

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENLİ OLGULARDA ATAK ve ATAKLAR ARASI DÖNEMDE
SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Meliha AYDIN ÜLGER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serpil BULUT

ELAZIĞ – 2007

ONAY SAYFASI
DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

.....

Danışman

Doç. Dr. Serpil BULUT

Uzmanlık sınavı jüri üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca çok büyük emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent MÜNGEN'e, tez danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Serpil BULUT'a, Sayın Doç. Dr. M. Said BERİLGEN'e minnet ve Őukranlarımı sunarım.

Rotasyonlarım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, ilgili kliniklerdeki değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi süresince beraber çalıŐtıđım tüm Nöroloji Anabilim Dalı asistan, hemŐire ve personel arkadaŐlarıma, can kardeŐim Caner'e,

Ayrıca yaŐamım boyunca her durumda maddi manevi desteğim olan aileme teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1.MİGREN	8
4.1.1.Tanım	8
4.1.2.Görülme Sıklığı	8
4.1.3.Sınıflandırma.....	10
4.1.3.1.Aurasız Migren.....	13
4.1.3.2.Auralı Migren.....	14
4.1.3.2.1.Özgün Auralı Migren	15
4.1.3.2.2.Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş ağrısı	16
4.1.3.2.3.Baş ağrısız Özgün Aura	17
4.1.3.2.4.Ailesel Hemiplejik Migren.....	18
4.1.3.2.5.Sporadik Hemiplejik Migren	19
4.1.3.2.6.Baziller Migren	20
4.1.3.3.Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları.....	21
4.1.3.3.1.Tekrarlayan Kusmalar	21
4.1.3.3.2.Abdominal Migren	21
4.1.3.3.3.Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi... 22	22
4.1.3.4.Retinal Migren	23
4.1.3.5.Migren Komplikasyonları	23
4.1.3.5.1.Kronik Migren ya da Değişime Uğramış Migren	23
4.1.3.5.2.Migren Statusu	24
4.1.3.5.3.İnfarktsız Israrlı Aura	25
4.1.3.5.4.Migrene Bağlı İnfarkt.....	25
4.1.3.5.5.Migrenin Tetiklediği Epilepsi Nöbetleri	26
4.1.3.6.Olası Migren	26
4.1.3.6.1. Olası Aurasız Migren	26

4.1.3.6.2. Olası Auralı Migren	27
4.1.3.6.3. Olası Kronik Migren	27
4.1.4.Migren Başağrısının Patofizyolojisi	27
4.1.4.1.Migrenin Genetiği	27
4.1.4.2.Migren Aurası	28
4.1.4.3.Migrende Beyin Sapı Değişiklikleri	29
4.1.4.4.Migren Başağrısının Mekanizması	31
4.1.4.5.Özgül Antimigren Tedaviler	34
4.2.SİTOKİNLER	36
4.2.1.Sitokinlerin Sınıflandırılması	40
4.2.1.1.TNF- α	43
4.2.1.2.IL-4	44
4.2.1.3.IL-5	44
4.2.1.4.IL-6	45
4.2.1.5.IL-10	46
4.2.1.6.IFN- γ	46
5.GEREÇ VE YÖNTEM	47
6.BULGULAR.....	48
7.TARTIŞMA	55
8.KAYNAKLAR	64
9.ÖZGEÇMİŞ	86

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Migren Sınıflaması	12
Tablo 2: Sitokinlerin Sınıflaması	40
Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ortalama serum TNF-alfa düzeyleri.....	49
Şekil 2. Ortalama serum IFN-gamma düzeyleri	50
Şekil 3. Ortalama serum IL-4 düzeyleri.....	51
Şekil 4. Ortalama serum IL-5 düzeyleri.....	52
Şekil 5. Ortalama serum IL-6 düzeyleri.....	53
Şekil 6. Ortalama serum IL-10 düzeyleri.....	54

KISALTMALAR

IHS	Uluslararası Başağrısı Derneği
ICHD-II	Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
FHM	Ailesel Hemiplejik Migren
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- Alfa
IFN-γ	İnterferon-gama
IL-1	İnterlökin-1
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
CGRP	Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid
GM-CSF	Granülosit Makrofaj- Koloni Uyarıcı Faktör
NO	Nitrik Oksit
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
CSD	Kortikal Yayılan Depresyon
PAG	Periakvaduktal Gri Madde
TNC	Trigeminal Nükleus Kaudalis
PPE	Plazma Protein Ekstravazasyonu
BBB	Kan Beyin Bariyeri
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
ASH	Antijeni Sunan Hücreler
MHK	Major Histokompatibilite Kompleksi
NI	Nörojenik İnflamasyon
MSS	Merkezi Sinir Sistemi

1.ÖZET

MİGRENLİ OLGULARDA ATAK ve ATAKLAR ARASI DÖNEMDE SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ

Migren, oldukça yüksek prevalanslı nörovasküler bir bozukluk olup, dünyada erişkin popülasyonun önemli bir kısmını etkiler. Topluma olduğu kadar bireylere de aşırı bir sosyoekonomik yük getirir ve yaşam kalitesini düşürür. Migrenin moleküler mekanizmaları tümüyle aydınlatılamamış ve tipik baş ağrısına yol açan mekanizmalar halen anlaşılamamıştır. Genellikle baş ağrısı dural ve meningeal damarlar ve meninkslerdeki trigeminal nosiseptif lifler aracılığıyla. İnsanlarda migren atağı esnasında saptanmış olan izole nonaljezik CGRP salınımıyla, santral olarak tetiklenen nörojenik inflamasyon ağrı duyusunu açıklayamamaktadır. Böylece NI'da muhtemel ağrı mediatörleri olarak kabul edilen sitokin(ler) hipotezi, migren ağrısının doğuşunda potansiyel bir mekanizma olarak sunulmuştur. Sitokinlerin baş ağrısını indüklediği gösterilmekle birlikte, migren hastalarında sitokin düzeylerini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı migrenli hastalarda serum TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IFN- γ 'nın atak ve ataklararası dönemdeki düzeylerini belirlemektir.

Çalışmaya Fırat Tıp Merkezi Acil, Nöroloji ve Baş ağrısı polikliniklerine başvuran ve ICHD-II (2004) ölçütlerine göre "migren baş ağrısı" tanısı alan atak ve ataklararası dönemdeki yetmiş hasta (auralı migren atakta 15, ataklararası 15, aurasız migren atakta 20, ataklararası 20) ile yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren sağlıklı gönüllülerden oluşan ondokuz kişi alındı. Hastaların yaşları 17 ile 55 yıl arasında değişmekte olup (ortalama 35 yıl) erkek / kadın oranı 1:2,3 idi. Son 3 aydır migren profilaksisine yönelik ilaç kullanmakta olan, akut veya kronik bir sistemik hastalığı olan, alerjik ve ototimmün hastalıkları olan, kronik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların önkolundan 8 cc venöz kan alınarak -80°C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışmada ELISA yöntemi kullanılarak ölçümler yapıldı. Elde edilen sonuçlar SPSS 12.0 istatistik programı kullanılarak ilgili testler yardımı ile değerlendirildi.

TNF- α düzeyleri, migren subgruplarında sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu. Atakta auralı migren hastalarında serum TNF- α düzeyleri diğer subgruplara nazaran belirgin yüksekti. IL-6 düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm migren subgruplarında yüksekti. Atak gruplarında IL-10 seviyeleri, kontrol grubu ve ataksız gruplarla kıyaslandığında daha

yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastaların IL-4 ve IL-5 plazma düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik yoktu. İncelenen IFN- γ düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

Migrende nöroimmün mekanizma değerlendirildiğinde bazı sitokinlerde artış olduğu görülmüştür. Migren hastalarında kan TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerindeki değişiklikler migren patogenezinin nörojenik inflamasyonun iştirak ettiğini göstergesi olabilir. Migrende sitokinlerin rolünü daha iyi anlayabilmek hastalık ve iyileşmenin spesifik nörobiyolojik mekanizmalarına dair bilgileri artıracak ve yeni tedavi girişimleri açısından fırsatlar sağlayacaktır. Tespit edilen farklılıklar, migren patogenezindeki nöroimmün hipotezi geliştirip netleştirebilecek ve bu hastalık için gelecekteki diyagnostik belirteçlere ya da terapötik tercihlere ya da herikisine de rehberlik edecektir.

Anahtar kelimeler: Sitokinler; migren

2.ABSTRACT

SERUM CYTOKINE LEVELS OF PATIENTS WITH MIGRAINE DURING ATTACKS AND ATTACK-FREE PERIODS

Migraine is a highly prevalent neurovascular disorder that affects a significant proportion of the adult population worldwide; it represents an enormous socio-economic burden to the individual as well as to the society and affects the quality of life. The molecular mechanisms of migraine have not yet been fully clarified and the mechanisms leading to the typical headache in migraine are still not understood. In general, headache is mediated through the trigeminal nociceptive fibres of dural and meningeal vessels and meninges. A centrally triggered neurovascular inflammation with isolated release of nonalgesic CGRP, which is documented for humans during a migraine attack, would also not account for the painful sensation. Thus, the hypothesis of cytokines as possible pain mediators in neurovascular inflammation offers a potential mechanism for the generation of migraine pain. Cytokines have been shown to induce headache, but few studies examined cytokine levels in migraine patients. The aim of this study was to determine the levels of TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and IFN- γ in serum of patients with migraine during attacks and attack-free periods.

We evaluated 70 patients with migraine: 15 with aura and 20 without aura. Patients ranged in age from 17 to 55 (mean, 37 years), and the male-to-female ratio was 3:7. 19 healthy people without any diagnosis of migraine or headache were used as a control group. The control group had the same mean age and sex ratio as the patients. A detailed history was taken and a thorough physical examination was performed. The diagnosis of migraine was based on the criteria of ICHD-II (2004). Exclusion criteria included prophylactic therapy in the last 3 months; previous history of chronic liver disease, chronic renal failure, or hematologic or autoimmune disease; infectious disease; diarrhea; pregnancy and previous history of severe systemic disease or systemic hypertension. Blood was drawn from the antecubital vein, centrifuged, and stored at -80°C until analyzed. Levels of TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and IFN- γ in plasma samples were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) techniques. The statistical assessment was conducted.

TNF- α levels in migraine patients were significantly higher than in healthy controls. A significant change in serum TNF- α levels in patients with migraine with

aura during migraine attacks. The levels of IL-6 high in all migraine subgroups compared to controls. In attack groups, IL-10 levels were found higher than in attack-free groups and healthy controls ($p < 0.05$). No significant change in plasma IL-4 and IL-5 levels in patients with migraine compared to controls was observed. No differences were detected in IFN- γ levels between the groups.

A neuroimmune mechanism for migraine was tested with expected increases in some cytokines tested during a migraine. Changes of the level of TNF- α , IL-6 and IL-10 in the blood of patients with migraine may suggest that neurogenic inflammation participates in the pathogenesis of migraine. A better understanding of the role cytokines in migraine will enhance knowledge of specific neurobiological mechanisms in health and disease and provide opportunities for novel treatment interventions. Any differences noted would expand and clarify a neuroimmune hypothesis of migraine pathogenesis and lead to future diagnostic markers or therapeutic options or both for the disorder.

Key-words: Cytokines; migraine

3.GİRİŞ

Baş ağrısı değişik nedenlerle ortaya çıkan ve sık gözlenen bir semptomdur. Baş ağrısıyla başvuran hastaların büyük çoğunluğunu migren, küme baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrıları oluşturur (1). Primer baş ağrıları arasında ikinci sıklıkta görülen migrenin patogenezi halen açıklanamamıştır. Nörojenik, vasküler ve hümorale mekanizmaların etkileri bu açıdan araştırılmakta fakat atakların ortaya çıkışı tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır. Migren tanısı günümüzde de büyük oranda öyküye ve benzer baş ağrısı yapan diğer hastalıkların ve patolojilerin dışlanması dayanmaktadır. Farklı klinik görüntülere sahip olması, ağrısız eşdeğerlerinin varlığı, anevrizma, arteriovenöz malformasyon, karotid ve vertebrobaziler yetmezlik, glokom, feokromositoma, hipoglisemi, pitüiter bez ve oksipital bölgelerden kaynaklanan kitleler ile kollajen-vasküler hastalıklarda da benzer semptom ve baş ağrılarının görülebilmesi, migrende tanı koydurucu bir belirteç bulma gereksinimine yol açmıştır (2). İlk kez 1913 yılında migren ile alerjik hastalıklar arasında ampirik düzeyde kalsa da bir ilişki den söz edilmiştir. Bunu izleyen yıllarda migren ataklarının bazı yiyeceklerle tetiklenebildiği, kısıtlayıcı diyetlerin atakları azaltabildiği, dolayısıyla cilt testlerinin bu tür hastalıkların belirlenmesinde faydalı olabileceğinden söz edilmiştir (3-5).

1977 yılında Lord ve Duckworth, aurasız migrende immünglobülinlerin arttığını, ataklar sırasında immün komplekslerin ortaya çıktığını ve kompleman aktivasyonunun olduğunu göstermişler ve sadece aurasız migrende geçerli olmak üzere, atakların tip III immün-kompleks aracılı bir immün reaksiyon ile başlatıldığını öne sürmüşlerdir (3,6). Bazı çalışmalarda ağrının başlangıcında bazofil ve T-lenfositlerde belirgin artış olduğu, artış gösteren lenfositlerin interlökin-2 reseptörleri taşıyan hücreler olduğu, ağrının düzelmesi ile paralel olarak bu hücrelerin de normale döndüğü bildirilmiştir (7-9). İlave olarak, bazofili, bazofil ve/veya mast hücre degranülasyonu ve eozinofili üzerine farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Son zamanlardaki çalışmalar, migren ile ilişkili immünolojik moleküller olarak kompleman ve interlökinler (IL) gibi spesifik immün molekülleri tanımlamaktadır. Bu bağlamda, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ ve GM-CSF gibi sitokinler migren patogenezi ile ilişkili gösterilmiştir (10).

Migren, çeşitli nörolojik, gastrointestinal ve otonomik semptomlarla karakterize bir primer epizodik baş ağrısıdır (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada migren prevalansı kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9, ortalama %16.4 olarak bulunmuştur (11). Migren atağı genellikle bulantı, kusma, foto ve/veya fonofobiye eşlik eden tek taraflı ciddi bir baş ağrısı ile karakterizedir (12). Bazı hastalarda gerçek baş ağrısının başlangıcından yaklaşık 24 saat önce bildirilen, duygu-durum değişikliği, iştah ve sıvı dengesi değişiklikleri şeklinde prodrom dönemi vardır. Migrenlilerin yaklaşık %30'unda baş ağrısının başlangıcından 15 ile 30 dakika önce ortaya çıkan görsel, duysal ve/veya konuşma bozukluğu şeklinde bir aura oluşur. Birtakım yiyecek-içecekler, stres, menstrüasyon, çevresel değişiklikler, sigara içme ve egzersiz gibi faktörler migren atağını ortaya çıkarabilir. Presipitan faktör olarak adlandırılan bu faktörlerin neden tüm hastalarda değil de bazılarında migreni tetiklediği bilinmemekle birlikte, selektif fizyolojik değişikliklere karşı saptanan genetik bir yatkınlığın olması ihtimali söz konusudur (13).

İmmün sistem ve inflamatuvar mediatörlerin migren presipitasyonundaki muhtemel rolü üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. İmmün sistem ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (14). İmmün sistem hücreleri makrofaj, monosit, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, bazofilik ve eozinofilik granülositler olup immunolojik cevaplarda önemli rol oynamaktadırlar. Sitokinler, immün cevap gelişiminde rol alan lenfoid, inflamatuvar ve hematopoeitik hücreler arasındaki karmaşık etkileşimde rol alan, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinler olup, doku hücrelerinin yaşam, büyüme, farklılaşma fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Sitokinler immün hücreler arası regülasyonun yanısıra immün sistem ile beyin arası ilişkileri de düzenlemektedirler (15).

Deneysel çalışmalarda, trigeminal ganglion uyarıldığında, trombosit kümelenmesi, mast hücrelerinde degranülasyon ve bunu takiben histamin salgılandığı gösterilmiştir (16). Histaminin salgılanması ile lokal kan akımı ve vasküler permeabilitede artış gözlenmekte, bu durum antikorlar dahil üzere diğer proteinlerin bölgeye hızla birikimine neden olmaktadır. Mast hücreleri aktive olduğunda bir grup sitokin de salgılanmaktadır (17).

Son yıllarda immün homeostazdaki bir değişikliğin migren patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği görüşü ileri sürülmüştür (18). Egzema ve astım gibi atopik hastalıklarla migren komorbiditesi, migrenlilerde immün sistem disfonksiyonundan

şüphelenilmesine sebep olan faktörlerden biridir (13). İmmün hücreler arasında iletişimi sağlayan sitokinler, immün cevapların şiddeti ve kalitesini modüle etmede çok önemli rol oynarlar (19).

Sitokinler sadece immün sistemin farklı hücreleri arasında değil, aynı zamanda immün sistem ile beyin arasındaki iletişimde de aracılırlar. Sitokinlerin başağrısını indüklediği gösterilmiştir, fakat migrende sitokin düzeylerinin incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır (13). Selektif immün parametrelerdeki sistemik değişiklikler migren hastalarındaki muhtemel bir immün disfonksiyonu düşündürmüştür. Bununla birlikte, sistemik değişiklikleri indüklemek için çok küçük olan bir meningeal ya da diğer lokal subklinik infeksiyon, migrenliler için karakteristik olabilir. Migrenörlerdeki lokal inflamatuvar cevabın tipik bir örneği, migren patogenezi ile ilişkili gözükken, meningeal damarların nörojenik inflamasyonudur (NI). NI, vazodilatasyonu ve plazma protein ekstravazasyonunu (PPE) içeren bir süreçtir ve P maddesi gibi nöropeptidlerin trigeminal afferent sinirlerden salınımını düzenler (20). Ratlarda trigeminal afferentlerin stimülasyonunun duramaterdeki mast hücre degranülasyonuna neden olduğu ve mast hücre degranülasyonu PPE ile bağlantılı gözükme de lokal inflamatuvar sürecin bitişinin bir parçası olduğu gösterilmiştir (16,21). Sumatriptan, klasik ergo alkaloidleri ve naratriptan gibi antimigren ilaçların tümü hayvan modellerinde trigeminal afferent stimülasyonla sağlanan dura materdeki PPE'ünü inhibe eder (22-24). Bundan başka, nonsteroid antienflamatuvar ilaçların dural PPE inhibisyonu ve migren rahatlamasındaki etkinlikleri, migrendeki meningeal NI'un patojenik rolüne ilave delillerdir (25,26).

Migrenin aura fazı esnasında ortaya çıktığı farzedilen patofizyolojik bir mekanizma olan "spreading depresyon=kortikal yayılan depresyon (CSD)", meningeal damarlarda bölgesel TNF- α ekspresyonu yaparak lokal bir immün mekanizma oluşturur (27,28). TNF- α , CSD gibi, migrenlilerde migren başağrısının indükleyicisi bir vazoaktif ajan olan nitrik oksit (NO) salınımını da tetikler (29-32). Worrall, sistemik TNF- α enjeksiyonlarının beyin de dahil çeşitli organların vasküler yataklarında PPE'ünü indüklediğini göstermiştir (30). Periferal immün sinyallerin beyin parankimine naklinde rol oynayan LPS (lipopolysaccharide)'in kan beyin bariyeri (BBB) içerisine sitokin ekspresyonunu indükleyebildiği gösterilmiş ve meningeal TNF- α ekspresyonunun periferal bir inflamasyona lokal bir cevap da

olabileceği düşünölmüştür (33). Ayrıca glukokortikoidlerin de sitokin ekspresyonu sürecini etkileyebileceği ileri sürölmüştür (34).

Genetik olarak predispoze bireylerde artmış migren yatkınlığının bir mekanizması olarak, fokal bir inflamasyonla indüklenmiş trigeminal hiperaljezi ihtimali göz önünde bulundurulabilir (35). Ratlarda immün aktivasyon sonrası ekstrakranial nosiseptif sinir liflerinde hipersensitivite rapor edilmiştir (36-39). Kemper ve ark. uyanık ratlarda bir intrakranial stimölasyon modelinde LPS verilmesini takiben intrakranial trigeminal nosiseptif liflerin de sensitize olduğunu göstermişlerdir (40,41). Bu bulgular migrenlilerde bir enfeksiyon sonrasında en yoğun başağrısının oluşmasını ve tetikleyicilerin birtakım koşullarda migren yaratıp bazen de yaratmamasını inflamasyonun neden olduğu hiperaljezi görüşü ile açıklayabilmektedir (42). Bu bağlamda gerek periferik gerekse merkezi sitokin hareketleri üzerine doğrudan etkili olacak farmakoterapötik yaklaşımlar, hem etkinlik hem de yan etki profili açısından daha ümit verici görünmektedir.

Bu çalışmada, migren patogeneğinde nöroimmün teorinin katkılarını değerlendirmek amacıyla TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ gibi bazı sitokinlerin atak, ataklarası dönemler ve migren subgrupları arasındaki ilişkisini inceledik.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. MİGREN

4.1.1. Tanım:

Migren, şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, tekrarlayıcı ataklarla karakterize, sıklıkla başın bir tarafına lokalize olan, pulsatil karakterde, ataklara sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyetin de eşlik edebildiği bir primer başağrısı türüdür. Bazı dış uyarılara ve santral sinir sistemindeki endojen sıklık değişikliklere, nörovasküler reaksiyonun kalıtsal bir artmış duyarlılığı olarak da tanımlanabilir (43). Migrenin birincil nöronal bir süreç olduğu düşünölmektedir (44,45).

4.1.2. Görölme Sıklığı:

Migren genel popölasyonun %10'undan daha fazlasını etkileyen epizodik bir başağrısı bozukluğudur (46). Yapılan migren prevalans çalışmalarında bu tür başağrısının erişkin kadınlarda %12–24; erkeklerde %5–12 oranında göröldüğü saptanmıştır (47). Ülkemizde ise 15–55 yaşları arasında %16.4 sıklığında bulunmuş

olup, kadınlarda %21.8, erkeklerde ise %10.9 olarak belirlenmiştir (48). Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılmış çalışmalar ile uyumludur. Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Nitekim, batı ülkelerinde yapılan çalışmalar da puberteden sonra giderek artan migren prevalans değerlerinin, 30-40 yaş kuşağında en yüksek oranlara ulaştığını göstermektedir (49). Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, ondan sonra azalmaya başlar (50). Bu dönemde migren cinsiyet dağılımının yukarıda belirtilen genel oranların üzerine çıkarak, kadınlarda erkeklerin 3-4 katına ulaşması dikkat çekmektedir. Migrenin auralı ve aurasız formlarını epidemiyolojik çalışmalarda her zaman belirleyebilmek kolay gözükmemekle birlikte, güvenilirliği yüksek çalışmalarda migrenlilerin %25-30'unun auralı olduğu saptanmıştır (49). Öte yandan öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülür iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve genelde sosyoekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11,4-14,7 arasında değişirken Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek değerlere çıktığı gözlenmiştir (51). Ayrıca migren başağrısı görülme sıklığı ırklara göre de değişebilmektedir (49). Migrenle karşılaşılma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı, 2/1'e ulaşmaktadır. Çocuklarda migren prevalans değerleri %3-6 arasında bildirilmekle birlikte gerçekte bu oran olasılıkla çok daha yüksektir. Nitekim çocuklarda migren olarak kabul edilen başağrılarının gerek erişkinler kadar belirgin özellikler taşımaması, gerekse çocuklar tarafından her zaman iyi tanımlanamaması ve epidemiyolojik araştırmaların bu yaş grubunda kısıtlı olması nedeniyle gerçekte oranların ne olduğu kesin söylenememektedir (49). Ülkemizde Mersin Bölgesinde okul çocuklarında yürütölen bir çalışmada ise ilköğretim öğrencileri arasında migren prevalansı %10.4 olarak saptanmıştır (52).

Migrenin ailesel özelliği iyi bilinmektedir. Nitekim aile bireylerinden birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşılma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır (49). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, migrenin %70 ve %80 oranında heredite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Kromozom sayısındaki anomaliler bazı tip migrenli

hastalarda genetik şüpheyi arttırmıştır. Fakat genetik faktörün tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için migrenin moleküler temelini tanımlanması gerekmektedir (49).

Migren ile İlişkili Engellilik

Migren yaşam kalitesini ileri derecede etkiler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) migreni dünyada en çok engellilik yaratan medikal hastalıklardan biri olarak derecelendirmiştir (53). 2. Amerikan Migren Çalışması'nda migren hastalarının %81'i fonksiyonel engellilik bildirmiştir (54). Yine aynı çalışmada hastaların %53'ü, ciddi baş ağrısının aşırı engellilik yarattığını ve yatak istirahati gerektirdiğini bildirmiştir. Ciddi engellilik bildiren kadın ve erkeklerin oranı benzerdir. Migren ile ilişkili aktivite kısıtlanmasının süresi, kadın migren hastalarında daha uzundur. Migren süresince 1 ile 2 gün aktivite kısıtlanması erkeklerde %22,9, kadınlarda ise %30,5 olarak bildirilmiştir.

Baş ağrısı toplumda çok sık görülmesi ve bunun sonucunda toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi (bir çalışmaya göre bütün yaşam boyunca baş ağrısı prevalansı %90'dan yüksektir), bazen işgücü kaybına sebep olması, bazen de hayati tehlike yapabilecek hastalıkların belirtisi olması dolayısıyla üzerinde önemle durulması gereken bir konudur (49). Migren sadece epizodik bir hastalık değil, epizodik alevlenmeleri olan kronik bir hastalıktır. Birçok migren hastası, ataklarının çalışma güçlerini, ailelerine bakmalarını ya da sosyal gerekliliklerini yerine getirmelerini engelleyeceğini bilerek korku içinde yaşar. Bu yüzden ataklar sırasında olduğu gibi, ataklar arasında da bir miktar engellilik vardır. Daha kronik bir durum olan bu tür engelliliğin etkileri genel olarak iyi araştırılmamıştır. Yaklaşık 2000 örnekten alınan veriler, migren hastalarının %50'sinin, migrene bağlı iş gücü kaybının %90'ından fazlasını oluşturduğunu göstermiştir. İş gücü kaybı hastalık giderlerinin temelini oluşturduğu için, bu durum sağlık bakımı girişimlerinin migren nüfusunun en engelli kısmına yöneltilmesi gerektiğini göstermektedir (55). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada, Türkiye'de primer baş ağrılarının ekonomiye olan etkisi değerlendirilmiş ve aurasız migren grubunda üretkenlik kaybı epizodik ve kronik gerilim tipi baş ağrısı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (56).

4.1.3. Sınıflandırma:

1988 yılında Olesen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Başağrısı Derneğinin Başağrısı Sınıflama Komitesi" tarafından tüm başağrılarını içeren sınıflandırma ve tanı ölçütleri yayınlanmıştır (57,58). Bu plana göre migren grupları yedi alt başlıkta toplanmış ve herbiri için tanı ölçütleri belirlenmiştir. Ünilateral, pulsatil, şiddetli, hareketle artma kriterlerinden en az iki özelliği karşılayan, bulantı-kusma, ışığa-gürültüye duyarlılık kriterlerinden en az birini taşıyan, 4- 72 saat süren başağrısı ataklarından en az beş defa geçirmiş olmak, migren başağrılarının tanı ölçütleridir. IHS-1988 sınıflaması bazı başağrılarını tanımlamakta ve yeni tanımlanan başağrılarını kapsamakta yetersiz kaldığından, zaman içerisinde yenilenme ihtiyacı doğmuştur (59). Yeni sınıflamada özellikle migren başağrılarındaki değişiklikler dikkati çekmektedir. Yine yedi alt başlıktan oluşan bu grupta tanı zorluğu yaşanan, kısmen ölçütleri karşılayan, kısmen karşılamayan gruplar, gerek auralı gerekse aurasız migrende 'olası' adı altında toplanarak bunlara ait tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Çocukluk çağı migren ataklarında abdominal migren alt başlığı eklenerek, yine migren komplikasyonları içerisinde kronik migren, iskemi olmaksızın dirençli aura ve migrenin uyardığı epileptik nöbetler olarak yeni alt başlıklar yer almıştır. Oftalmoplejik migren alt başlığı 1. gruptan 13. gruba aktarılmıştır.

Migren tanısı için 1988 yılında IHS tarafından kriterler tanımlanmış olmakla birlikte bazı olgular migrenli oldukları halde başağrısı kriterleri bu kriterleri karşılamamaktadır. Bu nedenle IHS kriterlerine, bilimsel çalışmalar için hasta seçiminde başvurulur, günlük pratikte ise ağrı karakterinin bu kriterleri karşılaması koşul olarak aranmaz, bunun yerine etraflı bir öyküyle (ağrının karakteri, zamansal seyri, eşlik eden bulgular, tetikleyiciler, ağrıya eşlik eden belirtiler, komorbid hastalıklar, hormonal değişimlerle seyrindeki değişim, ilaçlara verilen yanıt gibi) migren tanısına varılmaya çalışılır.

2004 yılında, hem klinik pratikte hem de bilimsel araştırmalarda başağrısı bozukluklarının sınıflamasını iyileştirmek için, IHS geniş bir grup başağrısı bozukluğu için tanı kriterlerini yayınlamıştır (60). Uzmanlar arası fikir birliğine dayanan bu kriterler, henüz klinik pratikte yaygın kullanım bulmasa da, klinik çalışmalarda ve epidemiyolojik araştırmalarda sıkça kullanılmaya başlamıştır. Bu son sınıflamada başağrılarını toplam 3 kategoriye ayrılarak 14 başlık altında toplanmıştır. Aynı zamanda ICHD-II, kronik migren başlığı ile yeni bir antiteyi ortaya koymuştur.

Son olarak kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı için yeni ilave kriterler ileri sürülmüştür (61).

Bu çalışmamızda sınıflandırmada, özellikle migrene yönelik duyarlılığı ve seçiciliği daha yüksek olan ICHD-II (2004) ölçütleri (60) kullanılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Migren Sınıflaması

Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması [International Classification of Headache Disorders-ICHD-II] (2004)'na göre (60)

- 1. Aurasız Migren**
- 2. Auralı Migren**
 - 2.1.Özgün Auralı Migren**
 - 2.2.Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı**
 - 2.3.Baş Ağrısız Özgün Aura**
 - 2.4.Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)**
 - 2.5.Sporadik Hemiplejik Migren**
 - 2.6.Baziler Migren**
- 3. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları**
 - 3.1.Tekrarlayıcı Kusma**
 - 3.2.Abdominal Migren**
 - 3.3.Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi**
- 4. Retinal Migren**
- 5. Migren Komplikasyonları**
 - 5.1.Kronik Migren**
 - 5.2.Migren Statusu**
 - 5.3.İskemi Olmaksızın Dirençli Aura**
 - 5.4.Migrene Bağlı İnfarktlar**
 - 5.5.Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler**
- 6. Olası Migren**
 - 6.1.Olası Aurasız Migren**
 - 6.2.Olası Auralı Migren**

6.3.Olası Kronik Migren

4. 1. 3. 1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Migrenin en yaygın olan tipidir (%80–85). İdiopatiktir ve ağrı devamlı, zonklayıcı veya sızlayıcı tipte olup genellikle tek taraflıdır. 1- 2 saatte şiddetlenir, ağrı nöbetleri 4–72 saat sürebilir. Ağrıya fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma, diyare ve diürez eşlik edebilir (58,62,63). Prodromal semptomlar ağrıdan saatler önce ortaya çıkabilir. Nöbet sıklığı ayda 1–10 kez olabilir.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A- Aşağıdaki ölçütlere (B-D) uygun en az 5 migren atağı olmalı

B- Tedavisiz/etkisiz tedavi altında başağrısı atakları 4- 72 saat sürmeli (erken çocukluk döneminde 1–72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkinlerdeki gibi 4–72 saat geçerli).

C- Başağrısı, aşağıdakilerden en az ikisini içermeli:

1. Tek taraflı yerleşimli (tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)
2. Zonklayıcı özellikte
3. Orta veya şiddetli ağrı (günlük aktiviteleri engelleyen)
4. Yürüyüş veya merdiven inme çıkma gibi rutin fiziksel aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi

D- Ağrı sırasında en az biri olmalı:

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

E- Aşağıdakilerden en az biri:

1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir başağrısını düşündürmemeli
2. Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir başağrısı nedenini düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması
3. Başağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması/ ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması

Aurasız migrenin epizodik gerilim tip baş ağrısından ayırımı zor olabilir. Bunun için en az 5 ağrı atağı kriterdir. Atakların mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bölgesel serebral kan akımı normal olabilir veya ataklar sırasında belki hafif artabilir. Kan yapısındaki değişiklikler ve çevresel faktörler veya endojen kaynaklı platelet fonksiyonları, ağrıyı tetikleyici bir rol oynayabilir.

4. 1. 3. 2. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

İdiopatik, beyin sapı veya serebral kortekste lokalize, nörolojik semptomlu atakları olan ve genellikle dereceli olarak ağrıdan 5- 20 dakika önce başlayan aura dönemi ile 1 saatten az sürede sona eren migren türüdür. Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtiler, 5–20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürer. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler. Migrenli hastaların %10' unda görülür.

Görsel semptomlar: Vakaların %65'inde tanımlanır.

Duyusal bozukluklar: Genellikle iğnelenme ve uyuşma şeklindedir.

Motor bozukluklar: Genellikle tek taraflı güçsüzlük şeklindedir.

Konuşma bozuklukları olabilir.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A- B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

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

1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması
2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C- Organik hastalık işareti olmamalı

Aura semptomlarının başlangıcı veya öncesinde bölgesel serebral kan akışı, klinik olarak etkilenen bölge ile ilişkili olarak azalmaktadır. Kan akımının azalması

genellikle posteriorda başlar ve anteriora doğru yayılır. Bu azalma, iskemik eşikte veya üzerindedir; nadiren alt bölgeye yayılır (58,62).

Serebral kan akımı değişiklikleri konusunda yapılan çalışmalarda, aura döneminde kan akımının 16–25 ml/100gr/dk'a kadar düşebildiği gösterilmiştir (Normal kan akımı 50–55 ml/100gr/dk). Aura dönemindeki bu semptomlardan sonra eksternal karotis arter dallarındaki vazodilatasyona bağlı genellikle unilateral, supraorbital, retroorbital veya oksipitalde zonklayıcı baş ağrısı başlar. Bir saat içerisinde tepe noktasına ulaşır (58,62,63). Ağrı ile birlikte anoreksia, bulantı ve kusma da olur. Ağrı aura ile aynı tarafta veya karşı tarafta olabilir. Ağrı niteliği zonklayıcı ve devamlı iken künt ağrıya dönüşür. Baş ağrısından sonraki dönemde atak tarafında baş hassas olup, bitkinlik hissedilir (62,63).

Akut Başlayan Auralı Migren

5 dakikadan daha kısa sürede gelişen aura ile görülen baş ağrısıdır. 4 saat içinde nörolojik semptomlar gelişir ve baş ağrısı 4–72 saatte sonlanır.

4.1.3.2.1. Özgün Auralı Migren

Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Görme bozuklukları, hemisensoryal belirtiler, hemiparezi veya disfazi veya bu semptomların birden fazlasının birlikteliğini içeren auralı migrenin genel şeklidir. Tam olarak dikkatli bir öyküden sonra belli olur.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A- B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı

B- Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C- Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler

2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri

3. Her belirti 5–60 dakika sürmeli

D- Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

E- Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

Görsel aura en yaygın olanıdır. En çok skotomlar şeklindedir. Bu skotomlar homonimdir ve hastaların çoğunda yarım ay şeklinde başlayıp homonim görme alanlarının periferine doğru yayılarak temporal homonim hemianopsi şekline dönüşür. Bazı hastalarda ise skotom periferden başlayıp santrale doğru yayılır (sintilasyonlu skotom) (58,62). Aura renkli, parlak, oynayan zigzag çizgiler halinde ise buna “takiopsi”denir. Bunlardan başka fotopsi (parlayan, oynayan rengârenk ışık ve benekler), bulanık görme, gelip geçici körlük ve kromofobia (belirgin renge karşı fotofobi) şeklinde görsel bozukluklar da olabilir. Skotomlara genellikle fotofobi eşlik eder (58,62,64).

4.1.3.2.2. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı

B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler

2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler

2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri

3. Her belirti 5–60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşımayan baş ağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

4.1.3.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura (Migren Ekivalanları, Asefaljik Migren)

Görsel, duyuşal ve/veya konuşma belirtilerini içeren tipik auraya başağrısı eşlik etmez. Burada baş ağrısı ya hiç gelişmez ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğler nedenleri araştırmak gereklidir.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Konuşma bozukluğu olan veya olmayan, kuvvet kaybı olmaksızın aşığıdakilerden enaz birini karşılayan aura:

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (örn. görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (örn, uyuşukluk) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşal belirtiler

C. Aşığıdakilerden en az ikisi:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duyuşal belirtiler

2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı sıra ortaya çıkar.

3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder.

D. Başağrısı, aura sırasında ve auradan sonraki ilk 60 dakikada oluşmaz.

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Bu migren tipinde genellikle başağrısı olmadan aura ile birlikte, periyodik rekürrensler halinde bedensel bozukluklar görülebilir (58). Migren ekivalanları olarak bilinen bu belirtiler, karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma ve diyare (abdominal migren), nöbetler halinde ateş yükselmesi ve taşikardi, benign paroksizmal vertigo nöbetleri, toraks, pelvis ve ekstremitelerde lokalize ağrılar;

konfüzyon, letarji, davranış bozuklukları gibi psişik ekivalanlar şeklinde ortaya çıkabilir. Dikkatli alınacak hikaye ve iyi bir muayene ayırıcı tanı açısından önemlidir. 40 yaş üzerindeki hastalarda bu tip migren ile diğer ilgili tromboembolik geçici iskemik atakları belirleyecek ayırıcı tanı zor olabilir ve ileri incelemeler gerektirir (58,62).

4.1.3.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derecede yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. Aura uzun süreli olabilir. Bu migrenin patofizyolojisi muhtemelen tipik auralı migren ile aynıdır (58,62,65). Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin %60'ında sorumlu gen kromozom 19p13'e lokalize edilmiş ve klonlanmıştır.

Aura değişebilen şiddette motor zaafı karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, BOS'da pleositoz, menenjizm, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya değişebilir) görülebilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. %50'sinde ilerleyici serebellar ataksi, migren ataklarından bağımsız olarak bulunabilir. Baş ağrısı hemipareziden önce görülebilir veya hiç olmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve bir inmeyi taklit edebilir (66).

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A.** B-C ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B.** Aura tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:
 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C.** Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:
 1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli

3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

D. 1. veya 2. derece yakınlarında en az bir tane A-E ölçütlerine uyan birinin bulunması

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

IHS hemiplejik migreni, sporadik ve ailesel olarak iki alt gruba bölmüştür; herikisi de tipik olarak çocuklukta başlar ve sıklıkla erişkin dönemde sonlanır. Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Özellikle çocukluk döneminde konfüzyondan komaya kadar değişen oranlarda uyanıklık ve bilinç değişiklikleri hemiplejik migrenin bir özelliğidir (67). Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa sürebilir (tipik auralı migren), veya günlerce, haftalarca sürebilir.

Klasik migrende bir grup hastada ağrının karşı tarafında hemiparezi veya pareteziler en az bir saat önce oluşabilir. Bu semptomlar genellikle ağrının ortaya çıkmasıyla kaybolur. Nadiren bazı hastalarda hemiparezi, hemihipoestezi ve hemianopsi ağrı süresince oluşabilir. Bu semptomlar genellikle ağrının ortaya çıkmasıyla kaybolur. Seyrek olarak da bazı hastalarda bu belirtiler, ağrı süresince, hatta günlerce (1 haftadan kısa) devam eder. Çok nadiren de ileri derecede vazokonstriksiyonun neden olduğu infarkta bağlı olarak semptomlar kalıcı olur (58,62).

4.1.3.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı görülürken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında kas gücü kaybıyla giden auralı migren hikayesi bulunmamalıdır.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. B-C ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı

B. Aura tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1 Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler

- 2 Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 - 3 Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:
1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli
 3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- D. Birinci ya da ikinci derecede akrabalarında A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı
- E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

4.1.3.2.6. Baziller Migren (Bickerstaff Migren- baziller arter migreni)

1961’de Bickerstaff tarafından tanımlanmış, nadir görülen bir migren tipidir. Baziller migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atağı olmalıdır. Prodromal devrede veya oksipital başağrısı sırasında diplopi, ataksi, dizartri, nadiren de şuur bozukluğu olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus ve bazen de bilateral parezi ve pareteziler görülebilir. Bu semptomlar anksiyete ve hiperventilasyonla beraber olabilmektedir. İlk önce “baziller arter migreni” terimi kullanılmış, ancak baziller arter spazmının atakların mekanizmasını oluşturmayacağı fark edilerek “baziller migren” terimi tercih edilmiştir. Baziller ataklar daha çok genç erişkinlerde görülmektedir (58,62).

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli:
 1. Dizartri
 2. Vertigo
 3. Tinnitus
 4. İşitme kaybı

5. Diplopi
 6. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler
 7. Ataksi
 8. Bilinç düzeyinde bozulma
 9. Eş zamanlı iki yanlı pareteziler
- C. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:
1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5–60 dakika sürmeli
- D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

4.1.3.3. Öncül veya Migren İle Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

4.1.3.3.1. Tekrarlayıcı (Döngüsel) Kusmalar

Tekrarlayan ataklar ile gelir, stereotipik kusma ve şiddetli bulantı ile kendini gösterir. Ataklar solgunluk ve yorgunluk ile birlikte. Tespit edilebilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur. Ataklar arasında tam iyileşme vardır. Son yıllardaki birçok çalışma serisinde, döngüsel kusmanın migren ile bağlantılı olduğu ve çocuklarda bir öncü rolü oynadığı öne sürülmüştür.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A. B ve D'ye uyan en az 5 atak
- B. Tekrarlayan ataklar, yoğun bulantı ve kusma 1 saat–5 gün devam eder.
- C. Ataklardaki kusma en az saatte 4 kez olur ve 1 saat sürer.
- D. Ataksız dönemde normaldir.
- E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

4.1.3.3.2. Abdominal Migren

İdiopatik, tekrarlayan bir bozukluktur. 1–72 saat süren karın ağrısı atakları ve atak aralarında normal dönemler ile karakterizedir. Ağrı orta, ciddi şiddettedir ve

bulantı, kusma gibi vazomotor semptomlar ile ilişkilidir. GIS veya renal hastalık öyküsü yoktur. Karın ağrısının özellikleri:(a) orta hatta periumblikal yerleşimli ya da tam lokalize edilemeyen,(b) künt ya da sadece acı şeklinde (c) orta ciddi şiddette. Karın ağrısı sırasında şu semptomlardan en az ikisi bulunabilir:(a)anoreksia, (b) bulantı, (c) kusma ve (d) solukluk. Pozitif bir tanı koymak için diğer tüm hastalıklar dışlanmalıdır. Abdominal migreni olan çocukların çoğunda yaşamlarının ileriki dönemlerinde migren ortaya çıkar.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A. B-D'yi karşılayan en az 5 atak olmalı,
- B. 1–72 saat süren karın ağrısı.
- C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:
 - 1. Orta hatta göbek etrafında yerleşim,
 - 2. Künt vasıflı,
 - 3. Orta-ağır şiddetli.
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:
 - 1. İştahsızlık,
 - 2. Bulantı,
 - 3. Kusma,
 - 4. Solukluk.
- E. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı.

4.1.3.3.3. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Başlangıcı bir yaşından önce veya 12 yaşına kadar olabilse de genellikle 2 ile 5 yaş arasındadır. Uyarılmamış gerçek vertigonun stereotipik epizodları (konuşabilen çocuklar tarafından hareket hissi şeklinde tanımlanır) saatlerce sürebilse de genellikle saniyeler ya da dakikalar sürer. Çocuk solgunlaşır, dik duramaz ve tamamen hareketsiz bir şekilde kalmak ister. Vertigoyu bulantı ve diğer karın rahatsızlığı semptomları izleyebilse de başağrısı ve bilinç durumunda değişiklik görülmez. Bazı ataklarda baş ağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir. Epizodlar oldukça kısa sürdüğünden genellikle tedavi gerekli değildir. Çocuk büyüdükçe vertigoya migren başağrıları eşlik edebilir veya giderek şiddeti azalarak

zaman içinde tamamen ortadan kalakabilir. Bu hastaların %21'inde daha sonra diğer migren tipleri ortaya çıkabilir (68).

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A.** B-D'yi karşılayan en az 5 atak
- B.** Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ağır baş dönmesi atakları
- C.** Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar ataklar arasında normaldir
- D.** EEG normaldir.

4.1.3.4. Retinal Migren

Migren atağı boyunca ya da sonrasında monoküler skotom veya körlük eşlik edebilir (69). Söz konusu durum genellikle geçicidir, fakat retinal arterin dal tıkanmasına bağlı kalıcı görme bozukluğu nadir olarak bildirilmektedir (70). Oküler veya vasküler yapı anomalileri mutlaka ekarte edilmelidir. Ataklar dışında göz muayenesi normaldir.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A.** B ve C'yi karşılayan en az iki atak,
- B.** Atak sırasında tamamen geri dönüşümlü olan monooküler görsel olayların (sintilasyonlar, skotomlar, körlük vb.) olması (muayene veya hastanın atak sırasında mevcut durumu çizmesi ile doğrulanan)
- C.** 4.1.3.1.Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dk. içinde başlaması,
- D.** Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene,
- E.** Başka bir hastalığa bağlı değildir.

4.1.3.5. Migren Komplikasyonları

4.1.3.5.1. Kronik Migren ya da Değişime Uğramış Migren

Kronik migren, ilaç aşırı kullanımı olmadığı halde, 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısı olarak tanımlanır (71). Tipik olarak hasta 13–19 yaş arasında ya da 20'li yaşların başında başlayan, giderek daha sıklaşan auralı veya aurasız, birbirinden bağımsız migren atakları geçirdiğini anlatır. Ek olarak, hastada sonunda günlük ya da neredeyse günlük baş ağrısına neden olacak şekilde sıklığı artan interparoksizmal gerilim tipi baş ağrısı ortaya çıkar. Bu gruptaki

kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin migren alevlenmeleri görülebilir. Başağrılarının çoğunda migren özellikleri korunurken, diğerleri kronik gerilim tipi başağrısından ayırt edilemezler. Hastalar bir gün migren yaşarlarken, ertesi gün gerilim tipi başağrısı çekebilirler. Çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız başağrısı periyodları olabilir. Günlük başağrısı gün içinde birkaç saat aralıklı ya da sürekli olabilir. Tek bir uzamış başağrısı periyodu, alevlenme ve iyileşmelerin olduğu seyir, yineleyen ilerleyici seyir ya da kronik ilerleyici seyir görülebilir. Genel olarak ailede başağrısı insidansının yüksek olması, nörolojik ve gastrointestinal belirtilerin daha fazla olması, menstruasyon dönemlerinde şiddetlenme ve gebelik sırasında hafifleme diğer kronik günlük başağrısı tipleriyle, özellikle kronik gerilim tipi başağrısı ile karşılaştırıldığında, değişime uğramış migren grubunda gözlenir.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 4.1.3.1. aurasız migren ölçütlerinden C ve D'nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

4.1.3.5.2. Migren Statusu

Tedavi edilsin veya edilmesin, başağrısı fazı 72 saatten uzun süren bir migren atağıdır (71). Şiddetli ve sürekli bir başağrısı ve sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı-kusma ile karakterizedir. Migren statusunu tetikleyen faktörler arasında emosyonel stres, depresyon, ilaçların aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet, hormonal faktörler ve pek çok nonspesifik faktör sayılabilir (72). Migren statusu akut nörolojik bir bozukluğa sekonder olarak da ortaya çıkmış olabilir. Herhangi bir tedavi başlanmadan önce başağrısının ciddi organik nedenlerinin dışlanması gerekir. Migren statusunda olan hastalar genellikle aşırı bulantı, kusma ve sık görülen dehidratasyon yüzünden çok hastadır. Rehidratasyon tedavinin temel parçasıdır.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A. Hastadaki mevcut başağrısı atağı 4.1.3.1. aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar.
- B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:
 - 1. 72 saatten uzun sürmesi
 - 2. Ağır şiddette olması.

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

4.1.3.5.3. İnfarktsız Israrlı Aura

Bu hastalar, aura semptomları 1 haftadan uzun süren ve radyolojik olarak serebral infarkt kanıtı bulunmayan hastalardır. Bu aura, görsel, duyuşsal ya da motor olabilir. Görsel aura genellikle çift taraflıdır ve yıllar sürebilir. Sebat eden olgularda, posterior lökoensefalopati gibi organik durumların dışlanması önemlidir.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. Auralı migrenli bir hastada bu atak, bir veya daha fazla aura belirtisinin 1 haftadan uzun süre ısrar etmesi dışında önceki atakların aynısıdır

B. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

4.1.3.5.4. Migrene Bağlı İnfarkt

Bazen auralı migreni olan bir hastada kalıcı nörolojik semptomlar ile serebral infarkt gelişebilir. Ataklar, daha önceki auralı migren atakları ile aynıdır, aradaki fark aura semptomlarının 60 dakikadan uzun sürmesi ve nörogörüntülemenin ilişkili bölgelerde iskemik bir infarktı göstermesidir. Migrenli hastada migrenöz infarkt tanısı ancak bu infarkt tipik auralı bir migren atağı sırasında olursa konur.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. Auralı migrenli bir hastada bu atak bir veya daha fazla aura belirtilerinin 60 dk'dan uzun süre ısrar etmesi dışında önceki atakların aynısıdır

B. Nörogörüntüleme uygun bir alanda iskemik infarktı gösterir

C. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

Epidemiyolojik çalışmalarda, migren hastalarında artmış inme riski ortaya konmuştur ve inme, auralı migrende görülen ve 45 yaş altı kadınlarla sınırlı olan nadir bir komplikasyondur. Auralı migreni olan, ağır sigara içme öyküsü olan ve doğum kontrol hapı kullanan genç kadınlarda serebral infarkt riski artabilir. Burada infarkt bölgesi posterior oksipital lob olup, tipik olarak kama şeklinde bir infarkttır. Migrenöz infarktı olan hastalarda, kardiyak anomaliler, antikardiyolipin antikor sendromu ve kollajen doku hastalıkları gibi diğer serebral infarktı kolaylaştırıcı nedenler dışlanmalıdır.

4.1.3.5.5. Migrenin Tetiklediği Epilepsi Nöbetleri

Migren aurası ara sıra bir epilepsi nöbetini tetikleyebilir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki bir saat içinde nöbet vardır. Migren ve epilepsi paroksizmal beyin hastalıklarıdır. Bir epileptik atağın postiktal döneminde migren benzeri baş ağrıları sık olarak görülür ve bazen bir migren atağını izleyerek nöbet oluşabilir. Bazen migralepsi olarak adlandırılan bu fenomen, auralı migren hastalarında tanımlanmıştır ve nadir görülen bir durumdur.

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. Auralı migren ölçütlerini karşılayan migren

B. Epileptik atağın tanı ölçütlerini karşılayan bir nöbet, migren aurası sırasında veya auradan sonraki 1 saat içinde oluşur.

Konfüzyonel Migren

Konfüzyonel migren (58) tipik bir aura, baş ağrısı (önemsiz de olabilir) ve konfüzyonla karakterizedir. Konfüzyon baş ağrısından önce olabilir veya baş ağrısını izleyebilir. Burada da asıl olay başlıca uyanıklığı ve bilinç durumunu kontrol eden merkezlere ait bir auradır. Konfüzyon başlıca dikkatsizlik, dikkatin kolay dağılabilmesi ve konuşma ile diğer motor aktivitelerin sürdürülmesinde zorluk şeklinde ortaya çıkabilir.

4.1.3.6. Olası Migren

Daha önceleri kullanılan terim “migrenöz bozukluk” idi (71). Auralı ya da aurasız migren kriterlerini doldurmak için bir özelliği eksik olan baş ağrılı ya da ağrısız ataklardır. Klinik popülasyonda olası migren prevalansı oldukça yüksektir. Pratik amaçlar göz önünde bulundurulduğunda migren gibi ele alınmalı ve böyle tedavi edilmelidir.

4.1.3.6.1. Olası Aurasız Migren

TANI ÖLÇÜTLERİ:

A. 4.1.3.1.Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

4.1.3.6.2. Olası Auralı Migren

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A.** 4.1.3.2. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar
- B.** Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı.

4.1.3.6.3. Olası Kronik Migren

TANI ÖLÇÜTLERİ:

- A.** 3 aydan fazla süredir ayda 15 veya daha fazla gün aurasız migren C ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- B.** Başka bir bozukluğa bağlanamaz fakat son 2 ayda ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı alt biçimlerinden herhangi birisinin B ölçütünü karşılayan (düzenli bir şekilde 3 ay ya da daha uzun süreden beri, ayda 10 gün veya daha fazla ilaç kullanımı), ilaç aşırı kullanımı vardır ya da olmuştur.

4.1.4. Migren Baş ağrısının Patofizyolojisi

Migren baş ağrısı, santral sinir sisteminin endojen (aura, stres, uykusuzluk v.b) ve eksojen (yiyecekler, nitrogliserin) çok çeşitli uyaranlara verdiği santral bir yanıt olup, nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Migrenlilerin, migren atakları için düşük bir eşiği vardır ve bu eşik değeri genetik olarak belirlenir.

4.1.4.1. Migrenin Genetiği

Genetik epidemiyoloji çalışmalarında, aurasız migrenli kuşağın birinci dereceden akrabalarında risk 1,9 kat artmışken, auralı migren riskinin 4 kat artmış olması, auralı migrende genetik etkinin daha güçlü olduğunu düşündürmüştür (73). Auralı migren için Danimarka'da yapılan bir ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerin dizigot ikizlerden daha yüksek konkordans gösterdiği bulunmuştur (74,75). Ailesel hemiplejik migrende (FHM) yakın dönemde yapılan genetik çalışmalarda iki tip FHM tanımlanmıştır. FHM1'de kromozom 19'da CACNA1A geninde, FHM2'de kromozom 1q21-23'te ATP1A2 geninde mutasyon vardır (76-78). FHM1'deki CACNA1A anormal mutasyonu P/Q kalsiyum kanalındadır. Gelecekte P/Q kalsiyum kanalına spesifik antagonistler geliştirilebilmesi olasılığı nedeniyle bu bulgular

terapötik önem taşıyabilir. Çoğu kişide bütün bir yaşam boyunca nadiren vasküler baş ağrıları görülebildiğinden, migreni belirleyen asıl faktörün tekrarlayıcı ataklara eğilim olduğu düşünülmektedir. Bu eğilim genel olarak migren eşliğinin düşük olmasına bağlanır (79).

4.1.4.2.Migren Aurası

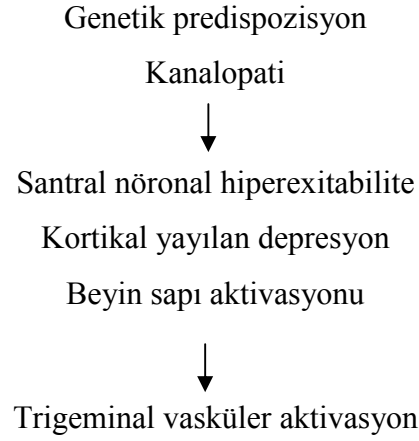
Migren aurasının serebral korteksten kaynaklandığı, klinik gözlemler, nörogörüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri ile gösterilmiştir. Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20- 40 dakika önce ortaya çıkan görsel aura, en sık aura formu olup, bir görme alanında hızlanarak ve genişleyerek laterale doğru yayılır. Birincil görsel korteks boyunca sabit bir hızla (3 ila 6 mm/dakika) yayılan görsel aura, görmenin santralinden uzaklaştıkça görme alanının kortikal representasyonu azaldığı için bu karakteristik özelliklere sahiptir. Hareket eden görsel bozukluğun köşesi 10 ila 15 Hz'lik bir frekansla titreşir, periferde doğru titreşimin frekansı 3–4 Hz'e düşer, bunun ardından gelen skotom, önce irritatif bir bozukluğun ortaya çıktığını, ardından nöronal fonksiyonun baskılandığını gösterir. Duyusal aura da benzer bir şekilde yavaş bir hızla yürür ve sıklıkla önce karıncalanma ve iyileşirken uyuşukluk oluşturur. Eğer görsel ve duyuşal gibi birden çok aura semptomu varsa, sırasıyla oluşurlar. Eksitasyonun yavaş ve devamlı olmasını açıklayabilecek bilinen tek bozukluk Leao'nun kortikal yayılan depresyonudur (CSD) ve bu patofizyolojik mekanizma fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile gösterilmiştir (80,81,82,83). Bu fenomen yayılan kortikal doğru akım potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dak) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hatta kortekste bu oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte, bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Migren atakları sırasında hastalarda, ana bir arterin spazmı ile uyumsuz olan ama CSD oluşumu ile tümüyle örtüşen yavaş yayılan kortikal hipoperfüzyonun ilk kanıtlarını Olesen ve ark. göstermişlerdir (84). Bölgesel kan akımı ile ilgili birkaç çalışma da bu gözlemleri doğrulamıştır (85–87). Birçok olguda serebral hipoperfüzyonu hiperemi izler. Bu durum aura evresinde potent bir

vazodilatör olan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) salıverilmesi ile açıklanmıştır (88). Auranın başağrısına neden olabileceği görüşü uzun yıllardır ileri sürülmesine karşın sebep sonuç ilişkisi son zamanlarda gösterilmiştir (89,90). “Laser speckle” adı verilen görüntüleme yöntemi ile serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin, yayılan kortikal meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dakika süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş; bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir (90,91). Son zamanlarda tekrarlayan CSD dalgalarının beyin fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere yol açabileceği ve muhtemelen, hasas bireylerde serebellum gibi zedelenebilir beyin bölgelerinde sessiz iskemik lezyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür (92).

4.1.4.3.Migrende Beyin Sapı Değişiklikleri

Çıkan ve inen ağrı yollarının parçaları olan beyin sapı çekirdeklerinin ve periakvaduktal gri maddenin (PAG) migren patofizyolojisinde santral bir görevi olduğu çeşitli kanıtlarla öne sürülmüştür (93–96). Weiller ve ark., spontan migren atakları sırasında bölgesel serebral kan akımını izlemek için PET kullanmış, serebral korteks ve beyin sapında kan akımının artmış olduğunu saptamışlardır. Migren semptomlarını ortadan kaldıran bir triptan injeksiyonundan sonra da beyin sapı aktivasyonu devam etmiştir. Yazarlar, beyin sapı çekirdeğinde antinosisepsiyon ile ilgili birincil bir fonksiyon bozukluğu olduğunu öne sürmüşlerdir (93). Önceki bildirilerde PAG bölgesinin ve üst beyin sapının önemli migren jeneratörleri olduğu öne sürülmüştür (97). Raskin ve ark., sırt ağrısı için PAG bölgesine elektrod yerleştirilen hastalarda migren benzeri ataklar oluştuğunu bildirmiştir (97). Bu migren benzeri ataklar iv. Dihidroergotamin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (95). Ek olarak, dihidroergotaminin üst beyin sapında dorsal raphe alanına bağlandığı radyolojik olarak gösterilmiştir (96). PAG alanındaki dorsal raphe çekirdeği beyin 5-HT’inin %65’ini içerirken, nükleus seruleus beyin norepinefrininin %95’ini içerir. Tümü bu nörotransmitterlerin dengelerinin oynaması ile ilişkili, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik durumların migren ile komorbid

ilişkinin olması ilginçtir. Welch ve ark. epizodik migren ve kronik günlük baş ağrısı hastalarında PAG bölgesinde demir homeostazının sürekli ve ilerleyici olarak bozulduğunu bulmuş ve bu durumun tekrarlayan migren ataklarından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (96). Bir kez daha, bu sonuçlar üst beyin sapının migrende etkilenen önemli bir beyin alanı olduğu fikrini güçlendirmiştir. Migren patofizyolojisinde önemli elemanların şematik sunumu şu şekilde özetlenebilir:



Genel ağrı prensipleri, PAG'ın nosiseptif girdileri azalttığını düşündürmektedir. Normalde PAG trigeminal ateşlemeyi engelleyebilir, bir başka deyişle PAG belki de migren hastalarında uygun şekilde çalışmayan, normal kontrol sisteminin bir parçasıdır (98). Bir fonksiyonel görüntüleme çalışması, PET taraması sırasında aurasız bir migren atağı geçiren aktif küme baş ağrılı bir hastada dorsal rostral beyin sapında aktivasyon olduğunu göstermiştir (99). Bu aktivasyon, atak sırasında konsantrasyon ve konfüzyon şikayetleri bildiren migren hastalarının klinik deneyimleri ile uyumlu olarak, sinyal-gürültü regülasyonu ve seçici dikkatin ayarlanmasında lokus seruleusun rol alması ile örtüşür görünmektedir. Farmakolojik bakış açısıyla, antimigren ilaçlar PAG bölgesine ve dorsal raphe çekirdeğine bağlanır (98–102). Ek olarak, migrende etkinliği kanıtlanmış bir profilaktik ajan olan valproat, dorsal raphe çekirdeğinde gamma-aminobütirik asit reseptörlerine bağlanır ve serotonerjik hücrelerde azalmış ateşleme oranlarına neden olur (103).

Bu otonomik bölgelerin nörofizyolojisiyle ilgili olarak yapılan yeni araştırmalar, neden antimigren ilaçların az atak geçiren hastalarda çok iyi sonuç verdiğini ve sık atakları olan hastalarda neden daha az etkili olduğunu açıklamaya başlamıştır. PAG'da demir depolanmasının neden olduğu fonksiyon bozukluğu, belki de PAG'ın doğal antinosiseptif görevini yapamamasına ve baş ağrısı sıklığının

artmasına neden olmakta ve ilaçlara yanıtınlığı oluşturmaktadır. Akut antimigren ilaçların aşırı kullanımı, beyin sapı mekanizmaları ile etkileşebilmekte ve rebound reaksiyonunu artırabilmektedir (104).

4.1.4.4. Migren Başağrısının Mekanizması

Ağrı geniş olarak nosiseptif, nöropatik ve idyopatik olarak üç gruba ayrılabilir. Klinik olarak bu şekilde sınıflandırılabilse de, pratikte nosiseptif ve nöropatik ağrı birlikte mevcut olabilir (105). Nosiseptif tip en yaygın görülenidir, travma ve postoperatif hasar gibi doku zedelenmesine bağlı oluşur. Nöropatik ağrı, diabetik nöropati ya da infarkta bağlı talamik ağrı gibi periferik ve santral sinir sisteminin zedelenmesine bağlı oluşur. Bunlara karşın migren; herhangi bir doku hasarı ve saptanabilir bir patolojinin olmadığı idyopatik bir ağrı tipidir. Bu yüzdendir ki, migren ağrısının mekanizması, farmakolojik ve terapötik yanıtı farklı olacaktır. Migren ilaçlarından hiçbirisi, örneğın triptanlar, nöropatik veya nosiseptif ağrıda etkili değildir (105).

Herhangi bir yerde ağrının oluşabilmesi için ağrı taşıyan birincil sensoriyel nöronun aktive olması gereklidir. Migrende baş, yüz ve üst boynun ağrı duyusu önden trigeminal, arkadan da C2 ve C3 gibi üst servikal sinirler tarafından taşınır. Bu nöronal devrenin pratik yansımalarından biri, boyun ağrısı, kas duyarlılığı ve spazmın migren ağrısının bir parçası olmasıdır. Aşağı yukarı migren ağrılarının %75'i boyun ağrısıyla ilişkilidir (106). Trigeminal sinir ekstrakraniyal dokuların yanında dural ve pial damarlar, beynin büyük damarları, dural sinüsler ve dura mater gibi intrakraniyal yapıları da innerve eder. Dural ve pial kan damarları trigeminal, sempatik ve parasempatik sinirler tarafından yaygın olarak innerve edilir. İntrakraniyal kan damarları özellikle 5-HT1 reseptörlerini içerir (107). 5-HT1B reseptörleri postsinaptiktir ve kan damarlarında bulunur. 5-HT1D reseptörleri ise presinaptiktir. 5-HT1B reseptörleri ayrıca santral trigeminal sistemde bulunur. Santral trigeminal sistemin aktivasyonu migren ağrısının birincil mekanizmasıdır.

Kortikal Yayılım Trigeminal Vasküler Aferentleri Nasıl Uyarır?

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları ve intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal

inervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (89,108). Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle pia-araknoidi (orta serebral arter) inerve etmektedir (109,110). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve trigeminal nükleus caudalise (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substance P, nörokinin A) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani NI'a neden olur (111). Bu vazodilatasyon ve ödem, perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrı oluşumuna yol açmaktadır. Bugün migren modellerinde NI'un varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla NI bloke edilmektedir (112,113). Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. CGRP trigeminovasküler aktivasyonun biyolojik bir belirteci olarak kabul edilmiştir (111,114). Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona (NO ve VIP salınımı) ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır (115–118). Küme baş ağrısı ve paroksizmal hemikrania gibi trigemino-otonomik baş ağrılarında en yoğun biçimde ifade edilen refleks parasempatik aktivasyonun, migrende de daha kısıtlı olarak aktive olduğuna dair deneysel ve klinik bilgiler bulunmaktadır.

Migren ağrısı periferik vasküler kan akımı değişikliklerinin doğrudan bir sonucu değildir. CSD beynin ekstraselüler ortamında büyük bir bozukluk anlamına gelir. Potasyum seviyesi 60 mmol'e çıkar, ekstraselüler glutamat düzeyi belirgin olarak artar ve kalsiyum düzeyi düşer (119). NO, hem CSD'den hemen sonra, hem de daha geç dönemde salınır (120). Son araştırmalarda potent bir vazodilatatör olan NO'in, CGRP ile kuvvetli bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir (121–123). CSD'nin, pial kan damarlarının kortekse yakın olması nedeniyle trigeminal vasküler aferentleri direkt olarak uyarabileceği iddia edilmiştir (124). Geniş pial kan damarı ağrının ve perivasküler sinir sonlarının aktivasyonu ve bunu izleyen dural refleks aktivasyonu, migren ağrısını açıklayabilir.

Trigeminal Vasküler Sistemin Aktivasyonu ve Sensitizasyonu

Ağrı duyusu TNC'den çıkararak beyin sapında orta hatta aprazlaşıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun VPM nükleusunda sonlanır. Daha sonra primer somatosensoriel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (125,126). Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve f MRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği görüşü ne sürülmüştür (93). Bir araştırmada ise, “nosisepsiyon-spesifik” blink refleksi çalışılarak akut migren atağı boyunca santral trigeminal nöronların geçici sensitizasyonu gösterilmiştir (127).

Trigeminovaskler nosiseptif uyarıların modülasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Trigeminovaskler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir olasılık olarak görülmektedir (1). Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgesinde aktivasyonun gözlenmesi, söz konusu bölgenin migrene ne kadar spesifik olduğunun sorgulanmasına yol açmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modülasyonu ile daha ilişkili görünmektedir (49).

Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ve sensitizasyonu başağrısından ve migrene eşlik eden semptomlardan sorumludur. Nörovasküler bileşkede iki değişiklik meydana gelir: dural kan damarlarının vazodilatasyonu ve nörojenik inflamatuvar reaksiyon. Genişlemiş kan damarları sinir sonlanımlarını uyararak CGRP, P maddesi ve nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınımına yol açar. Bunlar vazoaktif peptidlerdir ve damarların daha çok genişlemesine, plazma ekstravazasyonu ve perivasküler alanda mast hücresi değişikliklerinden oluşan hızlı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Bu değişiklikler genişlemiş, şişmiş, inflamasyona uğramış ve trigeminal sinir lifleri yoluyla ağrı ileten kan damarları oluşmasına neden olur. Ağrı daha sonra trigeminal sinir ilk sıra nöronları yoluyla ikinci sıra nöronların bulunduğu beyin sapına iletilir. NI ve kan damarlarının genişlemesi ilk sıra nöronlarını genellikle 30 dakika içinde duyarlı hale getirerek arterlerin pulsasyonu, fiziksel egzersiz, ne eğilme, öksürme ve hapşırma gibi intrakraniyal basıncı artırıcı nosiseptif olmayan uyarımlarla artan vasküler

karakterdeki ağrıya neden olur (128). İlk sıra nöronlarının sensitizasyonu neden ağrının fiziksel aktivite ile arttığını ve neden hastaların başağrısı sırasında sessiz ve hareketsiz kalmayı seçtiklerini açıklar.

Aktive olmuş birinci sıra nöronları trigeminal sinir çekirdeğindeki ikinci sıra nöronlarına ağrıyı iletir. C-Fos çalışmaları trigeminal sinirin nükleus kaudalisinin aktive olduğunu göstermiştir. Aktive olmuş ikinci sıra nöronlarının beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı-kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel bağlantıları vardır. Bu merkezlerin aktivasyonu bulantı ve kusmaya neden olur. Triptanlar gibi spesifik migren ilaçlarının trigeminal sinir nükleus kaudalis dışında traktus solitarius da bağlandığı ve bunun başağrısı yanında bulantı, kusmayı önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (129).

Trigeminal sistemin daha ileri aktivasyonu talamustan kortekse giden üçüncü sıra nöronlarının uyarılması ile olur. Bu durum; migrenin fotofobi, fonofobi, ozmofobi ve nosiseptif olmayan uyarının ağrı yaratması anlamına gelen allodini sorumludur. Allodini migren atakları sırasında oluşabilir ve genellikle kafa derisi, yüz ve bazen de ekstremiteleri etkiler (128). Yüzeysel allodini, saç tararken rahatsızlık, saçlı deride hassasiyet ve gözlük ve lens takmada zorluk olarak karşımıza çıkabilir.

Trigeminal vasküler sistemdeki aktivasyonun laboratuvar karşılığı, migren atakları sırasındaki ipsilateral eksternal juguler ven CGRP ve ilişkili peptidlerin artmasıdır (88). Sumatriptan CGRP seviyesini düşürür ve klinik düzelme sağlar. Tekrarlayan migren atakları santral sinir sistemini duyarlı hale getirir. PAG alanı gibi nosiseptif alanlarda kalıcı değişiklikler meydana gelir ve bu durum günlük başağrısı ve transforme olmuş migrenden sorumludur.

Özetle trigeminal vasküler sistemin birinci, ikinci ve üçüncü sıra nöronlarını etkileyen aktivasyonu ve sensitizasyonu, fiziksel aktivite ve hareketle artan vasküler karakterli ağrı, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, ozmofobi ve allodini gibi migren semptomlarının çoğundan sorumludur (114). Migren atağı sırasında görülen konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar, beyin sapının lokus seroleus gibi dikkatten sorumlu merkezlerinin etkilenmesi sonucu olabilir (101).

4.1.4.5.Özgül Antimigren Tedaviler

Triptanlar, dihidroergotamin ve ergotamin gibi spesifik antimigren ilaçlar 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleridir ve trigeminal vasküler sisteme etki gösterir (130).

Bu ilaçlar genişlemiş olan intrakraniyal ekstraserebral kan damarlarında kasılmaya yol açar; damarların etrafındaki NI' u azaltır (131). Bazı veriler 5-HT_{1F} reseptör agonistlerinin akut migrende etkili olabileceğini düşündürmektedir (132,133). Son yıllarda akut migrende vazokonstriktör olmayan tedavilerin kullanılabilmesi olasılığı gündeme gelmiştir. Bütün 5-HT_{1B/1D} agonistlerinin de taşıdığı bir özellik olan vazokonstriktör etkili ilaçlardan uzaklaşarak nöral olarak etkin ilaçları kullanma yönündeki stratejiye yönelik ilk girişimler, CP 12228886 ve 4991W9390 gibi nörojenik plazma proteinleri ekstraservasyonu spesifik inhibitörlerini içermektedir (134). Aynı şekilde, P maddesi (nörokinin-1) reseptör antagonistleri, endotelin reseptör antagonistleri ve bir nörosteroid ile yapılan çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Başlangıçtaki moleküler biyolojik çalışmalara dayanarak, trigeminal ganglionun daha ağırlıklı olarak 5-HT_{1D} reseptörleri içerebileceği, kan damarlarının ise daha ağırlıklı olarak 5-HT_{1B} reseptörleri içerebileceği söylenmiştir (135). Koroner damarlarda 5HT_{1B} reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (136). İdeal migren tedavisinden beklenen, sadece nöral dokularda etkin olan ilaçların geliştirilmesi ve güvenlik sorununun ortadan kaldırılmasıdır (137). Trigeminal nükleusta glutamaterjik ileti üzerine epeyce kanıt vardır ve bir ön çalışmada ketamin ile NMDA blokajının migreni sonlandırdığı gösterilmiştir (138). Bir diğer plasebo kontrollü çalışmada, bir AMPA-kainat antagonistinin akut migrende etkinliği gösterilmiştir (139). Dahası, prelinik çalışmalarda ve insan çalışmalarında vasküler etkileri gösterilen bir adenosin A₁ reseptör antagonistinin akut migrende de etkisi gösterilmiştir (140–144). Bu bileşiklerin hiçbirinin kesinlikle bir vazokonstriktör özelliği yoktur. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda BIBN4096BS isimli potent CGRP reseptör antagonistinin, intrinsik vazokonstriktör etkiler ya da önemli yan etkiler olmadan akut migren tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (145). CGRP antagonistlerinin triptanlara nazaran önemli bir avantajı koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanılabilmesidir.

Migren araştırmaları önleyici tedavilerin gelişmesi yönünde odaklanmaktadır. Migren patofizyolojisini anlamaya yönelik incelemeler, post-triptan çağın ortaya çıkışıyla devam edecek ve sonuçta günümüzde halen yeterince kontrol edilemeyen migren atakları olan hastalara yeni ümitler verecektir (146).

4.2. SİTOKİNLER

Sitokinler immün hücreler tarafından üretilen, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin modülatörleri olarak diğer biyolojik sistemlerle ilişkiyi sağlayan immün-aktif moleküllerdir. Hipotalamo-hipofizo-adrenal ekseninde de bu işlevi gerçekleştirirler. Hormonların aksine, sitokinler genelde etkilerini uzak hedef dokularda değil, parakrin ve otokrin şekilde lokal olarak gösterirler (147). Sitokin terimi; lenfokin, monokin, interlökin, interferon, büyüme faktörleri, kemokinler ve virokinler gibi değişik isimlerle gruplandırılan molekülleri içermektedir.

Sitokinlerin ortak özellikleri şunlardır;

a- Genellikle istirahat halindeki hücrelerce değil, uyarılan hücrelerden salgılanır. Bu yönüyle büyüme faktörlerinden ayrılırlar.

b- Birçok sitokin, farklı birçok hücre tarafından yapılabilir. En önemli kaynak hücreler Th lenfositler ve makrofajlardır.

c- Birçok farklı hücre tipine etki ederler.

d- Birden fazla farklı etkileri olabilir.

e- Bir sitokin tarafından oluşturulan etkiler, diğer sitokinlerce paylaşılabilir.

f- Bir sitokin sıklıkla diğer bazı sitokinlerin sentezini etkileyerek onu artırabilir veya azaltabilir. Bu ise immün yanıtın düzenlenmesinde önemlidir.

g- Sıklıkla sinerjik veya antagonistik etki oluşturabilirler.

h- Sitokinlerin hedef hücresi, sitokin salgılayan hücrenin kendisi (otokrin etki) veya yanındaki bir hücre olabilir (parakrin etki). Bazen gerçek hormon gibi dolaşıma geçerek uzaktaki bir hedef hücreyi etkiler (endokrin etki). Ancak daha çok lokal etkilidirler.

i- Sitokinler etkilerini hedef hücredeki spesifik reseptöre bağlanarak yaparlar. Sitokin reseptörleri çok hassas olduğundan, genellikle çok az miktardaki sitokin, etkinin oluşması için yeterlidir.

İmmün sistemin hücreleri arasındaki birçok önemli etkileşim sitokinler aracılığı ile kontrol edilir. Hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler, sadece lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevapları değil aynı zamanda yara iyileşmesi, hematopoezis ve çeşitli diğer biyolojik işlevleri de düzenlerler. Bugüne

kadar yapısal olarak birbirinden farklı ve genetik olarak birbirleriyle ilişkisiz olan yüzden fazla sitokin tanımlanmıştır. Bunların çoğu peptidler veya glikoproteinler olup, molekül ağırlıkları (MA) 6.000 ile 60.000 kDa arasında değişmektedir. Bunlar oldukça potent bileşikler olup, 1010–1015 konsantrasyonunda hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Endokrin hormonlardan farklı olarak, özel salgı bezlerinde üretilmezler, fakat çeşitli farklı dokularda ve hücrelerde üretilirler. Lenfositlerde yapılan sitokinlere lenfokinler adı da verilir, monosit ve makrofajlarda üretilenlere ise monokinler denir. Lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler ise interlökin (IL) adı altında toplanmıştır. Sadece az sayıda sitokin [Örn: transformer büyüme faktörü beta (TGF- β) eritropoetin (EPO), kök hücresi faktörü [Stemcell Factor (SCF)] ve monosit koloni stimulan faktör (M-CSF) gibi] normal şartlarda kanda saptanabilen düzeyde bulunabilir ve uzaktaki hücreler üzerinde etki gösterebilir. Diğer birçok sitokin sadece lokal olarak çok kısa mesafelerde ya parakrin yoldan (yani komşu hücreler üzerine) veya otokrin yoldan (yani salgılayan hücrenin kendisine) etkilerini gösterir (148,149).

CD4+ T hücreler fonksiyonel olarak iki heterojen gruba ayrılır: Th1 ve Th2 (150). Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 üretirken, Th1 hücreler IL-2, IFN- γ ve lmfotoksin üretirler, Th1 ya da Th2 hücreler tarafından salgılanan sitokinler, resiprokal olarak karşı Th subgrubunu düzenleyebilmektedir, özellikle IL-4, Th1 den IFN- γ salınmasını inhibe eder (150–152).

Birçok sitokine başlangıçta tanımlayıcı adlar verilmiştir, fakat temel yapıları anlaşıldıkça, lökositler arasındaki haberciler anlamına gelen interlökin adı uygun görülmüştür. Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen sitokinler tek başlarına ya da bir arada kan hastalıkları, kanser, ilik nakilleri ve immün yetmezliği olan durumlarda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (153). Antiinflamatuvar sitokinler, örneğin IL-4, IL-10, IL-13 bağışıklık yanıtını ve bazı sitokinlerin sentezini baskılayabilirler. IL-10'un temel biyolojik etkinliği, T hücrelerinden sitokin yapımını baskılamak olduğu için orijinal "sitokin sentez inhibitörü" olarak bilinir. Bazı sitokinler alışılmadık bir şekilde hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinlik gösterebilirler (154). Örneğin IL-8, lokal inflamasyon sırasında nötrofil etkinliğini sağlayabilir. IL-8'in inflamasyon sahasında hızla çoğalması da inflamasyona nötrofil infiltrasyon yanıtını azaltıcı etki gösterir.

Sitokinler ve Nörofizyoloji

Sitokinler çeşitli beyin işlevleri ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, immünolojik, nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal etkinliklerdir (155). Merkezi sitokinlerin çoğu astrositlerden ve mikroglialardan salınmasına rağmen, nöronlarca da salınabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (156). Enfeksiyon ve yaralanma gibi özgül etkilerin yanında beyin kan akımı değişikliklerine bağlı olarak da sitokin salınımı değişebilmektedir (157). Beyinde değişik sitokin yolları mevcuttur. Beynin endotelial hücreleri ve periventriküler oluşumların ependimal kökenli epiteli, çeşitli moleküllerin sentez ve translokasyonunu sağlarlar. Bu kapsamda pro-enflamatuar sitokinler, düşük molekül ağırlıklı ikinci haberciler olarak nörotoksik etki gösterirler. Bu farklı sitokinler beyinde astrositlerin, mikroglial hücrelerin, doku makrofajlarının, bazofillerin, hatta nöronların kendilerinin sitokin sentezlemesini sağlarlar (158). Hipotalamo-hipofizo-adrenal eksenin kontrolü de aynı mekanizmalarla gerçekleşir.

İmmün sistemin fonksiyon ve gelişimi pek çok yönden sinir sistemine paraleldir. Örneğin heriki sistem de öğrenmeye ve hücre-hücre ilişkisine dayalı hafıza fonksiyonlarına sahiptir ve pek çok mediatörleri, reseptörleri ve antiijenleri ortaktır. Heriki sistem de internal bir ilişki ağına ihtiyaç duyar. Bu ağ diğer organlar ile bir ilişki kurabilir ve kontrol edilebilir. Sinir sistemi; çoğu diğer organa sinirler aracılığı ile direkt olarak bağlanır, fakat hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini kullanarak periferik sinyali gönderir. Aksine immün sistem çoğunlukla serbest, hareketli hücrelerden oluşur. Hücre-hücre arası ilişkiler sürekli değildir ve çoğunlukla internal ilişkiyle ilgilidir. Böylece organlarla ilişki geniş olarak sitokin aracılığıyla olur. Strese bağlı olan bu kontrol genellikle sistemik değil lokalizedir. Bu direkt etkiye ilaveten immün sistem sinir ve endokrin sistem ile bütünleşir. Örneğin IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler hipotalamus ve hipofiz üzerine direkt etkiye sahiptirler. IL-1 ve IL-6 vücut ısısını düzenler. IL-1 aynı zamanda yavaş dalga uykularını uyarır ve iştahı baskılar. Keza immün sistemin pek çok hücreleri nörotransmitterler, opioidler ve nöropeptidler için reseptörler ekspres ederler (159-162).

İmmün sistem, bir alıcı-duyusal organ gibi davranarak, merkezi nöroendokrin yapıları immün faaliyetten haberdar eder. İmmün-nöroendokrin devreler de immün cevabın düzenlenmesine katkıda bulunur. Hormon benzeri maddeleri imal etme kapasitesi sayesinde, immün sistem deenfektif, enflamatuar ve neoplastik süreçlere

karşı gösterilecek nöroendokrin ve metabolik ayarlarda yer alır (163). Kendinde olanla olmayanı ayırt edebilen başlıca iki sistem olan nöroendokrin ve immün sistemlerin işlevleri de iç içe geçmiştir ve gerek MSS’de, gerekse periferde bu açıdan sitokinler temel bir rol oynamaktadır (164).

Nöronal ve glial hücre fonksiyonlarını, oldukça düzenli bir sitokin ve solübl sitokin reseptör ağı düzenlemektedir (165,166). Bu durum özellikle sitokinlerin nörotransmisyon yetenekleriyle de bağlantılıdır. Sistemik ya da santral heriki şekilde de sitokin verilmesi, hipotalamus, hipokampus ve nükleus akübensde noradrenerjik, dopaminerjik ve seratonerjik metabolizmada artışa yol açabilir (167-170). Bir grup araştırmacı, normal insan beyinde patolojik bir stimulusun yokluğunda çeşitli sitokin ve sitokin reseptörlerinin eksprese olduklarını ileri sürmüştür (171). Nöronlar, astrositler ve mikroglia türlerinde relatif derecelerde eksprese olsa da, aynı zamanda sitokin sekresyonuna nazaran bazı uzamsal varyasyonlar da var gibi görünmektedir. Rodent beyin dokusunda, örneğin, IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α için en yüksek yoğunluktaki reseptörler hipokampus ve hipotalamusta lokalize edilmiştir (166). MSS sitokin düzeyleri yaşla bağlantılı bir fonksiyon olarak artıyor gözükmektedir (171). Nörolojik olarak intakt hastalarda beyinde mikroglial aktivasyon ve IL-1 ekspresyonunun yaşla birlikte progresif bir artış gösterdiği rapor edilmiştir (173). MSS gelişim ve onarımında sitokinlerin nöromodülatör fonksiyonlarına dair çalışmalar yapılmıştır. IL-1, IL-6 ve TNF- α nöron ve glia gelişimi üzerine trofik etkiler gösterirler, IFN- γ nöronal diferansiyasyonda rol oynamaktadır (174,175). Sitokinlerin in vivo olarak glial hücreleri aktive edebileceği ve tersine de glial hücrelerin aktive olduğunda sitokin üretebileceği ileri sürülmüştür (176-178).

Beynin endotelial hücreleri ve periventriküler oluşumların ependimal kökenli epiteli, çeşitli moleküllerin sentez ve translokasyonunu sağlarlar. Bu kapsamda pro-enflamatuar sitokinler, düşük molekül ağırlıklı ikinci haberciler olarak (IL-1beta, IL-6, TNF- α , bazı prostaglandinler ve diğerleri) nörotoksik etki gösterirler. Bu farklı sitokinler beyinde astrositlerin, mikroglial hücrelerin, doku makrofajlarının, bazofillerin, hatta nöronların kendilerinin sitokin sentezlemesini sağlarlar (158). Tiroidal eksenin kontrolü de aynı mekanizmalarla gerçekleşir. Beyindeki sitokin akışı çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidlerin sentezine ve salıverilmesine sebep olur. Beyin sitokin cevabı zararlı ve yararlı olarak heriki şekilde de görülebilir (179). Sitokinler kan-beyin seddini çeşitli mekanizmalarla geçebilir ve MSS üzerinde değişik

etkilere yol açar. İnfeksiyon ve inflamasyon sırasında MSS'de hem sitokin hem de sitokin reseptör düzeyleri artmaktadır. Bu düzenlemenin beyin fonksiyonları üzerinde çeşitli etkileri vardır (180). Ayrıca son yıllarda immün sistemin ağrı gelişiminde potansiyel ve önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir (181).

4.2.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler uyaran etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenir ve hedef (target) hücre davranışını etkiler. Glukoprotein yapısındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar interlökinler, lökosit kemotaksisini tetikleyenler ise kemokinler olarak adlandırılırlar (182,183). Sınıflamada standardizasyona rağmen daha önce saptanmış sitokinlerin isimleri yerleştiği için değiştirilememiştir. Benzer moleküle sahip iki ana grup olduğu söylenebilir. Bunlar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdir. Bu iki grubun işlevsel kapasitelerinin farklı olduğuna dikkat etmek gerekir. İlk önce tanımlanan IL-8'in ardından ona benzer moleküller sitokin olarak isimlendirilmiştir. Sürekli yenileri eklenmekle birlikte sayıları 50 dolayındadır (184). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar. Sitokinlerin sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Sitokinlerin Sınıflandırılması

-
- Nonspesifik immüniteyi ve enflamasyonu arttıranlar (proinflamatuvar sitokinler): interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, interferon (IFN)- γ , IL-5, tümör nekrozis faktör (TNF), IFN- β
 - Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiasyonunda görev alanlar (spesifik immünite): IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16.
 - Kemik iliği prekürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar: granüosit (G-CSF) ve granüosit-makrofaj (GM-CSF) koloni stimülan faktör.
 - Regülatör sitokinler: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF- β .

- Kemokinler: IL-8, RANTES ("regulated on activation normally T-cell express and secreted"; eosinofil ve monosit kemotaksisi), monosit kemoatraktan protein (MCP) 1, 2, 3 (monosit kemotaksisi), eotaksin (eosinofil kemotaksisi), makrofaj enflamatuar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β).

Proenflamatuar sitokinler içinde TNF ve IL-1 sitokin kaskadındaki çok önemli rolleri nedeniyle proinflamatuar orkestra şefleri olarak tanımlanabilirler. TNF (TNF- α , TNF- β) ve IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1 ra (reseptör antagonist)) bu ailenin bireyleridir (185).

Sitokinlerin başlıca etkileri yerel ve sistemik olarak ikiye ayrılır (185). Yerel etkileri; endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip enflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu (hücrede solunumsal patlama, serbest oksijen radikalleri salınımı, degranülasyon, fagositoz ve sitotoksikite aktivasyonu), prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımı; sistemik etkileri; ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, NK aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışıdır. Bu arada diğer proenflamatuar mediatörler endotelden TNF- α ve IL-1 etkisi ile salınırlar ve vazodilatatör [(NO, PAF, trombosit aktive edici faktör), PG (prostaglandin) E-2] PGI-2] veya vazokonstriktör (endotelin) etki yaparlar (156). TNF proenflamatuar sitokinlerin yanı sıra antiinflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β), ayrıca doğal sitokin inhibitörleri olan IL-1ra ve solubl TNF reseptörlerinin üretimini de tetikler. Böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir (185).

Bakteri, endotoksin, yanık, şok ve travmada aşırı sitokin yanıtı oluşabilir. Sistemik enflamatuar cevap sendromu (SIRS)'da, endotelde yaygın enflamasyonla vasküler permeabilite artışı ve sistemik hipotansiyon, şok, ödem, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akciğer ödemi, kanama, multiorgan yetmezliği ortaya çıkar. TNF infüzyonu septik şok benzeri tablo yapar. Bu durumda proenflamatuar sitokinler iki yönü keskin bıçak gibi etki eder. İmmün yanıt yararlıdır; ama aşırı olduğunda ölüme yol açabilir (182,185).

Sitokinler ortak fonksiyonel ilişkilerini yansıtan yapısal özelliklerine göre ise aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

1- Doğal immünitinin mediyatörleri

İnterferon alfa, beta (IFN- α - β)

Tümör nekroz faktör (TNF)

İnterlökin-1

İnterlökin-6

Kemokinler (interlökin-8, regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted RANTES)

2- Lenfositlerin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan mediyatörler

İnterlökin-2

İnterlökin-4

Transforme edici büyüme faktörü

3- İmmün aracılı inflamasyonda rol oynayan mediyatörler

İnterferon-gamma (IFN- γ)

Lenfotoksin

İnterlökin-10

İnterlökin-5

İnterlökin-12

4- Hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını uyaran sitokinler

C-kit ligand

İnterlökin-3

Granülosit-makrofaj CSF

Makrofaj CSF

Granülosit CSF

İnterlökin-7

4.2.1.1. Tümör Nekroz Faktör (TNF)

TNF'nin iki ayrı formu (alfa ve beta) mevcuttur. TNF- α makrofajlar, TNF- β ise çoğunlukla T hücreleri tarafından üretilirler. İkisi de aynı reseptöre bağlanır ve birçok etkileri paylaşırlar. İnsan TNF'si 233 aminoasit içeren bir prohormon olarak üretilmekte olup, hücreden salınmadan önce bu molekülden 76 aminoasitlik bir sinyal peptid ayrılmaktadır (186,187). TNF geni 6. kromozomun kısa kolu üzerine lokalizedir ve major histokompatibilite kompleksinin (MHK) yakınında yerleşmiştir.

Çeşitli endojen iletiler TNF'nin salınımına neden olabilirler. Proinflamatuvar sitokin reaksiyonu, ilk olarak IL-1 ve TNF- α salınımı ile başlamaktadır. TNF- α 'nın işlevleri arasında, lokal nötrofilik infiltrasyon, Schwartzman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nötrofili ve anjiogenezise neden olma, endotelial hücreler ve astrositler üzerinde ICAM-1 ekspresyonu artışı sayılabilir.

TNF'nin immün cevaptaki önemi, büyük ölçüde yardımcı T hücrelerinin antijeni sunan hücreler (ASH) tarafından aktivasyonunu artırma yeteneğinden kaynaklanabilmektedir. TNF, ASH'lerden, bu hücrelerin bir antijen ve MHK'ne özgül yardımcı T hücresi ile teması sonucu salgılanır ve T hücresi aktivasyonunu devam ettiren ortak uyarıcı sinyalleri sağlar. TNF, ASH'lerin T hücrelerine bağlanma ve onları aktive etme yeteneğini artırır. Ayrıca IL-1 ve TNF, T hücreleri üzerinde parakrin yoldan etkili olurlar IL-2 sekresyonunu, IL-2 ve IFN- γ için yüzey reseptörlerinin ekspresyonunun ve klonal proliferasyona yol açan daha sonraki bütün olayları arttırmaları. Yardımcı T hücre aktivasyonunu artırma özelliği sayesinde IL-1 ve TNF hemen hemen her tipte humoral ve hücreli immün cevapları ilerletebilirler. Bu açıdan her iki sitokin sıklıkla IL-6 ile birlikte ve onunla sinerjistik etki göstererek hareket ederler (149,188). TNF ve IL-1 ayrıca diğer birçok immün ve inflamatuvar hücre tipleri üzerinde direkt etki gösterirler. Örneğin direkt olarak B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını arttırmaları; özellikle pre B hücresinin olgun B lenfositine ve lenfositin plazma hücresine dönüşmesine yardımcı olurlar. Aynı zamanda nötrofil ve makrofajları aktive ederler, hematopoiesisi ve çeşitli diğer sitokinlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu uyarırlar. Ayrıca hem IL-1 hem de TNF nonhemotopoetik hücre tipleri üzerinde geniş çapta etkiler gösterirler (149).

TNF- α 'nın inflamatuvar sitokin ve nörotransmitter olarak fonksiyon görebildiği ve hipotalamusun reglaturan merkezlerini innerve eden nöronlar tarafından üretildiği ileri sürülmüştür (189). TNF- α immünolojik etkilerinin yanında sinir hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasını yönlendiren bir sitokindir (190). Bunun bir sonucu olarak TNF- α hem nörogelişim hem de nörodejenerasyon etkisi ile birtakım hastalıkların patofizyolojisinde yer alabilir (191). TNF- α oligodentrositler için sitotoksiktir ve multipl skleroz, bakteriyel menenjit, HIV enfeksiyonu ve MSS yaralanmalarından sonra seviyesi yükselir (192). TNF genleri tarafından üretilen sitokinler, enflamatuvar reaksiyon ve endotelial fonksiyonun polipeptid efektörleridir (193). TNF'nin servikojenik baş ağrısında çok önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir (194,195). Meningeal damarlardan TNF- α 'nın lokal ekspresyonu "spreading depresyon" ile uyarılır (27). Bu da migren patogenezi açısından diğer bir muhtemel lokal immün sistem mekanizmasıdır (28).

4.2.1.2. İnterlökin 4 (IL-4)

IL-4 Th2 tip CD4+ hücreler ve mast hücreleri tarafından salgılanır (196). IL-4, IgE üretimi için temel düzenleyicidir (197). Aynı zamanda düşük afiniteli Fc ϵ reseptörlerinin sayısını da artırır (198). Th2 uyarımını sağlar ve Th1 hücrelerinin uyarımını ve işlevlerini baskılar (199). Th2 hücrelerinin uyarılması ise eozinofil ve mast hücrelerinin çoğalmasını ve etkinliğini artırır. Bu nedenlerle, alerjik hastalıklarda IL-4 merkezi bir rol oynar. Diğer taraftan hücrel immün yanıtı baskılar (200). Bu bulgular T hücre güdümlü otoimmün hastalıklar ve graft-versus-host (GVH) hastalığının tedavisi için umut vermektedir. IL-4 makrofajlar üzerine de etkilidir. Makrofajların sitosidal etkilerini artırır ve Class II MHC üretimini uyarır (201). Fakat makrofajların NO üretimini engeller (202). Yine, etkin monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınmasını da azaltır.

4.2.1.3. İnterlökin-5 (IL-5)

Temel işlevi eozinofil üretimini uyarmaktır. Sadece eozinofillerin sayısını artırmakla kalmaz, aynı zamanda onların işlevlerini de etkinleştirir. Alerjilerde ve Helminth enfeksiyonlarında eozinofilinin temel nedenidir. IL-5 bazofilleri de uyurarak onların histamin ve lökotrienler gibi düzenleyicileri salgılamalarına neden

olur (203). Son zamanlarda, IL-5'in insan B lenfositleri üzerinde aktiviteye sahip olduğu ve bazı durumlarda insan B lenfositlerinin düzenli IL-5 üretebildiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (19,266).

4.2.1.4.İnterlökin-6 (IL-6)

20–30 kDa molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. İnsan IL-6'sı 28 aminoasit sinyal peptit olup 212 aminoasit içermektedir (204,205). IL-6; monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezenşimal hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, granülositler, mast hücreleri ve tümör hücreleri tarafından üretilir (204–206). Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyararak, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. Sitokinler arası zengin iletişim ağı IL-6 üretimini düzenler (204).

Pleotropik aktiviteleri olan, konakçı direncinde merkezi rol oynayan IL-6'nın çeşitli doku ve hücrelerde biyolojik etki gösterdikleri saptanmıştır (208). IL-6, olgun B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümünü indükleyen, T hücre kökenli lenfokin olarak tanımlanmıştır. T hücrelerinin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasını sağlar (205). IL-6 reseptörleri dinlenme halindeki T lenfositlerde bulunur. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son evresine etkili olduğunu göstermektedir.

Glioblastlar ya da astrositlerin IL-1 ile uyarılmaları sonucu, IL-6 m-RNA'sının ekspresyonunun indüklendiği gözlenmiştir. Bu durum IL-6'nın sinir hücreleri üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir (204,205). IL-6 etkisini *in vivo* olarak hipotalamus-pituitar-adrenal ekseninde (HPA) gösterir. Farelere intravenöz olarak IL-6 injekte edildikten 30 dakika sonra, plazma adrenokortikotropik hormonu seviyesi artmaya başlar (205).

IL-6'nın, immün ve akut faz cevabında, hematopoezde, nöronların fonksiyonunda ve gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Hem nöronlar hem de mikroglialar tarafından salgılanır ve SSS'de nörotrofik bir faktör olarak görev alır. Örneğin IL-6 T hücrelerini IL-2 üretmesi için indükler ve IL-2R'i baskılar (209). Yükselmiş IL-6 seviyeleri otoimmün hastalıklarda da rapor edilmiştir (207,210). IL-6'nın ağrı gelişimindeki rolüne dair pek çok çalışmalar yapılmış ve ağrı gelişimiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (211).

4.2.1.5. İnterlökın-10 (IL-10)

Homodimerik bir sitokin olup, Th2, CD8+ T hücreleri, monositler, keratinositler ve etkin B hücreleri tarafından üretilir. Th1 hücrelerinin salgıladığı IL-2 ve IFN- γ gibi sitokinlerin üretimini azaltır (212). Aynı zamanda makrofaj ve NK hücrelerinin sitokin üretimlerini ve etkinleşmelerini de engellerler. Doğrudan B lenfositlerini de uyararak antikor üretimini körüklerler (203). Ebstein Barr (EBV) virüsünün bir viral IL-10 (bcf-1 gen ürünü) analogu üreterek immün sistemi baskıladığı bilinmektedir. Böylece B lenfositlerinin sayısını arttırıcı etkisiyle Burkitt Lenfoma gelişmesine neden olmaktadır (213).

Orijinal olarak bir sitokin sentez inhibitör faktör olarak tanımlanan IL-10'un inflamasyonda major down-regülatör etkileri vardır (214). IL-10 monositler yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder ve IL-1RA üretimini artırır (215). CD54, CD80 ve CD86'yı içeren bir grup kostimülatör moleküller ve HLA-DR ekspresyonu üzerine olan inhibitör etkilerine ilaveten, IL-10 eozinofiller üzerinde CD40 ekspresyonunu inhibe etme yoluyla antijen presente eden hücreler üzerinde de benzer etkileri gösterir (216). Antijen presente eden hücrelerce IL-10 ekspresyonu, IL-4 ve IL-5'i içeren allerjik inflamasyonla bağlantılı sitokinler gibi IL-1, IL-6, TNF- α benzeri nonspesifik proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe etme yeteneği vasıtasıyla inflamasyonu yatıştırmada bir rol oynayabilir (217).

4.2.1.6. İnterferon- γ (IFN- γ)

En önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Doğal ve adaptif immünitede kritik öneme sahiptir. NK hücreleri (doğal immünite), CD4+ Th1 ve CD8+ T hücreleri tarafından sentezlenir (218,219). İlk keşfedilen sitokinlerden biridir. İmmün sistem dışında başka hücreler tarafından da salgılanabilen ama aslında T hücreleri ile makrofajların ürünü olan IFN'lar, antiviral özellik taşıyan protein ailesindedir.

Antiinflamatuvar bir sitokin olup antijen sunan hücreler ve Th 1 lenfositler tarafından spesifik antijen ya da stimülasyona cevap olarak salınır. Th1 hücreler, NK hücreler ve makrofajları aktive eder, Th2 fonksiyonlarını inhibe eder. IFN- γ biyolojik bir cevap niteliğinde olup yüksek oranda immüdüzenleyicidir. İmmün sistemi düzenlemedeki rolü, antiviral etkisi ile kıyaslanamayacak kadar kıymetlidir.

Bu nedenle Tip II veya immün interferon olarak da adlandırılır. Tümörler ve viral enfeksiyonlarda etkileri bildirilmiştir (218). Antiviral etkisi diğer interferonlarla kıyaslanmayacak kadar az olduğundan IFN- γ dışındaki IFN' lar Tip I veya antiviral IFN' (α , β , ω , δ) lar olarak ayrı ele alınırlar.

Hemen tüm hücreler IFN- γ R bulundurur. IFN- γ Class II MHC yapımını uyarır (220). Bu da, MHC II taşıyan hücrelerin CD4+ hücrelere antijen sunmasını ve immün yanıt oluşumunu tamamlar. IFN- γ aynı zamanda güçlü bir makrofaj etkinleştiricisidir (219,221). Makrofajlar IFN- γ ile uyarıldıklarında mikrobisidal etkilerinin yanı sıra daha az olmak üzere bir sitotoksik etki kazanırlar ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi monokinler salgırlar (222). IFN- γ aynı zamanda nötrofilleri, NK hücreleri ve damar endotel hücrelerini de etkinleştirir. IFN- γ Tc ve B hücrelerinin farklılaşmasını arttırmak ve onları etkin hücreler haline getirmekle beraber, bu hücrelerin çoğalması üzerine etkisizdirler. Hatta bu hücrelerin çoğalmalarını azaltabilirler (223,224). IFN- γ , Th hücre kutuplaşmasını (polarizasyon) Th1 hücrelerinin lehine arttırır. Bu nedenle, hücrel immüniteyi harekete geçirirken, sıvısal immüniteyi baskılar. Bir taraftan, Th2 hücre yapımını azaltarak IL-4 üretimini baskımlarken diğer taraftan IL-4'ün B hücreleri üzerine olan etkisini de engelleyerek IgE üretimini önler (225,226).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Tıp Merkezi Acil, Nöroloji ve Başağrısı polikliniklerine başvuran ve ICHD (60) kriterlerine göre “migren başağrısı” tanısı alan atak ve ataklarası dönemdeki yetmiş hasta alındı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubu ile paralel 19 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Son 3 aydır migren profilaksisine yönelik ilaç kullanmakta olan, akut veya kronik bir sistemik hastalığı olan, alerjik ve otoimmün hastalıkları olan, kronik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi tüm hastaların yazılı onamı alındı. Çalışmaya alınan bütün hastaların detaylı başağrısı öyküsü sorgulandı, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunun önkolundan 8 cc venöz kan alınarak 2000 devirde santrifüj edildikten sonra, serum örnekleri Fırat Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarında -80°C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışmada ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçümler yapıldı. Biosource marka kitler kullanılarak Triturus Grifols (İspanyol yapımı, 2005

model) mikroeliza cihazı ile ölçülen değerler pikogram/mililitre cinsinden kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplarda elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6.BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular; sırasıyla auralı migren tanısı almış olan atak dönemdeki 15 hasta, auralı migreni olan ataklararası dönemdeki 15 hasta, aurasız migren tanılı atak dönemdeki 20 hasta ve aurasız migreni olan atalararası dönemdeki 20 hasta olmak üzere dört ayrı subgrupta değerlendirildi. Yaş ve cins yönünden çalışma grubu ile benzer olan 19 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturdu.

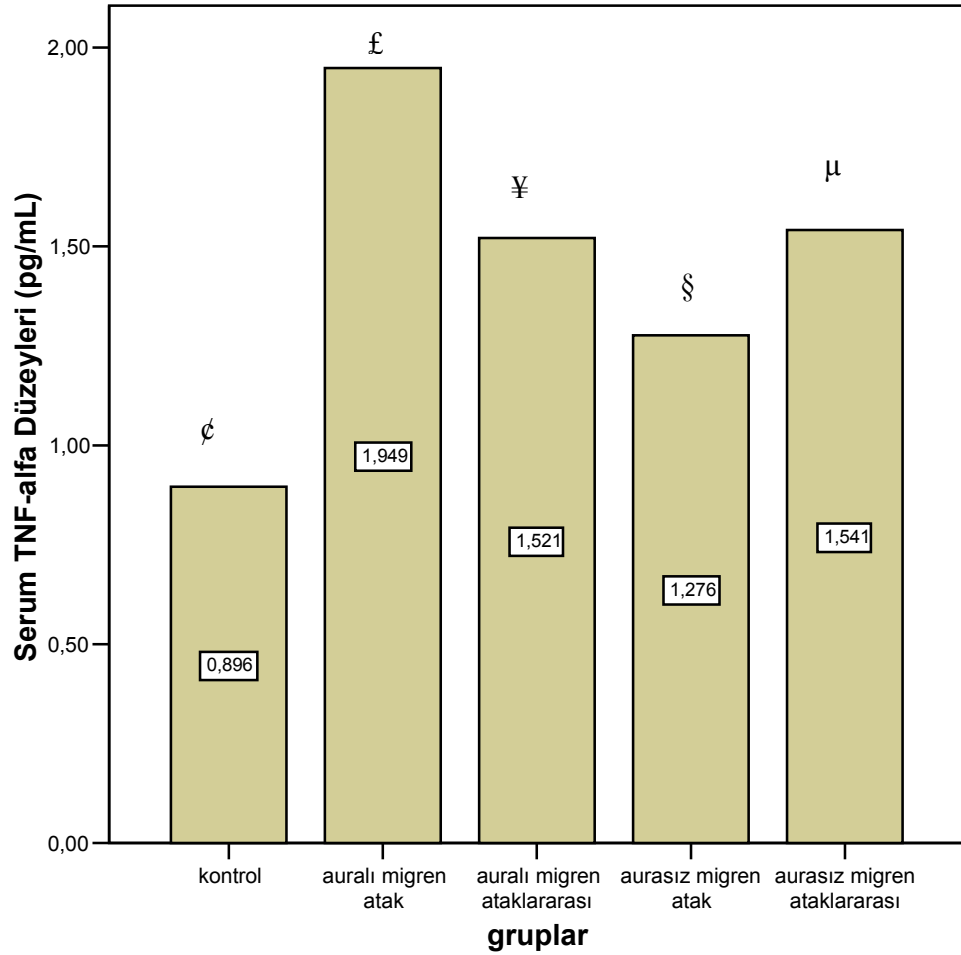
Çalışma grubunun kadın / erkek oranı 49 / 21, kontrol grubunun ise 14 / 5 idi ($p>0,05$). Hastaların yaşları 17–55 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması her subgrup için ayrı ayrı hesaplandı. Kontrollerin ortalama yaşı 33 yıl idi ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

	Auralı atak	Auralı ataklar arası	Aurasız atak	Aurasız ataklar arası	Kontrol
Yaş					
min	22	17	19	27	24
max	53	44	47	55	49
ort	35.85 \pm 3.0	31.62 \pm 1.2	34.20 \pm 2.1	35.36 \pm 3.3	33.13 \pm 2.8
Cinsiyet					
kadın	11	11	13	14	14
erkek	4	4	7	6	5

Tablo.3 Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

Auralı atak ve ataklararası ile aurasız atak ve ataklararası migren subgruplarında belirlenen serum TNF- α düzeyleri sırasıyla 1.948 \pm 0.710, 1.521 \pm 0.555, 1.276 \pm 0.564, 1.541 \pm 0.481 pg/mL idi. Kontrol grubunun TNF- α düzeyi ise 0.895 \pm 0.520 pg/mL olarak belirlendi. Kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında ($p<0.05$), auralı migrenli ataklararası dönemdeki hastalar arasında ($p<0.05$) ve aurasız migrenli ataklararası dönemdeki hastalar arasında ($p<0.05$) istatistiksel

olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Aurasız migren atak grubunda serum TNF- α düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek belirlenmekle birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıyordu. Çalışma subgrupları kendi arasında karşılaştırıldığında da; auralı migren atak grubu ile aurasız migren atak grubu arasında $p < 0.05$ anlamlı farklılık bulundu.



Şekil.1 Ortalama serum TNF-alfa düzeyleri

¢ : $p < 0.05$ (kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında, kontrol grubu ile auralı migren ataklararası grup arasında, kontrol grubu ile aurasız migren ataklararası grup arasında)

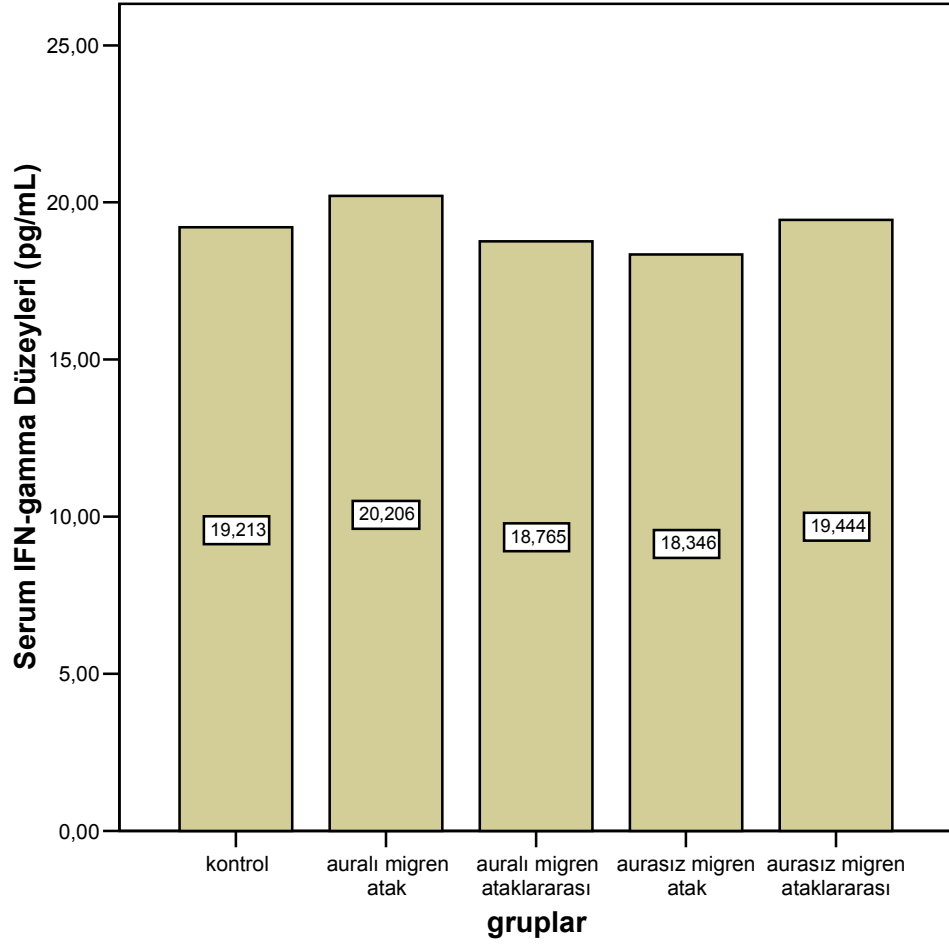
£: $p < 0.05$ (auralı migren atak grubu ile kontrol grubu arasında, auralı migren atak grubu ile aurasız migren atak grubu arasında)

¥ : $p < 0.05$ (auralı migren ataklararası dönem grubu ile kontrol grubu arasında)

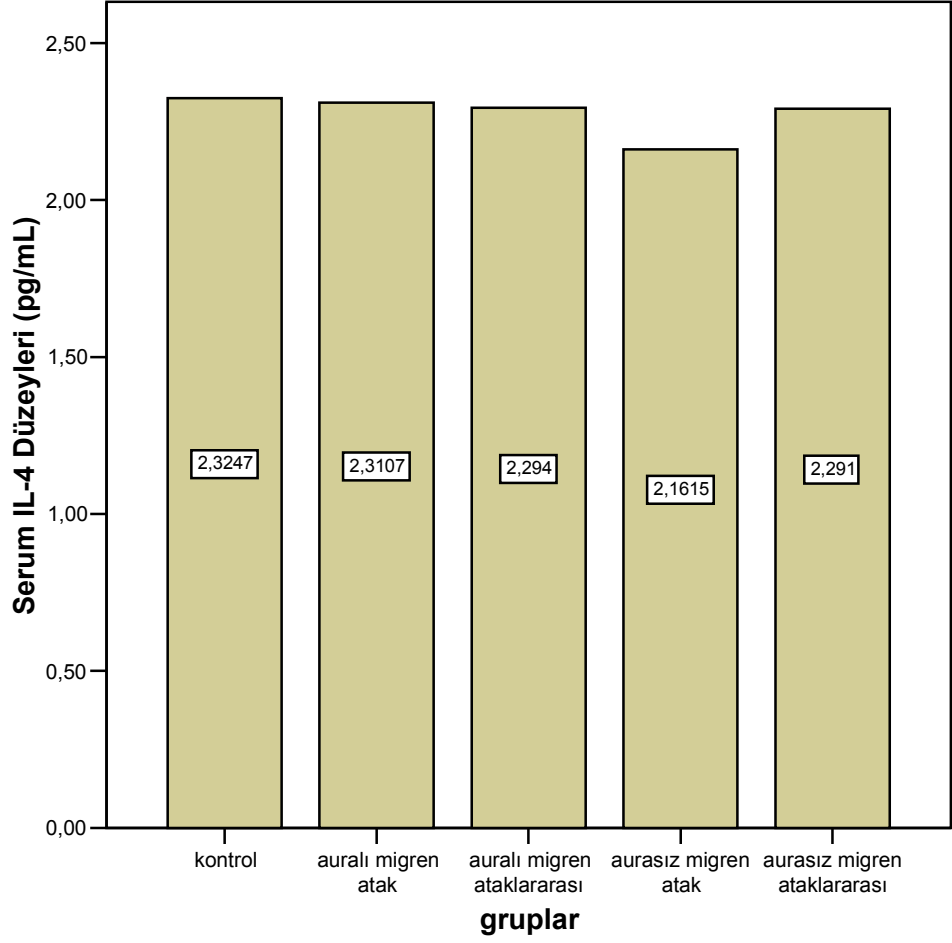
§ : $p < 0.05$ (auralı migren atak grubu ile aurasız migren atak grubu arasında)

µ : $p < 0.05$ (aurasız migren ataklararası dönem grubu ile kontrol grubu arasında)

Sırasıyla auralı atakta, auralı ataklarası dönemde, aurasız atak ve ataklarası dönemde migren subgruplarında belirlenen serum IFN- γ düzeyleri 20.206 ± 5.284 , 18.765 ± 7.500 , 18.346 ± 7.780 ile 19.444 ± 6.559 pg/mL idi. Kontrol grubunun IFN- γ düzeyi 19.213 ± 6.635 pg/mL olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenemedi.



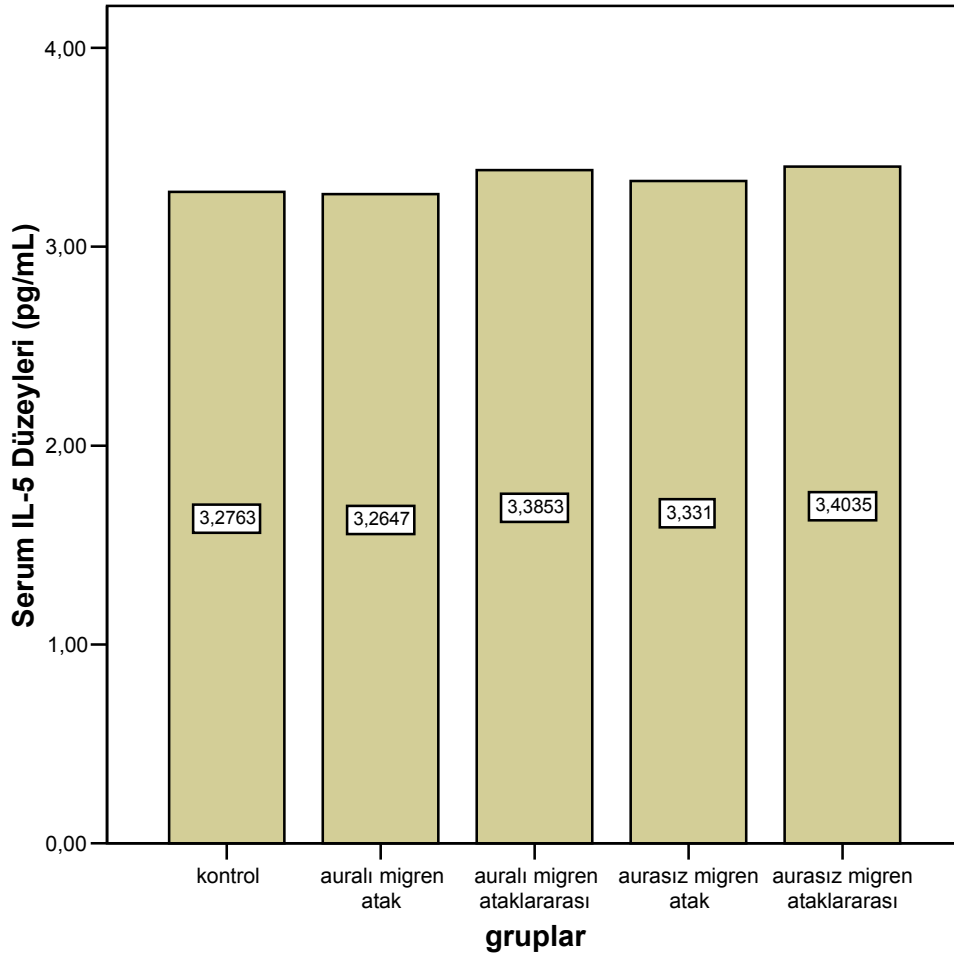
Şekil 2. Ortalama serum IFN-gamma düzeyleri



Şekil 3. Ortalama serum IL-4 düzeyleri

IL-4 düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda 2.324 ± 0.343 pg/mL olarak belirlenirken; auralı atak ve ataklararası ile aurasız atak ve ataklararası migren subgruplarında belirlenen serum IL-4 düzeyleri sırasıyla 2.310 ± 0.416 , 2.294 ± 0.310 , 2.161 ± 0.314 ve 2.291 ± 0.332 pg/mL idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında ve subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

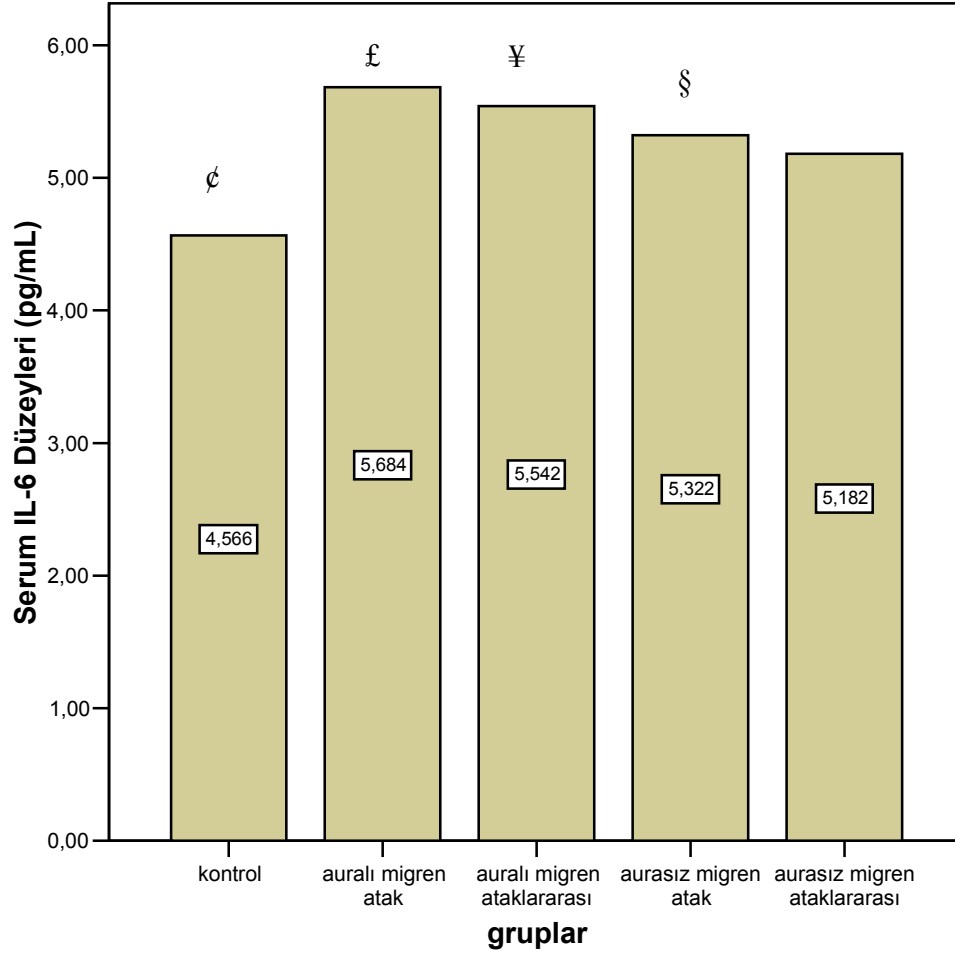
Auralı atak ve ataklararası ile aurasız atak ve ataklararası hasta subgruplarında belirlenen IL-5 düzeyleri sırasıyla 3.264 ± 0.594 , 3.385 ± 0.472 , 3.331 ± 0.398 , 3.403 ± 0.434 pg/mL idi. Kontrol grubunda ise 3.276 ± 0.588 pg/mL olarak bulundu. Bu değerler gruplar ve subgruplararası istatistiksel anlamlılık göstermedi.



Şekil 4. Ortalama serum IL-5 düzeyleri

Serum IL-6 düzeylerine bakıldığında auralı atak ve ataklararası ile aurasız atak ve ataklararası migren subgruplarında sırasıyla 5.684 ± 0.917 , 5.542 ± 1.050 , 5.321 ± 0.927 , 5.182 ± 0.796 pg/mL olarak belirlenirken kontrol grubunda bu değer 4.565 ± 0.418 pg/mL idi. Hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeyleri migren subgruplarında aurasız ataklararası dönem hariç kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında $p < 0.01$, kontrol grubu ile auralı migren ataklararası grup arasında $p < 0.05$, kontrol grubu ile aurasız migren atak grubu arasında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık saptandı. Aurasız migren ataklararası dönem grubunda kontrol grubuna nazaran daha yüksek IL-6 düzeyleri bulunmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmıyordu. Ayrıca hasta subgrupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise atak gruplarında IL-6 düzeyleri ataklararası

gruplara oranla daha yüksek saptanmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmamaktaydı.

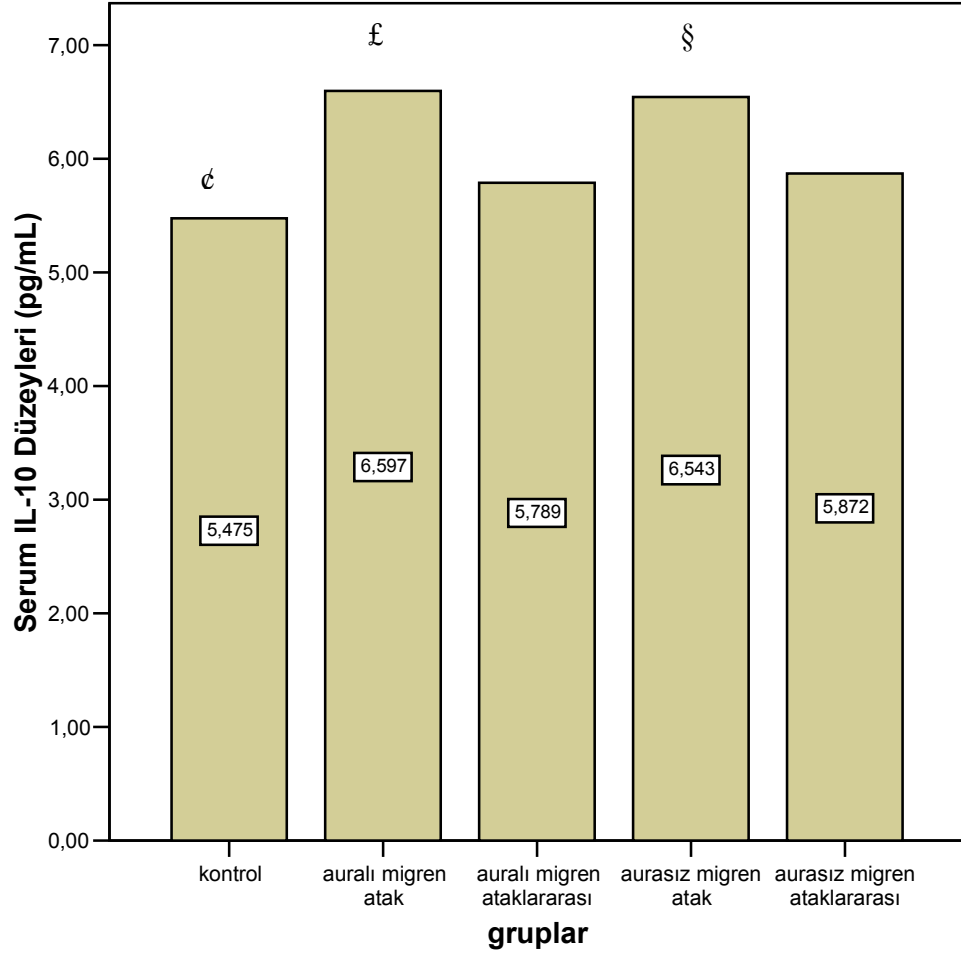


Şekil 5. Ortalama serum IL-6 düzeyleri

- ç : $p < 0.01$ (kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında),
 $p < 0.05$ (kontrol grubu ile auralı migren ataklararası grup arasında),
 $p < 0.05$ (kontrol grubu ile aurasız migren atak grubu arasında)
£ : $p < 0.01$ (auralı migren atak grubu ile kontrol grubu arasında)
¥ : $p < 0.05$ (auralı migren ataklararası dönem grubu ile kontrol grubu arasında)
§ : $p < 0.05$ (aurasız migren atak grubu ile kontrol grubu arasında)

Kontrol grubundaki olguların serum IL-10 düzeyleri 5.475 ± 0.625 pg/mL ölçülürken auralı atak ve ataklararası ile aurasız atak ve ataklararası migren subgruplarında sırasıyla 6.597 ± 1.986 , 5.788 ± 0.590 , 6.543 ± 0.871 , 5.871 ± 0.756 pg/mL olarak bulundu. Atak gruplarında IL-10 seviyeleri kontrol grubu ile

kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Ataklarası subgruplarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-10 seviyeleri daha yüksek olarak tespit edilmesine rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Yine benzer şekilde atak subgrupları ile ataklarası dönem gruplarının karşılaştırılması yapıldığında, atak gruplarında IL-10 düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.



Şekil 6. Ortalama serum IL-10 düzeyleri

ç : $p< 0.05$ (kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında, kontrol grubu ile aurasız migren atak grubu arasında)

£ : $p< 0.05$ (auralı migren atak grubu ile kontrol grubu arasında)

§ : $p<0.05$ (aurasız migren atak grubu ile kontrol grubu arasında)

7.TARTIŞMA

Migren patogenezinine yönelik uzun yıllardır yapılan araştırmalar, başağrısının temel mekanizmalarının aydınlatılmasına ve trigeminovasküler sistem ile ağrıya eşlik eden periferik mekanizmaların tanımlanmasına yol açmıştır. Migren başağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır (49). Bu zincirin esasını trigeminovasküler sistemin aktivasyonu teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış, nörovasküler teori ön plana çıkmaya başlamıştır. Vasküler teoride kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığı öne sürülürken, nörovasküler teoriye göre migren başağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler oluştuğu düşünölmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta bu ise trigeminal sinirin daha fazla aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır (90,114,115). Bu yaklaşımlar yeni tedavi seçeneklerini ve trigeminal sinirden nöropeptid salınımını önleyecek yeni anti-migren ilaçlarının geliştirilmesini sağlamıştır.

Selektif immün parametrelerdeki sistemik değişiklikler, migren hastalarındaki muhtemel immün disfoksiyonu anlamada kullanılmıştır. Bununla birlikte, sistemik değişiklikleri indüklemek için çok küçük olan meningeal ya da diğer lokal subklinik enfeksiyonlar migrenliler için karakteristik olabilir. Migren patogenezi ile bağlantılandırılmış olan lokal inflamatuvar cevabın tipik örneği, meningeal damarların nörojenik inflamasyonudur. NI, vazodilatasyonu ve PPE'ünü içeren bir süreçtir ve CGRP ve P maddesi gibi nöropeptidlerin trigeminal afferent sinirlerden salınımını düzenler (20). Ratlarda trigeminal afferentlerin stimölasyonu dura materdeki mast hücre degranölasyonunun bir nedenidir (21) ve mast hücre degranölasyonu PPE ile bağlantılı gözükme de lokal inflamatuvar sürecin bitişinin bir parçasıdır. Sumatriptan (113), klasik ergo alkaloidleri (23) ve naratriptan (24) gibi antimigren ilaçların hayvan modellerinde trigeminal afferent stimölasyonla sağlanan dura materdeki PPE'ünü inhibe ettiği gösterilmiştir. Daha da ötesi, NSAID'ların dural PPE inhibisyonu (25) ve migren rahatlamaındaki (26) etkinlikleri, bir migren atağı esnasında juguler venden elde edilen plazma örneklerinde bulunan yükselmiş CGRP düzeyleri gibi, migrendeki meningeal NI'un patojenik rolüne ilave delillerdir.

İmmün sistem ve merkezi sinir sistemi arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır (14). Sitokinlerin, NI'da muhtemel ağrı mediatörleri olarak migren ağrısının başlamasında rol aldıkları düşünülmektedir (227). Aynı zamanda sitokinler, meningeal kan damarlarındaki steril inflamasyonu indükleyerek migren atağına katkıda bulunurlar (228). Beyindeki sitokin akışı çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidlerin sentezine ve salınımına yol açmaktadır (179).

Sitokinler kan-beyin seddini çeşitli mekanizmalarla geçerek MSS üzerinde değişik etkiler göstermektedir. Sitokinlerin başağrısını tetiklediği uzun zamandan beri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (229-231). Özellikle IL, kemokin ve adezyon moleküllerinin atak esnasında artışı vazodilatasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu ve nörojenik inflamasyon oluşumu ile korelasyon göstermektedir (20).

Migrendeki tipik başağrısına yol açan mekanizmalar henüz anlaşılabilmiş değildir. Genel olarak başağrısı, dural ve meningeal damarlar ve meninkslerin trigeminal nosiseptif lifleri aracılıdır. Bununla birlikte, beyinsapı yapılarının aktivasyonu migrenin ağrı döneminden daha uzun sürelidir ve bu nedenle başağrısı periyodunu açıklamak için yeterli kabul edilemez (93). İnsanlarda migren atağı esnasında saptanan nonaljezik CGRP'nin izole salınımıyla santral olarak tetiklenen nörovasküler inflamasyon da ağrıya duyarlılığı tam olarak açıklayamaz (232). Böylece, nörovasküler inflamasyonda muhtemel ağrı mediatörleri olarak sitokinler ile ilgili hipotez, migren ağrısının doğuşunda potansiyel bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür (232).

Migrenlilerde nöroimmün çalışmaların odak noktaları şu şekilde özetlenebilir: (a) HLA (human lökosit antijen) ekspresyonu gibi genetik faktörler; (b) immünglobulin ve kompleman düzeylerindeki değişiklikler; (c) lenfosit alt popülasyonlarının, fonksiyonel kapasite ve reseptöre bağlanmasındaki farklılıklar ve (d) profilaktik medikasyonların immün modülasyonu ve sitokin profillerindeki değişiklikler (228).

Daha önceki çalışmalarda migren patofizyolojisine ilişkin immün sistemin bir katkısının olduğu gösterilmiş ise de, mekanizmalar üzerine birbirlerini destekleyen ve çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Migren presipitasyonunda immün sistemin rolü atopik hastalıklar ve migren arasındaki bağlantı nedeniyle tartışma konusu olmuştur. Son yıllarda, Helikobakter pilori eradikasyonu sonrasında migren ataklarının

azaldığının gösterilmesi, migren presipitasyonunda enfeksiyonların olası rolünün tartışılmasına yol açmıştır (233).

Migrende immün sistem değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda serum kompleman ve immünglobulin düzeyi, histamin, sitokin ve immün hücre değişiklikleri araştırılmış, ancak elde edilen sonuçlar daha sonraki çalışmalarla doğrulanamamıştır. Komorbid atopik hastalığı olan migrenlilerde plazma IgE seviyeleri yüksek bulunmuştur (13). Plazma histamin seviyeleri migrenlilerde kronik olarak yüksek bulunmuş ve interiktal dönemde azalan lenfosit fagositik fonksiyonu ve plazma TNF- α düzeylerinin yüksek bulunması, artmış bir enfeksiyon yatkınlığıyla açıklanmış ancak immün sistem supresörü olarak bilinen kronik stresin bir sonucu olabileceği de ileri sürülmüştür (13). Stresten rahatlamanın immün aktiviteyi artırarak hassas kişilerde migren atağının potansiyel tetikleyicisi olabileceği ve inflamasyon mediatörleri olarak fonksiyon gören sirküle vazoaaktif bileşiklerin salınımını tetikleyebileceği düşünülmüştür (13). Bu çalışmaların sonucunda, migrenlilerde immün disfonksiyona ait kesin bir delil olmamakla birlikte, değişmiş bir immün fonksiyon olasılığı tam olarak dışlanamamıştır.

Bazofilik ve eozinofilik granülositler (polimorfonükleer hücreler-PMN), monositler, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar doğal ya da nonspesifik immün sistemin üyeleri olup infeksiyöz ve hipersensitif immünojenik cevapların temelidirler (13). Migrenlilerde başağrısı fazı esnasında PMN hücrelerin fagositik kapasitesinde azalma gösterilmiş (234) ancak başka bir çalışmada ise eozinofilik ve bazofilik granülositlerin sayısının başağrılı ve başağrısız fazlarda değişmediği bildirilmiştir (235). Gallai ve ark. 110 migrenli hastada yaptıkları çalışmada tam olarak bir monosit disfonksiyonunu pekiştirememekle birlikte migrende iktal dönemde, kemotaktik cevap, fagositik kapasite, monositlerin sayısı ile TNF- α ve IL-1 β üretiminde ataksız dönemle kıyaslandığında artış olduğunu, interiktal dönemde ise monosit kemotaktik cevabının azaldığını bildirmişlerdir (236). Tüm bu gözlemlere dayanarak, artmış monosit fagositik kapasitesinin migren atağının başlangıcında geçici bir durum olabileceği fakat monosit disfonksiyonunun migrenlilerde her zaman mevcut olduğu sonucuna varılmıştır (13). Monosit ve PMN hücrelerin fagositik kapasitesindeki düşüş migren hastalarındaki artmış enfeksiyon riskine ait raporları açıklayabilir (237). Monositlerdeki daha düşük interiktal β -endorfin düzeylerine ait raporlar, migrenlilerdeki aberran monosit fonksiyonu için

ilave delil olabilir (172). Migrenlilerdeki doğal öldürücü hücre düzeylerini inceleyen çalışmalarda anlamlı değişiklikler olmadığı bildirilmiştir (234,238,239).

Migrenlilerdeki lenfosit biyokimyasını inceleyen çalışmalarda, azalmış β -adrenerjik reseptör sensitivitesi (240), azalmış β -endorfin düzeyleri (241) ve artmış dopamin D5-reseptör ekspresyonu (242) bildirilmekle birlikte, T ve B lenfosit sayılarını kantitatif olarak ölçen çalışmalarda bu hücrelerin migren presipitasyonunda rolleri olduğunu düşündürecek kesin veriler elde edilememiştir. Çünkü bu hücrelerle ilgili değişiklikleri vücudun herhangi bir yerindeki başka bir patolojinin veya bazı biyokimyasal değişikliklerin etkisinden bağımsız değerlendirmek mümkün olamamıştır (243-247).

Azalmış lenfosit proliferasyonları ve dopamin aracılı immün supresyona artan hassasiyet, kendisi de immün supresyonun bir nedeni olan migrenlilerdeki yüksek stres hassasiyetiyle birleştiğinde, artmış bir enfeksiyona yatkınlık ya da rekürrens durumlarını yaratabilir. Azalmış kortizol salınımı ve hafta sonu migreninin ortaya çıkışıyla bağlantılanmış bir durum olan stres azalması, immün aktiviteyi artırabilir ve inflamasyon mediatörleri olarak fonksiyon gören sirküle vazoaktif bileşiklerin bir patlamasına yol açabilir. Bu noktada inflamasyon mediatörleri olarak gündeme gelen sitokinler, sadece immün sistemin farklı hücreleri arasında değil, aynı zamanda immün sistem ile beyin arasındaki iletişimde de aracı durumundadırlar. Sitokinlerin başağrısını indüklediği birçok çalışmada gösterilmekle birlikte (229,248–253), migren hastalarında iktal ve interiktal sitokin düzeylerinin araştırıldığı çalışma sayısı azdır.

TNF- α , santral ya da periferik verildiğinde hiperalejiye neden olur (254,38) ve primer afferent nöronlarda ektopik aktiviteyi tetikler (255). Migrende serum TNF- α düzeylerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 1990 yılında Covelli ve ark. aurasız migrenli hastalarda kontrolle karşılaştırıldığında TNF'nin aşırı salındığını rapor etmişlerdir (256). Gallai ve ark. magnezyum eksikliği olan migrenlilerde yaptıkları çalışmada serum IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde artış olduğunu bulmuşlardır (257). Sarchielli ve ark. aurasız migreni olan 7 hastada spontan ataklar esnasında internal juguler kanda yaptıkları çalışmada TNF- α plazma düzeylerinde geçici artış saptamışlardır (258). 27 migren hastası ve 8 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda düşük sTNF-RI düzeyleri saptanmış, TNF- α , IL-6 ve sIL-6R miktarlarının ise değişmediği gösterilmiştir (259). Araştırmacılar sTNF-RI eksikliğini, hem migren hastalarının kullandıkları analjeziklerin uzun dönemdeki etkileri ile açıklarken patofizyolojik olarak da, ataklar

sırasında lokal olarak salgılanan TNF- α 'nın sTNF-R1'leri ile bağlanması ile açıklanmaya çalışılmışlardır. Aurasız migreni olan hastalarda interiktal dönemde daha yüksek TNF- α ile IL- β serum düzeyleri saptanırken ataklar sırasında IL- α , IL- β ve TNF- α plazma düzeylerinde artış izlenmemiştir (256,260) .

TNF- α vücut ısı regülasyonunda önemli rol oynar ve ateşe neden olur (261). Migrenli hastaların ortalama vücut ısısı başağrısız dönemde başağrılı döneme oranla oldukça yüksek ölçülmüştür (231). Migrenlilerdeki daha yüksek ortalama vücut ısısına başağrısız dönemdeki artmış TNF- α plazma düzeyleri neden olabilir.

Van Hilten ve ark. 20 migren hastasında ataklar esnasında ve ataklararası dönemde IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α düzeylerini ölçmüşler, atak esnasında bu sitokinlerin sentez ve salınımında herhangi bir artış olduğuna dair bir kanıt bulamadılar (262). Fidan ve ark. migrenli hastaların serum TNF- α konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildirmişlerdir (263). Mueller ve ark. ise menstruel migren grubunda serum TNF- α eksikliği olduğunu gözlemlemişlerdir (228).

Bizim çalışmamızda, serum TNF- α düzeyleri kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında ($p<0.05$), auralı migrenli ataklararası dönemdeki hastalar arasında ($p<0.05$) ve aurasız migrenli ataklararası dönemdeki hastalar arasında ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdi. Aurasız migren atak grubunda serum TNF- α düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek belirlenmekle birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıyordu. Subgruplar arasında da auralı migren atak grubunda belirgin olarak yüksek ölçüldü. Bu sonuç literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olup, migren atağı esnasında hiperaljezik TNF- α salınımının migren patofizyolojisinde trigemino-vasküler hiperstimülasyona katkıda bulunduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Migrenlilerde IL-4 düzeyleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda birbirleriyle çelişen sonuçlar görülmektedir. Martelletti ve ark., yiyeceklerle indüklenen migrenli hastalarda atak sırasında plazma GM-CSF ve IFN- γ düzeylerini artmış, IL-4 ve IL-6 düzeylerini azalmış olarak buldular (8). İsosorbid dinitratla indüklenen ataklarda da, spontan migrende olduğu gibi serum IL-4 düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (264). Munno ve ark. ilk çalışmalarında sadece bazı migrenlilerde artmış IL-4 ve IL-5 düzeyleri saptarken (19) daha sonra yaptıkları bir çalışmada ise aurasız hastalarında atak esnasında plazma IL-4 ve IL-5 düzeylerini ölçülemeyecek kadar düşük tespit

etmişlerdir (10). Yine aynı çalışmada sumatriptan tedavisi sonrasında her iki sitokin düzeyinde de anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir (10).

Sarchielli ve ark. nın son yıllarda yapmış oldukları bir çalışmada, atak sırasında juguler venöz kanda IL-4 düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (258). Th2 hücreler IL-4'ün major kaynağı olduğundan, IL-4'teki bu düşüş, yazarlar tarafından migren atağı esnasındaki Th2 inhibisyonuna bağlanmıştır (258) .

Biz çalışmamızda ne migren ve kontrol grupları arasında ne de ağrılı ve ağrısız dönemlerde serum IL-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik. İncelenen çalışmalarda olgu grupları tek bir migren grubunu ve atak ya da ataklar arası periyodu değerlendirmektedir. Bu nedenle subgruplar arası karşılaştırmayı literatür ile kıyaslamak mümkün olmamıştır. Ancak genel olarak bizim hasta gruplarımızda IL-4 düzeylerinin literatür bulgularına göre daha yüksek düzeylerde olması, son yıllarda artan triptan kullanımı ile açıklanabileceği gibi, çalışmaların metodolojik ve ölçüm farklılıklarından da kaynaklanabileceği göz önünde tutulabilir.

IL-5, Th2 grubu sitokinlerden olup, hümmoral immünitinin temel hüccresel komponenti olan B lenfositler üzerine etkilidir (266). Migrende IL-5 düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Munno ve ark. yaptıkları ilk çalışmada, bazı migrenlilerde artmış IL-5 düzeyleri olduğunu bildirmişler (19) ancak daha sonraki çalışmalarında ise, aurasız migren hastalarında atak esnasında plazma IL-5 düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğunu bildirmişlerdir (10). Biz auralı ve aurasız migrenli hastaların ağrılı ve ağrısız dönemlerindeki plazma IL-5 düzeylerine yönelik incelememizde, gruplarası anlamlı bir farklılık gözlemedik. Bu sonuç Munno ve ark.'nın iki çalışması ile de çelişkili olup, IL-5 ve migren ilişkisini tanımlayabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

IL-6; monosit-makrofaj serisinden salınan bir sitokindir ve periferal akut faz cevabında bir mediyatör olarak rol oynar (267). IL-6 da, TNF- α gibi ateş i indükler ve her ikisinin de baş ağrısı fazı esnasında azaldığı düşünölmektedir (13). Bu da atak esnasındaki vücut ısısındaki düşmeyi açıklamaktadır. Ayrıca baş ağrısı fazının karakteristiğı olan vazodilatasyon, atak esnasındaki vücut ısısındaki düşmeye katkıda bulunmaktadır (13). IL-6 aynı zamanda hiperalejeziyi de indüklemektedir (36,38).

Sarchielli ve ark. aurasız migren hastalarında, atağın ilk saatlerinde internal juguler kanda IL-6 düzeyinde artış olduğunu bildirdiler (258). Gergont ve ark. migrenli çocuklarda migren atağının ilk saatinde yüksek IL-6 düzeyleri olduğunu göstermişlerdir (265). Fidan ve ark. da serum IL-6 düzeylerinin migrenli hastalarda ataklar ve ataklararası dönemlerde sağlıklı kontrollere nazaran anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (263).

Martelletti ve ark. yiyeceklerle indüklenen migren hastalarında atak döneminde IL-6 düzeyinde düşüş olduğunu saptamışlardır (8). Munno ve ark. yaptıkları çalışmada, antijen sunan hücrelerce IL-10 ekspresyonunun, IL-4 ve IL-5'i içeren allerjik inflamasyonla bağlantılı sitokinler gibi, IL-1, IL-6, TNF- α benzeri nonspesifik proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe etme yeteneği vasıtasıyla inflamasyonu hafifletici bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (10).

Çalışmamızda serum IL-6 düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında auralı migren atak, auralı migren ataklararası, aurasız migren atak subgruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kontrol grubu ile auralı migren atak grubu arasında $p < 0.01$, kontrol grubu ile auralı migren ataklararası grup arasında $p < 0.05$, kontrol grubu ile aurasız migren atak grubu arasında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık saptandı. Aurasız migren ataklararası dönem grubunda ise kontrol grubuna nazaran daha yüksek IL-6 düzeyleri bulunmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmıyordu. Ayrıca hasta subgrupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında atak gruplarında IL-6 düzeyleri ataklararası gruplara oranla daha yüksek saptanmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmamaktaydı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar genel anlamda IL-6 düzeylerinin migrenli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılıkların ortaya çıktığını dile getiren önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu idi. Proinflamatuvar bir sitokin olarak önemli bir rol oynayan IL-6 düzeylerindeki bu artış da NI'un migren patogenezinde iştirak ettiği görüşünü desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda migrenlilerde atak dönemlerinde serum IL-10 düzeyi diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Ataklararası subgruplarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-10 seviyeleri daha yüksek olarak tespit edilmesine rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Yine benzer şekilde atak subgrupları ile ataklararası

dönem gruplarının karşılaştırılması yapıldığında, atak gruplarında IL-10 düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık derecesinde değildi. Diğer sitokinler gibi IL-10'un migrendeki rolü hakkında çok az bildiri mevcuttur. IL-10 sitokin sentez inhibitörü olarak da adlandırılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen bu bulgu Munno ve ark. nın sonucuyla uyum göstermektedir (10,19). Yine Fidan ve ark. nın atak sırasında serum IL-10 düzeylerinde artış olduğunu bildiren çalışması ile de uyumludur (263). IL-10'un antiinflamatuvar özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, ataklar esnasındaki bu artışının, aktif başağrısı periyodu boyunca salınan bazı proinflamatuvar sitokinlere reaksiyon olarak oluşabileceği düşünülmüştür (10). Aksine, 5HT1D reseptörleri yoluyla etkiyen, migren ataklarının efektif bir ilacı olan sumatriptan tedavisi sonrası, aynı hastalarda IL-10 plazma düzeylerinde bir azalma ve IL-4 ve IL-5'in plazma düzeylerinde bir artış gözlemlenmiştir (10). Bu nedenle de, sumatriptan verilmesinin, interiktal periyot esnasında gözlemlenen sitokin profilini geri döndürdüğü ifade edilmiştir (19). Migrende atak sırasında serum IL-10 düzeylerindeki yükselme, atak sırasında plazma düzeyi yükselmiş olan proinflamatuvar sitokinleri dengelemeye yönelik bir reaksiyon yanıtı olarak açıklanabilir.

Serum IFN- γ düzeyleri yönünden çalışmamızdaki hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenemedi. Migrende serum IFN- γ düzeylerini belirlemeye yönelik çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbiri ile uyum göstermektedir. Çalışmaların çoğunda migrende ve migrenin iktal ve interiktal dönemlerinde serum IFN- γ düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (19, 263). Sadece Martelletti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yiyeceklerle indüklenen ataklarda plazma IFN- γ düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da çalışmaların çoğu ile uyumlu olarak çalışma ve kontrol grupları arasında serum IFN- γ düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Migrende sitokin düzeylerini belirlemek için yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar alındığı gözlenmektedir. Bazı araştırmacıların farklı zamanlarda yaptıkları çalışmalarında zıt sonuçlar elde etmeleri bu çelişkiyi daha da belirgin hale getirmektedir. Bu durumu sitokin seviyelerini ölçmek için kullanılan farklı yöntemler, farklı test materyalleri (serum, plazma vs.), hastalık sürecinde farklı fazlardaki hasta örneklemeleri (atak, ataklararası vs.) ve antimigren tedavi kullanımı gibi faktörlerle açıklamak mümkün olabilir. Ayrıca ağrı bağlantılı stres faktörlerinin

immünolojik parametrelere olan etkisi de göz önünde tutulması gereken önemli bir faktördür.

Genel olarak immün hücre popülasyonları, hücrelerin sitokin üretimi veya serum sitokin düzeyleri üzerinde migren hastalarında yapılan incelemelerin sonuçları metod bakımından da çok heterojendir ve bunun için karşılaştırılmaları güçtür. Çeşitli çalışmalardaki sonuçların değişikliği ölçüm zamanlarının farklı oluşundan kaynaklanabilir. Atak fazı dışında elde edilen örneklerin günün hangi zamanına ait olduğu da ölçüm sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Çünkü bazı hormonların diüurnal ritmi iyi bilinmektedir. Özellikle kortizolün diüurnal ritmi migrenli hastalarda immün durumu değerlendirmede göz önünde tutulması gereken bir faktördür.

Bu çalışmada migrenli hastaların atak ve ataklar arası dönemlerde hastaneye başvurdukları anda kan örnekleri alınabilmiştir. Dolayısıyla hastaların atak başlangıcı ve ya bir önceki atağın süresi konularında standardize edilebilmeleri söz konusu olamamıştır. Yine hastaların atak öncesi ve ataklar arası farklı periyotlarda tekrarlayan ölçümlerinin yapılamaması, açlık, uykusuzluk gibi sitokin salınımını doğrudan etkileyebilecek faktörlerin dışlanamaması sağlıklı değerlendirme açısından olumsuz kriterleri oluşturmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler; migrende immün sistemin etkilendiği yönündeki görüşleri desteklemektedir. Dahası bu immün etkilenmenin migrenin alt gruplarındaki karakteristik klinik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşüncesini gündeme getirmektedir. Atak ve ataklar arası dönemlerde etkili olan sitokin profillerinin belirlenmesi, migren tedavisinde, etkinlik ve yan etki açısından daha tatmin edici ajanların gündeme gelmesine yol açacaktır.

8.KAYNAKLAR

- 1- Headache in Primary Care by Stephen D, Md. Silberstein, Richard B., Md. Lipton, Peter J., Md. Goadsby, Robert T., Md. Smith. 1999.
- 2- Bruyn GW: The Biochemistry of Migraine, Headache.1980;20:235- 246.
- 3- Lord GDA, Duckworth JW: Immunoglobulin and Complement Studies in Migraine, Headache 1977;17:163-168,
- 4- Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting S: Food Allergy and Adult Migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology, Annals of Allergy 1985; 55:126-129.
- 5- Monro J, Carini C, Brostoff J: Migraine is a food allergic disease, The Lancet 1984; 29:719-721.
- 6- Lord GDA, Duckworth JW: Complement and Immune Complex Studies in Migraine, Headache 1978;18:255-260.
- 7- Martelletti P, Sutherland J, Anastasi E, Di Mario U, Giacobazzo M: Evidence for an Immune-Mediated Mechanism in Food-Induced Migraine from a Study on activated T-Cells, IgG4 Subclass, Anti-IgG Antibodies and Circulating Immune Complexes, Headache 1989;29:664-670.
- 8- Martelletti P, Stirparo G, Rinaldi C, Giacobazzo M. Disruption of the immunopeptidergic network in dietary migraine. Headache 1993; 33:524-7.
- 9- Thonnard-Neumann E, Neckers LM: T-Lymphocytes in Migraine, Ann. Neurol. 1981; 47:325- 327.
- 10- Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological Aspects in Migraine: Increase of IL-10 Plasma Levels During Attack. Headache. 2001;41(8):764-7.
- 11- The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology. 1998;50: A225.
- 12- Silberstein S., Migraine, Lancet 363 (2004), p. 1399.
- 13- Kemper RHA, Meijler WJ, Korf J & Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. Cephalalgia. 2001; 21: 549–557.
- 14- Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatsberg AF, Nemeroff CB,

- (editors). Textbook of psychopharmacology, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998;171-194.
- 15-Benveniste EN. Cytokines. In Blalock JE. Ed Neuroimmunoendocrinology, Karger, Basel. 1997: 31-75.
 - 16-Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience*. 1991;44(1):97-112.
 - 17-Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(1):65-76.
 - 18-Pradalier A, Launay JM. Immunological aspects of migraine. *Biomed Pharmacother*. 1996;50(2):64-70.
 - 19-Munno I, Centonze V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causarano V, Nardelli P, Cassiano MA, Albano O. Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache*. 1998;38(6):465-7.
 - 20-Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43: S16-20.
 - 21-Markowitz S, Saito K, Buzzi MG, Moskowitz MA. The development of neurogenic plasma extravasation in the rat dura mater does not depend upon the degranulation of mast cells. *Brain Res*. 1989;477(1-2):157-65.
 - 22-Buzzi MG. & Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J pharmacol* 1990; 99, 202-6.
 - 23-Saito K, Markowitz S, Moskowitz MA. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. *Ann Neurol*. 1988;24:732-7.
 - 24-Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, North PC, Oxford AW, Saynor DA, Humphrey PP. Naratriptan: biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(3):145-52.
 - 25-Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol*. 1989;165(2-3):251-8.

- 26-** Olesen J. A review of current drugs for migraine. *J Neurol.* 1991;238 Suppl 1:S23-7. Review.
- 27-** Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory, *Brain* 1994; 117:199-210.
- 28-** Chen FJ, Zhai QH, Bowyer S, Chopp M, Welch KMA. Expression of tumor necrosis factor alpha, p-selectin and fibrinogen in rat brain after cortical spreading depression. *Soc Neurosci Abstract* 1998; 24:1167.
- 29-** Tong XK & Hamel E. Basal forebrain nitric oxide synthase (NOS)-containing neurons project to microvessels and NOS neurons in the rat neocortex: cellular basis for cortical blood flow regulation. *Eur J Neurosci* 2000; 12:2769-80.
- 30-** Worrall NK, Chang K, LeJeune WS, Misko TP, Sullivan PM, Ferguson TB et al. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273:H2565-74.
- 31-** Iversen HK & Olesen J. Headache induced by a nitric oxide donor (nitroglycerin) responds to sumatriptan. A human model for development of migraine drugs. *Cephalalgia* 1996; 16:412-8.
- 32-** Lassen LH, Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, Olesen J. Histamine-1 receptor blockade does not prevent nitroglycerin induced migraine: support for the NO-hypothesis of migraine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49:335-9.
- 33-** Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1b messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neurosci* 1998; 83:281- 93.
- 34-** Quan N, He L, Lai W, Shen T, Herkenham M. Induction of I κ B α mRNA expression in the brain by glucocorticoids: a negative feedback mechanism for immune to brain signaling. *J Neurosci* 2000; 20:6473-7.
- 35-** Silberstein S, Lipton R. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994;44(Suppl 7):6- 16.
- 36-** Oka T, Aou S, Hori T. Intracerebroventricular injection of interleukin-1 beta induces hyperalgesia in rats. *Brain Res* 1993; 624:61-8.
- 37-** Herbert MK & Holzer P. Interleukin-1 beta enhances capsaicin-induced neurogenic vasodilatation in the rat skin. *Br J Pharmacol* 1994; 111:681-6.

- 38-** Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107:660-4.
- 39-** Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1988; 334:698-700.
- 40-** Kemper RHA, Meijler WJ, Ter Horst GJ. Trigeminovascular stimulation in conscious rats. *Neuroreport* 1997; 8:1123-6.
- 41-** Kemper RHA, Spoelstra MB, Meijler WJ, Ter Horst GJ. LPS induced hyperalgesia of intracranial capsaicin sensitive afferents in the conscious rat. *Pain* 1998; 78:181-90.
- 42-** Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating factors in migraineurs: a reappraisal in a national control-matched survey. *Cephalalgia* 1997; 17:318-9.
- 43-** Lance JW: Current concepts of migraine pathogenesis, *Neurology* 1993;43 (Suppl 3) 11-15.
- 44-** Lewis DW., Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Pediat* 2004;16:628-636
- 45-** Silberstein S. Migraine. *Lancet* 2004;31:381-391.
- 46-** Pietrobon D. Migraine: New Molecular Mechanisms. *The Neuroscientist*, 2005; 11, No.4, 373-386.
- 47-** Hayran O, Zarifoğlu M, Siva A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. Erdine S. (ed.) *Ağrı*. 2000;181-183.
- 48-** The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology*. 1998;50: A225.
- 49-** İrkeç C. Migren ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Cilt:1*, Sayı:2, 2003; S.124-126.
- 50-** Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalance of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992;267:64-69.
- 51-** Siva A: Siva A, Kaytaz A (ed.) *Baş Ağrısı Dünya ve Türkiye’de görülme sıklığı, kişiye ve topluma getirdiği. Baş Ağrıları& Baş dönmeleri İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları, İstanbul, 1998;no. 1055-77.*

- 52- Özge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Kurt Ö, Karakelle A, Tezcan H & Siva A. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2002; 22:791–798.
- 53- WHO. World Health Report. www.WHO.INT/WHT/INDEX 2001.
- 54- Lipton RB, Stewart WS, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001, 41:646- 657.
- 55- Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-Related disability: results from the American Migraine Study. *Cephalalgia* 1996; 16:231- 238.
- 56- Karli N, Zarifoglu M, Ertas M, Saip S, Ozturk V, Bicakci S, Boz C, Selcuki D, Oguzhanoglu A, Neyal M, Siva A, Irkec C, Kalegasi H, Kansu T, Sarica Y, Tasdemir N, Uzuner N. Economic impact of primary headaches in Turkey: a university hospital based study: part II. *J Headache Pain*. 2006;7(2):57-9.
- 57- Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. *International Headache Society. Neurology* 1994; 44 Suppl 4: 6-10.
- 58- Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl:7); 9-96.
- 59- Göbel H. Classification of Headaches *Cephalalgia*, 2001, 21, 770-3.
- 60- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-160.
- 61- Olesen J. International Classification of Headache Disorders, Second Edition (ICHD-2): current status and future revisions. *Cephalalgia*. 2006;26(12):1409-10.
- 62- Yaltkaya K., Balkan S., Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*; Palme Yayıncılık, Ankara 1994; 251-68.
- 63- Swain RA., Kaplan B. Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Headache in the Athlete. *South Med j*. Vol 90 (9):1997; 878-88.
- 64- Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald Fenichel, Joseph Jankovic. *Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders*, 3th ed. 2000, page:1845-1863.

- 65- Uchini A., Lodi R., Di-Muzio A., Silvestri G., Servidei S., Lugaresi A., Iotti S., Zaniol P., Barbiroli B. Abnormal Brain and Muscle Energy Metabolism Shown by ³¹P-MRS in Familial Hemiplegic Migraine. *J Neurol Sci.* 1995 Apr;129(2); 214-22.
- 66- Whitty CWM. Familial hemiplegic migraine. In: Rose FC, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* New York: Elsevier, 1986, 141-53.
- 67- Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965; 133: 65- 85.
- 68- Lindskog U, Cadkvist L, Noaksson L, et al. Benign paroxysm vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache* 1999; 39: 33-37.
- 69- Lee AG, Brazis PW, Miller NR: Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine. *Headache* 1996;36: 506.
- 70- Beversdorf D, Sommel E, Allen C, et al: Recurrent branch retinal infarcts in association with migraine. *Headache* 1997;37: 396.
- 71- The International Headache Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; (Suppl 1).
- 72- Couch JR, Diamond S. Status migrainosus: causative and therapeutic aspects. *Headache* 1983; 23: 94–101.
- 73- Russel MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311:541-4.
- 74- Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russel MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999, 45: 242- 246.
- 75- Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russel MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999; 46: 606- 611.
- 76- Joutel A, Bousser MG, Biousee V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5: 40- 45.
- 77- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type- 2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-552.
- 78- DeFusco M, Maconni R, Silvestori L, et al. Halpo insufficiency of ATP1A2: encoding the Na(+)/K(+) pump alpha 2 subunits associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33: 192- 196.

- 79-** Ferrari MD, Han J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press 2001, 85- 107.
- 80-** Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7: 32.
- 81-** Hadjikhani N. Et al, Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687- 92.
- 82-** Cao Y, Welch KM, Aurora S. & Wikingstad Em. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548- 54.
- 83-** Lauritzen M, & Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon- 133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447- 61.
- 84-** Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344- 352.
- 85-** Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689- 1692.
- 86-** Anderson AR, Friberg L, Olesen TS, et al. SPECT demonstration of delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine *Arch Neurol* 1988;45: 154- 159.
- 87-** Anderson AR, Muhr C, Valind S, et al. Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism during migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 570- 579.
- 88-** Goadsby PJ, Edmundson L, Erkman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183- 187.
- 89-** Penfield W. & McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44, 43-75.
- 90-** Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nat Med*. 2002;8(2):110- 2.

- 91-** Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
- 92-** Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Current Opinion in Neurology*. 2006;19(3):294-298.
- 93-** Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658- 660.
- 94-** Night YE, Kaube H, Bartsch T, et al. Effect on trigeminal firing of PQ-type calcium channels in the periaqueductal grey. *Cephalalgia* 2001; 21: 285.
- 95-** Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the “migraine generator” region of the human brainstem. *Cephalalgia* 2001; 21: 96- 101.
- 96-** Welch KM, Nagesh V, Aurora S, et al. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine cause or burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-637.
- 97-** Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb SA. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* 1987;27:416-420.
- 98-** Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra M, et al. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J Anat* 2001;198:29-35.
- 99-** Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine. *Neuroscience* 2002;22 (RC213):1- 6.
- 100-** Goadsby PJ, Gundlach AL. Localization of 3H-dihydroergotamine binding sites in the cat central nervous system relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991;29:91- 94.
- 101-** Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brain stem activations specific to migraine headache. *Lancet* 2001;357:1016- 1017.
- 102-** May A, Goadsby PJ. The trigeminal vascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 115- 127.
- 103-** Nishikawa T, Scatton B. Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Raphe nuclei as the neuroanatomical site of

- GABA ergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. *Brain Res* 1985;331:91-103.
- 104-** Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug-induced refractory headache: clinical features and management. *Headache* 1990;30:634- 638.
- 105-** Goucke CR. The management of persistent pain. *Med J Aust* 2003; 78:444-447.
- 106-** Kaniecki RG, Totten J. Cervicalgia in migraine: prevalence, clinical characteristics and response for treatment. *Cephalalgia* 2001;21:296- 297.
- 107-** Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993;13:151-165.
- 108-** Ray, BS. & Wolff, HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 41, 813- 56.
- 109-** Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, & Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 1981;213,228- 30.
- 110-** Feindel W, Penfield W. &McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960;10,555- 63.
- 111-** Edvinsson L., Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache, *Cephalalgia* 2004;24: 611–622.
- 112-** Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms in migraine headaches. *Trend Pharmacol Sci.* 1992; 13: 307-11.
- 113-** Buzzi MG. & Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J pharmacol* 1990; 99, 202-6.
- 114-** Goadsby P.J., Lipton R.B. and Ferrari M.D., Migraine current understanding and treatment, *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:257–270.
- 115-** Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8(2):136-42.
- 116-** Lambert GA, Bogduk N, Goadsby PJ, Duckworth JW. & Lance JW. Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. *J Neurosurg* 1984; 61, 307-15.

- 117-** Drummond PD, Gonski A. & Lance JW. Facial flushing after thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46, 611-6.
- 118-** Allen GV, Barbrick B. & Eser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715, 125-35.
- 119-** Olesen J, Goadsby PJ. Synthesis of migraine mechanisms. In: Olesn J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;331-336.
- 120-** Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, et al. Enhanced Nitric Oxide release during cortical spreading depression following infusion of glyceryl trinitrate in the anaesthetized cat. *Cephalalgia* 1997;17:159-165.
- 121-** Lassen L.H., Christiansen I., Iversen H.K. , Jansen-Olesen I. and Olesen J., The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced headache and arterial dilatation in migraineurs, *Cephalalgia* 2003;23:877–886.
- 122-** Thomsen L.L. and Olesen J., Nitric oxide in primary headaches, *Curr. Opin. Neurol.* 2001;14: 315–321.
- 123-** Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A., Olajos S., Jakab B., Nemeth J., Szolcsanyi J. , Vitrai J. and Bagdy G., NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release, *Pain* 2003;106: 461–470.
- 124-** Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RR. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-Fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis 7 trigeminovascular mechanisms *J Neurosci* 1993;13: 1167- 1177.
- 125-** Allen GV, Barbrick B. & Eser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715, 125-35.
- 126-** Bolay H, Moskowitz MA, Mechanisms of pain Modulation in Chronic Syndromes. *Neurology*, 2002; 59 (5 Suppl 2):S2-7.
- 127-** Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener H.C. Acute migraine headache: Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002;58:1234-1238.

- 128-** Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-624.
- 129-** Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997;15:27-42.
- 130-** Humphrey PPA, Feniuk W. Mode of action of the antimigraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:444-446.
- 131-** Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1997;45:27-31.
- 132-** Phebus LA, Johnson KW, Zgombick JM et al. Characterization of LY334370 as a pharmacological tool to study 5HT_{1F} receptors-binding affinities, brain penetration and activity in the neurogenic dural inflammation model of migraine. *Life Sci* 1997; 61: 2117-26.
- 133-** Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al. Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2001; 358: 1230-4.
- 134-** Goadsby PJ. The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 509-25.
- 135-** Rebeck GW, Maynard KL, Hyman BT, Moskowitz MA. Selective 5-HT_{1D} alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3666-9.
- 136-** Nilsson T, Longmore J, Shaw D et al. Characterization of 5HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 49-56.
- 137-** Welch KM, Mathew NT, Stone P et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and postmarketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20: 687-94.
- 138-** Nicolodi M, Sicuten F. Relief of migraine attack with N-methyl-D aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double blind comparison with placebo-theoretic implications. *Cephalalgia* 1996; 16:372.
- 139-** Ramadan NM, Sang C, Chappell AS et al. IV LY293558, an AMPA/Kainate receptor antagonist, is effective in migraine. *Cephalalgia* 2001; 21: 267-8.

- 140-** Bland-Ward PA, Feniuk W, Humprey PP. The adenosine A1 receptor agonist GR79236 inhibits evoked firing of trigeminal nucleus caudalis (TNC) neurons in the rat. *Cephalalgia* 2000; 20:271.
- 141-** Honey AC, Bland-Ward PA, Connor HE et al. The adenosine A1 receptor agonist, GR79236, inhibits neurogenic vasodilatation in the anesthetized rat. *Cephalalgia* 2000; 20: 419.
- 142-** Goadsby PJ, Hoskin KL, Storer RJ, Edvinsson L, Connor HE. Adenosine (A1) receptor agonists inhibit trigeminovascular nociceptive transmission. *Brain* 2002; in pres.
- 143-** Giffin NJ, Kowacs F, Libri V, Williams P, Goadsby PJ, Kaube H. Effect on adenosine A1 receptor agonist GR79236 on trigeminal nociception with blink reflex recordings in healthy human subjects. *Cephalalgia* 2003;23(4):287-92.
- 144-** Humphrey PP, Bland-Ward PA, Carruthers AM et al. Inhibition of trigeminal nociceptive afferents by adenosine A1 receptor activation: a novel approach towards the design of new antimigraine compounds. *Cephalalgia* 2002; 21: 268-9.
- 145-** Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W., Goadsby P.J., Hall D., Meier U., Pollentier S. And Lesko L.M., Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096 BS for the acute treatment of migraine, *N. Engl. J. Med.* 2004;350: 1104–1110.
- 146-** Arulmani U, Maassenvandenbrink A, Villalon CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1-3):315-30.
- 147-** Kokuludağ A, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Sitokinler. *Klinik Romatoloji, Ege Romatoloji* 1999;39-47.
- 148-** Erken E. Kemokinler. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998 ; 3: 110-112.
- 149-** Erken E. Sitokinler. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 3: 98-109.
- 150-** Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 1991;12:256-257.
- 151-** Marinaro M, Kiyano H, VanCott JL, et al. Vaccine for selective induction of Th1 and Th2 cell responses and their roles in mucosal immunity. In: Kagnoff MF, Kiyono H, eds. *Essentials of Mucosal Immunology*. San Diego, Calif: Academic Pres;1996: 461-475.

- 152-** Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of Mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989;170:2081-2095.
- 153-** Doherty PC, Kaufmann SHE. Immunity of infection. *Current Op Immunology* 1994; 6: 515-517.
- 154-** Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:675-705.
- 155-** Rothwell NJ, Luheshi G. Pharmacology of interleukin-1 actions in the brain. *Adv Pharmacol.* 1994;25:1-20.
- 156-** Freidin M, Bennett MV, Kessler JA. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(21):10440-3.
- 157-** Licinio J, Kling M.A, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon alpha-induced mood and cognitive changes. *Seminars in Oncology,* 1998; 25(suppl.1):30-38.
- 158-** William's Textbook of Endocrinology, Wilson JD, 9th ed., Saunders's Company, 1998;229 -230.
- 159-** Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Astma, Immunology* 2000;85:9-21.
- 160-** Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines and enzymes: dynamic effects on immune cell behaviour and inflammation. *J Leukocyte Biol* 2000;67:149-159.
- 161-** Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:285-294.
- 162-** Vitkovic L, Varolomeeve EE, Malinin NL, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumour necrosis factor receptor and fas signalling mechanisms. *Annu Rev Immunol* 1999;17:331-367.
- 163-** Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Ann Rev Psychol* 1993;44:53-85.
- 164-** Dunn AJ. Interactions Between the Nervous System and the Immune System- Implications for Psychopharmacology- Chapter 69. In: Watson SJ, editor. *Psychopharmacology CD-ROM.* USA: American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998.
- 165-** Benneviste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9:259-275.

- 166-** Vitkovic L, Boackaert J, Jackue C. Inflammatory cytokines: Neuromodulators in normal brain. *J Neurochem* 2000; 74:457-471.
- 167-** Mohankumar PS, Thyagarajan S, Quadri SK. Interleukin-1 stimulates the release of dopamine and dihydroxyphenylacetic acid from the hypothalamus in vivo. *Life Sci* 1991; 48:925-930.
- 168-** Shintani F, Kanba S, Nakaki T et al. Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the rat anterior hypothalamus. *J Neurosci* 1993; 13: 3574-3581.
- 169-** Linthorst AC, Flachskamm C, Muller-Preuss P et al. Effect of bacterial endotoxin and interleukin-1 beta on hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioral activity, and free corticosterone levels: An in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 1995; 15: 2920-2934.
- 170-** Merali Z, Lacosta S, Anisman H. Effects of interleukin-1beta and mild stress on alterations norepinephrine, dopamine and serotonin neurotransmission: A regional microdialysis study. *Brain Res* 1997; 761: 225-235.
- 171-** Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):2041-56.
- 172-** Battistella PA, Bordin A, Cernetti R, Broetto S, Corra S, Piva E et al. Beta-endorphin in plasma and monocytes in juvenile headache. *Headache* 1996; 36:91-4.
- 173-** Sheng JG, Mrak RE, Griffin WST.; Enlarged and phagocytic, but not primed, IL-1a-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain. *Acta Neuropathol* 1998;95:229-34.
- 174-** Zhao B, Schwartz JP 1998. Involvement of cytokines in normal CNS development and neurological disease: recent progress and perspectives. *J Neurosci Res* 1998;52: 7-16.
- 175-** Jonakait GM. Cytokines in neuronal development. *Adv Pharmacol* 1997; 37:35-53.
- 176-** Giulian D, Ingeman JE. Colony-stimulating factors as promoters of amoeboid microglia. *J Neurosci* 1988; 8:4707-4717.
- 177-** Giulian D, Woodward J, Young DG et al. Interleukin-1 injection into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization. *J Neurosci* 1988; 8: 2485-2490.

- 178-** Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS et al. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6348-6352.
- 179-** Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:401-412.
- 180-** Woodroffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 1995;45:6-10.
- 181-** Jun-hua Z, Yu-guang H. The immune system: a new look at pain. *Chinese Medical Journal* 2006; Vol.119 No.11:930-938.
- 182-** Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N (eds). *Essentials of Clinical Immunology* (4th ed). Oxford, Blackwell Science Ltd, 1999: 1-31.
- 183-** Bellanti JA, Zeligs BJ, Pung YH: Immunology of the fetus and newborn. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Pathophysiology and Management of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1093-1121.
- 184-** Baggiolini M, Dewald B, Moser B Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol* 1997; 15:675-700.
- 185-** Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology* (9th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1967-1979.
- 186-** Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor. *Lancet* 1989;2:1122-1126.
- 187-** Scott K, Durum and Joost J. Macrophage-derived mediators: Interleukin 1, Tumor Necrosis Factor, Interleukin 6, Interferon and Related Cytokines. *Fundamental immunology*. Second edition, William E. Paul (Ed). New York: Raven Press Ltd 1989;639-656.
- 188-** Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differences in interleukin-6 gene expression between cultured human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36: 330-336.
- 189-** Tracey KJ. Tumor Necrosis Factor α . *The Cytokine Handbook*. New York: Academic Press 1994;289-304.
- 190-** Merrill JE. Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological. *Dev Neurosci* 1992;14:1-10.

- 191-** Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995;16:87-110.
- 192-** Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20:199-203.
- 193-** Makhatadze NJ. Tumor necrosis factor locus: genetic organization and biological implications. *Hum Immunol*. 1998;59:571-579.
- 194-** Martelletti P, Stirparo G, Giacobazzo M. Proinflammatory cytokines in cervicogenic headache. *Funct Neurol*.1999;14:159-162.
- 195-** Martelletti P. Proinflammatory pathways in cervicogenic headache. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(suppl 19):33-38.
- 196-** Gajewski TF, Fitch FW. Anti-proliferative effect of IFN-G in immune regulation. 1. IFN-G inhibits the proliferation of Th2 but not Th2 mun'ne HTL clones. *J Immunol* 1988;140: 4245-4252.
- 197-** Hunter T. Cytokine production. *Nature* 1994;366: 114-116.
- 198-** Finkelman FD, Katona IM, Urban JFJ, Holmes J, Ohara J, Tung AS, Sample JV, Paul WE. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 1988;141: 2335-2341.
- 199-** O'Garra A, Murphy K. Role of cytokine in development of Th1 and Th2 cells. *Chem Immunol* 1996;63: 1-13.
- 200-** Hart PH, Vitti GJ, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: supression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1989;86: 3803-3807.
- 201-** Doherty TM. T-cell regulation of macrophage functions. *Curr Opin Immun* 1995;7: 400-404.
- 202-** Sands WA, Bulut V, Sevem A, XU D, Liew FW. Inhibition of nitric oxide synthesis by interleukin-4 may involve inhibiting the activation of protein kinase C epsilon. *Eur J Immunol* 1994;24: 2345-2350.
- 203-** Sanderson CJ, Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79: 3101-3109.
- 204-** Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1-78.
- 205-** Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.

- 206-** Durum SK, Muegge K. Cytokines linking the immune and inflammatory systems: IL-1, TNF, IL-6, IFN- $\alpha\beta$ and TGF- β . Eds: Rich, R.R.R, Fleisher TA, Schwartz BD (Eds). *Clinical Immunology Principles and Practice* New York 1995; pp. 350-362.
- 207-** Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with system lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 1990;33:644-649.
- 208-** Papanicolaou DA. The pathophysiologic roles of IL-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-137.
- 209-** Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA. Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuro Immunol* 1995;63: 113-123.
- 210-** Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1996;11:443-449.
- 211-** De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 1096-1103.
- 212-** Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Ann Rev Immunol* 1993;11: 165-90.
- 213-** Gooding LR. Virus proteins that counteract host immune defences. *Cell* 1992;71: 5-7.
- 214-** Borish L, Aarons A, Rumblyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1288-1296.
- 215-** de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991;174:1209-1220.
- 216-** Ohkawara Y, Lim KG, Xing Z, et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. *J Clin Invest.* 1996;97:1761-1766.
- 217-** Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol.*1993;150:353-360.

- 218-** Parslow TG. The Immune Response. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Eds Medical Immunology. 9th ed. 1997;63-73.
- 219-** Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. *Ann Rev Immunol* 1984;2:283-318.
- 220-** Pegram M, Mitsuyasu RT. Immune Modulation Interferons and Interleukins. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W. eds. *Clinical Immunology, Principles and Practise* Mosby Year book 1996;2030-2045.
- 221-** Williams BR. Signal transduction and transcriptional regulation of interferon-alpha-stimulated genes. *J Interferon Res* 1991;11:207-213.
- 222-** Adams DO, Hamilton TA. Molecular basis of macrophage activation: diversity and its origins. In: C.E. Lewis and J. O'D. McGee, eds. *The Macrophage*. Oxford University Pres, Oxford 1992;75-114.
- 223-** Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987;79:319-326.
- 224-** Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem* 1987;56:727-777.
- 225-** Fernandez-Botran R, Sanders VM, Mosmann TR, Uhr JW, Vitetta ES. Lymphokine-mediated regulation of the proliferative response of clones of Th1 and Th2 clones. *J Exp Med* 1988;168:543-558.
- 226-** Harriman W, Volk H, Defranoux N, Walb M. Immunoglobulin class switch recombination. *Ann Rev Immunol* 1993;11:361-384.
- 227-** Empl M. , Sostak P. , Riedel M. , Schwarz M. , Müller N. , Förderreuther S. and Straube A. , Decreased sTNF-RI in migraine patients?, *Cephalalgia* 2003;23:55–58.
- 228-** Mueller L. , Gupta A.K. and Stein T.P., Deficiency of tumor necrosis factor- α in a subclass of menstrual migraineurs, *Headache* 2001;41:129–137.
- 229-** Smith RS. The cytokine theory of headache. *Med Hypotheses*. 1992;39(2):168-74.
- 230-** Munno I, Pellegrino NM, Marcuccio C, Conrotto L, Jirillo E, Covelli V. Neurological damage mediated by cytokines. *Acta Neurol (Napoli)* 1992;14(2):81-9.
- 231-** Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Altamura M, Decandia P, Marcuccio C, DiVenere A, Jirillo E. Are TNF-alpha and IL-1 beta relevant in the

- pathogenesis of migraine without aura? *Acta Neurol (Napoli)* 1991;13(2):205-11.
- 232-** Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol.* 1993;33(1):48-56.
- 233-** Gasbarrini A, DeLuca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatology* 1998; 45:765-70.
- 234-** Covelli V, Maffione AB, Munno I, Jirillo E. Alterations of nonspecific immunity in patients with common migraine. *J Clin Lab Anal* 1990; 4:9-15.
- 235-** Heatley RV, Denburg JA, Bayer N, Bienenstock J. Increased plasma histamine levels in migraine patients. *Clin Allergy* 1982; 2:145-9.
- 236-** Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini Ph, Trequattrini A, Firenze C. Monocyte function in migraine patients with and without aura. *Headache Q* 1994; 5:214 -227.
- 237-** Covelli V, Massari F, Conrotto L, D'Andrea L, Maffione AB, Jirillo E et al. Demonstration of an elevated frequency of infectious events in patients with migraine without aura: a correlation with their altered immune status. *J Immunol Immunopharmacol* 1993; 13:173-5.
- 238-** Leone M, Biffi M, Leoni F, Bussone G. Leukocyte subsets and cortisol serum levels in patients with migraine without aura and chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1994; 14:139-142.
- 239-** Massari F, D'Andrea L, Cervo MA, Serra FP, Covelli V, Buscaino GA et al. Quantitative and qualitative modifications of lymphocyte subsets after sublingual administration of isosorbide dinitrate in migraineurs. Preliminary report. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; 16:11 -18.
- 240-** Kuritzky A, Bennet E, Hering R, Ebstein R. Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in migraine. *Headache* 1993; 33:198-200.
- 241-** Leone M, Sacerdote P, D'Amico D, Panerai AE, Bussone G. Beta-endorphin concentrations in the peripheral blood mononuclear cells of migraine and tension-type headache patients. *Cephalalgia* 1992; 12:154-7.

- 242-** Barbanti P, Bronzetti E, Ricci A, Cerbo R, Fabbrini G, Buzzi MG et al. Increased density of dopamine D-5 receptor in peripheral blood lymphocytes of migraineurs: a marker for migraine? *Neurosci Lett* 1996; 207:73-6.
- 243-** Caronti B, Calderaro C, Passarelli F, Palladini G, Pontieri FE. Dopamine receptor mRNAs in the rat lymphocytes. *Life Sci* 1998; 62:1919-25.
- 244-** Hemmick LM & Bidlack JM. Beta-endorphin stimulates rat T lymphocyte proliferation. *J Neuroimmunol* 1990; 29:239-48.
- 245-** Kusnecov AW, Husband AJ, King MG, Pong G, Smith R. In vivo effects of beta-endorphin on lymphocyte proliferation and interleukin 2 production. *Brain Behav Immun* 1987; 1:88-97.
- 246-** Rosa LF. Effect of adrenaline on lymphocyte metabolism and function. A mechanism involving cAMP and hydrogen peroxide. *Cell Biochem Funct* 1997; 15(2):103 -12.
- 247-** Hellstrand K, Hermodsson S, Strannegard O. Evidence for a beta-adrenoceptor-mediated regulation of human natural killer cells. *J Immunol* 1985; 134:4095-9.
- 248-** Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabrilove JL, Wong GY, Kempin SJ et al. Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:1942-51.
- 249-** Kurzrock R, Feinberg B, Talpaz M, Saks S, Gutterman JU. Phase I study of a combination of recombinant tumor necrosis factor-alpha and recombinant interferon-gamma in cancer patients. *J Interferon Res* 1989; 9:435-44.
- 250-** Lane HC, Davey RT, Sherwin SA, Masur H, Rook AH, Manischewitz JF et al. A phase I trial of recombinant human interferon-gamma in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Clin Immunol* 1989; 9:351-61.
- 251-** Mier JW, Aronson FR, Numerof RP, Vachino G, Atkins MB. Toxicity of immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7:459-76.
- 252-** Schiller JH, Storer BE, Witt PL, Alberti D, Tombes MB, Arzoomanian R et al. Biological and clinical effects of intravenous tumor necrosis factor-alpha administered three times weekly. *Cancer Res* 1991; 51:1651-8.
- 253-** Spriggs DR, Sherman ML, Michie H, Arthur KA, Imamura K, Willmore D et al. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour

- intravenous infusion. A phase I and pharmacologic study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1039-44.
- 254-** Watkins LR, Goehler LE, Relton J, Brewer MT, Maier SF. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. *Brain Res.* 1995;692:244-50.
- 255-** Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR. Tumour necrosis factor alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience.* 1997;81:255-62.
- 256-** Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Di VA, Jirillo E, Buscaino GA. Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha-cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurol (Napoli)* 1990; 45:257-63.
- 257-** Gallai V, Sarchielli P, Franceschini M, Trequattrini A, Floridi A, Is magnesium deficiency involved in the cytokine/neurogenic inflammation in migraine? *Headache.* 1994; 34:297-298.
- 258-** Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, Floridi A, Calabresi P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache.* 2006;46(2):200-7.
- 259-** Empl M, Förderreuther S, Riedel M, Müller N, Straube A TNF-RI are decreased in migraine patients. *J Neurol* 1999;246:137.
- 260-** Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Altamura M, Decandia P, Marcuccio C, DiVenere A, Jirillo E. Are TNF-alpha and IL-1 beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? *Acta Neurol (Napoli)* 1991;13(2):205-11.
- 261-** Rothwell NJ. CNS regulation of thermogenesis. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8:1-10.
- 262-** Van Hilten JJ, Ferrari MD, Van der Meer JW, Gijsman HJ, Looij BJ. Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses during migraine attacks. *Cephalalgia* 1991; 11:65-7.
- 263-** Fidan I, Yüksel S, Ymir T, Irkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol.* 2005 ;30:184-188.
- 264-** Martelletti P, Stirparo G, Morrone S, Frati L, Giacobuzzo M. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble ICAM-1 and

interleukin-4 by nitric oxide expression in migraine patients. *J Mol Med* 1997; 75:448-53.

265- Gergont A, Kacinski M, Kwinta P. Proinflammatory cytokines in children with idiopathic headache. *Przegl Lek.* 2005;62(11):1269-75.

266- Baumann MA, Paul CC. Interleukin-5 and human B lymphocytes. *Methods.* 1997;11:88-97.

267- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:346-351.

9.ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Afyon'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Kayseri'de tamamladım. 1993 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Üç çocuk annesiyim. İngilizce bilmekteyim.