

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENLİ VAKALARDA AKUT ATAK SIRASINDA MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-3 VE 9 ENZİM AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Nihal DURAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Kamil TOPALKARA

SİVAS
2006

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENLİ VAKALARDA AKUT ATAK SIRASINDA MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-3 VE 9 ENZİM AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Nihal DURAN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2006

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2006

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
İNGİLİZCE ÖZET	3
SİMGE VE KISALTMALAR	4
TABLolar	5
GRAFİKLER	5
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	8
1. MİGREN	8
1.1. Tanımı	8
1.2. Tarihçe	8
1.3. Epidemiyoloji	8
1.4. Sınıflandırma	9
1.5. Patofizyoloji	15
2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR	20
GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta grubu	22
3.2. Analiz Yöntemi:	22
3.3. İstatistiksel Analiz	24
BULGULAR	25
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	35
KAYNAKLAR	36

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel geliŐmemde en bŸyŸk paya sahip, her tŸrlŸ konuda yardımcı olan ve desteğini hiĸbir zaman esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Prof. Dr. Kamil TOPALKARA'ya teŐekkŸr ederim.

Anabilim Dalı baŐkanı Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŐ'a, Anabilim Dalımızın değerli ōđretim Ÿyelerinden Sayın Prof. Dr. Aytekin AKYŸZ ve Sayın Doĸ. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'a uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teŐekkŸr ederim.

Tez ĸalıŐmam boyunca, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalımızda gŸrevli tŸm ĸalıŐma arkadaŐlarıma, ōrneklerin ELİSA ile değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Zeynep SŸMER'e, ĸalıŐma verilerinin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doĸ. Dr. Ziyet ĸINAR'a teŐekkŸr ederim.

Hayatımın her aŐamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu ĸalıŐmam sırasında da beni sŸrekli manevi aĸıdan destekleyen eŐim Doĸ. Dr. BŸlent DURAN'a, ikizlerim Hasan Deniz ve Irmak DURAN'a sonsuz teŐekkŸr ederim.

ÖZET

Amaç: Kortikal yayılan depresyonun trigeminovasküler afferentleri aktive edebildiği ve dura materde plazma protein sızıntısına yol açtığını gösteren deneysel çalışmalar migren patogenezinde kortikal yayılan depresyonun rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. Rodentlerde deneysel olarak oluşturulan kortikal yayılan depresyonun beyin dokusunda matriks metalloproteazları (özellikle MMP-9) aktive edebildiği gösterilmiştir. Bu deneysel gözlemler ışığında migrenli bireylerde ağrısız döneme kıyasla akut atak sırasında MMP-3 ve MMP-9 enzim aktivasyonlarında değişiklik olup olmadığını araştırdık.

Yöntem: Auralı migrenli 22 ve aurasız migrenli 13 bireyde interiktal dönemde ve akut atağın 6, 12 ve 24. saatlerinde alınan plazma örneklerinde ELISA yöntemi ile MMP-3 ve MMP-9 düzeyleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Tüm migrenli bireyler birlikte değerlendirildiğinde MMP-3 plazma düzeyi ortalamaları ağrısız dönem (7.68 ± 6.6 ng/ml) ile ağrının 6. (6.81 ± 5.5 ng/ml), 12. (7.41 ± 5.6 ng/ml) ve 24. saatleri (6.54 ± 4.7 ng/ml) arasında anlamlı farklılık göstermezken, MMP-9 plazma düzeyi ortalamaları ağrısız döneme (207.7 ± 88.9 ng/ml) kıyasla ağrının 6. (187.4 ± 92.8 ng/ml) ve 12. saatlerinde (164.8 ± 84.9 ng/ml) anlamlı farklılık göstermeyip 24. saatte (137.5 ± 58.9 ng/ml) anlamlı azalmış bulundu ($p=0.02$).

Yorum: Rodentlerde deneysel migren modeli olarak kullanılabilecek kortikal yayılan depresyon tetiklenmesi ile beyin dokusunda MMP-9 aktivasyonunda artış gösterilmesine rağmen çalışmamızda migrenli bireylerde benzer şekilde bir bulgu saptayamadık. Metodolojik bir hata olasılığını ekarte edebilmek amacı ile hem örneklerimizde hem de yeni çalışmalarda alınan örneklerde farklı analiz yöntemleri kullanarak sonuçlarımızın güvenilirliğinin test edilmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Migren, Kortikal Yayılan Depresyon, MMP-9, MMP-3

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:T-281).

Summary

Objective: Some experimental studies indicate that cortical spreading depression might activate trigeminovascular afferents and causes leakage of plasma proteins in dura mater, suggesting that cortical spreading depression might take role in the pathogenesis of migraine. It has been shown that experimentally induced CSD in rodents can activates MMPs (especially MMP-9) in brain tissue. In the light of this experimental findings, we tried to search if the enzymatic activities of MMP-3 and 9 showed any change during an acute attack in comparison to interictal period in migraineneurs.

Methods: In 22 patients with migraine with aura and 13 patients with migraine without aura, MMP-3 and 9 levels were evaluated in the plasma samples obtained both in the interictal period and at 6th, 12th and 24th hours of an acute attack.

Results: When the results of all migraine cases evaluated together, mean plasma levels of MMP-3 showed no significant difference between the interictal period (7.68±6.6 ng/ml) and the 6th (6.81±5.5 ng/ml), 12th (7.41±5.6 ng/ml), 24th (6.54±4.7 ng/ml) hours of the acute attack. Mean plasma levels of MMP-9 showed no difference at the 6th (187.4±92.8 ng/ml) and 12th (164.8±84.9 ng/ml) hours of the acute attack in comparison to interictal period (207.7±88.9 ng/ml), but the mean level of MMP-9 at the 24th (137.5±58.9 ng/ml) hours of the acute attack has significantly decreased in comparison to interictal period (207.7±88.9 ng/ml) (p=0.02).

Conclusion: Although an increase of MMP-9 activation in brain tissue, by using the induced CSD in rodents, which might be used as an experimental model of migraine, has been shown, we could not show similar findings in plasma samples of migraine patients. We believe that our results should be repeatedly tested by using different analyses methods in both our samples and the samples of new studies in order to exclude methodological bias.

Key Words: Migraine, Cortical Spreading Depression, MMP-9, MMP-3.

This study was supported by Cumhuriyet University Scientific research projects committee (Grant no:T-281).

SİMGELER VE KISALTMALAR

MMP: Matriks metalloproteinaz

CSD: Kortikal yayılan depresyon

MMP: Matriks metallo proteinazlar

IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

³¹P: Fosfor 31

MR: Manyetik rezonans

FHM: Familial Hemiplejik Migren

BOS: Beyin omurilik sıvısı

PAG: Periaquaduktal gri cevher

5-HT: 5-Hidroksi triptamin

CGRP: Calcitonin gene related products

VIP: Vasoaktif intestinal polipeptit

rCBF: serebral kan akımı

NMDA: N-metil D- aspartat

TNC: Trigeminal nukleus kaudalis

PET: Pozitron emisyon tomografi

ANP: Atrial natriüretik peptit

TABLolar

Tablo 1: Auralı ve aurasız migren alt gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 2: Çalışma grubunun MMP-3 ve MMP-9 değerleri

Tablo 3: Auralı ve aurasız hastaların MMP-3 değerleri

Tablo 4: Auralı ve aurasız hastaların MMP-9 değerleri

Tablo 5: Auralı hastalarda aile öyküsüne göre MMP-3 değerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Auralı hastalarda aile öyküsüne göre MMP-9 değerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Migren alt grubuna göre MMP-3 değerleri

Tablo 8: Migren alt grubuna göre MMP-9 değerleri

GRAFIKLER

Grafik 1: Çalışma grubunun MMP-3 değeri

Grafik 2: Çalışma grubunun MMP-9 değeri

GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı atakları ve otonom disfonksiyon ile karakterize migren, batı ülkelerinde genel nüfus içinde %12'lik prevalans oranı ile oldukça sık görülen ve iş gücü kaybına (malüliyete) neden olan bir hastalıktır ve patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır (1,2). Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır (3).

Migrenli bireylerin yaklaşık %20'si genellikle baş ağrısı öncesi veya ona eşlik eden görsel ya da duyuşal-motor tip nörolojik disfonksiyonla giden bir aura semptomuna sahiptirler (4).

Bazı migrenlilerde görülen görsel auranın kortikal yayılan depresyona (cortical spreading depression, CSD) bağılı olduğu gösterilmiştir (5). CSD yavaş ilerleyen bir nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır. Bu dalga 3-5 mm/dk hızında korteks boyunca yayılır (6).

Migren dışında, serebrovasküler hastalık, kafa travması, epilepsi ve geçici global amnezi gibi bazı klinik bozukluklarda da CSD gözlenir ve bunlar çok sayıda tekrarlayabilirler (7,8).

Son yıllarda matriks metalloproteinazların (MMP) CSD'de rol oynadıkları bildirilmiştir. Matriks metalloproteinaz'lar normal ve anormal beyin fonksiyonunda önemli rolleri olan nötral proteazlardır. Kan beyin bariyerinin (KBB) açılması, kan kaynaklı immün hücrelerle nöral dokuların invazyonu, sitokin ve sitokin reseptörlerinin açığa çıkması ile periferik ve santral sinir sistemi hastalıklarında direkt hücreşel hasar gibi süreçlerde MMP'lerin rolleri gösterilmiştir. MMP'ler endotelial tight junction, perisit, astrositik end feet ve bazal lamina'dan oluşan KBB'ni yıkarlar. Bazal lamina tip IV kollajen, laminin ve fibronektin gibi çoğu MMP'ler için (özellikle MMP-2 ve 9) substrat olan ekstraselüler matriks molekülleri içerirler. Beyinde iskemi ve inflamasyon durumunda birkaç MMP'nin ekspresyon ve aktivitesi iyi incelenmiştir. MMP'lerin KBB yıkımı ile ödem ve sızıntı oluşumunda önemli oldukları gösterilmiştir (5,9,10). MMP-9 latent bir formda salınır ve aktif MMP-3 aracılığı ile aktive olduğuna inanılır (10).

Son bir hayvan çalışmasında deneysel olarak oluşturulan CSD'nin uzun süreli MMP-9 aktivasyonuna (altıncı saatte başlayıp 48 saate kadar devam eden MMP-9 upregülasyonu) ve bunun kan-beyin bariyeri yıkımı, dem ve vasküler sızıntı oluşumuna yol açtığı, bu süreçlerin ise bir MMP inhibitoru ile baskılanabildiği gösterilmiştir (9).

Kortikal yayılan depresyonu takiben MMP-9 aktivasyonu ile ilgili bu ilk sonuçlar CSD'nin KBB'ni nasıl etkileyebildiğini ve sonucunda ağrıya duyarlı meningeal yapıların aktivasyonu ve başağrısı ile sonulanabildiğini açıklayabilir.

Bu çalışmada özellikle auralı migrende var olduğu düşünülen CSD fenomeni sonucu migrenli bireylerde ağrısız döneme kıyasla başağrısı atağı sırasında MMP aktivitesinde (MMP-3 ve 9) bir artış olup olmadığını ve varsa bu artışın hangi zaman diliminde ortaya çıktığını saptamaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

MİGREN

1.1. Tanımı

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur (11). Migren aynı zamanda “genetik olarak yatkın bireylerde, santral sinir sistemindeki siklik değişimlere veya bir takım uyarılara bağlı nörovasküler reaksiyonların ürünü olarak aralıklarla gelen baş ağrısıdır” şeklinde de tanımlanabilir (12).

Şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve süresi değişken, sıklıkla zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Ataklara bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve halsizlik eşlik eder(13,14).

1.2. Tarihçe

Migren binlerce yıldan beri klinik bir antite olarak bilinmektedir. Milattan önce 400 yıllarında Hipokrat migrenden söz etmiştir (15). Hipokrat baş ağrısının egzersizle veya cinsel ilişki ile tetiklenebildiğine (16) migrenin mideden başa yükselen gazlardan kaynaklandığına ve kusma ile baş ağrısının kısmen rahatlayabildiğine inanmaktaydı (17,16). Milattan sonra 2. yüzyılda Roma’da yaşayan Yunanlı hekim Aretaeus migreni başın bir tarafında hissedilen heterocrania olarak adlandırmış ve ‘Belirgin uykuya eğilim, başta ağırlık, kaygı ve yorgunluk vardır. Işıktan kaçtıkları için karanlık hastalıklarını yatıştırır; rahatsız eden hiçbir şeye bakmak veya hiçbir şeyi duymak istemezler’ diyerek, ilişkili duygu durum değişiklikleriyle fotofobiyi tanımlamıştır (11,18). Migren terimi ilk kez Galen’in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca ‘hemicrania’ kelimesinden türetilmiştir. Bu terim Latinceye hemikranium olarak çevrilmiş, daha sonra ‘migranea’ olarak söylenmeye başlanmıştır. Günümüzdeki ismi olan Fransızca telaffuzla ‘migraine’ 18. yy’dan bu yana kullanılmaktadır (15,19). Yüzyıllar önce olduğu gibi bugün de migren sırrını koruyor. Tedavideki hızlı ilerlemelere karşın hastalığın nedeni tam olarak bilinmiyor. Özellikle son 10 yılda migren patogenezi ve

tedavisine yönelik karanlık noktaların bir bölümünün aydınlatılması sağlanmıştır (20).

1.3. Epidemiyoloji

Migren bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalans ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Batı ülkelerinde son yapılan çalışmalarda standart tanısal kriterlere göre migrenin yıllık prevalansı yaklaşık %10-12 civarındadır. Migren prevalansı yaş ve cinsiyete bağlıdır. Migren başlangıç yaşı erkek çocuklarda kızlardan öncedir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha siktir. Her iki cinste pik prevalansı orta yaşlarda görülür. Beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla prevalansı daha yüksektir (21). İlk migren atağının başlangıcı 5-8 yaşlarında olabilir de sıklıkla 10-20 yaşlarında başlar. Ancak başlangıç herhangi bir yaşta da olabilmektedir. Puberteye kadar kız ve erkek çocuklarında prevalans aynıdır. Ergenlik yaklaştıkça kızlardaki prevalansı erkeklere oranla artar. 25-55 yaşlar arasında kadınlarda en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Sonra bu oran düşer. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, kadın cinsiyet hormonlarının olayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,9,22).

Migren genel nüfusta erkeklerde %3,5, kadınlarda %7,4 olarak saptanmıştır (9). Yapılan bir çalışmada yıllık migren prevalansı yaklaşık olarak erkeklerde %6, kadınlarda %15; yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (23). Rasmussen ve arkadaşlarının prevalans çalışmasında erkek/kadın oranı auralı migren için 1:2, aurasız migren için 1:7 oranında verilmektedir (24).

Başka bir çalışmada yetişkin erkeklerde yıllık prevalans %2,1-14,9 (ortalama %9,2) ve kadınlarda %6,3-25,4 (ortalama %16,1) olarak bulunmuştur. Kadın/erkek oranı ise 2/1 olarak bildirilmektedir (25).

Türkiye’de yapılan bir çalışma sonucunda migren prevalansı %16,4, aurasız migren oranı %12,9, auralı migren oranı ise %3,5 olarak bulunmuştur (26).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek entelektüel kişilerde daha sık görüldüğü yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (9). Ancak okul çocuklarında migren sıklığı ile zeka düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (27). Amerikan Migren Çalışması 1 ve 2’de migren sıklığı gelir ile ters orantı göstermektedir (11,28,29). Bu hastalar

genel olarak mükemmeliyetçi, katı, yarışmacı, hüsrana uğramış ve aşırı duyarlı kişilerdir (13).

1.4. Sınıflandırma

Migren tanısını koymada objektif bir belirleyici yoktur. Hastanın medikal öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, lokalizasyonu, ağrı özellikleri, birlikte olan belirtiler ve nörolojik disfonksiyon belirtileri önemli faktörlerdir (30,31,32). Fizik, nörolojik muayeneler ve laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur ve sekonder başağrısını dışlamada işe yarar. Migren ve diğer başağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı kriterleri 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından yayınlanmış, 2004 yılında IHS tarafından yeniden düzenlenmiştir (4,33).

2004 sınıflamasına göre migren 6 alt gruba ayrılmıştır:

1. Aurasız migren

2. Auralı migren

a. Migren başağrısıyla birlikte tipik aura

b. Migrenöz olmayan başağrısıyla birlikte tipik aura

c. Başağrısı olmaksızın tipik aura

d. Familial hemiplejik migren (FHM)

e. Sporadik hemiplejik migren

f. Baziler tip migren

3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları

a. Siklik kusmalar

b. Abdominal migren

c. Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu

4. Retinal migren

5. Migren komplikasyonları

- a.Kronik migren
- b.Migren statusu
- c.İnfarksız inatçı aura
- d.Migrenöz infarkt
- e.Migrenin tetiklediği nöbet

6.Olası migren

- a.Olası aurasız migren
- b.Olası auralı migren
- c.Olası kronik migren

Başka yerde kodlanmış olan:

Başka bir bozukluğa ikincil migren benzeri başağrıları, semptomatik migren olarak isimlendirilir.

IHS tarafından migren, aurasız migren ve auralı migren başlığı altında iki ana alt gruba ayrılmış, auralı ve aurasız migren tanı kriterleri ayrı olarak belirlenmiştir:

Aurasız Migren (yaygın migren): IHS kriterlerine göre aurasız migren tanısı; 4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, genelde tek taraflı, orta veya şiddetli, zonklayıcı nitelikte olan, günlük fiziksel aktivite ile artan, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birlikte en az 5 atağın olduğu bir başağrısı sendromudur. %80-85 oranla migrenin en sık görülen tipidir (13).

Aurasız migren tanı kriterleri:

A.B ve D'ye uyan en az 5 atak

B.4- 72 saat süren başağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

C.Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunduğu başağrısı

Tek taraflı yerleşim

Zonklayıcı nitelik

Orta veya şiddetli ağrı

Günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artma ya da bunlardan kaçmaya neden olma

D.Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur.

Bulantı ve/veya kusma

Fotofobi ve fonofobi

E.Başka bir bozukluğa bağlı olmaması

Auralı Migren (klasik migren): Geri dönebilen, sıklıkla yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik belirtilerle seyreden tekrarlayıcı bozukluktur. Genellikle aura dönemini aurasız migren kriterlerine uygun baş ağrısı atağı izler. Daha seyrek olarak baş ağrısı migren özelliklerini taşımaz ya da hiç olmaz. Aura büyük oranda baş ağrısı öncesi olmakla birlikte nadiren baş ağrısı sırasında da görülebilir. Auralı migren tüm migrenlilerin yaklaşık %20'sini içerir (4). Tüm auranın yaklaşık %90'ını vizüel, kalanını da duysal, motor veya konuşma bozuklukları oluşturur (34). Tanı kriterleri:

A.B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B.Aşağıdakilerden en az birisini içeren fakat motor kuvvetsizliğin olmadığı aura:

1.pozitif özellikleri (yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi) ve/veya negatif özellikleri (görme yitimi gibi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2.pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duysal belirtiler

3.tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C.Aşağıdakilerden en az ikisi:

1.homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal 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 ardına oluşur

3.her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder

D.Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya sonra 60 dakika içinde başlar

E.Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Familiyal Hemiplejik Migren (FHM): Motor kuvvetsizlik ile birlikte olan, birinci dereceden en az bir akrabada benzer atakların bulunduğu migren tipidir. FHM tek bir gen defekti ile ilişkili bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren ilk migren sendromudur. Tanı kriterleri:

A.B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B.Tümüyle geri dönebilir motor kuvvetsizliği içeren aura ve aşağıdakilerden en az birisi:

1.pozitif özellikleri (parlak ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi) ve/veya negatif özellikleri (görme yitimi gibi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2.pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşsal belirtiler

3.tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C.Aşğıdakilerden en az ikisi:

1.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 ardına oluşur

2.her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer

3.aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

D.Birinci veya ikinci derece akrabalarında en az birinde bu A-E kriterlerini karşılayan ataklar vardır

E.Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Sporadik hemiplejik migren: Motor kuvvetsizlik içeren auralı migrendir. Fakat birinci ve ikinci derece akrabalarında motor kuvvetsizliği içeren aura yoktur. FHM'den bu özelliği ile ayrılır.

Baziler migren: Beyin sapı ve/veya her iki hemisferin aynı zamanda etkilenmesi ile ortaya çıkan auralı migren belirtilerinin olmasıdır. Fakat kuvvet kaybı yoktur. Tanı kriterleri:

A.B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B.Aura aşağıdaki tümüyle düzelen belirtilerin en az ikisini içerir, fakat motor kuvvetsizlik yoktur:

1.dizartri

2.vertigo

3.tinnitus

4.hipoakuzi

5.diplopi

6.her iki gözün temporal ve nazal alanlarında aynı anda oluşan görsel belirtiler

7.ataksi

8.bilinç değişikliği

9.eş zamanlı bilateral parestezi

C.Aşağıdakilerden en az ikisi:

1.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 ardına oluşur

2.her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder

D.Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

E.Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Retinal migren: Migren baş ağrısı, birlikte parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlüğü içeren tek gözde yineleyici görsel bozukluk ataklarını içerir.

Tanı kriterleri:

A.B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B.Atak sırasında muayene ile tespit edilen veya hasta tarafından çizilen tek gözde atak sırasında görme alanı defekti ile desteklenen tek gözde tümüyle geri dönebilen pozitif ve/veya negatif görsel fenomen (parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlük)

C.Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, görsel belirtiler sırasında başlar veya bunları 60 dakika içerisinde izler

D.Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene

E.Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Kronik migren: İlaç aşırı kullanımı olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren başağrısıdır.

Migren statusu:72 saatten uzun süren migren atağıdır. Uyku ile ağrının kesintiye uğraması hesap edilmez.

İnfarktsız auralı migren: İnfarktın radyografik kanıtları olmaksızın 1 haftadan uzun süren auradır.

Migrenöz infarkt: Nörogörüntüleme ile gösterilmiş uygun alanlarda iskemik beyin lezyonlarının eşlik ettiği, bir veya daha fazla migrenöz aura belirtileridir.

Migrenin tetiklediği nöbet: Migren aurası sırasında veya auradan sonraki 1 saat içinde oluşan nöbet olarak tanımlanır.

1.5. Patofizyoloji

Migren patofizyolojisine başlamadan önce başta ağrıya duyarlı yapılar ve asendan ve desenden ağrı kontrol sistemlerini gözden geçirmek yararlı olacaktır. Beyinde ağrıya duyarlı yapılar venöz sinüsler, dural arterler, Willis poligonunu yapan büyük arterlerin %20 proksimalleri, 5, 9, 10. kranial sinirler ve üst servikal sinirlerin ağrıya duyarlı lifleri ile kafa tabanındaki dura mater parçalarıdır. İntrakranial arterlerin dilatasyonu ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) yollarının tıkanması nedeniyle artan kafa içi basıncı ya da ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonu, gerilmesi ağrı başlatır (20).

İnen ve çıkan ağrı kontrol sistemleri primer duysal nöronlar, enkefalin reseptörleri içerir ve substans P gibi nörotransmitterleri kullanır. Spinal internöronlar, primer duysal nöronlardan farklı enkefalinleri içerir. Beyin sapı, kan damarlarını innerve eden çıkan serotonerjik sistemi içerir ve talamus, hipotalamus ve kortekse doğru yayılır. İnen serotonerjik sistem, beyin sapının periaquaduktal gri maddesinden (PAG) başlar, medullanın rafe magnusuna ulaşır ve spinal kordun dorsal boynuzunda sonlanır. 5-Hidroksi triptamin(5-HT) enkefalin nöronlarıyla etkileşir. Noradrenerjik ağrı kontrol sistemi ponsun lokus sereleusundan kaynaklanır. İnen nöronlar spinal korda sonlanır. Çıkan sistem, mikrosirkülasyonu innerve ederek serebral kortekse yayılır. GABA içeren internöronlar kullanır. Merkezi sinir sistemi periferik ağrı reseptörlerinden inen ağrıyı modüle eden sistemler yoluyla gelen uyarıları kontrol eder. İntrakranial damarlardan gelen ağrının iletilmesinde trigeminal sinir rol oynar. Trigeminal duysal C lifleri Substans P, calcitonin gene related peptid (CGRP), vasoaktif intestinal polipeptit (VIP) gibi nöropeptitleri içerir. Migren başağrısı trigeminovasküler sistemin hassasiyet ve aktivasyonuna neden olan primer beyin disfonksiyonundan kaynaklanır. Migren nörobiyolojisinde beyin disfonksiyonuna neden olan moleküler ve hücrel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmalar migren başağrısını başlatmakta ve sürdürmektedir (20,35).

Migren patogenezi hakkındaki temel özellikler:

A. Beynin aşırı uyarılabilirliği veya uyarılma eşiğinde düşme (nöronal hipereksitabilite)

B. Auranın temeli olarak kortikal yayılan depresyon (CSD)

C. Baş ağrısından sorumlu olan periferik ve santral orijinli trigeminal sinir aktivasyonu

D. Hastalığın fenotipik ortaya çıkışında santral hassasiyetin bazı kısımlarını açıklayan periakvaduktal gri cevherdeki (PAG) progresif hasar

A. Nöronal hipereksitabilite: Serebral kan akımı ve beyin metabolizma çalışmalarında, migren atakları arasında nöronal ve nörovasküler disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir. Ataklar arasında beyin duyarlılığındaki artış nöronal fonksiyonlarda anormalliğe ve sonuçta migren atağına neden olur (36,37). Nöronal eksitabiliteye neden olan defektler tanımlanmıştır (.36.):

Mitokondrial defekt: Mitokondrial ensefalopati (Mitokondrial miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri sendrom (MELAS)) olan kişilerde migren benzeri ataklar görülmesi üzerine mitokondrial metabolizma defektine bağlı hücresele enerji metabolizma bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür (38,39). Fosfor 31 (³¹P) Manyetik rezonans (MR) spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmalarda kas ve plateletlerde mitokondrial anormallik saptanmış ve auralı migrenlilerde daha belirgin olmak üzere, hem auralı hem aurasız migrende serebral korteksin enerji metabolizmasında bozukluk gösterilmiştir (40,41). Welch ve arkadaşları (42) ³¹P MR spektroskopisini kullanarak migrenlilerin beyin parankiminde organik fosfatların inorganik fosfatlara göre rölatif azalma gösterdiğini ilk kez bildirmiştir. Son MR spektroskopisi çalışmaları ile desteklenen bu bilgi oksipital kortekste interiktal mitokondrial enerji rezervinin önemli derecede azaldığını göstermektedir. Mitokondrial metabolik defekt primer ve sekonder olabilir. Mitokondrial primer bozukluk magnezyuma duyarlı Na/K ATPaz bağımlı Ca pompası disfonksiyonudur. Hücreye Ca, Na ve daha az da olsa K ve P girişi ile hücre membranı depolarize olur. Böylece nöronların depolarizasyonla tetiklenmesi ile spreading depresyon ve migren

aurası başlayabilir (43). Migrenlilerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluğu ve beyin ve/veya dokulardaki intrasellüler serbest magnezyum düzeylerinde azalma olduğu saptanarak bu değişikliklerin nöronal disfonksiyon ve kortikal aşırı uyarılabilirliğe neden olabileceği savunulmuştur (36,44).

Kanalopatiler: Migrenin özellikle auralı migrende daha fazla olmak üzere yaklaşık %50 kadar genetik yapısı vardır. Muhtemelen multifaktoriyel poligenik kalıtımla iletilmektedir (45). Genetik epidemiyoloji çalışmalarında, auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında 4 kat, aurasız migrenlilerin birinci derece akrabalarında ise 1,9 kat daha fazla migrene rastlanılmıştır. Hastalığa neden olan genler tam olarak tanımlanmamıştır. En iyi tanımlanmış olan auralı migrenin ender görülen bir alt tipi olan familyal hemiplejik migren (FHM)'dir. FHM'nin iki alt biriminden FHM1'de kromozom 19p13 üzerinde CACNA1A geninde, FHM2'de kromozom 1q 21-23 üzerinde ATP1A2 geninde mutasyon vardır. FHM1'deki CAGNA1A anormal mutasyonu voltaja bağımlı P/Q kalsiyum kanalındadır. Kalsiyum kanal defekti, nörotransmitterlerin (glutamat, K, serotonin gibi) salınım ve geri alımında bozukluğa ve beyin enerji metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. Bunların hepsi santral nöronal aşırı uyarılabilirlik durumuna yol açmaktadır (46).

B. Kortikal yayılan depresyon:

1941 yılında Lashley kendi görsel aurasını değerlendirerek, skotomun vizüel serebral kortekste bir bölgedeki deprese nöronal aktiviteye, çakan şimşeklerinde alanın sınırlarındaki yoğun kortikal uyarılmaya bağlı olduğunu ileri sürmüştü ve bu nöronal bozukluğun kortekse doğru 3 mm/dk hızla ilerlediğini hesaplamıştır. Birkaç yıl sonra, Leao tavşan serebral korteksinde bu bulgu ile uyumlu elektrofizyolojik değişikliğin CSD olduğu hipotezini öne sürmüştür (47). Migren vizüel aurası ile CSD arasındaki benzerlikler aura semptomlarının CSD ile ilişkili olabileceği hipotezini doğurdu (48). Bir zamanlar kabul edilen migrenin vasküler teorisine göre, migren aurasının CSD'si vazokonstriksiyona bağlı geçici iskemiye bağlı olabilirdi. Ağrı ise intrakranial arterlerin rebound anormal dilatasyonuna ve sonuçta

perivasküler duyuşal liflerin mekanik aktivasyonuna sekonder ortaya çıkmaktaydı (49). Günüümüzde migren başağrısının trigeminovasküler sistemi aktive ve sensitize eden primer beyin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünölmektedir.

CSD'yi başlatan ayrıntılı moleküler mekanizmalar henüz anlaşılmamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarımda potasyum iyonu, pin-prick (iğne batırma), glutamat ve elektrik uyarısı CSD'ye neden olur. CSD yavaşça ve giderek artan dalga şeklinde (2-6 mm/dk) ilerleyerek güçlü nöronal depolarizasyona yol açar. Daha sonra bunu uzun süreli nöronal supresyon izler. Depolarizasyon fazı bölgesel serebral kan akımında (rCBF) artış ile ilişkilidir. Buna karşın azalmış nöronal aktivite fazı ise rCBF'nin azalması nedeniyledir (49).

1981'de Olesen ve arkadaşları (50) migren aurasının, başlangıçtaki hiperemi fazı sonrasında bunu takip eden azalmış rCBF ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Migren vizüel aurası ve CSD ile benzerlikler migren aurasının CSD ile oluştuğu hipotezini doğurdu (48,51). Parson 2004'de (53) hasarlı insan beyinde önceden düşünöldüğünden daha sık CSD oluştuğunu ispatladı. Fonksiyonel MRI ve magneto ensefalografi çalışmaları görsel migren aurası sırasında CSD oluşumunu kuvvetle desteklemektedir (5,54,55). Benzer şekilde duyuşal aura duyuşal kortekste CSD'ye bağlı olaylarla ortaya çıkmaktadır. CSD'ye neden olan olay primer endotelial bir faktör (güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1) olabileceği gibi astrositik kalsiyum da rol oynayabilir (56,57). Moskowitz 2004'de (58) CSD ile baş ağrısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu hayvan deneyleriyle gösterdi. İğne veya elektriksel uyarılarla meningeal trigeminovasküler afferentler uyarılmakta bu da meninks ve beyin sapında bir dizi olaylara yol açarak trigeminal nosiseptif yolakların aktivasyonuna neden olmakta ve sonuçta başağrısı ortaya çıkmaktadır (59).

CSD ile kortikal gri cevherde meningeal nosiseptörlerin nasıl aktive olduğunun mekanizması açık değildir. CSD rat korteksinde ekstrasellüler sıvı bölümünde dakikalar süren değişiklikler yapmaktadır. Glutamat, potasyum, hidrojen, NO, araşidonik asit ve prostoglandinlerde artış olmaktadır (60). Eksitator aminoasit olan glutamat ve potasyum artışı nöronları depolarize ederek CSD'nin yayılımına neden olmaktadır. Glutamatla oluşan CSD magnezyum ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ile bloke edilebilir (61). Gürsoy ve arkadaşları (9)

CSD'nin beyinde metalloproteinaz aktivasyonuna neden olduğunu ve kan-beyin bariyerinin bozulduğunu göstermişlerdir. Ayrıca CSD pek çok gen değişikliğine neden olmaktadır. Bunlar arasında siklooksijenaz 2, proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, interlökin 1-beta, nNOS), antioksidan bir enzim olan bakır-çinko süperoksit dismutaz sayılabilir (62). Bu bulgular CSD'nin meydana getirdiği indüklenmiş gen ekspresyonundan kısmen serbest radikallerin sorumlu olduğunu destekler bulgulardır. CSD sonrası vazokonstriktif nöropeptit Y mRNA azalmış, atrial natriüretik peptit (ANP) artmıştır (63). Bu vazoaaktif peptitlerin artması CSD'nin kısa süreli kortikal hiperperfüzyonu ve bunu takip eden azalmış bölgesel kan akımını açıklayabilir. ANP gibi vazoaaktif peptitler duramater damarlarında vazodilatasyona ve nörojenik enflamasyona neden olur.

CSD dural kan damarlarında plazma protein ekstrasvazasyonuna yol açmaktadır. İpsilateral trigeminal nükleus kaudalis (TNC) nöronlarında (özellikle lamina 1, 2) cfos ekspresyonuna neden olmaktadır (cfos, protein kinaz aktivasyonu ve serbest kalsiyum düzeyinin nükleusta gen ekspresyonu ve mRNA transkripsiyonuna yol açarak oluşturduğu genlerden biridir. Normal şartlarda olmayıp hipoksi, hipoglisemi gibi stres durumlarında sentezlenir). Tüm bu etkiler trigeminal sinir kesisi ile ortadan kalkmaktadır (59). Hayvan çalışmalarında TNC'nin veya üst servikal spinal kord nöronlarının uyarılması CSD'nin trigeminovasküler sistemi aktive edebileceğini göstermiştir. Bu da CSD'nin migren atağını başlatabileceğini düşündürmektedir. Meningeal nosiseptörlerin sensitizasyonu ile 2. sıra santral trigeminovasküler nöronlarda uyarılma ortaya çıkmakta dura ve derideki ısı uyarılarına artmış yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular migren atağı sırasında kafa içi basıncı attıran aktiviteyle baş ağrısının kötüleşmesini ve allodini'yi açıklamaktadır (64).

Migren hastalarının çoğunda aurasız migren görüldüğüne ve CSD auralı migren patogenezinde primer olay olduğuna göre, aurasız migren hastalarındaki baş ağrısının patogenezi için iki görüş öne sürülmüştür. 1994'te Woods (65) aurasız migren hastalarında da baş ağrısına CSD'nin neden olduğunu ancak klinik olarak serebral korteksin daha sessiz bir alanından köken aldığını ileri sürmüştür. Alternatif bir görüşe göre de migren aurası ve baş ağrısı birbirini takip eden değil birbirine

paralel olaylardır. Migren başağrısının primer nedeni nosisepsiyondan sorumlu beyin sapı çekirdeğindeki epizodik disfonksiyona bağlıdır (66).

C. Trigeminal sinir aktivasyonu:

Kafatası içindeki ağrı hassasiyeti öncelikle meningeal kan damarları ile sınırlıdır. Bu damarlar trigeminal sinirin oftalmik dalının nosiseptif duyuşal afferent lifleri ile yoğun olarak inervedir. Genel kabul migrendeki başağrısının bu afferentlerin aktivasyonuna bağlı olduğu şeklindedir. Ağrının taşınmasındaki ilk yol trigeminal sinirdir. İkinci alıcı nöron beyin sapındadır. Beyin sapı ve üst servikal spinal korddaki nöronlar, trigeminovasküler sistemdeki myelinsiz C liflerinin aktivasyonu ile stimüle olur ve ağrı yayılır. Trigeminal sistemde gelişen aktivasyon ve sensitizasyon PAG, talamus ve kortekse iletilir (67). Trigeminovasküler afferentlerin aktivasyonu periferik sinir uçlarındaki nöropeptitlerin salınımına neden olur. Bunlar arasında CGRP ve substans P vardır. Hayvan çalışmalarında trigeminal ganglion uyarısıyla salgılanan nöropeptitler (özellikle CGRP) meningeal damarlarda vazodilatasyon oluşturur. Ek olarak plazma protein ekstrasvazasyonu, mast hücre degranülasyonu ile diğere proinflatuar maddelerin salgılanmasıyla nörojenik enflamasyon oluşur. İnsanlarda da trigeminovasküler sistemin migren sırasında aktivasyonu ile CGRP seviyesinin arttığına dair kanıtlar vardır. CGRP atak sırasında hem juguler venöz kanda saptanmış, hem de sumatriptan tedavisiyle salınımı engellenmiştir (68).

Trigeminal sinir aktivasyonu superior salivatuvar nükleus seviyesinde parasempatik refleks aktivasyonu yoluyla meningeal kan damarlarında vasodilatasyona neden olur. Bu durum nörojenik enflamasyonla etkilenmiş olan ağrı reseptörlerinin daha da uyarılmasıyla sonuçlanır.

Özetle trigeminovasküler sistemin talamus ve kortekse etkisi, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı ve kusma, allodini, fiziksel aktivite ve hareketle ağrının şiddetlenmesi gibi migrenin major semptomlarına yol açarken, atak sırasında gözlenen konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlarda bozulma beyin sapı merkezlerinin (Locus sereleus gibi) etkilenmesi sonucu olabilir (69).

D:PAG' deki hasar:

Çıkan ve inen ağrı yollarının parçaları olan beyin sapı çekirdeklerinin ve PAG'in migren patofizyolojisinde santral bir görevi vardır (70,71). Weiller ve arkadaşları (70) spontan migren atakları sırasında rCBF'ını ölçmek için pozitron emisyon tomografi (PET) kullanarak serebral kortekste ve beyin sapında kan akımının artmış olduğunu saptamışlardır. Migren ataklarını tedavi etmek için kullanılan dihidroergotaminin, PAG alanındaki dorsal raphe çekirdeğine bağlandığı gösterilmiştir (71). Epizodik migren ve kronik günlük baş ağrısı hastalarında serbest radikal hasarına işaret edecek şekilde PAG'de demir homeostazının sürekli ve ilerleyici olarak bozulduğu bulunmuştur (72). Kedilerde trigeminal innervasyonu olan superior sagittal sinüsün uyarılmasının, kaudal PAG'ın lateral ventral bölgesinde c-fos ekspresyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (73).

2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMP):

Matriks metalloproteinazlar matriksinler olarak da adlandırılırlar. Zn bağımlı endopeptidazlardır. Embriyo gelişiminde, doku şekillenmesi ve morfogenezinde, artrit, periodontit, glomerülonefrit, ateroskleroz, doku ülserasyonu gibi hastalıklarda ve kanserde hücre invazyonu ve metastazında önemli rolleri vardır (10,74). Ekstra sellüler matriks komponentlerinin yıkımında rolleri vardır. MMP'ler protein yapılarına göre beş ana gruba ayrılır (75):

1.Gelatinazlar: MMP-2, MMP-9

2.Kollejenazlar: MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18

3.Stromelizinler: MMP-3, MMP-10, MMP-11

4.Membran tip MMP'ler: MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17,

MMP-24, MMP-25

5.Matrilizinler: MMP-7, MMP-26

Tüm MMP'ler preproenzim olarak sentezlenir ve proenzim olarak salgılanır. ProMMP'lerin plazmin tarafından aktive olduğu in vivo olarak gösterilmiştir.

Plazmin proMMP-1, proMMP-3, proMMP-7, proMMP-9, proMMP-10 ve proMMP-13'ü aktive eder. Aktive olmuş MMP'ler diğer MMP'lerin düzenlenmesine katılır (75). İskemi ve travma sonrası tPA'da MMP aktivasyonunda erken devrede rol alır. MMP-9 ve diğer MMP subtiplerini upregüle eder. tPA nöronlarda in-vitro kalsiyumla ilişkili mekanizmaların depolarizasyonundan sonra salgılanır (9). Çeşitli MMP'lerin ortaya çıkışı ve aktivitesi beyinde iskemi, enflamasyon, nörodejenerasyonda ve CSD'de çalışılmıştır (9,76,77). Bu pro enzimlerin aktivasyonu ekstraselüler matriks yıkımına neden olan çok kritik bir noktadır (74). Hücrelerle nöronal dokuların invazyonu, sitokin ve sitokin reseptörlerinin dağıtılması, periferik ve santral sinir sisteminde direkt hücre hasar yaratılması gibi işlerden sorumludurlar. Ek olarak MMP aktivitesi hücreler ve onların matriksleri arasındaki ilişkilerde de önemlidir. Reaktif oksijen radikalleri (ROS), NO, proteazlar MMP aktivasyonundan sorumludur. CSD sırasında proinflamatuvar sitokinler ve NO beyinde artar. Stromelizin 1 (MMP-3) ve plazmin gibi proteazlar MMP aktivasyonu ile ilişkilidir. CSD ya da CSD'nin stimüle ettiği c-fos, TNF-alfa, interleükin 1-beta, MMP-9'un promotor bölgesine bağlanır. CSD sonrası MMP-9 seviyeleri 3. saatte yükselmeye başlar, 6-48 saatler arasında daha yüksek seviyeye çıkar ve 96 saat sonra da kaybolur. Aktive olan MMP kan beyin bariyerini endotelial sıkı bağlantıları, perisitleri, astrositik uçları ve bazal laminayı kapsayacak şekilde bozar. Bazal laminada ekstraselüler matriks molekülleri vardır, bunlar arasında tip IV kollajen, laminin, elastin ve fibronektin yer alır. Bunların çoğu matriks metalloproteinazlar ve özellikle MMP-2 ve 9 için substrat görevi yaparlar. İskemi veya travma sonrası laminin, tip IV kollajen ve sıkı bağlantı proteini ZO-1 azalır (9).

Çalışmamızda migrende ve özellikle auralı migrende var olduğu düşünülen CSD sonucu migrenli bireylerde ağrısız döneme kıyasla başağrısı atağı sırasında MMP düzeyinde (MMP-3 ve 9) bir artış olup olmadığını ve varsa bu artışın hangi zaman diliminde ortaya çıktığını saptamaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2005-Temmuz 2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Mikrobiyoloji Anabilim dallarında yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.12.2005 tarih ve b.30,2.CUM.O.1H.OO. OO/ 2005/06 sayı ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Hasta grubu bireyleri 18-45 yaş arası bayan ve erkeklerden oluşturuldu. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başağrısı yakınması ile başvuran ve epizodik başağrısı yönünden anket formu kullanılarak ön taraması yapılan, İHS 2004 kriterlerine göre migren tanısı konulan bireylerden 22 auralı, 13 aurasız migrenli hasta çalışmaya katıldı. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Dışlama kriterleri:

-Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, kollajen doku hastalığı olanlar

-Menstrüel migrenliler, menopozda olanlar, gebe ve emziren kadınlar

-Enfeksiyon hastalığı olanlar (kanda nötrofil kaynaklı MMP düzeyi artacağından)

-Son bir ay içerisinde migren profilaksisine yönelik ilaç kullananlar.

3.2. Analiz Yöntemi:

Örneklerin Hazırlanması:

Her hastadan atağın 6. , 12. ve 24. saatlerinde ve son ataktan en az beş gün sonra ataksız dönemde antekübital venden enjektörle 8 ml kan alınarak heparinli tüp içerisine konuldu. Alınan kanlar en kısa sürede (yarım saat içerisinde) 15 dakika süreyle 3000 g devirde santrifüj edilip üstte kalan plazma ayrıldı. Ayrılan plazma 1,5 ml. lik ependorf tüpüne konup MMP-3 ve MMP-9 analizleri için -80°C'de dondurularak saklandı.

MMP-3, MMP-9 analizi:

Deneyde RayBio Human MMP-3 ve RayBio Human MMP-9 (RayBiotech, Inc.) marka ELİSA kiti kullanıldı. Deney kitin içindeki kullanım talimatına uygun olarak Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Mikro plaklar EL 312 Microplate (Bio-tek Ins.) marka ELİSA reader'da 450 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Okunan OD (Optik Density) değerleri firmadan sağlanan semilogaritmik kağıt kullanılarak ng/ml'e çevrildi.

Kullanılan Elisa kitleri insan MMP-3 ve MMP-9'un pro ve aktif formlarını kantitatif olarak serumda, plazmada, hücre kültürlerinde ve idrarda ölçebilmektedir.

MMP-3 ve MMP-9 için ELİSA protokolü:

Her iki MMP için MMP-3 ve MMP-9 standartlarının hazırlanmasından sonraki basamaklar aynı olduğundan birlikte verilmiştir:

a. Örnek ve standartlar (18-25°C oda sıcaklığında) hazırlandı.

MMP-3 standardı hazırlanması: Standart maddesi (recombinant human MMP-3) Assay Diluent Buffer içine karıştırıldı. 200 ng/ml'lik standart hazırlandı. 250 µl MMP-3 standardı bir tüp içine alındı. 250 µl'lik diluent baz solüsyonundan 100 nanogram/ml'lik stok standart solüsyon hazırlandı. 400 µl dilue baz solüsyonu her tüpe pipetle eklendi. Stok standart solüsyonu kullanılarak dilue seri elde edildi. Her tüp transfer öncesi hafifçe sallandı. Sıfır standartına ulaşıldı.

MMP-9 standardının hazırlanması için standart maddesi (recombinant human MMP-9) hafifçe karıştırıldı. 400 µl Assay Diluent Buffer içine eklendi, 50 ng/ml'lik standart hazırlandı. 80 µl MMP-9 standardı bir tüp içine alınarak 586,7 µl diluent baz 6000 pikogram/ml'lik stok standart solüsyonu hazırlandı. Her tüp içine 400 µl diluent baz solüsyonu eklendi. Stok standart solüsyon kullanılarak dilue baz serisi hazırlandı. Her tüp transfer öncesi nazikçe sallanarak sıfır standarta ulaşıldı.

b. Anti-human MMP-3 ve anti-human MMP-9 kaplı MMP-3 ve MMP-9 microplate kuyucukları içine 100'er µl plazma konularak her örneğe 100 µl standart eklendi ve oda sıcaklığında 2,5 saat inkübe edildi.

c.Kap yıkayıcı ile microplate kuyucukları içindeki solüsyon aspire edilerek sonrasında 4 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Her biri için 200 µl yıkama solüsyonu kullanıldı.

d.Kuyucuklar içine 100 µl biotin antikor eklenerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi.

e.Kap yıkayıcı ile kuyucuklar içindeki solüsyon aspire edilerek sonrasında 4 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Her biri için 200 µl yıkama solüsyonu kullanıldı.

f.Kuyucuklar içine 100 µl streptavidin solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi.

g.Kap yıkayıcı ile kuyucuklardaki solüsyon aspire edilerek sonrasında 5 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Her biri için 200 µl yıkama solüsyonu kullanıldı.

h.Kuyucuklara 100 µl TMB (tetramethylbenzidine) eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta inkübe edildi.

ı.Son basamak olarak microplate kuyucuklarına 50 µl stop solüsyonu (sulfuric acid) eklenerek hemen 450 nm'de ELİSA reader'da spektrofotometrik olarak okundu.

i.Okunan OD değerleri semilogaritmik kağıt kullanılarak ng/ml'e çevrildi.

Testin duyarlılığı:

MMP-3 ELİSA analizinin minimum saptanabilir dozu 0,3 ng/ml'den daha az, MMP-9 ELİSA için minimum saptanabilir doz 10 pg/ml'den daha azdır.

3.3. İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızın verileri "SPSS (ver.13.0) programı"na yüklendi. Çalışma sonucu elde edilen sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak verildi Verilerin değerlendirilmesinde; ataksız dönemde ve atak sırasında farklı zaman dilimlerinde analiz sonucu elde edilen MMP değerleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Migren tipine göre yaş ve cinsiyet

dağılımı değerleri için Fisher chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 35 hastanın yaşları minimum 17, maksimum 44 olup yaş ortalaması $34,00 \pm 7,342$ 'dir. Bireylerin 6'sı (%17,1) erkek, 29'u (%82,9) kadındır. Auralı ve aurasız migren alt grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında bir fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1: Auralı ve aurasız migren alt gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

Migren tipi	Yaş	Erkek (%)	Kadın (%)
Auralı (n= 22)	$34,55 \pm 7,32$	4 (18,2)	18 (81,8)
Aurasız (n= 13)	$33,08 \pm 7,58$	2 (15,4)	11 (84,6)
	p=0,584	p=1,000	

MMP-3 için 22 auralı ve 13 aurasız migrenli hastanın hepsine ait sonuçlar çalışmaya dahil edilirken, MMP-9 için 14 hastanın sonucu standartların üzerinde olduğundan çalışmadan çıkarılarak sadece 13 auralı, 8 aurasız hastanın sonuçları değerlendirilmeye alındı.

Tüm migrenli (auralı ve aurasız) bireyler ele alındığında ağrısız dönemdeki MMP-3 değerleri ($7,68 \pm 6,60$ ng/ml) ile ağrının 6. ($6,81 \pm 5,49$ ng/ml), 12. ($7,41 \pm 5,65$ ng/ml) ve 24. ($6,54 \pm 4,68$ ng/ml) saatlerindeki MMP-3 değerleri arasında fark saptanmadı. MMP-9 değerleri açısından karşılaştırıldığında ağrısız dönemde ($207,71 \pm 88,95$ ng/ml) ve ağrının 6 ($187,38 \pm 92,86$ ng/ml), 12. ($164,76 \pm 84,88$ ng/ml) ve 24. ($137,48 \pm 58,96$ ng/ml) saatleri arasındaki fark önemli bulundu ($p < 0,05$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için ölçüm değerleri ikiye bölünerek karşılaştırıldığında ağrısız kontrol değeri ile ağrının 24. saat değeri arasındaki farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Ağrının 24. saatinde MMP-9 değerinde azalma

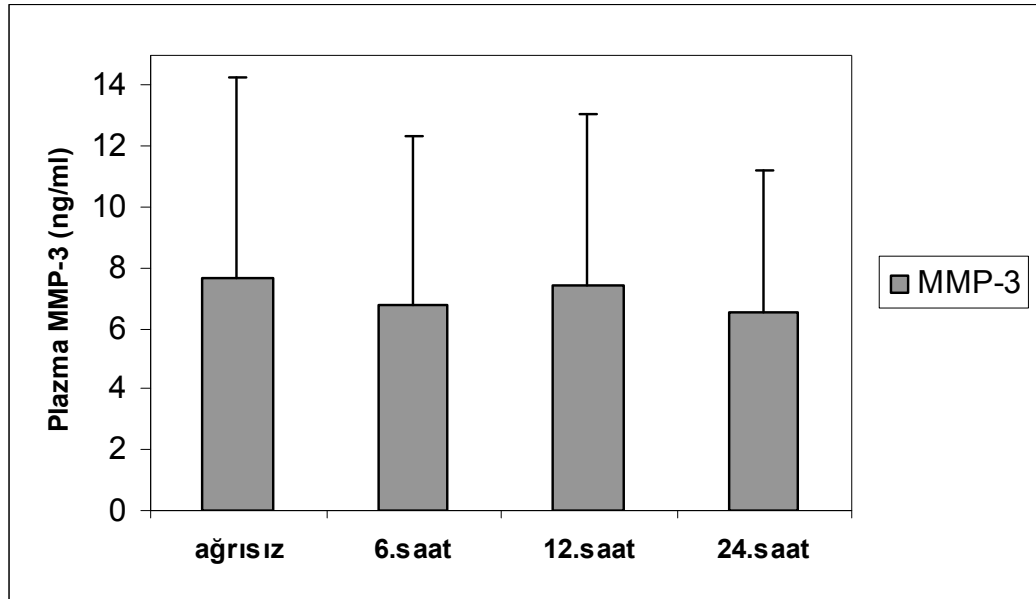
olurken diğer ölçüm değerleri arası farklılık önemsiz bulundu (MMP-3 için $p=0,508$, MMP-9 için $p=0,022$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma grubunun MMP-3 ve MMP-9 değerleri

AĞRI	MMP-3 (n=35) (ng/ml)	MMP-9 (n=21) (ng/ml)
Ağrısız dönem	7,68±6,60	207,71±88,95
Ağrının 6. saati	6,81±5,49	187,38±92,86
Ağrının 12. saati	7,41±5,65	164,76±84,88
Ağrının 24. saati	6,54±4,68	137,48±58,96
	F=0,77, p=0,508	F=3,47, p=0,022

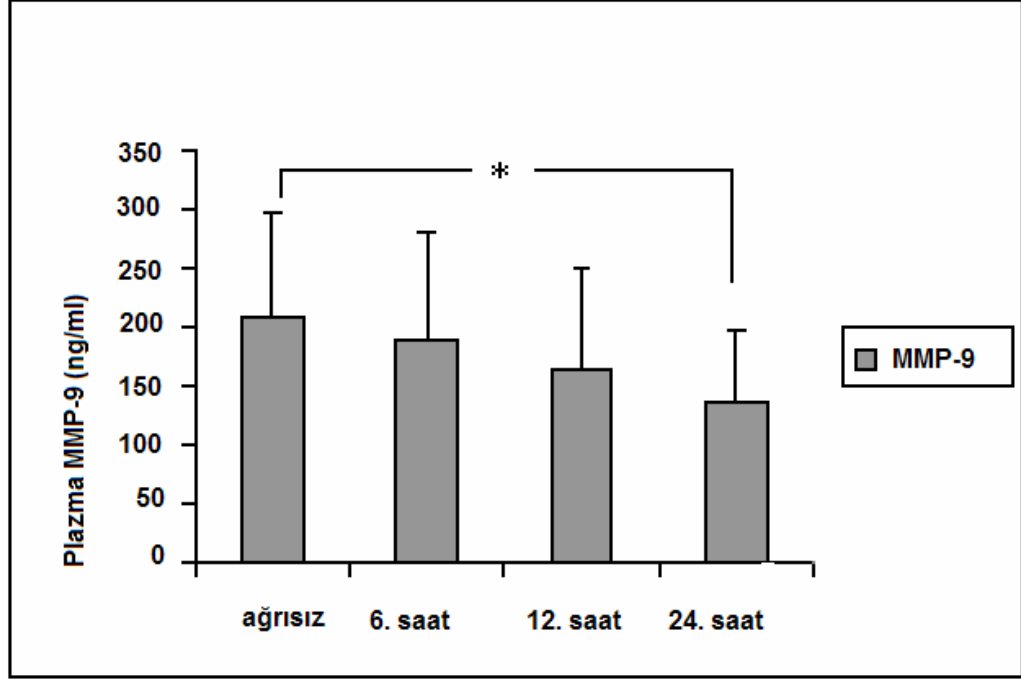
Çalışma grubunun MMP-3 ve MMP-9 değerleri grafik 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Grafik 1: Tüm migrenlilerin ağrısız ve ağrılı dönem MMP-3 düzeyleri



Grafik 2: Tüm migrenlilerin ağrısız ve ağrılı dönem MMP-9 düzeyleri

(* , p<0.05)



Auralı migrenli hastaların ağrısız dönem ve atağın 6, 12, 24'cü saatindeki MMP-3 değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu (p=0,668). Aynı şekilde aurasız migrenli bireylerin de farklı zaman dilimlerindeki MMP-3 düzeyleri arasında fark yoktu (p=0,443) (tablo 3).

Tablo 3: Auralı ve aurasız hastaların MMP-3 değerleri

MMP-3 değerleri	Auralı (n=22) (ng/ml)	Aurasız (n=13) (ng/ml)
Ağrısız dönem	8,70±7,17	6,12±5,52
Ağrının 6. saati	8,20±6,32	4,58±2,51
Ağrının 12. saati	7,61±5,92	6,00±3,88
Ağrının 24. saati	7,70±5,27	4,25±2,45
	F=0,52, p=0,668	F=0,91, p=0,443

Auralı migrenli hastaların ağrısız dönem ve atağın 6, 12, 24'cü saatindeki MMP-9 değerleri aralarında fark yoktu ($p=0,120$). Aynı şekilde aurasız migrenli bireylerin de farklı zaman dilimlerindeki MMP-9 düzeyleri arasında fark yoktu ($p=0,074$) (tablo 4).

Tablo 4: Auralı ve aurasız hastaların MMP-9 değerleri

MMP-9 değerleri	Auralı (n=13) (ng/ml)	Aurasız (n=8) (ng/ml)
Ağrısız Dönem	183,23±87,29	247,50±81,37
Ağrının 6. saati	191,92±99,51	180,00±86,95
Ağrının 12. saati	141,92±86,17	201,88±72,89
Ağrının 24. saati	133,08±68,58	144,63±42,13
	F=2,07, p=0,120	F=2,67, p=0,074

Migren için aile öyküsü pozitif ve negatif olan auralı migrenli hastaların ağrısız dönem ile ağrının 6, 12, 24. saatlerindeki MMP-3 (Tablo 5) ve MMP-9 (Tablo 6) düzeyleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5: Auralı hastalarda aile öyküsüne göre MMP-3 değerleri (ng/ml)

Aile öyküsü	Ağrısız dönem	Ağrının 6. saati	Ağrının 12. saati	Ağrının 24. saati
Var (n=10)	10,05±8,62	9,55±7,79	7,90±7,41	7,55±6,91
Yok (n=12)	7,58±5,85	7,08±4,84	7,37±4,68	7,83±3,73
	p=0,615	p= 0,596	p=0,501	p=0,426

Tablo 6: Auralı hastalarda aile öyküsüne göre MMP-9 değerleri (ng/ml)

Aile öyküsü	Ağrısız dönem	Ağrının 6. saati	Ağrının 12. saati	Ağrının 24. saati
Var (n=4)	164,00±108,86	139,00±116,22	132,00±60,39	94,00±41,88
Yok (n=7)	191,78±81,97	215,44±88,12	146,33±98,48	150,44±72,77
	p=0,408	p=0,203	p=1,000	p=0,160

Auralı ve aurasız migrenlilerin ağrısız dönem ile ağrının 6, 12, 24. saatlerindeki MMP-3 (Tablo 7) ve MMP-9 (Tablo 8) değerleri birbirleri ile ikişerli olarak karşılaştırıldığında hiç bir grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7: Migren alt grubuna göre MMP-3 değerleri (ng/ml)

Migren tipi	Ağrısız dönem	Ağrının 6. saati	Ağrının 12. saati	Ağrının 24. saati
Auralı (n=22)	8,70±7,17	8,20±6,32	7,61±5,92	7,70±5,27
Aurasız (n=13)	5,96±5,32	4,46±2,44	6,00±3,88	4,57±2,62
	p=0,446	p=0,068	p=0,609	p=0,097

Tablo 8: Migren alt grubuna grubuna göre MMP-9 değerleri (ng/ml)

Migren tipi	Ağrısız dönem	Ağrının 6. saati	Ağrının 12. saati	Ağrının 24. saati
Auralı (n=13)	183,23±87,29	191,92±99,92	141,92±86,17	133,08±68,58
Aurasız (n=8)	247,50±81,37	180,00±86,95	201,88±72,89	144,63±42,13
	p=0,140	p=0,860	p=0,098	p=0,336

TARTIŞMA

Çalışma grubundaki 35 hastada ağrısız dönem ve onu takip eden ağrının 6., 12. ve 24. saatlerinde plazma MMP-3 değerleri arasında fark olmadığını saptadık. Gurney ve arkadaşlarının (77) yaptıkları deneysel çalışmada kan beyin bariyerinin nöroinflamasyon sırasında MMP'ler tarafından düzenlendiği görülmüştür. Özellikle MMP-3'ün KBB hasarında rolü olduğu gösterilmiştir. 24 inmeli hastada trombolitik tedavi vermeden önce ve verdikten 24 saat sonra kan alınarak yapılan bir çalışmada MMP-3 düzeylerinde farklılık olmadığı bulunmuştur (78). Fare beyinde reperfüzyon hasarı sonrası matriks metalloproteinazların immunhistokimyası çalışmasında reperfüzyon sırasında kan beyin bariyerinin hasar gördüğü ve bu hasarında mikroglia makrofajlarında MMP-3'ün MMP-9'un öncülünü aktive etmesiyle ortaya çıktığı gösterilmiştir (79). Literatürden de anlaşılacağı gibi MMP-9 aktivasyonu MMP-3 aktivasyonu ile ilgili görülmektedir. Ancak biz çalışmamızda migren atağı ve ağrı ile MMP-3 aktivasyonu arasında bir bağlantı bulamadık. Gürsoy ve arkadaşları (9) CSD'nin beyinde matriks metalloproteinaz aktivasyonuna neden olduğunu ve kan beyin bariyerinin bozulduğunu göstermişlerdir. Biz ise çalışmamızda migren fizyopatolojisinde önemli olduğu düşünülen CSD'nin kan beyin bariyerini bozarak MMP-3 düzeylerini arttırdığını tespit edemedik. Bu durum kan beyin bariyerindeki bozulmanın daha uzun sürede ortaya çıkıyor olmasına bağlı olabilir.

İlginç olarak MMP-9 düzeylerinin migrenli hastalarda ağrı ile birlikte farklılık gösterdiğini bulduk. MMP-9 düzeyleri ağrısız döneme oranla ağrının 24'cü saatinde anlamlı olarak azalmaktaydı ($p=0,022$), ancak bu azalmanın nedenini açıklayamadık. Bu bulgumuz Gürsoy ve arkadaşlarının (9) bulgusuyla farklılık gösteriyordu. Gürsoy ve arkadaşları deneysel çalışmalarında inme, kafa travması ve migrenin beyindeki MMP düzeyleri özellikle de MMP-9 düzeyi artışı yoluyla CSD'nin kan beyin bariyeri permeabilitesini değiştirdiklerini bulmuşlardır. Beyin dokusunda yaptıkları çalışmada MMP-9 aktivasyonunun 15-30 dk kadar erken devrede artarak 24. saatte maksimuma ulaştığını, bu artışın 48 saat kadar sonra da devam ettiğini göstermişlerdir. MMP-9'un kortikal arteriyolleri penetre ettiğini ancak damar endotelinde tekrar lokalize olmadığını saptamışlardır. MMP-9'un vasküler düz

kas hücrelerinde sentez edilip salgılandığı da iyi bilinmektedir (80). Gürsoy ve arkadaşları peri infarkt CSD'nin kan beyin bariyerini açarak MMP-9 aracılığıyla serum proteinlerinin sızmasına neden olduğunu ve sorunlu beyinde infarkt alanının büyüdüğünü ileri sürmektedirler. Bu mekanizmanın migrende de işlediğini ve sonuçta serebral hemorajilere zemin hazırlayacağını ileri sürmektedirler. Biz de çalışmamızda hem MMP-3'ün hem de ona bağlı olarak MMP-9'un migrenli hastalarda ağrı sırasında artmadığını bulduk. Bunun nedeni Gürsoy ve arkadaşlarının sıçanlarda bizim insanda, ayrıca onların sıçan beyin dokusunda, bizim ise plazmada çalışmış olmamız olabilir. Çalışmamızda ağrı atağının en son 24. saatinde plazma MMP değerlerine bakılmıştır. Oysa Gürsoy ve arkadaşları MMP değerlerinin 24. saatte maksimuma ulaştığını ve artışın 48. saate kadar devam ettiğini belirtmişlerdir.

Shigemori ve arkadaşları (81) akut beyin hasarında kan beyin bariyerinin bozulmasından matriks metalloproteinazların sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında MMP-9 up-regülasyonu, kan beyin bariyeri bozulması ve beyin ödemi ratlarda incelenmiştir. MMP-9 seviyelerinin hasardan 3 saat sonra arttığı 18. saatte maksimuma ulaştığı ve kan beyin bariyerindeki bozulmanın da hasardan 6 saat sonra ortaya çıktığını göstermişlerdir. MMP-9'un kan beyin bariyerindeki bozulmayı gösterebileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda MMP-3 ve 9 için kan alma saatlerimiz farklıdır. Belki de akut atak sırasında ve sonrasında saatte bir yapılacak ölçümlerle hem matriks metalloproteinazlardaki artış hem de bu artışın maksimal olacağı saatleri belirlemek mümkün olabilirdi.

Rosenberg ve arkadaşları (82) rat beyninde reperfüzyon sonrası kan beyin bariyeri bozulması ile ilişkili çalışmalarında matriks metalloproteinazlar ve inhibitörlerinin etkisini araştırmışlardır. Orta serebral arter 2 saat süreyle oklüde edilmiş, reperfüzyon sonrasında da C¹⁴'le işaretli sükrözün beyin dokusu tarafından alınması reperfüzyon sonrası 3 saatle 14 gün arasında ölçülmüştür. Ayrıca sentetik MMP inhibitörü BB-1101 ile tedavinin kan beyin bariyeri geçirgenliği ve serebral ödem üzerine olan etkileri de ölçülmüştür. Beyin sükröz alımı reperfüzyon sonrası 3. ve 48. saatte artmıştır. Maksimal açılma 48. saatte olmuş ve 14 gün sonra normal seviyeye dönmüştür. Gelatinaz A (MMP-2)'nin 3. saatteki değeri ile sükröz alınımı arasında korelasyon saptanmıştır. Gelatinaz A 5. gün maksimal yükselmiş, doku

inhibitörü de (TIMP-2) 5. gün en yüksek seviyesine çıkmıştır. Gelatinaz B (MMP-9) ve onun doku inhibitörü (TIMP-1) ise 48. saatte maksimal seviyelerine çıkmıştır. Sentetik MMP inhibitörü BB-1101 ile tedavi kan beyin bariyeri bozulmasını 3. saatte, beyin ödemi ise 24. saatte azaltmış ancak 48. saatte herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. 3. saatteki ilk bozulma gelatinaz A seviyeleri ile korele iken verilen sentetik MMP inhibitörü ile bloke edilebilmiş olmasına karşın, gelatinaz B ile ilişkili görülen geç bozulma ise MMP inhibitörleri tedavisine yanıt vermemiştir. Bu durum da bifazik kan beyin bariyeri hasarının farklı mekanizmaları olabileceğini düşündürmektedir. Kan beyin bariyerinde 48. saatte görülen geç dönemdeki bozulma gelatinaz B ile ilişkilidir. Bu madde astrosit ve mikroglialar içinde endojen olarak bulunurken, ortama gelen nötrofil ve makrofajlarda ise ekzojen olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte bu dönemde MMP inhibitörleri kan beyin bariyeri hasarını veya ödemi değiştirmekte başarısız olmuşlardır. Araştırmacılar sentetik MMP inhibitörlerinin beyin ödemi 24. saatte önlerken 48. saatte bu etkiyi gösteremediği sonucuna varmışlardır. İlk başta inhibitörlerin kapiller permeabilitedeki artışı önledikleri, ancak geç dönemde görülen (48. saat) etkisizliklerinin ikinci devrede ortaya çıkan hasarın nöroinflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Lökositler, endojen mikroglial hücreler nöroinflamatuvar yanıtta sorumludur. Diğer bir olası açıklama da 48. saatten sonra ortaya çıkan ödemin önlenememesinin, kan beyin bariyerindeki geç açılmanın hasar yerindeki sıvının uzaklaştırılması amacını taşımasıdır. Bu mekanizma iskemik hasar sonrası serebral ödem olmadan artmış kapiller permeabilitenin hasar yerinden sıvıyı uzaklaştırmaya yardımcı oluşuyla açıklanmıştır. MMP inhibitörlerinin kapiller permeabiliteyi 48. saatte azaltmalarına karşın ödemin artıyor olması, kan beyin bariyeri açılmasının ödemin uzaklaştırılmasında rol oynayabileceğini düşündürmüştür. MMP inhibitörlerinin geç dönemde başarısız olmaları olayın multifaktöryel nedeni olduğunu düşündürmektedir. Kompleks yapı nedeniyle proteazlar ve inhibitörlerinin kullanımları halen açık görünmemektedir. Çalışmamızda migren atak başlangıcından 24 saat sonrasındaki plazma örnekleri üzerinde çalışmamış olmamız sonuçlarımızın literatür ile uyumsuz çıkmasıyla sonuçlanmış olabilir. Migren atağının daha sonraki saatlerinde ve belki daha farklı MMP'ler (MMP-2 gibi) ile çalışmış olsaydık daha farklı sonuçlar elde etmiş olabilirdik. Rosenberg'in bu ilgi çekici çalışmasında kan

beyin bariyerindeki geç açılmanın sadece MMP'ler ile açıklanamayacak derecede kompleks yapısı üzerinde durulmaktadır. Migren atağı sırasında da CSD'nin yol açtığı KBB açılması da 48. saat sonrasında bu kompleks yapı nedeniyle sadece MMP inhibitörlerinin yeterli olmayacağı bir patern ile düzeliyor olabilir. Bu da klasik ilaçların belki de kan beyin bariyerindeki ilk açılma etkisini azaltarak migrende yararlı olduklarını düşündürmektedir.

Sastre-Garriga ve arkadaşları (83) primer progresif multipl sklerozlu hastalarda, relapsing remitting multipl sklerozlu hastaların tersine MMP-9 seviyelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca MMP-9 seviyeleri ve radyolojik parametreler arasında da herhangi bir korelasyonun olmadığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak MMP-9 üretimi ve/veya aktivitesinin farklı mekanizmalara bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da serum seviyeleri dışında beyin MR çalışmaları da yapılabilmiş olsaydı MMP değişimi ile radyolojik görüntüleme arasında bir korelasyon olup olmadığı saptanabilirdi. Bu nedenle bundan sonra yapılacak çalışmalarda farklı mekanizmaları ortaya koyabilecek ek yöntemlerin de mutlaka kullanılması gerektiğine inanıyoruz.

Rosenberg ve arkadaşları (84) multipl sklerozlu hastalarda kortikosteroidlerle tedavinin matriks metalloproteinazlar üzerindeki etkisini beyin omurilik sıvısında çalışmışlar ve bunun KBB ile olan ilişkilerini araştırmışlardır. Artmış gelatinaz B (MMP-9) seviyelerinin KBB açılmasıyla ilişkili olduğunu MRG'de göstermişlerdir. Steroidler kapiller fonksiyonları düzelterek MMP-9 aktivitesini azaltmakta ve MMP doku inhibitörlerinin seviyesini arttırmaktadır.

Lizuka ve arkadaşları (85) sporadik hemiplejik migrenli bir hastada vazojenik sızıntının, matriks metalloproteinazların aktivasyonu yoluyla kan beyin bariyerinin bozulmasına ve beyin ödemine yol açarak migren atağı veya persistan auraya yol açtığını ileri sürmektedirler. İlgili çekici olarak diğer tedavilere yanıt vermeyen bu hasta kortikosteroid tedavisiyle dramatik olarak düzelmiştir. Bu nedenle; hem multipl sklerozda hem de migrende vazojenik sızıntı ve kapiller geçirgenliğin artması ve bu artışta matriks metalloproteinazların rol alması, özellikle de 48 saatten sonra görülen kan beyin bariyeri açılmasında kompleks bir mekanizmanın etkili olması olasılığı nedeniyle, migren hastalığının tedavisinde MMP doku inhibitörleri kadar kapiller

geçirgenliğe engel olabilecek seçenек tedavi şekilleri üzerinde durmak, hatta bu amaçla auralı ve aurasız migrenli hastalarda kortikosteroid tedavilerinin kullanıldığı çalışmalar yapmanın yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

MMP'ler ve insan migren çalışması olarak literatürde başka bir çalışmaya rastlamadık. Yaptığımız bu ilk insan migren MMP çalışmasının başka çalışmalarla desteklenerek özellikle daha geç devrelerde örneğin 48 saat ve sonrasında MMP aktivasyonunun araştırılması ve kontrastlı beyin MR çalışmalarıyla migren akut atağının erken evrelerinde kan beyin bariyeri bozukluğunun araştırılmasının da faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca elde ettiğimiz değerlerin standart sapmalarının yüksek olması kullandığımız analiz yönteminin güvenilirliği hakkında şüphe uyandırabilir. Bu nedenle aynı örneklerin farklı analiz yöntemleri ile (Western-blotting, gel zymography gibi) tekrar değerlendirilmesi uygun olabilir.

Migren açısından aile öyküsü pozitif olan migrenli bireyler daha fazla genetik yükünlük taşıdığından bu bireylerde MMP düzeylerinin aile öyküsü negatif olan migrenli bireylerden farklı olabileceğini düşündük. Ancak aile öyküsü olanlarla olmayanlar arasında MMP düzeyleri açısından fark bulamadık (Tablo 5 ve6). Günümüzde migren aurasında CSD kanıtlanmış bir fenomendir. Eğer CSD aurada oluyorsa MMP düzeylerinin auralı migreni olanlarda daha yüksek olabileceğini düşündük. Ama auralı ve aurasız migrenlilerde MMP değerleri arasında bir fark bulamadık (Tablo 7 ve 8).

Ayata ve arkadaşları (86) migrende kortikal yayılan depresyonun supresyonu için akut migren atağı tedavisinin yararının olmadığını göstermişlerdir. Klasik profilaktik ilaçların da henüz tam bilinmeyen bir mekanizmayla uzun süreli kullanıldıklarında CSD'yi suprese ederek migren profilaksisinde yararlı olduklarını göstermişlerdir.

Gasche ve arkadaşları (87), iskemik beyinde MMP'lerin zararlı ya da yararlı etkileri beyin hasarının evresine göre değişiklik gösterdiğinden, MMP inhibisyonuna yönelik stratejilerin prognoz üzerine etkili olabilme şansının çok az olacağını ileri sürmektedirler. Sonuç olarak; migren tedavisinde klasik ilaçların yanında fizyopatolojik temele dayalı yeni çalışma sonuçlarının da destekleyeceği belki de

steroidleri de içeren MMP doku inhibitörlerinin de içinde bulunduğu ilaçların ve tedavi şekillerinin önümüzdeki yıllarda gündeme gelebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Auralı ve aurasız migrende ağrısız dönemde ve ağrının 6., 12. ve 24. saatlerinde periferik kan MMP-3 seviyelerinin artmadığını,
2. Auralı ve aurasız migrende ağrısız dönemde ve ağrının 6., 12. ve 24. saatlerinde periferik kan MMP-9 seviyelerinin artmadığını, aksine ağrısız döneme kıyasla ağrının 24. saatinde MMP-9 seviyesinin azaldığını tespit ettik.
3. Migren için aile öyküsü pozitif ve negatif olan auralı migrenliler arasında MMP-3 ve 9 düzeyleri açısından bir farklılık bulamadık.

KAYNAKLAR

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *J Am Med Assoc* 1992; 267:64-69.
2. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42:1225-1231.
3. Silberstein WF, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44:6-16.
4. Headache classification committee of the international headache disorders, cranial neuralgias and pain. *Cephalalgia* 1988; 7:1-96.
5. Margarita Sanchez-del-Rio, Uwe Reuter. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17:289-293.
6. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1941; 46:331-339.
7. Pantoni, L, Lamassa, M., and Inzitari, D. Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:275-283.
8. Martins-Ferreira, H., Nedergaard, M., and Nicholson, C. Perspectives on spreading depression. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 32:215-234.
9. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermanpohl D, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest.* 2004; 113(10):1447-1455.
10. H.Nagase. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378:151-160.
11. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: (ed) *Headache in Clinical Practice.* Londonsis Medical Media Pres, 1998; 35:387-396.
12. Goadsby PJ. Advances in the understanding of headache. *Br Med Bull.* 2005; 5; 73-74:83-92.

- 13.Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı, Ankara, Palme Yayıncılık; 1996; 263-283.
- 14.Shonen J. Clinical neurophysiology of headache. *Neurologic Clinics* 1997; 1:85-106.
- 15.Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin.* 1997; (1):27-42.
- 16.Lance JW. Mechanisms and management of headache. 4th edn. London: Butterworth Scientific, 1982.
- 17.Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc. 1990; 1-8.
- 18.Critchley M. Migraine: from cappadocia to Queen Square. In Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heinemann, 1967.
- 19.Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache* 1997; 37(1):1-14.
- 20.Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Yayınları, Bursa 1996; 161-171.
- 21.Breslau N, Rasmussen BK, The impact of migraine Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56:4-12.
- 22.Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:646-657.
- 23.Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1147-1157.
- 24.Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12:221-228.
- 25.Isler H, Rose FC. Historical Background. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. *The Headaches*, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2000; 1-7.

26. Türk Başağrısı Epidemiyoloji Çalışma Grubu: Türkiye’de başağrısı ile ilgili epidemiyoloji çalışması 1997-1998:34. Ulusal Nöroloji Kongresi 1998.
27. Billie B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30 year follow-up. In: Ferrari MD, Latest X eds. Migraine and other headaches. New Jersey: Parthenon, 1989.
28. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. JAMA 1992; 267:64-69.
29. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41:638-645..
30. Adams RD, Victor M. Headache and other craniofacial pains. In principles of neurology. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1993; 148-170.
31. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine epidemiology. Cephalalgia 1993; 13(3):216-217.
32. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. The Headaches, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; 227-233.
33. Headache Classification Committee of the International Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial pain. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1:8-151.
34. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia 2001; 21(7):774-777
35. Gilroy J. Basic Neurology: Temel Nöroloji, çeviri editörü: Karabudak R, Ankara, Güneş Kitabevi 2002; 123-148.
36. Welch KMA: Pathogenesis of migraine. Seminars in Neurology 1997; 17(4):335-341.
37. Mauskop A, Altura MB: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. Clinical Neuroscience 1998; 5:24-27.
38. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The Headaches. Cilt 1. Raven Press in New York 1993; 165-508.

39. Silestein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Isis Medical Ltd in Oxford 1998; 41-114.
40. Montagna P, Cortelli P, Monari L, et al. ³¹P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44:666-668.
41. Wray GH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1994; 118:25-35.
42. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz L, Helpert JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine by in vivo ³¹ phosphorus NMR spectroscopy. *Neurology* 1998; 538-541.
43. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992; 40:284-292.
44. Mauskop A, Altura MB: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Clinical Neuroscience* 1998; 5:24-27.
45. Karss EE, Vanmolkot RR, Hoan J, Frants RR, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3):283-288.
46. Vagenes H, Schaible H. Effects of antagonist to high-threshold calcium channels upon spinal mechanism of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000; 85(1-2):9-18.
47. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:379-390.
48. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117(Pt 1):199-210.
49. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Eng J Med* 2002; 46(4):257-270.
50. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classical migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344-352.
51. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006; Jul 19:1-25.

- 52.Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002; (12):2738-2743.
- 53.Parson AA. Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8(5):410-416.
- 54.Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50(5):582-587.
- 55.Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4687-4692.
- 56.Kleeberg J, Petzold GC, Boutelle MG, et al. Endotelin-1 induces cortical spreading depression via activation of the ETA receptor/phospholipase C pathway in vivo. *Am J Physiol* 2003; 125:102-112.
- 57.Choudhuri R, Cui L, et al. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol* 2002; 51:499-506.
- 58.Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004; 5(2):276-280.
- 59.Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2):136-142.
- 60.Somjen GG. Ion regulation in the brain: Implications for pathophysiology. *Neuroscientist* 2002; 8(3):1065-1096.
- 61.Marcus DA, Sojo MJ. Migraine and strip induced visual discomfort. *Arch Neurol* 1989; 46:1129-1132.
- 62.Parsons AA, Stribos PJ. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2003; 3(1):73-77.

63. Wiggins AK, Shen PJ, Gundlach AL. Atrial natriuretic peptide expression is increased in rat cerebral cortex following spreading depression: possible contribution to sd-induced neuroprotection. *Neuroscience*. 2003; 118(3):715-726.
64. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.
65. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Eng J Med* 1994; 331(25):1689-1692.
66. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2):115-127.
67. Goadsby PJ, Edvinson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33:48-58.
68. Goadsby PJ, Edmondson L, Ekman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183-187.
69. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brain stem activations specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357:1016-1017.
70. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
71. Welch KM, Nagesh V, Aurora S, et al. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine cause or burden of illness? *Headache* 2001; 41:629-637.
72. Night YE, Kaube H, Bartsch T, et al. Effect on trigeminal firing PQ-type calcium channels in the periaqueductal grey. *Cephalalgia* 2001; 21:281-285.
73. Goadsby PJ, Gundlach AL. Localisation of 3H-dihydroergotamine binding sites in the cat central nervous system: relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991; 29:91-94.

74. Visse R and Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function and Biochemistry. *Circ Res* 2003; 92:827-839.
75. Brinckerhoff CE, Madrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3:207-214.
76. Kim WG, Gasche Y, Grzeschik S, et al. Neurodegeneration in striatum induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: role of matrix metalloproteinase-9 in early blood-brain barrier disruption. *J Neurol* 2003; 23(25):8733-8742.
77. Gurney KJ, Estrada EY, Rosenberg GA. Blood brain barrier disruption by stromelysin-1 facilitates neutrophil infiltration in neuroinflammation. *Neurobiol Dis* 2006; 23(1):87-96.
78. Rosell A, et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *Stroke* 2005; 36:1415-1420.
79. Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, Alexander S, Estrada EY, Grossetete M, Razhagi A, Miller K, Gearing A. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury at brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Res* 2001; 893(1-2):104-112.
80. Moon SK, Cha BY, Kim CH. In vitro cellular aging is associated with enhanced proliferative capacity, G1 cell cycle modulation, and matrix metalloproteinase-9 regulation in mouse aortic smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys* 2003; 418:39-48.
81. Shigemori Y, Katayama Y, Mori T, Maeda T, Kawamata T. Matrix metalloproteinase-9 is associated with blood-brain barrier opening and brain edema formation after cortical contusion in rats. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 96:130-133.
82. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* 1998; 29(10):2189-2195.

83. Sastre-Garriga J, Comabella M, Brieva L, Rovira A, Tintore M, Montalban X. Decreased MMP-9 production in primary progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10(4):376-380.
84. Rosenberg GA, Dencoff JE, Correa N Jr, Reiners M, Ford CC. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain barrier injury. *Neurology* 1996; 46(6):1626-1632.
85. Lizuka T, Sakai F, Suzuki K, Igarashi H, Suzuki N. Implication of augmented vasogenic leakage in the mechanism of persistent aura in sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2005; 26:332-335.
86. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006; 59(4):652-661.
87. Gasche Y, Soccia PM, Kanemitsu M, Copin JC. Matrix metalloproteinases and diseases of the central nervous system with a special emphasis on ischemic brain. *Front Biosci* 2006; 11:1289-1301.

