde hafif düzensizlik, eksik veya hafif dallanmış kapiller varlığı daha ileri dönem skleroderma tırnak yatağı videokapilleroskopi bulgularıdır.Kapillerlerin düzensiz genişlemesi, dev kapiller ve mikrohemoraji az olması yada hiç olmaması, ciddi kapiller kayıp ile genişlemiş avasküler alan, normal kapiller dizinin düzensizliği, dallanmış ve gür kapillerlergeç skleroderma tırnak yatağı videokapilleroskopi bulgularıdır.

Skleroderma dışında miks bağ doku hastalığı, çakışma sendromları, dermatomyozit ve Behçet Hastalığında da skleroderma benzeri kapilleroskopik

patern tespit edilmiştir (139,140).Ürtikeryal vaskülitte de kapileroskopi anormalliği saptanmıştır (141).



**Şekil-8:** Skleroderma kapilleroskopi paterni A: Erken skleroderma paterni, B: Aktif skleroderma paterni, C: Geç skleroderma paterni, D: Normal patern (142).

#### 2.2.4. Romatolojik Hastalıklar Dışında Kapileroskopi

HT, mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyonda vasküler hasara neden olmaktadır. Mikrovasküler hasarlanmada kapilleroskopi yöntemi ile tırnak dibinde incelenmiştir. Esansiyel HT hastalarında kapillerlerde seyrekleşme ve vazospazm bildirilmiştir. Gözlemlenen değişikliklerin fonksiyonelden daha çok yapısal olduğu düşünülmektedir (125,143,144). Kapillerlerde dilatasyon, tortiyozite artışı, jukstakapiller mikrohemorajiler daha çok sistolik kan basıncı ile alakalı olduğu düşünülmektedir (145).Hipertansif hastalarda tedavi sonrasında morfolojik değişikliklerde gerileme olmazken, kapiller kan akım hızında değişiklik olduğu gösterilmiştir (146).

Mikroanjiopati DM'de spesifik bir komplikasyondur. DM hastalarında kapilleroskopi araştırılmış ve normal populasyona göre anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (147). Hipergliseminin etkisiyle gelişen biyokimyasal etkilerin sonucu olarak, endotel permeabilitesinde artış olur. Makrofajlar tarafından büyüme faktörlerinin salınımı uyarılır ve sonuç olarak damar duvarı kalınlaşarak elastikiyetini kaybeder. Tip 2 DM'de kapiller tortiozite artışı, hafif kapiller dilatasyon ve apikal çapta uzama tespit edilmiştir (125,148). Normal kontrol grubuna göre kapiller kan akım hızı arasında da fark tespit edilmiştir (149). Diyabetik ve hipertansif hastalarda tırnak dibi mikrovasküler etkilenmeyi göstermek amacıyla kapiller basınç ölçülmüş ve normotansif ve kan şekeri regüle bireylere göre kapiller basıncın daha düşük olduğu gösterilmiştir (150).

Tiroid metabolizması bozukluklarında tırnak dibi kapilleroskopisi çalışılmıştır. Hipotiroidi ve hipertirodizm tablosunun kapiller kan akım hızını değiştirdiği ve tedavi ile bu etkilenmenin geri dönüşümlü olabildiği gösterilmiştir (151).

İnflamatuar miyozit olgularında kapilleroskopi anormalliği tespit edilmiştir. Kapiller yoğunluk ve boyut artışı gözlenmiştir (139,152).

Endokrinolojik hastalıklardan akromegali devideokapilleroskopi yöntemi ile incelenmiş ve morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir (153).

Alfa galaktozidaz enzim defekti sonucu gelişen Fabry hastalarında da tırnak yatağı kapilleroskopi incelemesinde çalı kapiller ve kümelenme artışı şeklinde morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir (154).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.01.2015 - 01.06.2015 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Çalışma romatoloji ve nöroloji klinikleri ile ortak yürütüldü. Nöroloji kliniğinde takipli olan ve IHS migren tanı kriterlerini karşılayan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hasta tırnak yatağı görüntülemesi alınamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya katılan hastaların 45 hastanın 3 tanesi ataklı ve ataksız dönemlerinde olmak üzere iki kez, diğerleri ise ataksız dönemde değerlendirildi.

Hastaların ataklarının cihazın kullanılmadığı mesai saatlerinin dışında olması atak sırasında hastalara kapilleroskopi yapılmasına engel oluşturmuştur. Migren baş ağrısının efor ile artış göstermesi, hastaların bulantı, kusma gibi ek yakınmalarının olması atak sırasında hastaların hastaneye gelmelerini engellemiştir.

Yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından hasta grubuna benzer özellikte, sistemik hastalığı ve tırnak ile ilgili yakınması ya da bulgusu olmayan 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve çalışmanın şekli ile tetkik işlemleri ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra onamları alındı. Hastalar nörolojik açıdan öykü ve klinik eşliğinde ayrıntılı sorgulandıktan sonra, baş ağrısına yönelik değerlendirmeler yapılarak demografik veri formları dolduruldu. Çalışmaya dahil edilen hasta ve normal kontrol (NK) gruplarına romatoloji polikliniğinde videokapilleroskopi yöntemi ile tırnak dibi incelemesi yapıldı.

Çalışma için gerekli onay İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alındı.

#### **Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri**

- ✓ Hastanemiz nöroloji kliniğine başvurusu olması
- ✓ 17 yaşından büyük olması
- ✓ 65 yaşından küçük olması
- ✓ IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı almış olması

- ✓ Çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar olması

### **Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri**

- ✓ 17 yaşından küçük olması
- ✓ 65 yaşından büyük olması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olan hastalar
- ✓ Reynaud fenomeni, skleroderma, ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi romatizmal hastalığı olması
- ✓ DM ve HT gibi kapilleroskopi bulgularını değiştirebilecek hastalığı olması
- ✓ Gebelik durumunun olması
- ✓ Videokapilleroskopi yönteminin yapılmasını engelleyecek düzeyde el, tırnak deformitesi veya travma öyküsünün olması
- ✓ Yakın zamanda manikür yapılma öyküsünün olması
- ✓ Migren tanı kriterlerini tam olarak karşılamaması
- ✓ Migrene ek olarak ilaç aşırı kullanım baş ağrısı olması

### **Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri**

- ✓ 17-65 yaş arası sağlıklı birey olması
- ✓ Çalışmaya katılım için gönüllü olması

### **Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri**

- ✓ 17 yaşından küçük olması
- ✓ 65 yaşından büyük olması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olması
- ✓ Migren ya da diğer primer baş ağrısı tanısı olması
- ✓ Reynaud fenomeni, skleroderma, ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi romatizmal hastalığı olması
- ✓ DM ve HT gibi kapilleroskopi bulgularını değiştirebilecek hastalığı olması
- ✓ Gebelik durumunun olması
- ✓ Videokapilleroskopi yönteminin yapılmasını engelleyecek düzeyde için el, tırnak deformitesi veya travma öyküsünün olması

### 3.1. Öykü, Klinik ve Hastalıkla İlgili Verileri Sorgulama

Hasta ve kontrol grubu olgularının yaşı ve cinsiyet kaydedildi. Aile öyküsü, sigara kullanımı, nörolojik muayene bulguları, hastalık süresi, atak süresi, atak sıklığı, aura varlığı, aura tipleri, prodrom ve postdrom varlığı, migren alt tipleri, menstrual siklus ile migren ilişkisi, atak tedavisi, profilaktik tedavi uygulaması açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

Hastaların migren baş ağrısının günlük işlerine, mesleklerine ve sosyal hayatlarına etkileri Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale- MIDAS) ile değerlendirildi. Baş ağrısı şiddetini objektif hale getirmek amacıyla Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric Pain Rating Scale- NRS) kullanıldı.

### 3.2. MIDAS Ölçeği

Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale) migren hastalarında iş, ev hayatı ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitimini ölçmek için kullanılmaktadır. Hastalar son 3 aylarını düşünerek soruları yanıtlarlar. Her bir soruda hastaların iş, ev işleri ve sosyal hayatta baş ağrısı nedeniyle etkilendikleri gün sorulur. Her bir gün birer puan olarak hesaplanır ve toplanır. Bu puan hastaların yeti yitimi puanıdır. Bunun dışında puanlamaya dahil edilmeyen son 3 aydaki toplam baş ağrısı atak sayısı sorulur. Bu soru klinisyen için klinik değerlendirmede yardımcıdır. Toplam puan dört evrede incelenir. 0-5 puan arası evre 1, yani hiç kayıp yok ya da kayıp çok az demektir. 6-10 puan arası evre 2'dir, hafif kayıp anlamına gelir. 11-20 arası evre 3'dir, orta derecede kayıp olduğunu gösterir. 21 puan ve üstü ileri derecede kayıp anlamına gelmektedir (155, 156). (Şekil-9 ve 10).

1	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da okula gidemediniz?	
2	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe ya da okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)	
3	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?	
4	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)	
5	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza ya da boş zamanlarınızda yaptığımız faaliyetlere zaman ayıramadınız?	

**Şekil-9:** Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale) Soruları

Evre 1	0-5 puan	Hiç kayıp yok ya da kayıp çok az
Evre 2	6-10 puan	Hafif kayıp
Evre 3	11-20 puan	Orta derecede kayıp
Evre 4	21 puan ve üstü	İleri derecede kayıp

**Şekil-10:** MIDAS Evrelendirmesi

### 3.3. Sayısal Değerlendirme Skalası

Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric Pain Rating Scale) migren baş ağrı şiddetini hasta bazında ölçmeye yarayan bir testtir (157,158). Hastalardan baş ağrısı olmama durumunu “0”, olabilecek en şiddetli baş ağrısını “10” olarak düşünmeleri istendikten sonra, son 3 ay içindeki baş ağrılarına sıfırdan ona kadar ortalama bir puan vermeleri istenmektedir. Bu hastanın baş ağrısı algısı ve günlük yaşamına etkileri açısından hekimine bilgi vermektedir (Şekil-11).

Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki 0-10 arası değerlerden birini seçerek belirtiniz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Şekil-11:**Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS)

### 3.4. Videokapilleroskopi Yöntemi

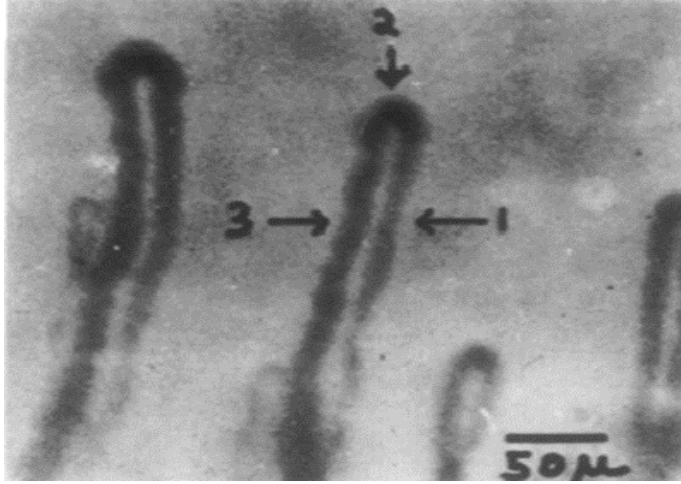
Çalışmaya dahil edilen hasta ve NK gruplarına romatoloji polikliniğinde tırnak dibi incelemesi yapıldı. Tırnak yatağı kapillerleri, videokapilleroskopik yöntem ile değerlendirildi. İşlem, video kamera bağlantılı optik mikroskop ve fiber optik illuminatör ile 200 kat büyütülerek gerçekleştirildi(Videocap 300, Scalar Co. Ltd, Tokyo, Japonya). Cilt geçirgenliğini arttırmak için immersiyon yağı veya gliserin kullanıldı. İnceleme öncesi çalışmaya alınan kişi 20-22°C oda sıcaklığında en az 15 dakika bekletildi ve tek bir uzman tarafından standart protokol uygulandı (159)(Şekil-12).



**Şekil-12:** Videokapilleroskopi yöntemi ile tırnak yatağı incelenmesi

Tırnak yatağı değerlendirmesi, el 1. parmaklar dışında her iki elde toplam 8 el parmağında yapıldı. İnceleme sırasında kapiller mimari, tortiozite varlığı, avasküler saha, hemoraji, dev kapiller ve çalı kapiller varlığı değerlendirildi. Avasküler saha,

hemoraji, çalı kapiller çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilmedi. Bu sebeple bu veriler istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi ve tartışılmadı. Tüm parmaklarda yapılan ölçümlerde tespit edilen en geniş apikal kapiller, kapiller, venöz ve arteriyel çaplar ölçüldü ve bunların içinden en büyük olan üç ölçümün ortalaması alınarak o hastanın genel değeri kabul edildi (Şekil-13).



**Şekil-13:** Orta derecede genişlemiş normal saç tokası şeklindeki tırnak dibi kapillarskopi örneği. 1.aferent çap, 2.apikal çap, 3.eferent çap (131).

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilip normal dağılım gösterenlere bağımlı veya bağımsız değişkenler için Student T testi, normal dağılım göstermeyenlere ise Wilcoxon testi veya Mann Whitney U testi uygulandı. Oranlar arasındaki fark  $X^2$  veya Fisher testi ile değerlendirildi. Veriler arasında ilişki araştırılırken Pearson veya Spearman Bağıntı analizi yapıldı. P değeri  $<0.05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. P değeri  $\geq 0.05$  anlamsız kabul edildi. İstatistiksel analizler yapılırken SPSS 16.0 (IBM; Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 19 ile 63 arasında değişen (ortalama  $\pm$  SD) ( $37 \pm 10.2$ ), 11 erkek (% 24.4) ve 34 kadın (% 75.6) toplam 45 migren tanılı hasta, hasta grubu olarak dahil edildi. Yaşları 17 ile 64 arasında değişen ( $37.6 \pm 13.4$ ), 11 erkek (% 22) ve 39 kadın (% 78) toplam 50 olgu kontrol grubu olarak alındı (Tablo4 ve 5). Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Gruplar birbirine benzerdi.

**Tablo-4:** Olguların cinsiyetlerine göre dağılımları

Grup	Cinsiyet	n	%	
Hasta grubu	Erkek	11	24.4	p=0.778
	Kadın	34	75.6	
Normal kontrol grubu	Erkek	11	22	
	Kadın	39	78	

**Tablo-5:** Olguların yaşa göre dağılımları

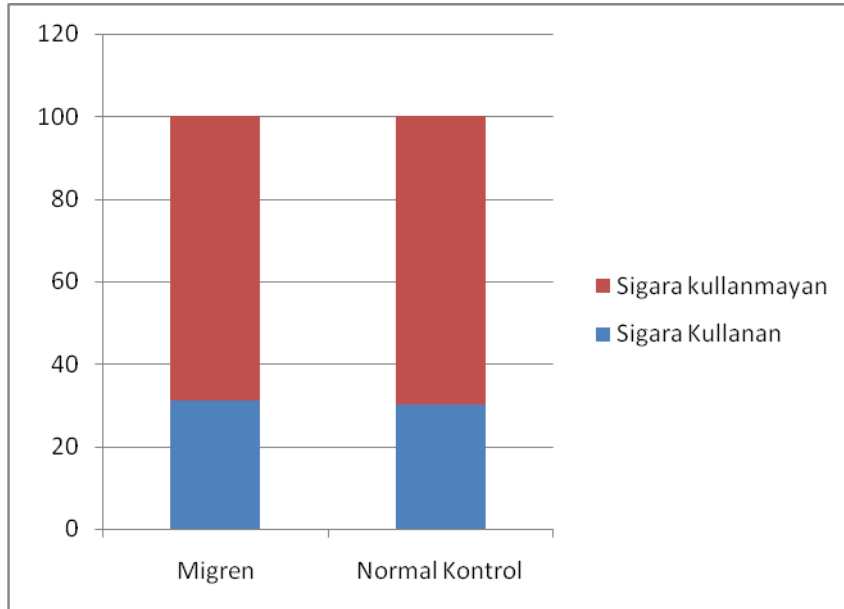
Grup	Yaş ort.	Std Dev	Min.	Max.	
Hasta grubu	37	10.2	17	63	p=0.803
Normal kontrol grubu	37.6	13.4	17	64	

Hasta grubu aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde 45 migren hastasının 23'sünde (% 51.1) migren aile öyküsü mevcuttu (Grafik 1).



**Grafik 1:** Migren Aile Öyküsü Dağılımı

Hasta ve normal kontrol (NK) grupları sigara alışkanlıkları açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 14 hastada (% 31.1) sigara kullanımı mevcut iken, NK grubunda 15 hastada (% 30) sigara kullanımı mevcuttu. Hasta ve NK grubu sigara kullanım oranı açısından fark bulunmamaktaydı (Grafik 2).



**Grafik 2:** Sigara Kullanım Oranları



Hasta grubu hastalık süresi açısından değerlendirildi. Migren baş ağrısı yıl ortalaması  $9.3 \pm 7.3$  idi. En kısa süreli migren baş ağrısı olan hastanın 1 yıldır, en uzun süreli olanın ise 33 yıldır migren tipi baş ağrısı mevcuttu. Hasta grubu atak sıklığı açısından değerlendirildi. Aylık atak sayısı ile atak sıklığı belirlendi. Aylık atak sayısı ortalama  $4.3 \pm 4.5$  olarak tespit edildi.

Hastaların baş ağrısı ataklarının süresi saat olarak sorgulandı. Baş ağrısı süresi en uzun 72 saate kadar devam etmekteydi ve ortalama  $25 \pm 24$  saat sürmekteydi.

Hasta ve NK grubunda kapilleroskopi görüntüleri incelendi. Kapilleroskopi görüntülerinde hasta grubunda kapiller mimaride anormal bulgu olarak tortiyozite varlığı ve dev kapiller varlığı gözlemlendi (Şekil-14 ve 15). NK grubunda dev kapiller ve tortiyozite mevcudiyeti araştırıldı ve migren hasta grubu ile karşılaştırıldı (Şekil-16). Normal bireyler ve migrenli bireylerde apikal çap ve kapiller çap ölçümleri yapılarak ortalaması alındı ve her iki grup birbiriyle karşılaştırıldı (Tablo-6).



**Şekil-14:** Videokapilleroskopiye dev kapiller görünümü



**Şekil-15:** Videokapilleroskopide tortiyoz kapiller görünümü



**Şekil-16:** Normal kapilleroskopi görünümü

**Tablo- 6:** Morfolojik değişikliklerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

<b>Morfolojik değişiklikler</b>	<b>Hasta grubu</b>	<b>Normal Kontrol grubu</b>
Tortiyozite varlığı	32 (%71.1)	13 (%26)
Dev kapiller varlığı	19 (%42.2)	11(%22)
Apikal çap ( $\mu\text{m}$ )	$20\pm 5 \mu\text{m}$	$17\pm 5 \mu\text{m}$
Kapiller çap ( $\mu\text{m}$ )	$43\pm 9 \mu\text{m}$	$44\pm 10 \mu\text{m}$

Kapiller morfolojisi değerlendirildiğinde tortiyozite varlığı, hasta grubunda %71.1 oranında mevcutken, NK grubunda % 26 oranında görüldü. Hasta grubu ve NK grubu karşılaştırıldığında fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Dev kapiller varlığı hasta grubunda 19 (%42.2) kişide tespit edilirken, kontrol grubunda 11 (%22) kişide tespit edildi. NK grubu ve hasta grubu arasında dev kapiller varlığı açısından anlamlı fark bulundu ( $p=0.034$ ).

Apikal çap ortalaması hasta grubunda  $20 \pm 5 \mu\text{m}$  iken, NK grubunda  $17 \pm 5 \mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Hasta grubunda apikal çap uzunluğu anlamlı olarak daha büyük bulundu ( $p=0.045$ ).

Kapiller çap ölçümleri hasta grubunda  $43 \pm 9 \mu\text{m}$  iken, NK grubunda  $44 \pm 10 \mu\text{m}$  şeklindeydi. Hasta ve NK grupları arasında kapiller çap ölçümleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.738$ ).

Migren aile öyküsü varlığının kapilleroskopi bulguları üzerindeki etkisi incelendi. Aile öyküsü ile tortiyozite varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0.815$ ). Dev kapiller oluşumu için aile öyküsü anlamlı risk faktörü değildi ( $p=0.436$ ). Aile öyküsü olan ve olmayan hastalarda apikal ve kapiller çap ölçümlerinde fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo-7).

**Tablo-7: Migren Aile Öyküsü ve Kapilleroskopi Bulguları**

<b>Değişkenler</b>	<b>Migren aile öyküsü olan grup</b>	<b>Migren aile öyküsü olmayan grup</b>	<b>P</b>
Tortiyozite varlığı	16 (% 84)	4 (% 80)	0.635
Dev kapiller varlığı	8 (% 42)	3 (% 60)	0.475
Apikal çap	$19 \pm 5 \mu\text{m}$	$21 \pm 3 \mu\text{m}$	0.509
Kapiller çap	$45 \pm 10 \mu\text{m}$	$48 \pm 8 \mu\text{m}$	0.535

Sigara kullanımının kapiller morfolojisine etkisini değerlendirmek amacıyla, hasta grubunda sigara içenler ve içmeyenlerde tortiyozite varlığı ve dev kapiller

varlığı incelendi. Sigara kullanımı, tortiyozite varlığı (p=0.458) anlamlı bir risk faktörü değildi (p=0.458). Dev kapiller varlığı açısından yeterli örneklem olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Sigara kullanan bireylerde apikal çap ortalaması  $19.3 \pm 4.3 \mu\text{m}$  ve kapiller çap ortalaması  $43.4 \pm 10.1 \mu\text{m}$  olarak hesaplandı. Sigaranın apikal çap (p=0.952) ve kapiller çap (p=0.955) üzerine etkisi tespit edilmedi (Tablo-8 ve 9).

**Tablo-8:** Sigara İçiciliği Oranı

	Sigara	
	Var	Yok
Hasta Grubu	14 (%31.1)	31(%68.8)
Normal Kontrol Grubu	15 (%30)	35 (%70)

**Tablo-9:** Sigara Kullanan Migren Hastalarında Kapilleroskopi

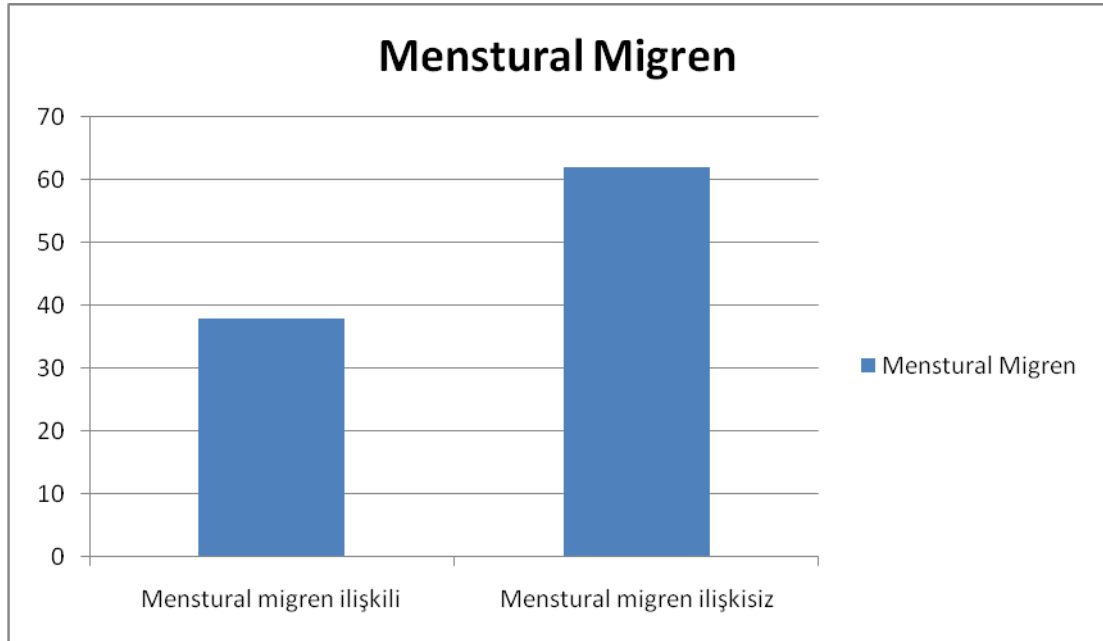
	Sigara	
	Var	Yok
Tortiyozite varlığı	11 (%36.4)	21 (%63.6)
Dev kapiller varlığı	7 (%36.8)	12 (%63.2)
Apikal çap	$19.3 \pm 4.3 \mu\text{m}$	$19.4 \pm 4.9 \mu\text{m}$
Kapiller çap	$43.4 \pm 10.1 \mu\text{m}$	$43.2 \pm 9 \mu\text{m}$

Hasta grubunda aylık atak sayısı ile atak sıklığı belirlendi. Hastaların atak sıklığının kapilleroskopik değişikliklere olan etkisi değerlendirildi. Aylık atak sayısı ile kapiller mimari arasında ilişki tespit edilmedi. Tortiyozite varlığı tespit edilen 32 (% 71.1) migren hastasının aylık atak ortalaması  $4.4 \pm 5$ , tortiyozite tespit edilmeyen 13 (% 28.8) hastanın aylık atak ortalaması  $4.3 \pm 2.5$  idi (p=0.928). Dev kapiller varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Apikal çap ile atak sıklığı arasında ilişki bulunmadı (p=0.849). Atak sıklığı ile kapiller çap değişmemekteydi (p=0.456) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Aylık Atak Sayısı ve Kapilleroskopi

	n	%	Aylık atak sayısı (gün)	p
Tortiyozite var	32	% 71.1	4.4 ± 5	0.928
Tortiyozite yok	13	% 28.8	4.3 ± 2.5	
Dev Kapiller var	19	%42.2	3.8 ± 2.4	0.558
Dev Kapiller yok	26	%57.8	4.8± 6.3	

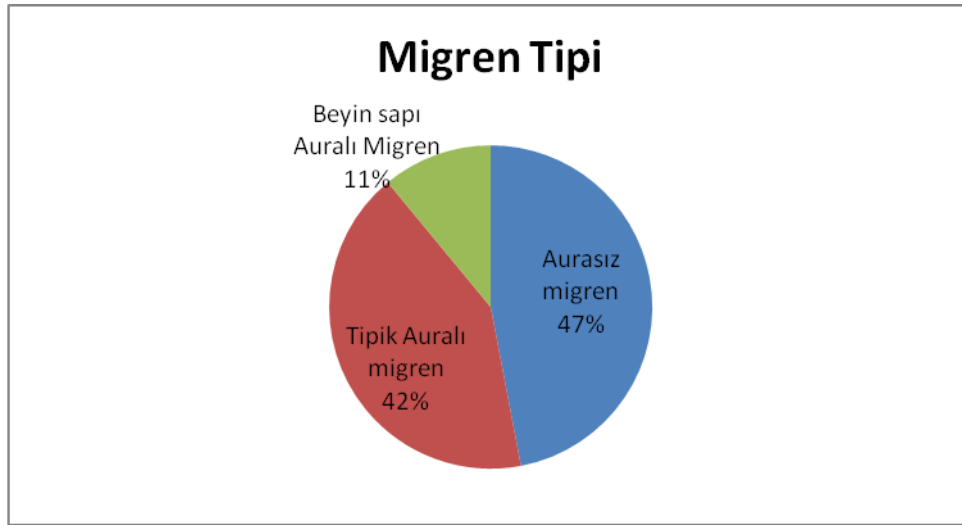
Hasta grubunda 34 kadinhasta bulunmaktaydı.Kadınların %38'inde migren atakları menstruasyonla ilişkili iken, %62'sindeherhangibir ilişki bulunmamaktaydı(Grafik-3).Menstruasyonla ilişkili migreni olan hastaların kapilleroskopi sonuçları incelendi. Tortiyozite varlığı açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0.537). Dev kapiller varlığı ile mensturasyon arasında bağlantı mevcut değildi (p=0.609). Apikal çap ve kapiller çap ölçümleri menstruasyon ilişkili migren hastalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadı (p>0.05).



**Grafik-3:** Menstrual Migren Dağılımı

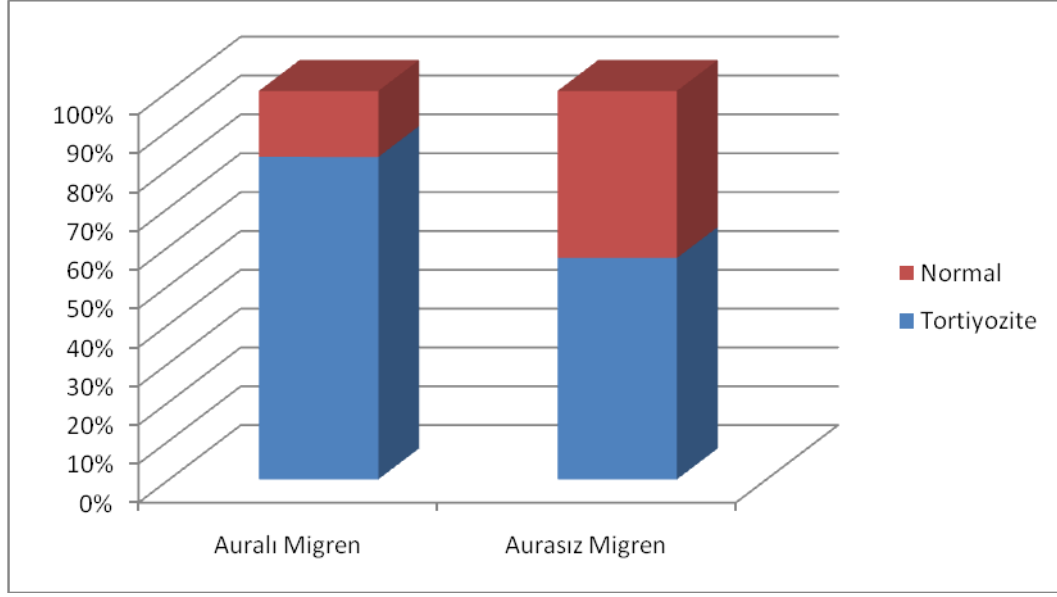
Hastalarda vizüel, duyuşal,motor, beyin sapı, retinal, dil ve konuşma ile ilgili auraları olup olmadığı tespit edildi. Hastalar auralı ve aurasız migren olarak

gruplandırıldı. Auralı migreni olan hasta sayısı 24 (%53) iken, aurasız migren sayısı 21 (%47) idi. Hastaların 19'u (%42) tipik auralı migren tanımlamaktaydı. Hemen hepsinde görsel aura mevcuttu, duyuşal ve lisan bozukluğu tarifleyen hasta bulunmamaktaydı. Dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, ataksi bulgularının en az ikisi mevcut olan hastalar baziler migren olarak değerlendirildi. Beyin sapı semptomları olan hasta sayısı 5 (%11) idi. Hemiplejik migren, retinal migren tarifleyen hasta bulunmamaktaydı (Grafik-4).



**Grafik-4:** Auralı ve aurasız migren dağılımını.

Migren hastaları auralı ve aurasız grup olarak ikiye ayrıldı, gruplar kapiller mimari ve morfolojik değişiklikler açısından karşılaştırıldı. Auralı migren grubunda tortiyozite 20 hastada (%83) mevcut iken, aurasız migren grubunda 12 hastada (%57) tortiyozite mevcuttu. Gruplar arasında tortiyozite varlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak belirgin fark bulunmadı ( $p=0.053$ )(Grafik-5).



**Grafik-5:** Auralı ve aurasız migren gruplarında tortiyozite dağılımı.

Dev kapiller varlığı açısından auralı ve aurasız grupta anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.600$ ). Apikal çap ve kapiller çap ortalamaları açısından da aura anlamlı bir değişken olarak tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo-11).

**Tablo-11:** Auralı migren ve aurasız migren gruplarının kapilleroskopi verileri.

	<b>Auralı migren grubu</b>	<b>Aurasız migren grubu</b>	<b>p</b>
Tortiyozite varlığı	20 (%83)	12 (%57)	0.053
Dev kapiller varlığı	11 (%46)	8 (%38)	0.600
Apikal çap	20±5 µm	19±5 µm	0.503
Kapiller çap	45±9 µm	41±9 µm	0.937

Hastaların aura tiplerine göre kapilleroskopik değişiklikleri incelendi. Tipik auralı migren ve baziler migren gruplarının kapilleroskopi verileri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı.

Tortiyozite varlığı tipik auralı migren hastalarında % 84 oranında, beyin sapı auralı migren hastalarında %80 oranında tespit edildi ( $p=0.635$ ). Dev kapiller varlığı tipik auralı migren hastalarında % 42 oranında, beyin sapı auralı migren hastalarında % 60 oranında tespit edildi ( $p=0.475$ ). İstatiksel açıdan benzer özellik

göstermekteydiler. Apikal çap ortalaması tipik auralı migren hastalarında  $19\pm 5 \mu\text{m}$  iken, beyin sapı auralı migren hastalarında  $21\pm 3 \mu\text{m}$  ölçüldü ( $p=0.509$ ).Kapiller çap ortalamaları arasında belirgin fark bulunmamaktaydı ( $p=0.535$ )(Tablo-12).

**Tablo-12:** Auralı migren hastalarında kapilleroskopi verileri

Değişkenler	Tipik auralı migren grubu	Beyin sapı auralı migren grubu	P
Tortiyozite varlığı	16(%84)	4(%80)	0.635
Dev kapiller varlığı	8 (%42)	3(%60)	0.475
Apikal çap	$19\pm 5 \mu\text{m}$	$21\pm 3 \mu\text{m}$	0.509
Kapiller çap	$45\pm 10 \mu\text{m}$	$48\pm 8 \mu\text{m}$	0.535

HastalarMİDAS puanı, baş ağrısı puanıve migren süresi açısından değerlendirildi (Tablo-13).

**Tablo-13:** Hastaların baş ağrısı süresi ve puanları ortalamaları.

Değişkenler	Hasta grubu		
	Ort.	Min.	Max.
MİDAS puanı	$13.1 \pm 10.6$	0	35
NRS puanı	$7 \pm 1.8$	3	10
Migren süresi (yıl)	$9.3 \pm 7.3$	1	33

İş, ev hayatı ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitimini ölçmek içinMİDAS sorgulandı. Puan ortalaması $13.1\pm 10.6$  olarak hesaplandı. Hastaların 14'ünün (% 31.1)MİDAS puanına göre günlük aktivitelerinde hiç kayıp yoktu ya da çok az kayıp vardı. Hastaların 6'sında (%13.3)hafif, 15'inde (%33.3) orta derecede ve 10'unda(%22.2) ciddi derecede kayıp mevcuttu(Tablo-14).



**Tablo-14:** Migren Hastalarında MİDAS Dağılımı

MİDAS evre	Hasta sayısı
Evre 1	14 (%31.1)
Evre 2	6 (% 13.3)
Evre 3	15 (% 33.3)
Evre 4	10 (% 22.2)

MİDAS evrelemesi yapıldıktan sonra dört evre arasında kapilleroskopi anormallik farklılığı açısından incelendi. MİDAS puanı arttıkça tortiyozite görülme oranında değişiklik olmamaktaydı ( $p=0.879$ ). Dev kapiller mevcudiyeti ile günlük yeti yitimi arasında ilişki bulunamadı ( $p=0.496$ ). Apikal çap ortalaması yeti yitimi ölçeğinden etkilenmemekteydi ( $p=0.929$ ). Evreler arasında kapiller çap ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.883$ ).

MİDAS puanının evreleme yapılmaksızın sayısal değeri ile kapilleroskopi bulguları arasındaki korelasyon incelendi. Tortiyozite varlığı açısından evreler arasında fark yoktu ( $p= 0.879$ ). Dev kapiller varlığı ve MİDAS puanı arasında da herhangi bir ilişki mevcut değildi ( $p=0.866$ ). MİDAS puanı ile apikal çap ortalaması ( $p=0.404$ ) ve kapiller çap ortalaması ( $p=0,509$ ) arasında ilişki mevcut değildi(Tablo-15).

**Tablo-15:** MİDAS puanı ve kapilleroskopi verileri

	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4		P
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Tortiyozite varlığı	9	64.2	5	83.3	1	73.3	7	70	0.879
Dev kapiller varlığı	6	42.8	1	16.6	8	53.3	4	40	0.496

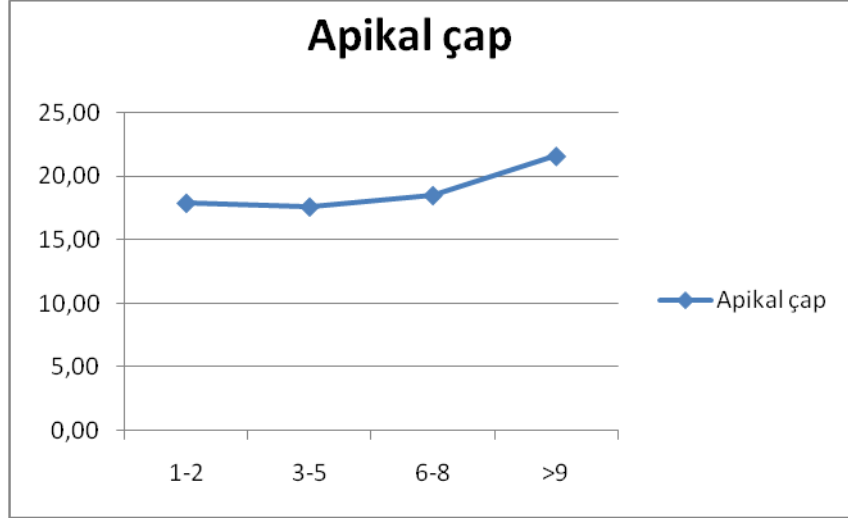
Hastaların baş ağrısı şiddetinin kapilleroskopik değişikliklere etkisi olup olmadığı araştırıldı. Baş ağrısı şiddetini değerlendirmek amacıyla NRS puanları kullanıldı. NRS puanı min. 3 puan max. 10 puan tespit edildi. Ortalama  $7 \pm 1.8$  puan idi (Tablo-12).

NRS puanları ile kapiller morfolojik değişiklikler arasındaki ilişki sorgulandı. Baş ağrısı şiddetinin tortiyozite varlığı üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ( $p=0.880$ ). Baş ağrısı puanı ile dev kapiller varlığı arasında korelasyon mevcuttu. Dev kapiller saptanan grubun baş ağrısı puanları saptanmayan gruba göre daha fazlaydı ( $p=0.015$ ). Baş ağrısı şiddeti arttıkça kapiller çap uzunluğu artmaktaydı ( $p=0.024$ ,  $r=0.336$ ). Baş ağrısı puanı ile apikal çap ölçümleri arasında ilişki tespit edilmedi (Tablo-16).

**Tablo-16:** Baş Ağrısı Şiddeti ve Kapilleroskopi Verileri

	n	%	Baş ağrısı puanı (NRS)	P
Tortiyozite var	32	71.1	$7 \pm 1.6$	0.880
Tortiyozite yok	13	28.9	$7 \pm 2.2$	
Dev kapiller var	19	42.2	$6.5 \pm 1.9$	0.015
Dev kapiller yok	26	57.8	$7.8 \pm 1.5$	

Hasta grubu hastalık süresi açısından değerlendirildi. Migren baş ağrısı süresi yıl olarak hesaplanarak, kapilleroskopi bulguları üzerine etkisi incelendi. Migren yılı ile tortiyozite varlığı arasında anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p=0.728$ ). Dev kapiller mevcudiyeti de migren yılı ile değişmemekteydi ( $p=0.604$ ). Migren baş ağrısı varlığı yıl olarak arttıkça, apikal çap da istatistiksel olarak artmaktaydı. Hastaların belli bir yaş aralığında olması nedeniyle bu değişiklik yaştan bağımsız kabul edildi ( $p=0.005$ ,  $r=0.412$ ). Kapiller çapta değişiklik gözlenmedi ( $p=0.078$ ) (Grafik-6).



**Grafik-6:** Migren Süresi İle Apikal Çap Arasındaki İlişki

Migren hastalarına prodrom ve postdrom varlığı soruldu. Prodrom belirtiler olarak hastalara depresyon, huzursuzluk, konsantrasyon azalması, duygu durum değişiklikleri, iştah artışı örnekleri verilerek bu ve buna benzer yakınmaları olup olmadığı sorgulandı. Postdrom belirtilere halsizlik, iştahsızlık örnekleri verilerek ek yakınmaları olup olmadığı sorgulandı. Hastaların 19'unda (%42.2) prodrom, 19'unda (%42.2) postdrom yakınmalar mevcuttu. Hastaların 11'inde (%24.4) hem prodrom hem de postdrom belirtiler olmaktadır.

Prodrom varlığının kapilleroskopik bulgular üzerine etkisi incelendiğinde prodrom yakınması olmayan grup ile arasında tortiyozite varlığı ( $p= 0.745$ ), dev kapiller varlığı ( $p= 0.989$ ), apikal çap ortalaması ( $p=0.575$ ) ve kapiller çap ortalaması ( $p= 0.926$ ) açısından fark bulunmamaktaydı.

Postdrom varlığı ile tortiyozite arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0.020$ ). Postdrom varlığı, dev kapiller varlığı ( $p=0.532$ ), apikal çap ( $p=0.755$ ) ve kapiller çap ( $p=0.636$ ) açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktaydı (Tablo-17).

**Tablo-17:** Prodrom ve Postdrom Varlığına Göre Kapilleroskopi Sonuçları

	Prodrom	P	Postdrom	P
Tortiyozite varlığı	14 (% 73.6)	0.745	17 (% 18.8)	0.020
Dev kapiller varlığı	8 (% 42.1)	0.989	7 (% 36.8)	0.532
Kapiller çap	43 ± 8.9 µm	0.575	42 ± 8.9 µm	0.636
Apikal çap	19 ± 4.6 µm	0.926	19 ± 4 µm	0.755

Çalışmaya alınan 45 migren hastasının 3 tanesi hem ataklı hem de ataksız dönemlerinde incelendi. Bu hastaların 1 tanesi tipik auralı migren, diğer 2 tanesi aurasız migren hastasıydı. Hastaların ataklı ve ataksız dönemlerinde ayrı ayrı yapılan incelemesinde tortiyozite varlığı ve dev kapiller varlığı gibi morfolojik değişikliklerin sabit olduğu gözlemlendi. Atak ile kapilleroskopik değişiklikler açısından fark gözlenmedi. Ataklı dönemdeki apikal ve kapiller çap ölçümleri ataksız dönem ölçümleri ile benzer özellikteydi. Örneklem sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo-18).

**Tablo-18:** Migrenli 3 hastanın ataklı ve ataksız dönem kapilleroskopi bulguları.

	Atak Dönemi	Ataksız dönem
Apikal çap ort.	22±3 µm	19±3 µm
Kapiller çap ort.	49±15 µm	48±11 µm

Migren hastalarının 6'sı (% 13.3) migren tedavisinde profilaktik ilaç almakta iken, 39'u (% 86.7) almamaktaydı. Migren atak sırasında semptomatik tedavide triptan kullanım oranı % 15.6 ile 7 kişi idi (Tablo-19).

**Tablo 19:** Migren Hastalarında Tedavi Oranları

	İlaç kullanan hastalar	
	n	%
Profilaktik tedavi	6	13.3
Atak tedavisi olarak triptan	7	15.6

Triptan kullanan grup ile kullanmayan grup arasında tortiyozite oranı(p=0.938), dev kapiller oluşumu (p=0.089), apikal çap (p=0.836) ve kapiller çap (p=0.176) açısından farklılık göstermedi ( Tablo-20).

**Tablo-20:** Triptan kullanımı ve kapilleroskopi

	Triptan kullanan grup	Triptan kullanmayan grup	P
Tortiyozite varlığı	5 (% 71.4)	27 (% 71)	0.938
Dev kapiller varlığı	5 (% 71.4)	14 (% 36.8)	0.089
Apikal çap	19±3.6 µm	19 ± 4.9 µm	0.836
Kapiller çap	48 ± 9.2 µm	42 ± 9.2 µm	0.176

## 5. TARTIŞMA

Migren hasta popülasyonunda farklı sistemlerle ilişkili birçok hastalığın birlikteliği gösterilmiştir (17).Fizyopatolojisi net olarak ortaya konulmamıştır,ancak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Kardiyovasküler, nörolojik, romatolojik, alerjik, otoimmün hastalıklar gibi santral sinir sistemi ve dışında birçok sistemik hastalık ile birlikteliği gösterilmiştir (22,24,26,31,37). Migren hastalarında daha erken yaşta inme ve koroner arter sendromu gözlenmektedir (24,27,34).İnme, kardiyovasküler hastalık, Raynaud fenomeni, livedo retikularis, servikal arter diseksiyonu gibi vasküler patolojiler ile birlikte giden hastalıklarla sık birlikteliği periferik vasküler etkilenmeyi destekler niteliktedir (18,20,32,123).

Migren hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülen multisistemik hastalıkların çeşitliliği, yaygın vasküler etkilenme olması migrenin sistemik bir hastalık ve bir vaskülopati tablosu ile olabileceği sorularını gündeme getirmiştir (34,39,40). Migren hastalarında vasküler değişimlerin serebrum dışında da var olduğu vurgulanmıştır (42,48,160).

Çalışmamızda migren hastalarının tırnak yatağı kapillerlerinin videokapilleroskopi yöntemi ile incelenmesi ve ekstrakranial vasküler değişikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Kapilleroskopi yönteminin nörolojik hastalıklarda kullanılması çok eskiye dayanmaktadır (41).Migren hastalarının tırnak dibi periferik vasküler dolaşımın incelenmesi açısından kapilleroskopi yöntemi ile değerlendirilmiştir (41,45,46).

Sadece yetişkin değil pediatrik popülasyonda da 1920'li yıllardan itibaren kapilleroskopi incelemesi yapılmıştır. Jaensch kapiller gelişim ile sinirlerde miyelinizasyon ve serebral korteks oluşumunun korele olduğunu vurgulamıştır. Mental retardasyonu olan çocuklarda kapiller bozukluk olduğu gösterilmiştir (43,132).

1940 yılında nörolojik hastalıklarda tırnak dibi incelemesi yapılmıştır. Hastalar nevroz, epilepsi ve migren olmak üzere üç farklı grupta yapılmıştır. Normal

kontrol grubu olarak 120 hasta alınmıştır ve bunların % 93'ünde kapillerler normal bulunmuştur. Normal grupta tortiyozite oranı %20 olarak tespit edilmiştir. Ancak normalin bir varyasyonu olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya 37 migren hastası dahil edilmiştir. Migren hastaların kapillerlerinde immatur gelişim paterni hemen hepsinde gözlenmiştir. Epilepsi olan hastalarda ise bu oran %54 olarak tespit edilmiştir. Migren grubunda daha fazla olmak üzere epilepsi hastalarında da kapiller değişiklik gözlenmiştir. Bu çalışmada parmak kapillerlerinde gözlenen bu patern değişikliklerinin serebral kapillerler açısından gösterici olabileceği vurgulanmıştır (41).

Davis ve Blau, 1970 yılında konjunktival, dudak, dil, tırnak dibi damarlarını incelemiş ve eritrosit agregasyonunda artış tespit etmiştir. Otuz beş migren hastası çalışmaya alınmıştır. Otuz beş hastanın 12'sinde damariçi eritrosit agregasyonu gözlenmiştir. Atak sırasında 11 hastanın göz dibi incelemesi yapılmıştır. Göz dibi arteriyol ve venülleri incelendiğinde hastaların 6'sında vazokonstriksiyon, 5'inde ise vazodilatasyon gözlenmiştir. Dil damarlarında herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. Dudak ve tırnak dibi kapillerlerinde ise vazospazm olduğu gözlenmiştir. Ancak bu durum normalin varyasyonu olarak kabul edilmiştir. Tırnak dibi incelemesinde atak sırasında damarların kaybolduğunu ve bunun normalin varyantı olduğunu kabul edilmiştir. Hastalarda vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon ataklarının mevcut olduğunu ve bunun migren hastalarında otonomik etkilenmenin bir sonucu olabileceğini vurgulamıştır (46).

1991 yılında Gasser ve Meienberg, video mikroskopi yöntemi ile 23 aurasız migren hastasını değerlendirmiştir. Hastalara oda ısısında lokal soğutma sonrası 3 dakika sıcak su banyosu yaptırılmıştır. Migren hastalarında oda sıcaklığında kan akım hızı daha düşük bulunmuştur. Isıtma sonrası migren hastalarında kontrol grubuna göre kan akım hızı daha düşük seyretmiştir. Soğutma sonrasında yapılan ölçümlerde migren hastalarının büyük çoğunluğunda kan akımı belirgin yavaşlamıştır. Bu işlem sonrası migren hastalarının ve kontrol grubunun parmak ucu cilt ısıları ölçülmüştür. Parmak ucu cilt ısısı migrenli grupta daha düşük bulunmuştur. Ancak morfolojik olarak sağlıklı gruptan farklılık göstermemiştir. Soğuk uygulaması sonrasında vazospazma bağlı 22 migren hastasının 18'inde kan akımının durduğu

gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 22 hastada 1 kişide vazospazma bağlı kan akımı durmuştur. Kapiller kan akım hızı bütün aşamalarda migrenli grupta daha düşük bulunmuştur. Vazokonstriktör ilaç kullanmamalarına rağmen migren hastalarında ekstremitelerin daha soğuk olması vazomotor bozukluğa bağlanmıştır. Bu çalışma migren hastalarında mikrosirkülasyonda subklinik bozukluk olduğunu göstermiştir.(48,165).

Vazospazm vazokonstriksiyonun geri dönüşümlü bir formudur. Auralı migren hastalarında soğukla indüklenen vazospazm gösterilmiştir. Bu çalışmalar migren hastalarında mikrosirkülasyondaki bozukluğun kraniyal damarlar dışında da olduğunu göstermiştir (42,45,48).

1997 yılında Hegyalijai ve ark. migrenli bireylerde soğukla indüklenen vazospazmı incelemek amaçlı kapiller kan akım hızını ölçmüşlerdir. Soğuk etkisi altında migrenli hastalarda vazospazma bağlı kan akımının durduğunu tespit edilmiştir. Auralı veya aurasız toplam 58 migren hastası çalışmaya dahil edilmiştir. %39.6 hastada soğuk etkisi altında kapiller kan akımının durduğunu tespit edilmiştir. Auralı ve aurasız migren arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vazospazm gözlenen 18 hastaya migren profilaksisi uygulanmış ve 16 hafta sonra klinik ve kapilleroskopik olarak tekrar değerlendirilmiştir. Profilaktik tedavide moklobemid, verapamil, partenolid tercih edilmiştir. Hastaların kafein, östrojen kullanımından kaçınmaları, salisilat ve NSAİ ilaç dışında analjezik tedavi kullanmamaları önerilmiştir. On dört hastada baş ağrısı kontrolü sağlanmıştır. Bir hastada vazospazmın ve baş ağrılarının devam etmekte olduğu tespit edilmiştir. Üç hastada vazospazmda gerileme gözlenirken, baş ağrısı kontrolü sağlanamamıştır. Bu çalışmada, migren hastalarında kapilleroskopi yöntemi ile soğuk etkisi altında vazospazmın varlığı ve profilaktik tedavi etkinliğinin kapilleroskopi yöntemi ile monitörize edilebileceği tartışılmıştır (45).

Migren hastalarında vasküler değişimlerin serebrum dışında da var olduğu çeşitli çalışmalarla vurgulanmıştır (42,48,160). Ekstrakraniyal damarlardaki değişimleri incelemek adına sadece kapilleroskopi yöntemi değil arteriyel



kompliyans, arteriyel çap ölçümleri, elastikiyet kaybı ölçümleri yapılmıştır (4,30,166).

Vanmolkort ve ark. migrendeki vasküler patolojiyi yapısal ve fonksiyonel arter çapı ölçümü ile göstermişlerdir. Hastalık süresi 1 yıl ile 6 yıl arasında 50 migren hastası çalışmaya alınmıştır. Brakial, kommunikan karotis arter, femoral arter çapları, esnekliği ve sistolik kan basıncı ölçülmüştür. Brakial arter çapı ve esneklik migren hastalarında normal kontrol grubuna oranla azalmış bulunmuştur. Femoral arterde ise sadece esneklik migren hastalarında azalmıştır. Kominikan karotis arterlerde fark tespit edilmemiştir. Bu ölçümler migren hastalarında periferik ve sistemik kan akımlarının yüksek olduğunu göstermiştir (4).

Nagai ve ark. migrenli bireylerde arteriyel elastikiyet kaybını göstermek amacıyla radial arter kan basıncını incelemiştir. Nabız basıncının radial arter basıncına yansımaları gösterilmesi amaçlı, radial arter dalga formu incelenmiş ve artış miktarı hesaplanmıştır. Sistolik kan basıncı, ek hastalıklar, demografik özellikler elendiğinde migrenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Migren ve iskemik inme bağlantısındaki arteriyel elastikiyet kaybı vurgulanmıştır (166).

De Hoon ve ark. migren hastalığı ile iskemik inme ve periferik arter hastalığının ilişkisini göstermek amaçlı ultrason ve tonometri yöntemi ile ataksız dönemde migren hastalarını incelemiştir. Karotid arter, kardiyak çıktı, sistemik vasküler direnç incelenmiştir. Migren ile sağlıklı bireyler arasında fark saptanmamıştır. Temporal arter çapı migrenli bireylerde daha büyük bulunmuştur. Brakial arterde azalmış kompliyans ve distansiyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak migren hastalarında periferik arteriyel elastikiyet kaybı artışı gözlenmiştir. Migren hastalığının vasküler sistemik bir bozukluk olduğu vurgulanmıştır (30).

Migren patofizyolojisini damarsal değişiklikler açısından gözden geçirdiğimizde trigeminal vasküler nosiseptif ve meningeal kan damarları aktivasyonu ile nöropeptidler salgılandığı ve nörojenik inflamasyon meydana geldiği bilinmektedir (10). Nöropeptid (P maddesi, CGRP) salınımına bağlı olarak vazodilatasyon, vasküler endotel aktivasyonu, trombosit agregasyon artışı, damar duvarı geçirgenlik artışı, kan akım hızı artışı meydana gelmektedir (57,59,161).

Serum metalloproteinazları, serum elastaz, serbest oksijen radikalleri artmaktadır (67,68). Serotonin yıkım ürünlerinin artmasına bağlı olarak trombosit enzimleri aktiflenmektedir (14,16). Migren hastalarında protrombotik risk faktörler ve von Willabrand artışı trombosit agregasyonuna neden olmaktadır (119,162). Fiziopatolojide yer alan tüm bu değişiklikler migrende vasodilatasyona, endotelial disfonksiyona ve tromboza eğilim oluşturmaktadır (58,66,163,164).

Tortiozite artışı vedev kapiller neoanjiogenez sürecinin ve doku hipoksisinin göstergesidir. Trombosit hücrelerinin anjiogenezi düzenleyici proteinler taşıdığı ve proanjiogenetik faktörler salgıladığı bilinmektedir (170). Migren hastalarında trombosit aktivasyonu anjiogenez oluşumuna sebep olarak, kapillereskopik bulguları değiştirebilir. Migren hastalarında bir nöropeptid olan P maddesi salındığı bilinmektedir (57). P maddesinin endotelial progenitor hücreler üzerinde etkisi olduğu, endotelial büyüme faktörlerini salgıladığı ve anjiogenez sürecinde etkisi olduğu bilinmektedir (171). Hipoksi ile migrenin birlikteliğine yönelik yapılan çalışmalar daha çok hipoksiye bağlı olarak migren ataklarının arttığı yönündedir (172). Literatürde migren hastalarında yapılan kapilleroskopi çalışmalarında doku hipoksis ve ona bağlı değişiklikler hiç belirtilmemiştir (41,42,46,48).

Tortiozite ve dev kapiller varlığı sadece romatoloji hastalıklarından sekonder Raynaud fenomeninde değil, romatolojik hastalıklar dışında DM'de de tespit edilmiştir. Tip 2 DM'de kapiller tortiozite artışı ve hafif kapiller dilatasyon tespit edilmiştir. DM hastalarındaki kapiller değişikliklerin mikroanjiopati ve hipergliseminin neticesinde gelişen endotel permeabilite artışı, damar duvarı kalınlaşması ve elastikiyet kaybı ile açıklanması mümkündür (149,150). Migren ve DM'de benzer kapilleroskopik bulgular olması, migren hastalarında da sistemik etkilerin olduğunu desteklemektedir.

Bağ dokusu hastalığı olmayan bireylerde tortiozite varlığının %5 oranında var olduğu gösterilmiştir (131). Başka bir çalışmada ise normal bireylerde gözlenen tortiozite oranının %20 olması normal kabul edilmiştir (41). Çalışmamızda migren ve normal kontrol grubunda kapiller morfolojisi ve çap ölçümleri karşılaştırılmıştır. Kapiller morfolojisi değerlendirildiğinde tortiozite varlığı, migren hasta grubunda

%71.1 oranında mevcutken, normal kontrol grubunda % 26 oranında görülmüştür. Çalışmamızda tortiyozite oranı normal kontrol grubunda diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda gözlenmiştir. Migren hasta grubunda normal kontrol grubuna oranla belirgin farkla tortiyozite artışı gözlenmiştir( $p<0.001$ ).

Migren hasta grubu ve normal kontrol grubu karşılaştırıldığında dev kapiller varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p= 0.034$ ).

Apikal çap ortalaması hasta grubunda  $20\pm 5$   $\mu\text{m}$  iken, kontrol grubunda  $17\pm 5$   $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda apikal çap uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ( $p=0.045$ ). Apikal çapın değerlerinin yüksek bulunması tortiyozite artışına ikincil olduğunu ön planda düşündürmektedir. Kapiller çap ortalaması hasta ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiştir.

Aura varlığı migren hastalarında çeşitli farklılıklara neden olmaktadır. İskemik inme için hem auralı hem de aurasız migren risk faktörü kabul edilse de auralı migren daha çok suçlanmaktadır. Auralı migren hastalarında insülin rezistansı, yüksek kolesterol düzeyi, homosistein düzeyi yüksekliği ve hipertansiyon daha sık gözlenmektedir (24,27,28,34).

Çalışmamızda aura varlığının tırnak yatağı kapillerlerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla migren hastaları auralı migren ve aurasız migren hastaları olarak gruplandırılmıştır. Auralı migreni olan hasta sayısı 24 iken, aurasız migren sayısı 21'dir. Auralı migreni olan hastaların 19'u tipik auralı migren tanımlanmaktadır.

Vizuel aura en sık gözlenen aura olup %90 oranında görüldüğü bilinmektedir (3,5,6). Çalışmaya dahil olan 19 tipik auralı migren hastasının hepsinde görsel aura tespit edilmiştir. Beyin sapı semptomlarından dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, ataksi, bilinç değişikliğinin en az ikisini gösteren hastaların sayısı ise 5'dir.

Hastalar auralı ve aurasız migren olarak gruplandırıldıktan sonra kapiller mimari ve morfolojik değişiklikler açısından karşılaştırılmıştır. Auralı migreniolan 24 hastanın 20 (%83)' sinde tortiyozite varlığı mevcutken, aurasız migreni olan 21

hastanın 12 (%57)'sinde tespit edilmiştir. Tortiyozite mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak belirgin fark bulunmamıştır ( $p<0.05$ ). Dev kapiller varlığı, apikal çap ortalaması ve kapiller çap ortalaması açısından auralı ve aurasız migren arasında fark saptanmamıştır.

Hegyalijai ve ark. migrenli bireylerde soğukla indüklenen vazospazmı incelemiş ve kapiller kan akım hızını ölçmüşlerdir. Soğuk etkisi altında migrenli hastalarda vazospazma bağlı kan akımının durduğunu tespit edilmiştir. Auralı migren grubu ile aurasız migren grubu arasında fark saptanmamıştır (45). Çalışmamızda auralı migren ve aurasız migren grubunun kapilleroskopi sonuçları karşılaştırıldığında, tortiyozite varlığının auralı migren grubunda aurasız migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da, sayısal olarak daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Sigara kullanımının mikrovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri ve baş ağrısını arttırdığı bilinmektedir (167,168).Hasta grubunda sigara kullanım sayısı 14 (%31.1) idi. Türkiye'de sigara kullanım oranının % 33 olduğu bilinmektedir (168). Migren hastalarında sigara kullanımını toplum ortalaması ile benzer oranda tespit edildi. Bu çalışmada migren hastalarında sigara kullanımının tortiyozite artışı, dev kapiller varlığı, apikal ve kapiller çap ölçümleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Migren, Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre en sık görülen üçüncü yakınmadır ve özürülükte yedinci sırada yer almaktadır. Baş ağrısının orta ve ağır şiddette olması temel tanı kriterlerindedir (3).Bu çalışmada iş, ev hayatı ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitimini ölçmek için MİDAS puanı kullanılmıştır (155,156).Puan ortalaması  $13 \pm 10$  olarak hesaplanmıştır. 14 hastada MİDAS puanına göre günlük aktivitelerde hiç ya da çok az kayıp bulunmaktadır. 6 hastada hafif, 15 hastada orta derecede ve 10 hastada ciddi derecede kayıp tespit edilmiştir. Migrene bağlı olarak iş, ev hayatı ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitim oranı ile kapilleroskopik bulgular değişmemekteydi.

Migren baş ağrısı sıklığının, iskemik inme oranını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Migren hastalarında atak sıklığının kapilleroskopik

değişiklikler yapıp yapmadığı sorgulandı. Atak sıklığı aylık atak sayısı ile değerlendirildi. Aylık atak sayısı ile tortiyozite artışı, dev kapiller varlığı, apikal ve kapiller çaplar açısından herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bizim sonuçlarımızda atak sıklığı ile damarsal patolojiler arasında herhangi bir bağlantı bulunmadı (33).

Hastaların baş ağrısı şiddetinin kapilleroskopik değişikliklere etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Baş ağrısı şiddetini değerlendirmek amacıyla NRS puanları kullanılmıştır (157). NRS puanları ile kapiller morfolojik değişiklikler arasındaki ilişki sorgulandığında tortiyozite artışı açısından fark saptanmamıştır. Baş ağrısı şiddeti arttıkça dev kapiller görülme oranı artmaktadır ( $p=0.015$ ). Apikal çap ile NRS puanı arasında ilişki bulunmamaktadır. Baş ağrısı şiddeti arttıkça kapiller çap uzunluğu artmaktadır ( $p=0.024$ ,  $r=0.336$ ). Literatür taramalarımızdamigren hastalarıyla yapılan damarsal inceleme araştırmalarındamigren şiddeti ve etkisine dair bilgi bulunamamıştır.

Çalışmamızda migren baş ağrısı varlığı yıl olarak hastalara sorulmuştur. Migren baş ağrısı yıl ortalaması  $9\pm7$  dir. En kısa süreli migren baş ağrısı olan hastanın 1 yıl, en uzun süreli olanın ise 33 yıldır migren tipi baş ağrısı mevcuttu. Hastaların migren süresi ile damarsal değişikliklerin ilişkisi sorgulanmıştır. Baş ağrısı şikayetinsüresi ile tortiyozite varlığı ve dev kapiller varlığı oranı değişmemektedir. Migren baş ağrısı yılı arttıkça, apikal çap da doğru orantılı olarak artmaktaydı ( $p=0.005$ ,  $r=0.412$ ). Mevcut literatürleri incelediğimizde migren hastalarında yapılan damarsal incelemelerde migren süresi ve etkisine dair bilgi bulunamamıştır. Migren baş ağrısı süresi ile sadece apikal çap arasında bağlantı olması genel bir sonuca varmak için yeterli olmadığı düşünülmüştür.

Migren atağı prodrom (haberci evre), aura, baş ağrısı evresi, ağrının bitişi ve ağrı sonrası (postdrom) evreden oluşmaktadır. Prodrom fazının hastalarda %50-60 oranında yaşandığı belirtilmektedir. Prodrom fazı, santral sinir sisteminde frontal loblar, hipotalamus, serebral hemisferler ve santral noradrenerjik sistemler-locus seruleus'u içeren birçok yapının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir Ek olarak, prodromal belirtiler mevcudiyeti migrenin başlangıç evresinde santral sinir sisteminin tutulumuna işaret etmektedir (91). Postdrom fazda

fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir (5,6). Çalışmamızda da bu oran benzer bulunmuştur. Hastaların 19'unda (%42.2) prodrom, 19'unda (%42.2) postdrom yakınmalar mevcuttur. 11 (%24.4)'inde hem prodrom hem de postdrom belirtiler olmaktadır. Postdrom varlığının tortiyozite arasında anlamlı ilişki mevcuttur ( $p=0.020$ ). Bunun dışında prodrom ve postdrom varlığı ile tortiyozite ve dev kapiller varlığı, apikal ve kapiller çap üzerine istatistiksel olarak anlamlı ek bir farklılık görülmemiştir. Literatürde migren hastalarında yapılan kapilleroskopik incelemeler açısından postdrom ve prodrom belirtiler ile damarsal patolojiler arasındaki ilişki sorgulanmamıştır.

Atak sırasında meydana gelen vasküler değişikliklerin bir sorumlusu da serotoninidir (14,15,16,71). Redisch ve Pelzer atak sırasında kapillerlerin şekillerinde bozukluk olduğunu, Davis ve Blau ise atak sırasında damarların kaybolduğunu vurgulamıştır (42,46). Bu sebeple çalışmada migren akut atağının kapiller değişiklikler üzerindeki etkisini sorgulamak amacıyla 3 hasta hem ataklı hem de ataksız dönemde incelenebilmiştir. Tortiyozite ve dev kapiller varlığı, apikal çap ve kapiller çap ölçümlerinde ataksız döneme göre belirgin fark elde edilmemiştir. Örneklem azlığı nedeniyle istatistiksel inceleme yapılamamıştır. Hasta sayısının azlığı nedeniyle migren atak sırasında meydana gelen kapilleroskopik değişiklikler açısından yeterli değerlendirme yapılamamıştır.

Kapilleroskopide gözlenen vazospazma bağlı kan akımı durmasının profilaktik tedavi sonrası gerilediği gösterilmiştir (160). Atak sırasında ergotamin tedavisi sonrasında kapilleroskopik bulgularda düzelme olduğu Redisch ve Pelzer tarafından gösterilmiştir (42). Çalışmamızda profilaktik tedavi kullanan hastalarda kullanmayanlara göre kapilleroskopik bulgularda istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Atak sırasında düzenli triptan kullanan hastaların herhangi bir zamanda yapılan kapilleroskopi görüntülemesinde kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda migrenli bireylerde normal popülasyona göre anlamlı farklılıkta kapilleroskopik değişiklikler tespit edilmiştir. Bu migrenin periferik vasküler etkilerini kanıtlar niteliktedir. Migrenin vaskulopati sürecini destekleyerek,

migren hastalarında, iskemik inme, kardiyovasküler hastalık risk artışını ve şimdiye kadar bu yönde yapılmış mevcut çalışmaları destekler niteliktedir (4,24,39,86).

Migrenin sadece santral sinir sistemi üzerinde değil sistemik etkileri de olduğu bilinmektedir. Migrenin periferik vasküler etkilerini ve sistemik vaskülopati sürecini anlamak adına patofizyolojisi gözden geçirmek gerekmektedir.

## 6. SONUÇ

1. Migren hasta ve normal kontrol grubunun tırnak dibi kapillerlerinin videokapilleroskopi yöntemi ile değerlendirilmesi sonucunda, migren hastalarında belirgin farklılık gözlenmiştir.

2. Migren hasta grubunda normal kontrol grubuna oranla belirgin farkla tortiozite ve dev kapiller artışı gözlenmiştir. Apikal çap ortalaması hasta grubunda anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

3. Auralı migren grubunda tortiozite varlığı 20 (%83) iken, aurasız migren grubunda 12 (%57) oranında tespit edilmiştir. Tortiozite mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin fark bulunmaktadır ( $p=0.053$ ).

4. Baş ağrısı şiddeti arttıkça dev kapiller görülme oranının ve kapiller çap uzunluğu arttığı görülmüştür ( $p=0.024$   $r=0.336$ ). Diğer çalışmalardan farklı olarak baş ağrısı şiddeti ile vasküler değişiklikler arasında bağlantı sorgulanmıştır.

5. Migren süresi ile kapiller değişikliklerin arttığı tespit edilmiştir. Baş ağrısı yılı arttıkça apikal çap da doğru orantılı olarak artmaktaydı ( $p=0.005$   $r=0.412$ ). Literatürde migren hastalarında yapılan kapiller incelemelerde migren süresinin etkileri belirtilmemiştir.

6. Postdrom varlığı ile tortiozite arasında anlamlı ilişki mevcutken prodrom evre varlığı herhangi bir değişiklik yaratmamaktadır ( $p=0.020$ ).

7. Üç hasta ataklı ve ataksız dönemde incelenmiştir ve kapilleroskopi bulgularında belirgin fark gözlenmemiştir. Ancak örneklem azlığı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir



## 7. ÖZET

**Amaç:** Migren hasta popülasyonunda birçok hastalığın görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler, nörolojik, romatolojik, alerjik, otoimmün, psikiyatrik hastalıklar normal popülasyona oranla migren hastalarından daha fazla oranda görülmektedir. İnme, kardiyovasküler hastalık, Raynaud fenomeni, livedo retikularis, servikal arter diseksiyonu gibi vasküler patolojiler ile birlikte giden hastalıkların görülme sıklığı migren hastalarında periferik vasküler etkilenmeyi düşündürmektedir. Migren hastalarında görülen hastalıkların çeşitliliği, migrenin aslında multisistemik bir hastalık olduğunu ve bir vaskülopati süreci oluşturabileceğini gündeme getirmiştir. Çalışmamızda migren hastalarının tırnak yatağı kapillerlerinin videokapilleroskopi yöntemi ile incelenmesi ve ekstrakranial vasküler değişikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya, nöroloji kliniğinde takipli olan 45 migren hastası ve benzer demografik özellikte 50 normal kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylere romatoloji polikliniğinde videokapilleroskopi yöntemi ile tırnak dibi incelemesi yapıldı. Migren hastalarından 3 tanesi ataklı ve ataksız dönemlerinde olmak üzere iki kez, diğerleri ise ataksız dönemde değerlendirildi.

Hastalara demografik verileri, klinik özellikleri, migren yeti yitimi ölçeği (MİDAS), sayısal değerlendirme skalasını içeren form dolduruldu.

Tırnak yatağı değerlendirmesi, el 1. parmaklar dışında her iki elde toplam 8 el parmağında yapıldı. İnceleme sırasında kapiller mimari, tortiozite varlığı, avasküler saha, hemoraji, dev kapiller varlığı değerlendirildi. Hastalarımızda avasküler saha ve hemoraji gözlenmedi. Tüm parmaklarda yapılan ölçümlerde tespit edilen en geniş apikal kapiller, kapiller, venöz ve arteriyel çaplar ölçüldü ve bunların içinden en büyük olan üç ölçümün ortalaması alınarak o hastanın genel değeri kabul edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmamıza yaşları 19 ile 63 arasında değişen (ortalama  $37 \pm 10.2$ ), 11 erkek (% 24.4) ve 34 kadın (% 75.6) toplam 45 migren tanılı hasta,

hasta grubu olarak dahil edildi. Yaşları 19 ile 64 arasında değişen ( $37.6 \pm 13.4$ ), 39 erkek (%78 ) ve 11 kadın (%22 ) toplam 50 olgu kontrol grubu olarak alındı. Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Kapiller morfolojisi değerlendirildiğinde tortiyozite varlığı migren hastalarının 32 (% 71.1)'sinde mevcutken, NK grubunda 13 (% 26)'ünde tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ( $p< 0.001$ ).Dev kapiller varlığı hasta grubunda NK grubuna göre daha fazla görülmekteydi ( $p= 0.034$ ). Apikal çap uzunluğu hasta grubunda anlamlı olarak daha büyük bulundu ( $p=0.045$ ).

Migren hastaları auralı ve aurasız gruplandırıldığında auralı migreni olan hasta sayısı 24 (% 53) iken, aurasız migren sayısı 21 (% 47) idi. Hastaların 19'u (% 42) tipik auralı migren, 5'i (% 11) beyin sapı semptomları tanımlamaktaydı. Hemiplejik migren, retinal migren tarifleyen hasta bulunmamaktaydı. Auralı migren grubunda tortiyozite 20 hastada (% 83) mevcut iken, aurasız migren grubunda 12 hastada (% 57) tortiyozite mevcuttu ( $p=0.053$ ). İstatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

Hastaların baş ağrısı şiddetinin kapilleroskopik değişikliklere etkisi olup olmadığı NRS puanı ile değerlendirildi. Baş ağrısı şiddeti arttıkça dev kapiller görülme oranı artmaktaydı ( $p=0.015$ ). Baş ağrısı şiddeti arttıkça kapiller çap uzunluğu artmaktaydı ( $p=0.024$ ,  $r=0.336$ ).

Migren baş ağrısı süresi yıl olarak hesaplanarak, kapilleroskopi bulguları üzerine etkisi incelendi. Migren varlığı yıl olarak arttıkça, apikal çap da artmaktaydı ( $p=0.005$ ,  $r= 0.412$ ).

Migren hastaların prodrom ve postdrom varlığı incelendiğinde, 19'unda (% 42.2) prodrom, 19'unda (% 42.2) Postdrom, 11'inde (% 24.4) hem prodrom hem de postdrom belirtiler mevcuttu.

**Tartışma:** Migren hasta popülasyonu ve normal kontrol grubu tırnak dibi kapillerlerinin videokapilleroskopi yöntemi ile değerlendirilmesi sonucunda migren hastalarında tortiyozite varlığı, dev kapiller varlığı, apikal çap uzunluğuna göre belirgin farklılık gözlemlenmiştir. Literatürde araştırılmayan baş ağrısı şiddetinin, postdrom varlığının, migren süresinin kapillerler üzerine etkisi de çalışmamızda sorgulanmıştır ve normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ülkemizde migrenin kapilleroskopik incelemesinin yapıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Migrenin santral sinir sisteminde yaptığı değişikliklere ait daha çok bilginin olmasına rağmen, periferik sinir sisteminin incelendiği çok az sayıda yurtdışı çalışma vardır. Çalışmamızın daha çok sayıda olgunun ve daha çok parametrenin incelendiği çalışmalarla desteklenmesi bu konudaki bilginin daha da artmasına neden olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Migren, tırnak yatağı, kapilleroskopi

## 8. ABSTRACT

**Objective:** Increased incidence of various diseases in migraine patient population has been reported. Cardiovascular, neurological, rheumatological, allergic, autoimmune, psychiatric disorders are seen more frequently in migraine patients than in the normal population. The increased incidence of disorders in migraine patients causing vascular pathologies such as stroke, cardiovascular disease, Raynaud's phenomenon, livedo reticularis, cervical artery dissection suggest peripheral vascular affection. The diversity of diseases seen in migraine patients revives the idea that migraine is actually a multisystem disease and may lead a vasculopathic process. The aim of this study is to examine the nailbed capillaries of migraine patients with videocapillaroscopy and to show the extracranial vascular changes.

**Material and Methods:** Forty-five migraine patients followed up in the neurology clinic and a control group of 50 healthy people with similar demographic characteristics were included in the study. Nailfold videocapillaroscopy assessment was carried out in the rheumatology polyclinic to the individuals involved in the study. Three of the migraine patients were evaluated twice, first during the attack period and later in non-attack period while the rest of the patients were evaluated in non-attack periods.

The patients were asked to fill the form including demographic data, clinical characteristics, migraine disability scale and numeric pain rating scale.

Nailbed assessment was made on total of 8 fingers of both hands excluding the thumbs. Capillary architecture, presence of tortuosity, avascular fields, hemorrhage, presence of giant capillaries were evaluated during the examination, however avascular fields, hemorrhage were not observed in our patient population. The largest diameters of apical capillaries, capillaries, veins and arteries detected in the measurements of all fingers were recorded and the average of the largest three measurements was accepted as the overall value of the patient.

**Results:** A total of 45 migraine patients; 11 (24.4 %) males and 34 (75.6 %) females, aged between 19 and 63 years (mean  $\pm$  SD,  $37 \pm 10.2$ ) were included in the patient group of our study. Fifty cases of which 39 (78%) males and 11 (22 %) females aged between 17 and 64 ( $37.6 \pm 13.4$ ) were included as the control group. There was no statistically significant difference between the mean ages of the patient and the control groups ( $p > 0.05$ ).

Evaluation of the capillary morphology revealed the presence of tortuosity to be 71.1 % (32/45) in the patient group and 26 % (13/50) in the control group, denoting a significant difference ( $p < 0.001$ ). Giant capillaries were seen more frequently in the patient group ( $p = 0.034$ ). The apical diameter of the patient group was found to be significantly larger ( $p = 0.045$ ).

Twenty-four (53 %) of the patients had migraine with aura (MA) while 21 (80%) had migraine without aura (MO). Nineteen patients (42 %) had typical MA and 5 patients (11 %) presented brainstem symptoms. There were no patients with hemiplegic or retinal migraine. Twenty patients (83 %) from the MA group had tortuosity whereas only 12 patients (57 %) had tortuosity from the MO group; the difference was statistically insignificant.

The effect of the severity of the headaches on the capillaroscopic changes was evaluated with VAS points. The severity of the headache was directly proportional with the incidence of giant capillaries ( $p = 0.015$ ). The severity of the headaches increased with the diameter of the capillaries ( $p = 0.024$ ,  $r = 0.336$ ).

The effect of the length of headache history by means of years on the capillaroscopic findings was investigated. Migraine incidence was found to be directly proportional with the apical diameter ( $p = 0.005$ ,  $r = 0.412$ ).

Considering the incidence of prodrome and postdrome in migraine patients, 19 (42.2 %) had prodromal symptoms, 19 (42.2 %) had postdromal symptoms while 11 (24.4 %) patients had both .

Examinations carried out in the attack and non attack periods separately showed no significant differences between the attacks and capillaroscopic changes ( $p>0.005$ ).

**Discussion:** The evaluation of the nailbed capillaries of migraine patient population and normal control group by videocapillaroscopy yielded a significant difference regarding apical diameter, presence of giant capillaries and tortuosity in migraine patients. Furthermore, influences of headache severity, postdrome presence and the length of migraine history on the capillaries were also evaluated for the first time in the literature and a statistically significant difference was found compared to the control group. To the best of our knowledge, no studies investigating migraine with capillaroscopy have been reported in our country to date. Despite the vast amount of data on impacts of migraine on the central nervous system, there are very few foreign studies investigating the peripheral nervous system. Further studies with larger patient populations and broader range of examined parameters will enlighten and increase our understanding of the topic significantly.

**Key words:** Migraine, nailfold, capillaroscopy

## 9. KAYNAKLAR

1. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154(1):44-53.
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 2011.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
4. Vanmolkot FH, Van B, Luc MH, Jan N. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007;68(19):1563-1570.
5. Siva A. Migren. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. 2002;30:39-50.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migren: Tanı ve Tedavi. In: *Klinik Uygulamada Baş Ağrısı*. 2nd ed. İstanbul:Yelkovan Yayıncılık;2002:69-113.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Tarihsel giriş. In: *Klinik Uygulamada Baş Ağrısı*. 2nd ed. İstanbul:Yelkovan Yayıncılık;2002:1-7.
8. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006;26(2):214-220.
9. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş ağrılarının Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinik Dahili Tıp Bilim Nöroloji Derg Baş ağrısı Özel Sayısı*. 2003;1(2):98-102.
10. Daroff BR, Fenichel GM, Jankovich J, Maziotta JC. Headaches and other craniofacial pains. In: *Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Elsevier Ltd; 2012:1715-1730.
11. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*. 2004;24(2):2-7.
12. Weiller C, May A, Limmroth V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1(7):658-660.
13. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of

nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*. 2004;109(3):367-378.

14. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Beresford IJ, Skingle M, Whalley ET. Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;600:587-598.
15. Szczudlik A. The role of serotonin in the pathophysiology of migraine. *Neurol Neurochir Pol*. 1992;2:14-27.
16. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GMJ, Pennings EJM, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*. 1989;39(9):1239-1239.
17. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16.
18. Olesen J, Lauritzen M. The role of vasoconstriction in the pathogenesis of migraine. In: *The Pharmacological Basis of Migraine Therapy*. London: Pitman; 1984:7-18.
19. İncekara AF, Kutluhan S, Yürekli VA, Demirci K, Akdağ C, Zengin E. Neurologic and Psychiatric Comorbidity in Migraine Patients. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2013;33(1):59-66.
20. Guidetti D, Rota E, Morelli N, Immovilli P. Migraine and Stroke: Vascular Comorbidity. *Front Neurol*. 2014;5(October):1-11.
21. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and small vessel diseases. *Neurol Sci*. 2012;33(1):51-54.
22. Huang Y, Wang Y, Pan S. Increased Risk of Ischemic Heart Disease in Young Patients with Newly Diagnosed Ankylosing Spondylitis – A Population-Based Longitudinal Follow-Up Study. 2013;8(5):3-7.
23. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-624.
24. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: The GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-620.
25. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee LM, Gaziano JM et al.



Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology*. 2005;64(6):1020-1026.

26. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: A complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):92-100.
27. Rothrock J, North J, Madden K, Lyden P, Fleck P, Dittrich H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*. 1993;43(12):2473-2476.
28. Lippi G, Mattiuzzi C, Meschi T, Cervellin G, Borghi L. Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clin Chim Acta*. 2014;433:5-11.
29. Liu R, Geng P, Ma M, Jang M, Minghui Y, Zhao D et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):68-73.
30. De Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia*. 2003;23(2):96-104.
31. Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med*. 1984;144(4):742-744.
32. Tietjen GE, Gottwald L, Al-Qasbi MM, Gunda P, Khuder SA. Migraine is associated with livedo reticularis: a prospective study. *Headache*. 2002;42(4):263-267.
33. De Falco FA. Migraine with aura: which patients are most at risk of stroke? *Neurol Sci*. 2015;36(1):57-60.
34. Rothrock JF, Walicke P, Swenson MR, Lyden PD, Logan WR. Migrainous Stroke. *Arch Neurol*. 1988;45(1):63-67.
35. Arkink EB, Terwindt GM, de Craen AJM et al. Infratentorial Microbleeds: Another Sign of Microangiopathy in Migraine. *Stroke*. 2015;46(7):1987-1989.
36. 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(9):2068-2077.

37. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-434.
38. Soges LJ, Cacayorin ED, Petro GR, Ramachandran TS. Migraine: evaluation by MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9(3):425-429.
39. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia*. 2009;29(9):987-996.
40. Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology*. 2007;68(19):1555-1556.
41. Hauptmann A. Capillaries in the finger nail fold in patients with neurosis, epilepsy and migraine. *Arch Neurol Psychiatry*. 1946;56(6):631-642.
42. Redisch W, Pelzer RH. Capillary studies in migraine; Effect of ergotamine tartrate and water diuresis. *Am Heart J*. 1943;26(5):598-609.
43. Leader SD. Capillary Microscopy in Children. *Am J Dis Child*. 1932;44:403.
44. Jaensch W. *Die Hauptkapilleroskopie*. Halle: Carl Marhold; 1929.
45. Hegyalijai T, Meienberg O, Dubler B. Cold-induced acral vasospasm in migraine as assessed by nailfold video-microscopy: prevalence and response to migraine prophylaxis. *Angiology*. 1997;48(4):345-9.
46. Blau JN, Davis E. Small blood-vessels in migraine. *Lancet*. 1970;2(7676):740-742.
47. Mumford PB. The Circulation of the Hands in Primary Dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 1926;72(296):90-92.
48. Gasser P, Meienberg O. Finger microcirculation in classical migraine. A video-microscopic study of nailfold capillaries. *Eur Neurol*. 1991;31(3):168-171.
49. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3023-3030.
50. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan MN, Hansen PT WK. The Headaches. In: *The Headaches*. 3<sup>th</sup> edi. Lippincott Williams&Wilkins; 2006:1-7.

51. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Headache: Epidemiology and Impact. In: Wolff's Headache and Other Head Pain. 8 th edi. New York:Oxford University Press;2008:45-62.
52. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med.* 2004;115(4):39-44, 47-50.
53. Ertas M, Baykan B, Kocasoy OE et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain.* 2012;13(2):147-157.
54. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: A review of statistics from national surveillance studies. *Headache.* 2013;53(3):427-436.
55. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan MN, Hansen PT, Welch KM. Epidemiology of migraine. In: *The Headaches.* 3 th edi. Lippincott Williams&Wilkins; 2006:235-241.
56. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002;5 Suppl:1062-1067.
57. Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide antagonists as treatments of migraine and other primary headaches. *Drugs.* 2005;65(18):2557-2567.
58. Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. *Mol Interv.* 2005;5(5):304-311.
59. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia.* 1988;8(2):83-91.
60. Bigal ME, Ferrari M, Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine in the triptan era: Lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache.* 2009;49(1):22-30.
61. Afridi SK, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain.* 2005;128(4):932-939.
62. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1270-1275.

63. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004;56(3):371-381.
64. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol*. 1998;43(1):25-31.
65. Goetz CG. *Textbook of Clinical Neurology*. Chiacago:Saunders;2007:1261-1306.
66. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117(1):199-210.
67. Haerter K, Ayata C, Moskowitz MA. Cortical Spreading Depression: A Model for Understanding Migraine Biology and Future Drug Targets. *Headache Curr*. 2005;2(5):97-103.
68. Özdemir GY, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermphol D, Rosenberg GA et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-1455.
69. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-1533.
70. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384(6609):560-564.
71. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27(11):1293-1300.
72. Guyton A, Hall J (Çeviri: Çavuşoğlu H). *Tıbbi Fizyoloji. Kan Akımının Dokular Tarafından Lokal Kontrolü ve Hormonal Düzenlenme*. 9 th ed. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;1996:199-208.
73. Guyton A, Hall J (Çeviri:Çavuşoğlu H). *Tıbbi Fizyoloji. Düz kasın uyarılması ve kasılması*. 9 th ed. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;1996:95-103.
74. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of Migraine with Oral Magnesium: Results from a Prospective, Multi-Center, Placebo-Controlled and Double-Blind Randomized Study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-263.

75. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2016 Jan;19(1): 97-112.
76. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*. 1997;41(2):166-172.
77. Merikangas, KR., Tierney C., Martin NG, Heath AC, Risch NJ. Genetics of migraine in the Australian Twin Registry. *New Adv headache Res*. 1994;9(3):27-28.
78. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk V, Oefnr PJ, Hoafmann SM et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-552.
79. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD. Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Eur J Hum Genet*. 6(4):297-307.
80. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz- Depioreux Z et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 366(9483):371-377.
81. Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. Child neurology: Migraine with aura in children. *Neurology*. 2010;75(5):16-19.
82. He Y, Li Y, Nie Z. Typical aura without headache: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2015;9(1):40.
83. Barón J, Mulero P, Pedraza MI, Gamazo C, de la Cruz C, Ruiz M et al. HaNDL syndrome: Correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. *Neurologia*. 2015;15:55-59.
84. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Faning KM et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563-578.
85. Wolf ME, Szabo K, Griebe M, Förster A, Gass A, Hennerici MGet al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology*.

2011;76(22):1911-1917.

86. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. *Neurology*. 1994;44(10):33-36.
87. Tomek M, Bhavsar SV, Patry D, Hanson A. The syndrome of stroke-like migraine attacks after radiation therapy associated with prolonged unresponsiveness in an adult patient. *Neurologist*. 2015;19(2):49-52.
88. Jabbehdari S, Hesami O, Chavoshnejad M. Prevalence of Migraine Headache in Epileptic Patients. *Acta Med Iran*. 2015;53(6):373-375.
89. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):354-361.
90. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-872.
91. Evans R, Ninan TM. Migren. In: *Başağrısı El Kitabı*. 2 th ed. Lippincott Williams&Wilkins;2005:28-60.
92. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*. 1995;15(2):175-182.
93. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology*. 2000;55(5):732-733.
94. Silberstein SD, Sapel JD, Freitag GF. Migraine Diagnosis and Treatment. In: *Wolff's Headache and other headpain*. 7th ed. Oxford University Pres;2001:201-237.
95. Pascual J. Migraine postdrome. *Headache*. 2011;51(5):819.
96. Ambrosetto P, Nicolini F, Zoli M, Cirillo L, Feraco P, Bacci A. Ophthalmoplegic migraine: from questions to answers. *Cephalalgia*. 2014;34(11):914-919.
97. Jaraba S, Puig O, Miró J et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;(49):189-92.
98. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*. 2009;8(6):560-568.

99. Filina T, Feja KN, Tolan RW. An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL Syndrome): case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(6):496-502.
100. Kablan Ç, Kamışlı Ö, Çelik H. Gebelik Sırasında Oluşan HaNDL Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *J Neurol*. 2014;20(3):91-94.
101. Chen YC, Hsiao CT, Soong BW, Lee YC. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Acta Neurol Taiwan*. 2014;23(2):64-74.
102. Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. *J Child Neurol*. 2014;29(3):336-341.
103. Rizzoli PB. Acute and preventive treatment of migraine. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(4):764-782.
104. Linde M. Migraine: A review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(2):71-83.
105. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-1675.
106. Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE et al. Efficacy of Rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache*. 2006;46(6):914-924.
107. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia*. 1994;14(5):330-338.
108. Doods H. Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;2(9):1261-1268.
109. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Hustedt IW et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol*. 22(4):201-206.
110. Yücesan C. Migren ve Tedavisi. *Turkiye Klin J Neurol Spec Top*.

2008;1(1):10-21.

111. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006;46(4):642-648.
112. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci*. 1992;19(3):340-345.
113. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(1):51-54.
114. GürsoyEA, Ertaş M. Migrende Profilaktik Tedavi. *Nöro Psikiyatr Arşivi*. 2013;50(1):30-35.
115. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50(2):466-470.
116. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-715.
117. Bumb A, Seifert B, Wetzel S, Agosti R. Patients profiling for Botox® (onabotulinum toxin A) treatment for migraine: a look at white matter lesions in the MRI as a potential marker. *Springerplus*. 2013;2:377.
118. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Fallini A, Comi G et al. White matter microstructure abnormalities in pediatric migraine patients. *Cephalalgia*. 2015;35(14):1278-96.
119. Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, Pavic M, Dodig S, Duranovik V et al. Inherited prothrombotic risk factor in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics*. 2009;123(4):653-660.
120. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007;68(21):1851-1861.
121. Chorążka K, Janoska M, Domitrz I. Body mass index and its impact on migraine prevalence and severity in female patients: Preliminary results.



Neurol Neurochir Pol. 2014;48(3):163-166.

122. Adams HP, Levine SR, Ramadan NM. Handbook of Cerebrovascular Diseases. The relationship of stroke and migraine. Marcel Dekker;1993:221-231.
123. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, Kato R, Schiraishi K, Kida H et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. Jpn Circ J. 2000;64(4):239-242.
124. İncekara AF, Kutluhan S, Yürekli VA, Demirci K, Akdağ C, Zengin E. Neurologic and Psychiatric Comorbidity in Migraine Patients. Türkiye Klin J Med Sci. 2013;33(1):59-66.
125. Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(6):501-513.
126. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? Rheumatology. 2006;45(4):43-46.
127. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. Clin Rheumatol. 1996;15(2):148-153.
128. Ho M, Belch JJ. Raynaud's phenomenon: state of the art. Scand J Rheumatol. 1998;27(5):319-322.
129. Brown GE. Skin Capillaries in Scleroderma. Arch Intern Med. 1925;36(1):73.
130. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000;27(1):155-160.
131. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 1970;29(3):244-253.
132. Powdermaker F. Capillary forms in Relation to Certain Problems in Development. Arch Neurol Psychiatry. 1929;22:1207.
133. Colwell JA, Halushka PV, Sarji KE, Lopes Virella MF, Sagel J. Vascular disease in diabetes: pathophysiological mechanisms and therapy. Arch Intern

Med. 1979;139(2):225-230.

134. Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MI. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1127-1131.
135. Cush J, Kavanaugh A, Stein CM. *Rheumatology.* 2 th ed. Philadelphia:lippincott williams & wilkins 2005;88-91.
136. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;357(9273):2042-2048.
137. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(3):437-452.
138. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):183-189.
139. Nascif Ana KS, Terreri MTR, Len CA, Andrade LEC, Hilário Marie OE. Inflammatory myopathies in childhood: correlation between nailfold capillaroscopy findings and clinical and laboratory data. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(1):40-45.
140. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A, Akhlaghi M, NADERI N et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):603-605.
141. Vázquez-López F, Maldonado-Seral C, Soler-Sánchez T, Perez-Oliva N, Marghoob AA. Surface microscopy for discriminating between common urticaria and urticarial vasculitis. *Rheumatology.* 2003;42(9):1079-1082.
142. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology.* 2006;45(4):43-46.
143. Gasser P, Bühler FR. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens.* 1992;10(1):83-86.
144. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA. *Journal of Hypertension.* 1995;13(2):265-268.

145. Bonacci E, Santacroce N, D'Amico N, Mattace R. Nail-fold capillaroscopy in the study of microcirculation in elderly hypertensive patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 1996;22 Suppl 1:79-83.
146. Weinbacher M., Martina B., Gasser P, Köhler M BT. Nail Fold Capillaroscopy and Echocardiography in Mild-to-Moderate Hypertension Treated with Cilazapril plus Hydrochlorothiazide: First Results. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24(3):83-85.
147. Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres-Filho IP, Breitenbach MM. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Braz J Med Biol Res.* 1987;20(6):777-780.
148. Fagrell B. Bollinger A. In *Clinical Capillaroscopy: A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice.* Toronto: Hogrefe & Huber Publishers; 1990:1-158.
149. Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Filho IPT, Breitenbach MMD. Nailfold capillaroscopy in non-insulin dependent diabetes mellitus: blood flow velocity during rest and post-occlusive reactive hyperaemia. *Clin Physiol.* 1990;10(5):451-461.
150. Tooke John E, Sandeman Derek D SAC. Microvascular Hemodynamics in Hypertension and Diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18(2):51-53.
151. Pazos-Moura CC, Moura EG, Breitenbach MMD, Bouskela E. Nailfold Capillaroscopy in Hypothyroidism and Hyperthyroidism: Blood Flow Velocity During Rest and Postocclusive Reactive Hyperemia. *Angiology.* 1998;49(6):471-476.
152. Mercer LK, Moore TL, Chinoy H, Murray AK, et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2010;49(9):1699-1705.
153. Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3151-3155.
154. Wasik JS, Simon RW, Meier T, Steinmann B, Amann-Vesti BR. Nailfold capillaroscopy: Specific features in Fabry disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(2):99-106.

155. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*. 2003;43(4):336-342.
156. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Lieberman JN et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999;53(5):988-988.
157. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom*. 1995;7(6):11-21.
158. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing*. 2005;14(7):798-804.
159. Cutolo M, Sulli A SM et al. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2007;21(6):1093-1097.
160. Hegyalijai T, Meienberg O, Dubler B, Gasser P. Cold-induced acral vasospasm in migraine as assessed by nailfold video-microscopy: prevalence and response to migraine prophylaxis. *Angiology*. 1997;48(4):345-349.
161. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am*. 1991;75(3):763-789.
162. Cesar JM, García-Avello A, Vecino AM, Sastre JL, Alvarez-Cermeño JC. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(5):412-413.
163. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol*. 2000;43(3):133-136.
164. Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol*. 2000;47(5):648-651.
165. Wolf HG. *Headache and Other Head Pain*. In: New York: Oxford University Press; 1963.
166. Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K. Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2007;30(7):577-583.

167. Volans GN, Castleden CM. The relationship between smoking and migraine. *Postgrad Med J.* 1976;52(604):80-82.
168. Yorgancıoğlu A, Esen A. Sigara Bağımlılığı ve Hekimler. *Toraks Derg.* 2000;1(5):91-95.
169. Scardina GA. The effect of cigar smoking on the lingual microcirculation. *Odontology.* 2005;93(1):41-45.
170. Hirigoyen D, Burgos PI, Mezzano V, Duran J, Barrientos, M, Saez C et al. Inhibition of angiogenesis by platelets in systemic sclerosis patients. *Arthritis research & therapy.* 2015; 17(1):1-9.
171. Shafiq M, Jung Y, Kim SH. In situ vascular regeneration using substance P-immobilised poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) scaffolds: stem cell recruitment, angiogenesis, and tissue regeneration. *Eur Cell Mater.* 2015; 27(30):282-302.
172. Hunfeld A, Segelcke D, Bäcker I, Mecheri B, Hemmer K, Dlugosch E et al. Hypoxia facilitates neurogenic dural plasma protein extravasation in mice: a novel animal model for migraine pathophysiology. *Sci Rep.* 2015; 8(5):178.

**EK-1**

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migren hastalarında tırmak yatağı kapillerlerinin kapilleroskopik yöntem ile incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 — 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Mustafa ÖZMEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Çözlemsel ilaç çalışması:	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
	Diger ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Bumin N. DÜNDAR  
Başkan

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.11.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.11.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	06.11.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	06.11.2014			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
**KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migren hastalarında turnak yatağı kapillerlerinin kapilleroskopik yöntem ile incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
	Karar No:192	Tarih: 10.12.2014	
<p>Izmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji kliniği hekimlerinden Uzm. Dr. Mustafa ÖZMEN sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen "Migren hastalarında turnak yatağı kapillerlerinin kapilleroskopik yöntem ile incelenmesi" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>*Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>			

<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş ve Çene Cerrahi	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nebahat KAYAER	Hukuk	İKÇÜİBF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

\*:Toplantıda Bulunma

