



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BESİN REDDİ OLAN VE OLMAYAN MİGRENLİ KADIN  
HASTALARDA KAN AMONYAK DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Emre Çevik**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Betül Çevik**

**Uzmanlık Tezi  
2013 – Tokat**

## ONAY

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığınca araştırma görevlisi Dr. Emre ÇEVİK' in 09-GEKTIP-023 proje nolu "BESİN REDDİ OLAN VE OLMAYAN MİGRENLİ KADIN HASTALARDA KAN AMONYAK DÜZEYİ" adlı tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 06/12/2011 tarihli 101 nolu kararı ile uygun görülmüştür.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Semiha Gülsüm Kurt'a, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Betül Çevik'e, Yrd. Doç. Dr. Dürdane Bekar Aksoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım süresince çalışma fırsatı bulduğum diğer kliniklerdeki değerli hocalarıma, uzmanlık eğitiminde birlikte çalıştığım tüm iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. KAYNAKLAR	38
7. EKLER	46

## ÖZET

Migren, ataklarla seyreden, günlük aktiviteleri olumsuz etkileyen bir baş ağrısıdır ve etiyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Erişkin yaşta bulgu verebilen ornitin transkarbamilaz eksikliğinde (OTC), besin reddine karşı oluşan baş ağrısı migrenle karıştırılarak hastaların tedavisinin aksamasına neden olmaktadır. Bu çalışmada amacımız, besin reddi olan ve olmayan migrenli kadın hastalarda kan amonyak düzeyine bakılarak, ayırıcı tanıda OTC eksikliğine dikkat çekmektir.

Çalışma Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin 2004 kriterlerine göre tanı almış 124 aural ve 29 aurasız migrenli kadın hasta ile gerçekleştirildi. Hastalar besin reddi olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastalardan venöz kan örnekleri alındı ve kan amonyak düzeyi çalışıldı. Çalışmada istatistiksel analizler için; Bağımsız örnek t test, Mann Whitney U test ve Ki-Kare testi kullanıldı.

Çalışmamızda besin reddi olan ve olmayan migrenli hastalarda kan amonyak düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuçlarımız migren hastalarında, amonyak değeri takibinin ve ayırıcı tanıda OTC eksikliğinin önemsiz olabileceğini düşündürmektedir. Amonyak değerinin migren patogenezindeki öneminin belirlenmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Migren, Ornitin transkarbamilaz eksikliği, Amonyak, Besin intoleransı

## ABSTRACT

Migraine is a type of headache which has an adverse affect on daily activities and its etiopathology can't be explained exactly. In the ornithine transcarbamylase deficiency (OTC) symptoms onset at middle age, headaches which come into existence against food intolerance is confused with migraine and cause interruptions in the treatments of patients. In this research our purpose is to take attention on OTC in diagnosis by serum ammonia level in female patients having food intolerance or not.

This study is achieved with female migraine patients 29 with aura and 124 without aura who have been diagnosed through 2004 criteria of International Headache Society. Patients divided two groups: food intolerance and non-food intolerance. Venous blood sample is taken from patients and blood ammonia level examined. Student sample t Test, Mann Whitney U test and Ki-square were applied for statistical analyses.

Our results suggests that, no significant change in serum ammonia levels in migraine patients with food intolerance compared to non-food intolerance.

Our study gives an impression that it may be unimportant following the ammonia levels and differential diagnosis of OTC deficiency in migraine patients. More extensively studies are also needed for agreeing the importance of ammonia value in migraine pathogenesis.

**Key Words:** Migraine, Ornithine transcarbamylase deficiency, Ammonia, Food intolerance

## TABLÖLAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Migrende Görülen Prodrom Dönemi Semptomları	7
<b>Tablo 2.</b> Migren baş ağrısı sırasında görülen belirtiler	9
<b>Tablo 3.</b> Migren ağrısını azaltan faktörler	9
<b>Tablo 4.</b> Hastaların Yaş, Boy, Kilo Ortalaması	31
<b>Tablo 5.</b> Sayısal değişkenlerin dağılımı	32
<b>Tablo 6.</b> Auralı migren tipleri dağılımı	32
<b>Tablo 7.</b> Besin reddi/Aura tipi, amonyak düzeyi dağılımı	33
<b>Tablo 8.</b> İlaç kullanımı dağılımı	33
<b>Tablo 9.</b> MRI dağılımı	34
<b>Tablo 10.</b> Protein tüketimi ve kan amonyak değerlerinin ortalaması	34
<b>Tablo 11.</b> Besin reddi olan ve olmayan hastalarda amonyak değeri ve protein tüketimi	34

## ŒEKİLLER LİSTESİ

Œekil 1. Üre döngüsü

28



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AHM</b>	: Ailesel Hemiplejik Migren
<b>Ca+2</b>	: Kalsiyum
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
<b>CO2</b>	: Karbondioksit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>ICHD</b>	: International Classification of Headache Disorder
<b>IgE</b>	: İmmünoglobulin E
<b>IHS</b>	: International Headache Society
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NKA</b>	: Nörokinin A
<b>NSAİD</b>	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>OTC</b>	: Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>SNRI</b>	: Selektif Noradrenerjik Reuptake İnhibitörleri
<b>SSRI</b>	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
<b>TCA</b>	: Trisiklik Antidepresanlar
<b>TNC</b>	: Trigeminal Nükleus Kaudalis
<b>VPM</b>	: Ventral Paramedian Nükleusunda
<b>5-HDAA</b>	: 5 Hidroksi Endol Asetik Asit
<b>5-HT</b>	: Serotonin

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, ataklarla seyreden, günlük aktiviteleri olumsuz etkileyen bir baş ağrısıdır ve etiyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Migren, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi vejetatif belirtilerin eşlik ettiği orta ya da şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, pulsatil baş ağrısı atakları ile karakterize, idiyopatik bir baş ağrısı türüdür (2). Türkiye’de migren prevalansı yaklaşık %15–20 arasında değişen oranlarda rapor edilmektedir (3,4).

Özellikle protein metabolizması bozukluğu olanlarda, proteinden zengin gıda tüketimi hiperamonemiye neden olmaktadır (5).

Hiperamonemi serebral ödem, baş ağrısı ve bulantı yarattığı için, protein metabolizması bozukluğu olan hastalardaki baş ağrısı migren atağı ile karışabilir. Anamnezde besin reddi üzerinde durulması, bu hastaların ayırımında ipucu verebilir. Özellikle proteinli gıda alımından sonra kanda amonyak yüksekliğinin gösterilmesi tanı için değerlidir. Besin reddi terimi, hastanın tükettiğinde rahatsızlık hissi duyduğu gıdaları yemekten kaçınması olarak tanımlanır (6).

Erişkin yaşta bulgu verebilen ornitin transkarbamilaz eksikliğinde (OTC), besin reddine karşı oluşan baş ağrısı migrenle karıştırılarak hastaların tedavisinin aksamasına neden olmaktadır. OTC eksikliği, X’e bağlı resesif geçişli olup erkek çocuklar kaybedilmektedir. Kız çocuklar ise diğer X kromozomu sağlıklıysa taşıyıcı olarak yaşamını sürdürmektedir. Bu hastalarda proteinli gıda tüketimi sonucu bulantı ve migren benzeri baş ağrısı atakları ortaya çıkmaktadır (7).

Bu çalışmada amacımız, besin reddi olan ve olmayan migrenli kadın hastalarda kan amonyak düzeyine bakılarak, ayrııcı tanıda OTC eksikliğine dikkat çekmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### MİGREN

#### Migrenin Tarihçesi

Tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biri migren, terim olarak Yunanca “hemicrania”dan kaynaklanır (8). Yarım baş ağrısı anlamına gelen Yunanca hemikranya zaman içinde Fransızca ‘migraine’ kelimesine

dönüştürülmüştür. Hipokrat MÖ 5. yüzyılda, baş ağrılarına eşlik eden görsel semptomları tanımlamıştır (9).

Ebers papirüsü, Mısır'da bulunan, MÖ 1200 ve MÖ 2500'den kalma belgelerdir. Bu belgeler migren, saplanıcı baş ağrıları ve nevrojijiyi tanımlamaktadır (10).

Kapadokya'da M.S 2. yüzyılda yaşayan Aretaeus sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve zaman zaman ağrısız dönemlerin olduğu baş ağrısı tanımlamıştır. Bu tanım ile Aretaeus migrenin kaşifi olarak kabul edilmektedir (11).

Fothergill 1778'de migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken "fortifikasyon spektrumları" terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili kasabayı andırmasıdır (12). Darwin 1700'lerin sonlarına doğru, vazodilatasyonun baş ağrısının nedeni olduğunu, ağrıyı önlemek için kanın baştan ayağa yönlendirilmesi gerektiğini önermiştir. John Graham ve Harold Wolff 1930 yılında vasküler teoriyi ileri sürmüşlerdir (13).

1900 yılında Deyl hipofizde ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan dolayı migrenin oluştuğunu öne sürmüştür (14).

1944 yılında Leao (15) nörojenik teoriyi ileri sürmüştür. Aura döneminde rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel kan akımı azalttığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve sonuçta yayılan depresyon dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Migren tedavisinde modern yaklaşım, 1970 yılında Pat Humphrey ve ark'ları (16) tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır.

## **MİGRENİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Epidemiyolojik çalışmalar baş ağrısı bozukluklarının kapsam ve dağılımı ile toplum ve bireyler üzerindeki etkilerini tanımlamakla beraber, sıklıkla prevalans veya insidansa odaklanmaktadır. Prevalans, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin, insidans ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanmaktadır. Prevalans ortalama insidans ile ortalama hastalık süresinin çarpımı sonucu hesaplanır. Çalışmada süre uzadıkça prevalansın artması

beklenmektedir. Yayınlanmış migren prevalansı oranları farklılıklar göstermektedir (17). Migrenin bir yıllık prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda ise %15'tir. *Stewart ve ark* (18) migren prevalansının kadınlarda %11,9 erkeklerde ise %4 olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde ise 15–55 yaşları arasında %16,4 sıklığında bulunmuş olup, kadınlarda %21,8, erkeklerde ise %10,9 olarak belirlenmiştir (19).

Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir. Ergenlik dönemine yaklaştıkça, kızlardaki prevalans erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır. Migren adölesan yaşlarda başlama eğilimi olan bir hastalıktır ve prevalansı 40 yaşına kadar artar daha sonra ise azalır. Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülme yaşı 35- 45 yaş arasındır. Remisyonlar genellikle beş ve altıncı dekadlarda olup, kadınlarda menapoz ile büyük oranlarda düzelme olduğu bildirilmektedir (20).

Migren hastalarının %15'i yılda 8-14, %9'u ise 14'ten fazla atak geçirir. Atak şiddeti hastaların %85'inde ağır, %15'inde ise hafiftir (21).

Yapılan çalışmalarda migrenin %80 oranında kalıtsal olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Aile bireylerinde migren olması, ailenin diğer fertlerinde migren bulunma olasılığını 2–4 kat arttırmaktadır (22).

### **BAŞ AĞRILARINA GENEL BAKIŞ VE SINIFLANDIRMA**

Baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorundur. Ortaya çıkış şekilleri açısından büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları ile tek bir basit mekanizma tarafından anlaşılması güç olan ortak insanlık deneyimidir (23).

Toplum temelli tarama çalışmalarında hayat boyunca, en az bir defa herhangi bir tip baş ağrısından etkilenme oranının erkeklerde %90 ve kadınlarda %95 olduğu tahmin edilmektedir (24).

'Baş ağrısı' deyimi kafada orbitanın üstünden suboksipital bölgeye kadar duyulan ağrı ve rahatsızlık hissi için kullanılır. Ağrının kaynağı her zaman bu bölgede olmayıp yüz, dişler veya boyunda da olabilir ve bu tanımlanan alanlara yayılabilir (25).

Baş ağrıları ya intrakraniyal ya da ekstrakraniyal olarak bulunan ağrıya duyarlı anatomik oluşumların, değişik nedenlere bağlı olarak etkilenmeleri sonucu ortaya çıkabilir (26).

İntrakraniyal ağrıya duyarlı yapılar şöyle sıralanabilir: Willis halkasındaki arterler ve orta boy dallarının ilk birkaç santimetresi, meningeal arterler (dural), geniş venler, dural venöz sinüsler ve duranın kan damarlarına komşu kısımları. Kafa ve komşu bölgelerdeki ağrıya duyarlı yapılar eksternal karotid arterin kafa dışında kalan kısımları ve bunun dalları, kafa ve ense kasları, derinin sinirleri, servikal sinirler ve kökleri, sinüslerin mukozası ve dişler olarak sıralanabilir. Kafa çiftlerinden V, VII, IX ve X' uncu kafa çiftleri de ağrıya duyarlı yapılar içindedir (27).

Baş ağrıları, 1988'de, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) tarafından detaylı olarak sınıflandırılmış ve 2006'da Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi tarafından aynen kabul edilmiştir (28,29).

Baş Ağrılarının Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği sınıflandırması:

1. Migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Kafa travmasına bağlı baş ağrıları
4. Cluster (küme) baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikranya
5. Vasküler bozukluklara eşlik eden baş ağrıları
6. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlı baş ağrıları
7. Maddelere ve bırakılmalarına bağlı baş ağrıları
8. Beyin dışı enfeksiyonlara bağlı baş ağrıları
9. Metabolik anormalliklere bağlı baş ağrıları
10. Kranyum, ense, göz, kulak, burun, sinüs, diş, ağız ya da diğer yüz veya kranyal yapıların bozukluklarına bağlı baş veya yüz ağrıları
11. Kranyal nevraljiler, sinir kökü ağrıları ve deafferantasyon ağrısı
12. Baş veya yüz ağrılarının diğer tipleri
13. Sınıflandırılmayan baş ağrıları

## **Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması**

Migren, tekrarlayıcı ataklarla karakterize, ataklara sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve sese karşı duyarlılığın da eşlik edebildiği, sıklıkla başın bir tarafına lokalize olan, şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, pulsatil karakterde bir primer baş ağrısı türüdür. Bazı dış uyarılara ve santral sinir sistemindeki endojen sıklık değişikliklere, nörovasküler reaksiyonun kalıtsal artmış duyarlılığı olarak da tanımlanabilir (30).

1988 yılında Olesen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin Baş Ağrısı Sınıflama Komitesi" tarafından tüm baş ağrılarını içeren sınıflandırma ve tanı ölçütleri yayınlanmıştır (31,32). Bu sınıflandırmaya göre migren grupları yedi alt başlıkta toplanmış ve her biri için tanı ölçütleri belirlenmiştir. 'Tek taraflı, pulsatil, şiddetli, hareketle artma' kriterlerinden en az iki özelliği karşılayan, bulantı-kusma, ışığa-gürültüye duyarlılık kriterlerinden en az birini taşıyan, 4- 72 saat süren baş ağrısı ataklarından en az beş defa geçirmiş olmak, migren baş ağrılarının tanı ölçütleridir. IHS-1988 sınıflaması bazı baş ağrılarını tanımlamakta ve yeni tanımlanan baş ağrılarını kapsamakta yetersiz olduğundan, zaman içerisinde yenilenme ihtiyacı doğmuştur (33).

2004 yılında, hem klinik pratikte hem de bilimsel araştırmalarda baş ağrısı bozukluklarının sınıflamasını iyileştirmek için, IHS geniş bir grup baş ağrısı bozukluğu için tanı kriterlerini yayınlamıştır (34).

Aynı zamanda ICHD-II, kronik migren başlığı ile yeni bir antiteyi ortaya koymuştur ve kronik migren ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı için yeni ilave kriterler ileri sürülmüştür (35).

Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması [International Classification of Headache Disorders-ICHD-II] (2004)'na göre migren sınıflaması (34):

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

Migrenlilerin %60 kadarında baş ağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken %10 olguda ise ataklar ayda 5 veya daha fazladır. En sık rastlanan migren formu “aurasız migren” olup migrenlilerin %90 kadarında bulunmaktadır. Geri kalan olgularda ise “auralı migren” atakları tek başına veya aurasız migren atakları ile birlikte (36).

Bir Migren atağı 4 evrede gelişebilir. Bunlar:

1. Prodrom Evresi (Öncül fenomenler)
2. Aura Evresi
3. Baş Ağrısı Evresi
4. Postdrom Evresi

**Prodrom Evresi:** Prodrom dönemi ağrıdan önceki saatler, bazen günler içerisinde yavaşça gelişen semptomları içermektedir. Bunlar genellikle psikolojik,

nörolojik ve otonomik sistemik semptomlardır. İyi bir sorgulama yapıldığında, migrenlilerin %50-60'nda prodrom semptomlarının bir veya daha fazlasına rastlanmaktadır (28). En sık gözlenen öncü belirtiler yorgunluk, bitkinlik hissi, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliğidir (37). En sık görülen prodrom dönemi semptomları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1** Migrende Görülen Prodrom Dönemi Semptomları

**Nöro-psikolojik semptomlar**

- . Aşırı duyarlılık, tepkisellik, depresif duygu durumu
- . Öfori, nadiren hiperaktivite
- . Durgunluk, donukluk, konsantrasyon ve dikkatte azalma, düşüncede yavaşlama
- . Kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma
- . Artmış, ışık-ses-koku duyarlılığı
- . Esneme, uyuma isteği

**Sistemik-otonomik semptomlar**

- . Ense sertliği
- . Halsizlik
- . Açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı veya iştahsızlık
- . Aşırı su içme, vücutta su tutulması, sık idrara çıkma
- . Karında şişlik hissi, kabızlık veya ishal hali

**Aura:** Bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımı olarak tanımlanır. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika içinde gelişip ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürmektedir. Aura evresini takiben en geç 1 saat içinde ağrı başlar. Nadir olarak aura evresi baş ağrılarıyla birlikte başlayabilir. Aura evresini bazen baş ağrısı izlemeyebilir (38).

Auralar basit ve karmaşık auralar şeklinde de olabilir. En sık görsel auralar, ikinci sıklıkla da duysal auralar görülür. Görsel auralar, basit ışık çakmaları, noktalanmalar, teikopsi, fortifikasyon spektrumu, mikropsi, makropsi şeklinde olabilir (39).



Duysal auralar sıklıkla pareteziler şeklinde ortaya çıkar. Pareteziler genellikle elden başlar, kola yayılım gösterir, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Hastaların %17- 20'sinde ise afazik auralar (konuşma bozuklukları) bildirilmiştir (40,41). Nadir olarak aura bulguları motor (hemiparezi veya hemipleji), oftalmopleji, beyin sapı disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, baş dönmesi, bulantı, kusma, motor ve duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (37).

Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulgular kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir (42).

**Baş ağrısı Fazı:** Ağrı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite ile artar. Ağrı başlangıçtan itibaren tek taraflı ya da bilateral olabilir veya tek taraflı başladıktan sonra generalize olabilir. Ağrı başladıktan sonra giderek artar ve maksimuma ulaşır, sonra da yavaş yavaş azalarak biter. Migren atağının süresi erişkinlerde ortalama 4-72 saat, çocuklarda 1-48 saattir ve baş ağrısına sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, ozmofobi gibi belirtiler de eşlik eder (39).

Ağrı evresinde ağrıya bulantı, kusma, anoreksi, fotofobi ve fonofobi gibi belirtiler eşlik eder (Tablo 2). Ağrı hareketle artabilir. Hastalar ağrıyı hafiflettiğinden dolayı hareketsiz, yatar pozisyonda, sessiz ve loş bir odada dinlenmeyi tercih ederler (Tablo 3).

**Tablo 2.** Migren baş ağrısı sırasında görülen belirtiler

. Bulantı	. Kalp Çarpıntısı	. Gözde kızarma sulanma
. Kusma	. Yürüme bozukluğu	. Kafa derisinde acı/ sızı
. Sesten ve kokudan rahatsız olma	. Alın ve yüzde terleme	. Halsizlik
. Burun tıkanıklığı	. Çift görme	. Göz kapağında şişme
. İşitme bozukluğu	. Unutkanlık	. Yüzde kızarma/ solma
. Burun akıntısı	. Kokudan rahatsız olma	. Terleme
. İştahsızlık	. Göz bebeğinde küçülme	. Işıktan rahatsız olma
. Kulak çınlaması	. Baş dönmesi	. Kollarda uyuşukluk
. Ensede ağrı/sertlik	. Alında kızarıklık	. Uyuşma
. Mide rahatsızlığı	. Görme bozukluğu	
. Konuşmada zorluk	. Başta ateş basması	
. Çene hareketinde ağrı	. Tahammülsüzlük	

**Tablo 3.** Migren ağrısını hafifleten faktörler

. Uyku
. Karanlık ortam
. Sessiz ortam
. Baş sıkma
. Açık havada dolaşma
. Bol oksijenli havada dolaşma
. Soğuk kompres
. Başını yıkama

Migrenlilerin %85'inde bir veya daha fazla tetikleyici faktör belirlenmektedir. Tetikleyici etkenler arasında en sık olarak sıkıntıdan bahsedilmektedir. Diğer tetikleyiciler olarak parlak ışık, diyet, uyku bozukluğu, travma gibi etkenler vardır. Migren eşiğinin ise genetik yapı, yaş, cinsiyet, gebelik, menstrüasyon ve ilaç kullanımından etkilendiği gösterilmiştir (43).

**Postdrom Evresi:** Ağrının bitiminden sonraki evredir. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder.

Bazen de aşırı iyilik hissi olabilir. Ağrı sonrası evre bazen saatler bazen de gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu fonksiyon kayıpları hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönemde göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü ağrısız olan bu dönemde ağrı geçmesine rağmen günlük işlevlerine dönemeyebilir (44).

### **Aurasız Migren (Yaygın migren, Hemikraniya simpleks):**

**Tanımı:** Migrenin en sık görülen tipidir. Ataklarla ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, rutin bedensel hareketlerle artan, tekrarlayıcı baş ağrısı hastalığıdır (34). Yetmiş iki saatten uzun süren ataklara migren statusu denir (45).

#### **Tanı Ölçütleri:**

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

**B.** 4-72 saat süren baş ağrısı atakları

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

1. Tek taraflı

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak

gibi)

**D.** Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:

1. Bulantı ve /veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

**E.** Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

### **Auralı Migren**

**Tanımı:** Auralı migren, tekrarlayan periyodik baş ağrısı atakları olup geçici görsel, sensorial, motor, fokal serebral veya beyin sapı semptomlarıyla ilişkilidir. Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler. Migren hastalarının yaklaşık %15'inde görülür (46).

Auralı migrende en çok görülen aura tipi görsel semptomlardır. Muhtemelen retina veya görsel korteksteki kan akımının arteriyal spazma bağlı olarak düşmesi nedeniyle gelişir. Bazı hastalarda baş ağrısı olmadan tipik migren aurası görülebilir (45).

### **Tanı Ölçütleri**

**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 birbirini 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

### **Özgün Auralı Migren**

**Tanımı:** Özgül aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

### **Tanı Ölçütleri**

**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

Özgün auralı, migrene benzemeyen baş ağrısında aurayı takiben baş ağrısı başlamakla birlikte aurasız migren tanı ölçütlerini taşımamaktadır.

**Baş Ağrısız Özgün Aura:** Burada baş ağrısı hiç gelişmez veya aura bittikten sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğer nedenleri araştırmak gereklidir.

### **Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)**

**Tanım:** En az bir birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük olacak şekilde aurası olan migren baş ağrısı bulunan kişilerde bu tanı düşünülmelidir. Baş ağrısı hemipareziden önce görülebilir veya hiç olmayabilir. Hemiparezinin ani başlangıcı olabilir ve inmeyi taklit edebilir. FHM'li ailelerin yaklaşık yarısında 19p13'te FHM Tip 1 gen lokusu tespit edilmiştir. CACNA/A (kalsiyum kanalına karşı) mutasyon olmaktadır. FHM Tip 2 grubunda 1q25ve1q31 gen lokusu tespit edilmiştir(47).

### **Tanı Ölçütleri**

A. B-C' yi karşılayan en az 2 atak

B. Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması

1. Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular

2. Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az 2'si:

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 ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

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

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

### **Sporadik Hemiplejik Migren**

**Tanım:** Hastada kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı varken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında motor güçsüzlük ile giden auralı migren hikayesi olmamalıdır.

### **Baziler-Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)**

**Tanımı:** Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren atağı olmalıdır.

### **Tanı Ölçütleri**

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 paresteziler

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 ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

### **Öncül veya Migrenle Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları**

#### **1. Tekrarlayıcı (Döngüsel) Kusmalar**

Tekrarlayan ataklar halinde gelen, solgunluk ve yorgunluk ile birliktelik gösteren, stereotipik kusma ve şiddetli bulantı ile kendini gösterir. Altta yatan herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur ve ataklar arası dönemde tam iyileşme vardır.

#### **Tanı Ölçütleri**

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.

#### **2. Abdominal Migren**

İdiopatik, tekrarlayan, 1–72 saat süren karın ağrısı atakları olan ve atak aralarında normal dönemler ile karakterizedir.

#### **Tanı Ölçütleri**

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.

### 3. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

Genellikle 2 ile 5 yaş arasında görülen 12 yaşına kadar da olabilen, kısa süreli baş dönmesi atakları ile karakterizedir.

#### Tanı Ölçütleri

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.

#### Retinal Migren

**Tanım:** Tekrarlayan ataklar şeklinde monooküler görsel bozukluk (skotom, körlük) ve eşlik eden migren baş ağrısı vardır.

#### Tanı Ölçütleri

A. B ve D' 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. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dk. İçinde başlaması,

D. Normal oftalmolojik muayene,

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

#### Migren Komplikasyonları

##### 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. Baş ağrılarının çoğunda migren özellikleri korunurken, diğerleri kronik gerilim tipi baş



ağrısından ayırt edilemezler. Hastalar bir gün migren yaşarlarken, ertesi gün gerilim tipi baş ağrısı çekebilirler. Çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız baş ağrısı periyodları olabilir.

**Tanı Ölçütleri:**

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için aurasız migren ölçütlerinden

C ve D'nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

**2. Migren Statusu:** 72 saatten uzun süren migren atağının olmasıdır.

**Tanı Ölçütleri**

A. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 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.

**3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura:** Aura belirtileri 1 haftadan uzun sürmektedir.

**Tanı Ölçütleri:**

**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. Migrene Bağlı İnfarkt:** Bir ya da daha fazla migren aurası iskemik beyin lezyonu ile ilişkilidir. Görüntülemeye ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilir. 60 dk'nın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.

**Tanı Ölçütleri:**

**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 infarkt gösterir.

**C.** Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

**5. Migrene Bağlı Epileptik Nöbet (Migralepsi):** Migren aurası sırasında veya sonraki 1 saat içinde nöbet görülmesidir.

**Tanı Ölçütleri:**

**A.** Auralı migren ölçütlerini karşılayan migren

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

**Olası Migren (Migrenöz Bozukluk):** Baş ağrısı ve/veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılayabilmesi durumunda olası migren adı verilir.

**1. Olası Aurasız Migren**

**Tanı Ölçütleri:**

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

**B.** Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

**2. Olası Auralı Migren**

**Tanı Ölçütleri:**

**A.** 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.

**3. Olası Kronik Migren**

**Tanı Ölçütleri:**

**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.

## MİGREN VE KOMORBİD HASTALIKLAR

Migren, depresyon ve anksiyete bozukluğu, epilepsi, inme gibi birçok hastalık ile birliktelik gösterebilir (48). Yapılan çalışmada Andermann, migren hastalarında epilepsi prevalansını %5,9 (%1-17) olarak bildirmiştir (49). Tanıda güçlük yaratan durum auralı migrenin, kompleks parsiyel nöbetlerden ayırt edilmesidir. Aura kısa süreli (<5 dk) bilinç değişikliğiyle, otomatizmlerle ve diğer fenomenlerle ilişkiliyse epilepsi lehine değerlendirilmelidir. Uzun süreli (>5 dk), hem pozitif hem de negatif fenomenlerle ilişkiliyse migren daha kuvvetli bir olasılıktır (50).

## MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren patogenezi ile ilgili olarak geçerli kabul edilen teoriler; vasküler, nörojenik, hipoksik ve trigeminovasküler teorilerdir (51).

### 1.Vasküler Teori

Vasküler teori ilk kez Thomas Willis tarafından ortaya atılmıştır (52). Migren prodromunda ve aura döneminde esas fizyopatoloji intrakraniyal vazokonstriksiyondur. Genellikle tek taraflı olan intrakraniyal vazokonstriksiyon sonucu serebral kan akımının belirgin azalır ve bu sırada auradaki nörolojik defisitler ortaya çıkar. Vazokonstriksiyon sonrası artan karbondioksit (CO<sub>2</sub>) arteriollerde vazodilatasyona, serebral kan akışında artışa sebep olur ve ağrı dönemine girilmiş olur. Bu evrenin hemen öncesinde ekstrakraniyal arteriollerde vazokonstriksiyon sonucunda doku iskemisi gelişir. Doku iskemisiyle birlikte bu bölgelerde ağrı eşiğini düşüren ve ağrıya neden olan maddeler serbest hale geçer. Bu maddeler damar etrafında ödem oluşturarak her arter atımında ağrıya zonklayıcı nitelik verir (53).

Migrenin vasküler teorisiyle ilgili yapılan farmakolojik çalışmalar sonunda, serotonin (5-HT), histamin, katekolaminler, prostoglandinler gibi birçok vazoaaktif maddenin rolü üzerinde durulmuştur (54). Migren atakları esnasında 5-HT metaboliti olan 5-HDAA (5 Hidroksi Endol Asetik Asit) düzeyinin idrarda arttığı, trombosit 5-HT düzeyinin ise %40 düştüğü ortaya konulmuştur (55).

## **2.Nörojenik Teori**

Aristides Leao 1944'de yayılan depresyon kavramını tanımlamıştır. Yayılan kortikal depresyon bir odaktan başlayıp aynı hemisfer boyunca yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve takiben gelişen uzun süreli baskılanmış nöronal aktivitedir ve 2-5mm/dk hızla tüm ipsilateral hemisfer korteksine yayılır (56).

Yayılan kortikal depresyonun temel özelliği, kortekste hidrojen iyonları, potasyum, nitrik oksit ve glutamat düzeylerindeki geçici artışlar sonucu kan akımının artması ve ardından azalmasıdır. Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar (57).

Beyin sapındaki lokus seruleus ve dorsal rafe gibi trigeminovasküler sistemden gelen ağrı duyusunun modülasyonu sağlayan çekirdekler beyin kan akımını ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve Pozitron emisyon tomografi (PET) ile migren atakları sırasında beyin sapı aktivasyonunun saptanması, migren patogenezinde beyin sapının önemli rol oynadığını göstermektedir (58).

## **3.Hipoksik teori**

Bu teori migren atağını başlatan sebep olarak serebral hipoksiyi göstermektedir ve oksijen veya glikoz azalmasıyla aktive olan mekanizmaların beyin disfonksiyonuna neden olduğunu kabul eder. Nöronların enerji gereksinimini ve tüketimi arasındaki dengesizlik nöronların hipoksisine yol açabilir. Bu teoriye göre migren ataklarının tetikleyicisi, oksijen veya glikoz gereksiniminin karşılanmasındaki bir yetersizliktir (59).

## **4.Trigeminovasküler teori**

Trigeminovasküler modele göre migren oluşumunda önce beyin sapı aktivasyonu ve trigeminal aktivasyonu olmaktadır. Bu değişiklikler nörojenik inflamasyona yol açmakta böylece serebral kan akımı değişiklikleri ve migren ağrıları başlamaktadır. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu substance P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve diğer peptitlerin damar duvarı içerisine salınımına neden olarak serebral damarların genişlemesine ve gerginliklerin artmasına yol açar (1).

Nörovasküler teoriye göre migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır. Bu tür bir yaklaşım yeni tedavi seçeneklerini ve trigeminal sinirden nöropeptid salınımını önleyecek yeni anti-migren ilaçların geliştirilmesi sağlamıştır.

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeni ile meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal innervasyondan fakir beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile ikinci nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nükleus kaudalise (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidleri(CGRP, substance P, nörokinin A (NKA)) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik enflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aksonların aktivasyonunun bir göstergesidir.

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemnisküsü oluşturarak talamusun ventral paramedian nükleusunda (VPM) 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.

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fMRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür. Trigeminoasküler nosioseptif uyarıların modülasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminojenik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile ortaya

çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir, trigeminovasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir olasılık olarak görülmektedir. Ancak başka bazı durumlarda da aynı beyin sapı bölgesinin aktivasyonunun gösterilmesi, söz konusu bölgenin migrene ne kadar spesifik olduğunun sorgulanmasına yol açmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modülasyonu ile daha ilişkili görülmektedir.

### **Migren Genetiği**

Ailesel hemiplejik migren (FHM) tanısı aura safhasında tek taraflı motor zayıflık ve en az bir birinci derece veya ikinci derece akrabada benzer atakların varlığına dayanmaktadır (60). FHM genetik olarak heterojen olup CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2) ve SCNA1 (FHM3) genlerinde mutasyonlar saptanmaktadır (61).

Russell ve Olesen'nin yapmış olduğu bir çalışmada auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin dört kat, aurasız migreni bulunan bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren bulunma riskinin 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (62). Çalışmaların çoğunda migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yaklaşık yarısının genetik faktörlerin etkisine bağlanabileceği düşünülmüştür. İkiz çalışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir (63).

### **Migren Tedavisi**

Migrenin tedavisi planlanırken mümkün olduğunca kişinin hayat kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Hastayı en çok rahatsız eden belirtilere en uygun müdahaleye yönelinmelidir. Migrenin farmakolojik tedavisi akut atak tedavisi ve önleyici (profilaktik) tedavilerden oluşmaktadır (64).

Akut atak tedavisi, baş ağrısı başladıktan sonra ağrıyı sonlandırmayı ve baş ağrısının ilerlemesini engellemeyi amaçlar. Profilaktik tedavi ise, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlar. Profilaktik tedavi atak sıklığı, atak şiddeti ve atağın kişinin sosyal hayatını etkileme derecesine göre seçilir (64).

### **Atak Tedavisi**

Atak tedavisinin amacı ağrının başlangıcından sonraki iki saat içinde baş ağrısına ait tüm belirtilerin ortadan kaldırılmasıdır. Hastadan daha önceki atak hikayesi ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Yetersiz atak tedavisi, tablonun daha ilerlemesine neden olarak kronik migrene yol açabilir. Migren atak tedavisinde kullanılan spesifik ilaçlar arasında ergot türevleri ve triptanlar bulunur. Spesifik olmayan ilaçlar ise analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), antiemetikler, steroidler, anksiyolitikler, major trankilizanlar ve opioidlerdir(65).

Hafif ya da orta şiddette baş ağrısında aspirin veya asetaminofen gibi basit analjezikler tek başlarına veya bunların kombine formları kullanılmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar siklooksigenaz enzim inhibisyonu yaparak prostaglandin sentezinin önlenmesi yoluyla ağrı kesici özelliklerini gösterirler (66). Parasetamol gastrik yan etkiler açısından nonsteroidlere göre daha güvenli olduğu bulunmuştur (67). Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 400–800 mg, naproksen 500- 1000 mg, asetaminofen 1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir (68).

Migren atağında kullanılan triptanlar eletriptan, zolmitriptan, sumatriptan, naratriptan, rizatriptan 5-HT<sub>1B/D/F</sub> reseptör agonistidir. Triptanların migren atak tedavisindeki etkilerini vazokonstriksiyon ve nörojenik inflamasyonu engelleme yoluyla yapmakta olduğu kabul edilmektedir. Triptanlar, migren atağında baş ağrısı üzerine etkili olduğu gibi ona eşlik eden bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi belirtiler üzerinde de etkilidir. Triptanların merkezi etkileri yanında periferde de gözlenebilen vazokonstriktör etkileri nedeniyle, iskemik kalp ve periferik damar hastalığı olanlarda kullanılması kontrendikedir. Hastanın şiddetli bulantı, kusması varsa damar yolu açılarak antiemetik verilmelidir. Antiemetik ilaç olarak domperidon veya metoklopramid kullanılabilir. Antiemetik ilaçların alınmasından sonra analjezik etkili bir ilaç alınmalıdır (69).

### **Profilaktik Tedavi**

Profilaktik tedavinin amacı migren ataklarının sıklığını, süresini veya şiddetini azaltmaktır.

Profilaktik tedavi;

- Akut tedaviye rağmen günlük yaşam aktivitelerine engel olan tekrarlayıcı migren atakları,

- Akut atak tedavilerine cevapsızlık, kontrendikasyon veya rahatsız edici yan etkilerin bulunması,

- Akut atak tedavi ilaçlarının aşırı kullanımı,

- Hemiplejik migren veya kalıcı nörolojik hasar bırakma riski taşıyan ataklar,

- Çok sık tekrarlayan (haftada ikiden fazla) baş ağrıları,

- Hastanın tercihi durumlarında kullanılabilir (64).

Tedavide kullanılan ilacın etkinliğini beklemek için 5 hafta kadar beklenmeli ve bu süre sonunda atakların en azından yarıya düşmesi beklenmelidir. Tedaviden fayda görülüyorsa tedavi süresi en az altı aya tamamlanmalı ve dozu azaltılarak kesilmelidir (70).

Betaadrenerjik bloke edici ilaçlar migren profilaksisinde sıkça kullanılmaktadır. Propranolol, timolol, atenolol, metoprol, nadolol başağrısı koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerlerdir. Propranolol ile tedavi 80–240 mg dozunda kullanılır ve tedavi en az 2 ay sürdürülmelidir. Başlıca yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluktur. Esansiyel tremor, hipertansiyon, taşikardi ve koroner arter hastalığı varlığında monoterapi ile baş ağrısıyla birlikte komorbid hastalık üzerine de etkili olunabilir. Beta blokörler A-V blok, astım ve diabetes mellitusta kullanılmamalıdır (64).

Antidepresanlar migren profilaksisinde kullanılan bir diğer ilaç grubudur. Trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ve selektif noradrenerjik reuptake inhibitörleri (SNRI) ilaçlar sinaptik norepinefrin veya serotonin miktarını artırarak etki ederler (71). Genellikle akşamları alınan 10–150 mg dozunda amitriptilin, imipramin veya desipramin sık migren ataklarında yarar sağlamaktadır. Yan etkiler arasında sersemlik, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık, terleme bulunmaktadır. Sertralin, paroksetin, venlafaksin, trazodon migren profilaksisinde kullanılabilen diğer antidepresanlardır (72).

Migren profilaksisinde kullanılan kalsiyum kanal antagonistlerinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte vasküler düz kas kontraksiyonunu önleyerek ve prostaglandinlerdeki Ca<sup>2+</sup> bağımlı enzimleri inhibe ederek etki ettikleri düşünülmektedir (76). Verapamil 80 mg/gün ile tedaviye başlanıp günde 2



veya 3 kez şeklinde maksimum 640 mg/gün dozunda, flunarizin günlük 5-10 mg/gün dozunda kullanılır. Yan etkileri arasında baş dönmesi, depresyon, tremor, gastrointestinal şikayetler, vazomotor değişiklikler, periferik ödem, ortostatik hipotansiyon ve bradikardi bulunur (73).

Antiepileptiklerden valproat, topiramat, gabapentin migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Valproat tedavide 250-500 mg/gün dozunda başlanır ve maksimum 60 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Valproatın yan etkileri arasında hepatotoksisite, sedasyon, saç dökülmesi, tremor, kognitif performansta azalma, bulantı ve kusma yer alır. Topiramat ile tedaviye 15-25 mg/gün dozuyla başlanmalı doz haftada bir 25 mg artırılarak 100-200 mg/gün dozuna kadar çıkarılabilir. Yan etkiler arasında kilo kaybı, pareteziler ve kognitif işlev bozukluğu bulunur (74).

### **BESİN İNTOLERANSI**

Genelde besinlerin bizzat kendilerinin ya da besinlerle birlikte alınabilecek başka etkenlerin, immünolojik ya da immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşturabileceği her türlü anormal tabloyu besin reaksiyonları başlığı altında toplamak doğru olur. Besin reddi terimi, hastanın tükettiğinde rahatsızlık hissi duyduğu gıdaları yemekten kaçınması olarak tanımlanır (6). Besin reaksiyonlarını iki gruba ayırabiliriz: Birinci grup herhangi bir alerjenin ve savunma sisteminin aşırı reaksiyonunun söz konusu olmadığı, diğer mekanizmalarla oluşan, anormal yanıtların bulunduğu “besin intoleransı” olarak nitelendirilen gruptur. İkinci grup ise immünolojik yani savunma sistemi aracılığıyla besinlere gösterilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonları, savunma sisteminin önemli bir parçası olan immünoglobulin E (IgE) moleküllerinin başrolünü oynadığı reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, Ig E molekülünün yer almadığı reaksiyonlar sonucu da gözlenebilir. Bu grup “besin allerjileri” olarak sınıflandırılmaktadır (75).

Yapılan araştırmalar, insanların %15-20’sinin herhangi bir besine karşı rahatsızlık hissettiğini göstermektedir (76). Besin öğeleri arasında alerjiye yol açan maddeler genellikle protein yapısındadır. Her insan herhangi bir besine karşı alerjik tepki verebilirse de insanlarda sıklıkla alerjiye neden olan besinler şunlardır: İnek sütü, yumurta, balık ve kabuklu deniz ürünleri, kabuklu ve yağlı kuruyemişler

(findık, fıstık gibi), tahıllar, etler, meyveler, sebzeler ve kurubaklagiller, baharatlar ve çeşni vericiler, okolata, bal ve bazı içecekler (77).

Diyet, besin alerjileri ve besin intoleransında teŖhis ve tedavinin en önemli ögelerinden biridir. Besin alerjilerinin tedavi edilmesinde kullanılan yöntemler bazıları; diyet tedavisi (Eliminasyon diyetleri, empirik diyet, birkaç besin diyeti, elemental diyet), hiposensitivizasyon ve semptomatik tedavidir (77).

Yapılan birçok alıŖmada eŖitli yiyecek ve içeceklerin (okolata, peynir, çay, kahve, et ürünleri gibi yiyecekler, alkol) migren baŖ ağrısını tetikledikleri veya ktleŖtirdikleri ortaya konmuŖtur (78). Yurt dıŖında yapılmıŖ olan, migrende gıda alerjisi ve diyet alıŖmasında, besin intoleransı oranları buğday (% 78), portakal (% 65), yumurta (% 45), çay ve kahve (% 40), okolata ve süt ( her biri % 37), kırmızı et (% 35), mısır, Ŗeker kamıŖı ve maya ( her biri % 33) olarak bildirilmiŖtir (79).

### **ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI**

Üre döngüsü bozuklukları, bu döngüde yer alan beŖ enzimi de içermektedir. X' e bağlı olan OTC eksikliği dıŖındakilerin hepsi otozomal resesiftir. Arjinaz eksikliği dıŖında hepsinde en sık belirti hiperamonemik ensefalopatidir ve bu genellikle ilerleyici spastik kuadriparezi Ŗeklinindedir. Neonatal ve daha geç baŖlangılı Ŗekilleri tüm hastalıklarda vardır ve OTC eksikliği olan kızlar genellikle geç baŖlangılı ya da tekrarlayan hastalık olarak gelirler.

Tipik olarak etkilenmiŖ bebekler doğumda normaldir; hemen sonrasında beslenmeme, kusma, letarji veya huzursuzluk, takipne geliŖir, hızlı bir Ŗekilde koma ve solunum yetmezliğine ilerler. Daha büyük hastalarda beslenmeye ara verilip intravenöz tedavi verildiğinde kaybolan epizodik kusma, bulantı ve bilinç düzeyi deđiŖiklikleri olabilir. Enfeksiyonlar bu hastalarda metabolik ktleŖme dönemlerini baŖlatabilir.

Hiperamonemi sadece kan amonyak düzeylerinin ölümü ile saptanabilir. Hiperamonemi varsa, bu çok yoğun olabilir. Birlikte asidoz da varsa organik asid bozukluğu daha olasıdır. Buna karŖılık bebek alkalozda ise veya asidotik değilse, üre döngüsü bozukluğu daha olasıdır. Genetik olmayan hiperamonemi nedenleri arasında en önemlisi karaciğer fonksiyon bozukluğudur ve herpetik enfeksiyonlar ile ağır Ŗokta da görülebilir. Yenidoğan geçici hiperamonemisi seyrek görülür;

genellikle prematüre ve stresli bebeklerde olur ve nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları da hiperamonemi ile birlikte olabilir. Valproik asit tedavisi alanlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olmadan kan amonyak düzeyi yükselebilir. Reye sendromu olduğu ileri sürülen vakaların çoğu aslında metabolik birer hastalıktır.

Üre siklusuna ait bir bozukluğun tanısı amonyak, organik asit ve plazma aminoasitleri ile orotik asidin ölçülmesine dayanır. Enzim analizi ile doğrulama önerilmektedir. OTC eksikliği tespit edilenler genellikle artmış glutamin, alanin ve orotik asit düzeyleri olan erkek bebeklerdir. Karbamoil fosfat sentetaz eksikliği artmış glutamin ve alanin ile normal orotik asit düzeylerine neden olur. Arjininosüksinat sentetaz eksikliğinin yol açtığı sitrülidemide belirgin derecede artmış sitrülün düzeyleri; arjininosüksinat liyaz eksikliğinin neden olduğu arjininosüksinik asidüride artmış sitrülün ve belirgin derecede artmış arjininosüksinik asit vardır. Arjinaz eksikliği dışında tüm üre döngüsü bozukluklarında arjinin düşüktür.

Bu hastalıkların tedavisi düşük proteinli diyet ve diğer destekleyici tedavilerdir. Artık nitrojenin itrahını sağlamak için alternatif bir yolak oluşturmada, özellikle daha hafif vakalar başta olmak üzere, tüm vakalarda nitrojen tutucular (scvengers); sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, sodyum fenilbütirata ihtiyaç vardır. Devam eden beyin zedelenmesinin önlenmesinde hızlı tanı önemlidir. Kommanın tedavisinde sıklıkla diyalize ihtiyaç olmaktadır. Nitrojen tutucular acil ilaç olarak kullanılabilceği gibi uzun dönem idamede de kullanılabilir. Agresif tedaviye rağmen hastaların çoğunda ilerleyici santral sinir sistemi zedelenmesine neden olan ataklar olur ve ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle karaciğer transplantasyonu bazı vakalarda uygulanmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir (80,81).

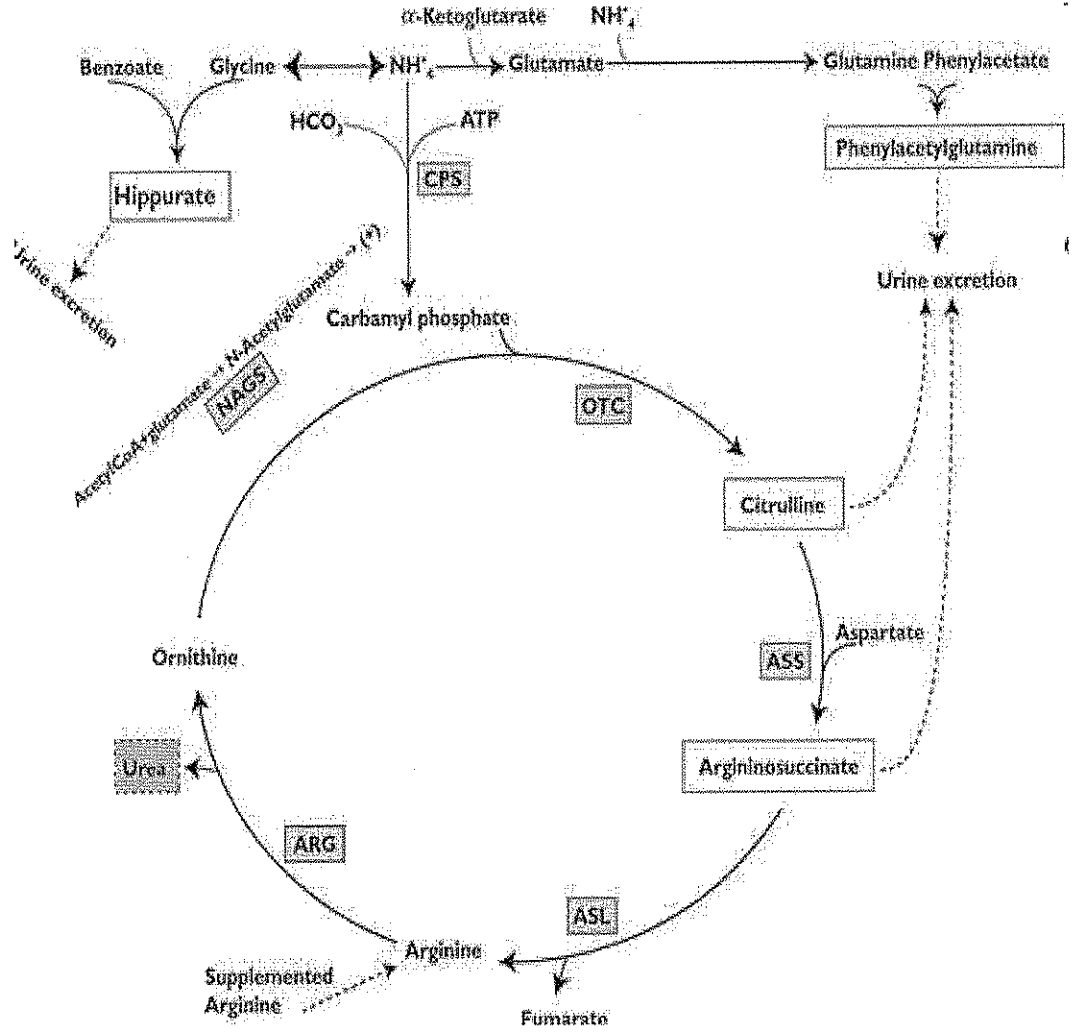
### **ORNİTİN TRANSKARBAMİLİZ EKSIKLİĞİ**

OTC üre siklusunda görevli ikinci enzimdir. Mitokondride bulunan bu enzim ornitinin karbamil fosfat ile birleşip sitrullin oluşturduğu reaksiyonu katalizler (82)(şekil 1). OTC eksikliği, X kromozomuna bağlı resesif olarak geçiş gösteren ve en sık görülen üre siklusu hastalığıdır (82-84). Kronik ya da tekrarlayan amonyak

yüksekliğine yol açan OTC eksikliğinin sıklığı yapılan bir çalışmada 1/14000 olarak bildirilmiştir (83).

OTC eksikliğinin en ciddi türleri yenidoğan dönemindeki erkek bebeklerde ölümle sonuçlanmaktadır. Çocukluk çağında ise kızlarda ya hafif olarak seyreder ya da hiç klinik bulgu vermeyebilir. OTC eksikliği, yenidoğan döneminde ve çocukluk çağında amonyak yüksekliği ile ilişkili olarak letarji, koma, nöbet, sürekli kusma, infantil hipotoni gibi klinik tablolara yol açar. Etkilenen çocuklar genellikle yenidoğan döneminde ölürlür. OTC eksikliği erişkin yaşta nadir olmakla birlikte epizodik nörolojik ataklar ile ortaya çıkabilir (85).

Erişkin yaşta bulgu veren üre döngüsü defektlerinde OTC eksikliği olan kadınlarda lizinürik protein intoleransı ve erişkin dönemde ortaya çıkan sitrülünemi tiplerinde oluşan besin reddinde baş ağrısı migrenle karıştırılarak hastaların tedavisinin aksamasına neden olmaktadır. Bu hastalarda proteinli gıda tüketimi sonucu bulantı ve migren benzeri başağrısı atakları ortaya çıkmaktadır (7).



Şekil 1. Üre döngüsü

### HİPERAMONEMİ

Hepatik üre döngüsünün kapasitesi normal amonyak üretimini aşar ve serum amonyak düzeyi normal olarak düşüktür (5-50  $\mu\text{mol/L}$ ). Ancak karaciğer fonksiyonu üre döngüsünün genetik bozuklukları veya karaciğer hastalığı nedeniyle bozulduğunda kan amonyak düzeyi 1000  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerine çıkabilir. Böyle bir hiperamonemi amonyağın MSS üzerine direkt nörotoksik etkisi nedeni ile acil bir durumdur. Kan amonyak düzeyinin yüksekliği tremor, konuşmanın bozulması, uykuya eğilim, kusma, beyin ödemi, görme bulanıklığını içeren amonyak intoksikasyonu bulgularına neden olur. Yüksek konsantrasyonlarda amonyak koma

ve ölüme neden olur. Hiperamonyeminin başlıca sebepleri karaciğer hastalığı ve doğumsal metabolizma bozukluklarıdır. Diğer nedenler arasında hiperinsülinemik hipoglisemi, karnitin defekti, malignensi, portosistemik şant, üriner enfeksiyon, cerrahi girişimler, parenteral beslenme bulunmaktadır. 5-flurourasil, asetazolamid, diüretikler, valproik asid ve türevleri kan amonyak yüksekliği yapabilecek ilaçlardır (86).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### Hasta Seçimi Ve Örnek Alınması

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına baş ağrısı yakınması ile başvuran ve 2004 IHS tanı kriterlerine göre auralı veya aurasız migren tanısı konmuş olan 153 kadın hasta çalışmaya alındı.

•Arastirmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 2004 IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı konulmuş olması
- 2 )Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması
- 3) Dışlanma kriterlerinin olmaması

•Dışlama kriterleri:

Son 3 ayda geçirilmiş gastrointestinal sistem(GİS) kanaması

Aşırı egzersiz

Narkotik ilaç alımı açısından son 1 ayda operasyon geçirmiş olması

Alkol kullanımı

Barbitürat kullanımı

Diüretik kullanımı

Valproat sodyum kullanımı

Böbrek fonksiyon bozukluğu (böbrek fonksiyon testleri)

Karaciğer fonksiyon bozukluğu(karaciğer fonksiyon testleri)

Baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. IHS tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız migren tanısı konulan hastaların şikayetleri, yaş, boy, kilo, özgeçmiş, soy geçmiş, ağrı özellikleri, ilaç kullanım özellikleri, ağrıya eşlik eden bulguları soruldu. Hastaların soygeçmiş sorgulamasında kendisi ve kız kardeşlerinde ölü doğum olup olmadığı sorgulandı. Çalışmaya katılan hastaların tümüne arteriyel tansiyon ölçümü, fizik muayene ve nörolojik muayene yapıldıktan

sonra her iki gruptan da tam kan, ayrıntılı biyokimya, kanama zamanı, kan amonyak düzeyi sonuçlarına bakılması için kan alındı. IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı konulan hastaların bilgileri önceden hazırlanmış bir forma kaydedildi (Ek-1). Dışlanma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma için migrenli hastalardan cubital venden 5 ml kan örneği alındı. Kan örneklerinde amonyak çalışılmak üzere buz aküsü ile birlikte Gaziosmanpaşa üniversitesi tıp fakültesi biyokimya anabilim dalına gönderildi ve örnekler bekletilmeden çalışıldı. Kan amonyak düzeyi Roche-Hitachi C501 oto analizörde roche marka amonyak kiti kullanılarak, glutamat dehidrogenaz ile birlikte enzimatik yöntem ile çalışıldı.

Migrenli hastalar besin reddi olan ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Besin reddi yönünden diyet anamnezi alındı ve tüketmekten kaçındığı özel besinlerin listesi oluşturuldu. Günlük tükettiği besinlerden yola çıkılarak hastaların günlük tükettiği protein miktarı hesaplandı. Protein hesabı, beslenme ve diyetetik bölümünden yardım alınarak gıdaların yenebilen 100 gramlarının sağladığı enerji ve besin öğelerinin miktarları tabloları kullanılarak hesaplandı (87).

### **İstatistiksel Analiz**

Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normallik değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normallik değerlendirilmesine göre Bağımsız örnek T testi veya Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma veya n(%) şeklinde verilmiştir. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

## **4. BULGULAR**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalında migren tanısı almış kadın hastalar, besin reddi olanlar ve besin reddi olmayanlar iki gruba ayrıldı. Çalışmaya 153 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 40,68±13,15, boy ortalaması 1,60±0,06, ortalama kilosu 69,94±11,75 idi (Tablo 4).

**Tablo 4. Hastaların Yaş, Boy, Kilo Ortalaması**

	<b>n</b>	<b>Ort±SS</b>
<b>Yaş</b>	15	40,68±13,1
<b>Boy</b>	15	1,60±0,06
<b>Kilo</b>	15	69,94±11,7

Çalışmaya alınan hastaların 60'ında (%39,2) aile hikayesinde birinci derece akrabalarında migren baş ağrısı varken, 93'ünde (%60,8) aile hikayesinde migren baş ağrısı yoktu. Soygeçmiş anamnezinde 6 hastada farklı sebeplerden (%3,9) ölü doğum hikayesi varken, 146 hastada (%96,1) ölü doğum hikayesi yoktu. Soygeçmişte, hiçbir hastada yenidoğan döneminde veya süt çocukluğu döneminde ölüm hikayesi yoktu. Hiperamonemi semptomu hiçbir hastada yoktu (Tablo 5).

Çalışmaya alınan 153 hastanın 41'inde (%26,2) besin reddi varken 112'sinde (%73,8) besin reddi yoktu. Hastaların 29'unda (%19) auralı migren, 124'ünde (%81) aurasız migren tespit edildi(Tablo 5).

Besin reddi olan 41 hastanın 27'sinde birden fazla gıdaya karşı intolerans mevcuttu. Hastalar besin reddi dağılımı açısından değerlendirildiğinde 21 hastanın (%53,8) çikolataya, 15 hastanın (%38,5) inek sütüne, 15 hastanın (%38,5) et ürünlerine, 8 hastanın (%20,5) peynire, 6 hastanın (%15,4) buğdaya karşı intoleransı olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Hastaların atak sırasında yaşadığı semptomlar sorgulandığında; 113 hastanın (%73,9) fotofobi semptomu mevcuttu, 40 hastanın (%26,1) ise fotofobi semptomu yoktu. 124 hastada (%81,0) fonofobi semptomu mevcutken, 29 hastada (%19,0) fonofobi şikayeti yoktu. 120 hastada (%78,4) bulantı şikayeti mevcutken 33 hastada (%21,6) bulantı şikayeti yoktu. 46 hastada (%30,1) kusma şikayeti mevcutken 107 hastada (%69,9) hiçbir atakta kusma şikayeti yoktu (Tablo 5).



**Tablo 5. Sayısal değişkenlerin dağılımı**

	Yok	Var
<b>Çikolata</b>	18(46,2)	21(53,8)
<b>İnek Sütü</b>	24(61,5)	15(38,5)
<b>Buğday</b>	33(84,6)	6(15,4)
<b>Et Ürünü</b>	24(61,5)	15(38,5)
<b>Peynir</b>	31(79,5)	8(20,5)
<b>Fotofobi</b>	40(26,1)	113(73,9)
<b>Fonofobi</b>	29(19,0)	124(81,0)
<b>Bulantı</b>	33(21,6)	120(78,4)
<b>Kusma</b>	107(69,9)	46(30,1)
<b>Aile Öyküsü</b>	93(60,8)	60(39,2)
<b>Ölü Doğum</b>	146(96,1)	6(3,9)
<b>Hiperamonyemi Semptomu</b>	153(100)	0(0)
<b>Aura</b>	124(81)	29(19)
<b>Besin reddi</b>	112(73,8)	41(26,2)

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

Çalışmadaki 29 auralı migren hastasının 23'ünde (%88,4) görsel aura, 6'sında (%11,6) duysal aura tespit edildi (Tablo 6). Besin reddi olan grupta 10 auralı migren, 31 aurasız migren hastası vardı. Besin reddi olmayan grupta ise 19 auralı migren, 93 aurasız migren hastası vardı. Her iki grup arasında migren tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 6. Auralı migren tipleri dağılımı**

	Aura tipi	
	Görsel	Duyusal
<b>Migren Tipi (auralı)</b>	23 (88,4)	6 (11,6)

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

Besin reddi olan gruptaki auralı migren hastalarının 8'inde görsel aura, 2'sinde duysal aura vardı. Besin reddi olmayan gruptaki auralı migren hastalarının 15'inde görsel aura, 4'ünde duysal aura vardı. Her iki grup arasında aura tipi ve dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

Auralı migrenli hastaların aura tipine göre kan amonyak düzeyi ortalamaları değerlendirildiğinde; görsel aurası olanlarda kan amonyak düzeyi ortalaması  $18,43\pm 15,55$   $\mu\text{mol/L}$  iken, duysal aurası olanlarda  $27,28\pm 15,68$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Besin reddi/Aura tipi, amonyak düzeyi dağılımı**

		Aura tipi		p
		Görsel (n=23)	Duyusal(n=6)	
Besin reddi	Yok (n=19)	15(65,2)	4(66,7)	1,000
	Var (n=10)	8(34,8)	2(33,3)	
Amonyak Düzeyi		$18,43\pm 15,55$	$27,28\pm 15,68$	0,226

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

Hastaların ilaç kullanımı sorgulandığında; 16 hasta (%10,5) betabloker, 12 hasta (%7,8) TCA, 9 hasta (%5,9) SSRI kullanıyordu. 116 hasta (%75,8) migren için ilaç tedavisi almıyordu (Tablo 8). MRI bulguları açısından değerlendirildiğinde 8 hastada (%5,2) nonspesifik değişiklikler mevcutken, 5 hastanın (%3,3) MRI görüntülemesi normaldi. 140 hastanın (%91,5) MRI görüntülemesi yoktu (Tablo 9).

**Tablo 8. İlaç kullanımı dağılımı**

	İlaç kullanmayanlar	Betablokör	TCA	SSRI
İlaç Kullanım	116(75,8)	16(10,5)	12(7,8)	9(5,9)

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

**Tablo 9. MRI dağılımı**

	Yok	Normal	Nonspesifik
<b>MRI</b>	140(91,5)	5(3,3)	8(5,2)

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

Hastaların günlük protein tüketimi ortalama  $52,73 \pm 8,50$  gr/gün olarak tespit edildi(Tablo 10). Besin reddi olan grupta ortalama protein tüketimi  $52,78 \pm 6,78$  gr/gün iken, besin reddi olmayan grupta  $52,71 \pm 9,08$  gr/gün idi. Her iki grup arasında protein tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

Hastaların kan amonyak düzeyleri ortalama  $24,03 \pm 18,58$   $\mu\text{mol/L}$  olarak tespit edildi. Besin reddi olan grupta ortalama kan amonyak düzeyi  $22,37 \pm 19,53$   $\mu\text{mol/L}$  iken, besin reddi olmayan grupta  $24,64 \pm 18,27$   $\mu\text{mol/L}$  olarak tespit edildi. Her iki grup arasında kan amonyak değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 10. Protein tüketimi ve kan amonyak değerlerinin ortalaması**

	n	Ort $\pm$ SS
<b>Protein tüketimi</b>	153	$52,73 \pm 8,50$
<b>Amonyak değeri</b>	153	$24,03 \pm 18,58$

Veriler ort $\pm$ SS. biçiminde gösterilmiştir.

**Tablo 11. Besin reddi olan ve olmayan hastalarda amonyak değeri ve protein tüketimi**

	Besin reddi		p
	Yok (n=112)	Var (n=41)	
<b>Amonyak değeri</b>	$24,64 \pm 18,27$	$22,37 \pm 19,53$	0,504
<b>Protein tüketimi</b>	$52,71 \pm 9,08$	$52,78 \pm 6,78$	0,966

Veriler ort $\pm$ SS. biçiminde gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Auralı migren, migren hastalarının yaklaşık %15'inde görülür. *Pınar ve ark* (88) yaptıkları çalışmada auralı migren oranını %20 olarak belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada *Mavilioğlu ve ark* (89) auralı migren sıklığını %42 olarak belirtmişlerdir. *Domaç ve ark* (90) 350 hastalık bir çalışmada auralı migren sıklığını %33 olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda migrenli olgulardaki auralı migren sıklığını %19 olarak tespit ettik. Yapılan çalışmalardaki ortak sonuç aurasız migrenin auralı migrenden daha sık görüldüğüdür.

Migrende en çok görülen aura tipi görsel tip auralardır. Muhtemelen retina veya görsel korteksteki kan akımının arteriyal spazma bağlı olarak düşmesi nedeniyle gelişir. Bazı hastalarda baş ağrısı olmadan tipik migren aurası görülebilir (45). Ülkemizde yapılan çalışmada *Altunkaynak ve ark* (91) auralı migrende görsel aura sıklığını %46, duysal aura sıklığını %13 olarak tespit etmişlerdir. *Domaç ve ark* (90) görsel aura sıklığını %84 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak görsel aura oranı daha yüksekti. Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer görsel aura oranını %88, duysal aura oranını %11 olarak bulduk.

Migren, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi vejetatif belirtilerin eşlik ettiği bir baş ağrısı türüdür (2). Çalışmamızda fotofobi %73,9, fonofobi %81, bulantı %78,4, kusma %30,1 tespit ettik. ABD'de yapılan bir çalışmada fotofobi %80, bulantı %73, kusma %36 olarak bildirilmiştir (92). Yine ABD'de yapılan bir çalışmada migren hastalarından %82'sinde fotofobi, %77'sinde fonofobi, %75'inde bulantı ve %30'unda kusma tespit edilmiştir (93). *Aygül ve ark* (94) %84,9 bulantı, %50,3 kusma, %80,0 fotofobi ve %78,4 fonofobi eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmalar arasındaki sonuçların farklılık göstermesi toplumların genetik özelliklerinden kaynaklanabilir.

Yapılan çalışmalarda migrenin %80 oranında kalıtsal olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Aile bireylerinde migren olması, ailenin diğer fertlerinde migren bulunma olasılığını 2-4 kat artırmaktadır (22). Çalışmaya alınan hastaların %39,2 aile hikayesinde migren baş ağrısı olduğunu tespit ettik. *Rasmussen'in* (95) yapmış olduğu bir çalışmasında, migrenli hastaların %56'sının 1.derece akrabalarında migren tespit edilmiştir. *Russell ve ark* (96) çalışmasında

migren aile öyküsünü %58 olarak bildirmişlerdir. Çalışma sonuçları migrenin genetik geçişi yüksek bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır.

Migren tedavisinde betabloker, antidepresan, antiepileptik tedaviler kullanılmaktadır. Çalışmamızda %10,5 betabloker, %7,8 TCA, %5,9 SSRI kullanan hasta vardı.

Hastaların günlük protein tüketimi ortalama  $52,73 \pm 8,50$  gr/gün olarak tespit edildi. Besin reddi olan ve olmayan grup protein tüketimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ABD’de yapılan bir çalışmada erkeklerde günlük ortalama protein alımı 95-100 gr. iken bu değer kadınlarda 65 gr. civarındadır (97).

Araştırmalar gösteriyor ki toplumların yaklaşık %25’i herhangi bir gıdaya karşı reaksiyon göstermektedir (98). Çalışmamızda araştırmalarla benzer %26,2 oranında besin intoleransı olduğunu tespit ettik. Yiyeceklere duyarlı 500 migren hastasıyla yapılan bir sorgulamada en sık sorumlu tutulan çikolata %75, peynir %48, portakal suyu %30 ve alkollü içecekler %25 olarak bulunmuştur (99). Yurt dışında yapılan yiyeceklere duyarlı 60 migren hastasında buğday %78, portakal %65, yumurta %45, çay veya kahve %40, çikolata ve süt %37, kırmızı et %35 oranında duyarlılık tespit edilmiştir (79). Çalışmamızda %53,8 çikolataya, %38,5 inek sütüne, %38,5 et ürünlerine, %20,5 peynire, %15,4 buğdaya karşı besin intoleransı olduğunu bulduk.

Hastalarımızın kan amonyak düzeyleri ortalama  $24,03 \pm 18,58$   $\mu\text{mol/L}$  olarak tespit edildi. *Shinichi ve ark* (100) yapmış olduğu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda kan amonyak düzeyini  $29,4 \pm 11,8$   $\mu\text{mol/L}$  olarak belirtmişlerdir. Besin reddi olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında kan amonyak düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastalar migren aura tipine göre kan amonyak düzeyi karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark elde edilemedi. Literatür araştırıldığında migren hastalarında kan amonyak düzeyi çalışılmış kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar serum amonyak yüksekliğinin migren patogenezinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Bu olasılık ilk defa Russell tarafından OTC eksikliği olan bir aile ve 8 genç migrenli hastada yapmış olduğu çalışma sonucu ileri sürülmüştür. Başka bir araştırmacı, 22 erişkin hastada migren atağı sırasında kan amonyak düzeyinin yüksek olduğunu tespit ederek Russell’ı

desteklemiştir. Daha önceki bulguları genişletmek amacı ile yapılan 35 migrenli ve 20 sağlıklı kişinin alındığı çalışmada iki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiş ve amonyak seviyesinin migren ağrılarının oluşumunda önemsiz olduğu düşünülmüştür (101). Bu çalışmada migrenlilerde besin reddi olan ve olmayan gruplarda kan amonyak değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptandı. Sonuçlarımız migren hastalarında, amonyak değeri takibinin ve ayırıcı tanıda OTC eksikliğinin önemsiz olabileceğini düşündürmektedir. Ancak amonyak düzeyinin migren patogenezindeki rolünü araştıran kısıtlı çalışmalar olduğu göz önüne alındığında; 153 migrenli hasta üzerinde yapılmış olan bu çalışmada kan amonyak değerlerinin normal sınırlarda bulunmuş olmasına rağmen, daha geniş hasta gruplarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı kapsamlı çalışmalar amonyak düzeyinin migren patogenezindeki etkisini daha açık bir şekilde ortaya çıkaracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Goadsby PJ, Lipton RF, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *New England J Med* 2002;346:257-70.
2. Philips P. Migraine As A Woman's Issue-Will Research And New Treatments Help *JAMA*. 1998;280(23):1975-1976.
3. Zarifoğlu M, Siva A, Hayran O. and Turkish Headache Epidemiology Study Group: An Epidemiologic Study of Headache in Turkey: A Nationwide Survey. *Neurology*. 50 (Suppl. 4): A225, 1998.
4. Börü Ü, Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atli H. Prevalence and Characteristics of Migraine in Women of Reproductive Age in Istanbul, Turkey: A Population Based Survey. *Tohoku J. Exp. Med* 206: 51-59, 2005.
5. Leonard VJ(2006). Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Saudubray, Van Berghe G, Walter Jh(eds): *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 4th Edition. Springer-Verlog Heidelberg pp. 264-272.
6. Çokuğraş H, Akçakaya N. Besin Allerjileri, "Temel Allerji". V. Ulusal Allerji Kongresi. Ankara, 203-213, 1991.
7. Gordon N. Ornithine Transcarbamylase Deficiency: a urea cycle defect. *European Journal of Pediatric Neurology* 2003; 7: 115-121
8. Unger J. Migraine headaches: A historical prospective, a glimpse into the future and migraine epidemiology. *Dis Mon* 2006;52:367-84.
9. Silberstein SD, Lipton BR, Dalessia DJ (eds) *Wolff's headache and other pain*. 7 th ed. Oxford 2001.
- 10- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. In: *Historical Introduction (First ed)*. Medical Media Ltd, 1998, pp 1-8.
11. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967.
12. Unger J. Migraine headaches: A historical prospective, a glimpse into the future and migraine epidemiology. *Dis Mon* 2006;52:367-84.
13. Rowland LP: *Merritt's textbook of neurology*. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins. 1995; 839
14. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.

15. Adams RD, Victor M Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10.
16. Edmeads J. Drug Therapy for Headache. In: Gallagher RM (Editor). The treatment of headache: A historical perspective. New York: Marcel Dekker Inc, 1990:1-8.
- 17- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesan J. Epidemiology of headache in a general population a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1147-57.
- 18- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol 1993; 34: 1111-
- 19- The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology. 1998;50: A225.
20. Seymour D. Migraine headaches. Med Clin North Am 1991;75:545-65.
21. Solomon GD. Therapeutic advances in migraine. J Clin Pharmacol 1993;33:200-9.
22. İrkeç C. Migren ve immün sistem. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003;2:124-6.
23. Silberstein S, Lipton RB, Goadsby PJ. The pathophysiology of primary headache. In: Clinical Practice of Headache. (2nd ed ) Oxford, Martin Dunitz, 2002: 47-60.
24. Gür M, Neyal M. Migrende ACE-D allel polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (2003)s:33-37.
25. Yaltkaya K, BALKAN S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı. 2. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 1996, 251-265.
26. Ertekin C. Nörolojide Fizyopatoloji Bilgehan Matbaası, İzmir, 1987, 167-169.
27. Swanson WJ, Dodick WD, Capobianco JD. Headache and other craniofacial Pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. Neurology in Clinical Practice (third ed.), London, Butterworth- Heinemann, 2000: 73: 1829-1878



28. Oğul E. Klinik Nöroloji, Baş Ağrıları (Zarifoglu M, Siva A), Nobel&Günes Kitabevi, İstanbul. No:1, 2002, 107-121.
29. Paulus S. Bas ve Boyun Ağrısı Sendromları. İstanbul, Yüce Dağıtım, 2000, 55-64.
- 30- Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis, Neurology 1993;43 (Suppl 3) 11-15.
- 31- Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society. Neurology 1994; 44 Suppl 4: 6-10.
- 32- 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.
- 33- Göbel H. Classification of Headaches Cephalalgia, 2001, 21, 770-3.
- 34- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. Cephalalgia 2004;24(suppl 1):1-160.
- 35- Olesen J. International Classification of Headache Disorders, Second Edition (ICHD-2): current status and future revisions. Cephalalgia. 2006;26(12):1409-10.
36. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ: Headache in clinical practice. ISIS Medical Media. Oxford. 207-210, 1998
- 37- Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. Sem. Neurol 1995; 45: 175-82.
38. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 1988;8:1-96.
- 39- Blau JN. Classic Migraine Symptoms between visual aura and headache onset. Lancet 1992; 340: 355-6.
40. Brandes JL. Migraine and functional impairment. CNS Drugs 2009;23:1039-45.
41. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. Acta Neurol Scand 1986;73:359-62.
42. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. Acta Neurol Scand, 73(4):359-62, 1986.

43. Diamond S. Migraine headaches. *Med Clin North America* 1991; 75 (3): 545-65
44. 1. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Başağrsı Özel Sayısı Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003.
45. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J (eds.) *Neurology in Clinical Practice*. Çeviri: Tan E, Özdamar E. S. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008
- 46- Silberstein SD. Migraine symptoms: result of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995; 35: 387-96.
- 47- Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA 1A missense mutation in patients from a large family. *Arc Neurol* 2003; 60: 610-4.
- 48- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke. *Br Med J* 1993; 307: 289-92.
- 49- Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. in: Andermann FA, Lugaresi E, eds. *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworths 1987, pp 281-91.
- 50- Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG Correlation. *Neurology* 1993; 43: 2476-83.
51. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43 (suppl 3): 11-15.
52. Sacks O. In *migraine: Evolution of a common disorder*. London: Faber&Faber 1970: 26.
53. Ertekin C. Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir, Bilgehan Matbaası. 1987;151-202.
54. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992;42:6-10.
55. Lance JW. The pathophysiology of migraine: A tentative synthesis. *Path Biol* 1992; 4: 355-60.
56. Olesen J. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? *Curr OpinNeurol*. 2006;19(3):277-80.)

57. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalgia* 2009;9:(Epub ahead of print)
58. Weiller C, May A, Limmroth V, ve ark. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
59. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am* 1991; 75 (3): 763-89.
60. VVaters WE. Migraine: Intelligence, social class, and familial prevalence. *BMJ*. 1971;2:77-81.
61. Van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:299-305.
62. Russell MB, Olesen J. Increased familial Risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311: 541-4.
63. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB et al. Familial risk of migraine : a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41:166-72.
64. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16
- 65- Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalgia* 1997; 17; 67-72.
- 66- Pradalier A, Clapin A, Drj J. Treatment review: Nonsteroid antiinflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. *Headache* 1988; 28: 550-7.
- 67- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of the nonprescription of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating headache pain of an acute migranie attack: three double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-7.
68. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention *Neurol Sci* 2006; 27:117-122.
69. Tarlacı S. Akut migren atağı tedavisi *Nobel Medicus* 06: cilt 2, sayı 3:8

70. Silberstein SD, Saper JR, Freitag F. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache and other Head Pain. 7th ed. New York. Oxford Universty Press, 2001, 121-237
71. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. Headache 1992; 32: 101-4.
72. Mathew NT Akut migen ataklarının tedavisi . Basağrısı El kitabı Evans RW, Mathew NT 2. baskı Lippincott williams and Wilkins Phidalphia 2005. 60-87.
- 73- Mc Arthur JC, Marek K, Pestronk A, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migranie: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. Neurology 1989; 39: 284-6.
74. Sheftel F, Silberstein SD, Rapport A. Pharmacological treatment of chronic headache. Drug Therapy 1992; 22: 47-59.
75. Çokuğraş H, Akçakaya N. Besin Allerjileri, "Temel Allerji". V. Ulusal Allerji Kongresi. Ankara, 203-213, 1991.
76. Kalyoncu F. Modern Tıp Seminerleri 4: Bronş Astması Ve Allerji Hastalıkları, Güneş Kitapevi, Ankara, 1999 5. Ortolani C, Ispano M, Scibilia J, et al. Introducing Chemists to Food Allergy. Allergy 2001;56: Suppl. 67: 5-8.
77. Judith Buttriss, "Adverse Reactions to Food", Blackwell Science, Oxford , 2002.
78. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC: Precipitating and Aggravating Factors of Migraine versus Tension-type Headache. Headache 41: 554-558, 2001.
79. Grant EC. Food allergies and migraine. Lancet. 1979 May 5;1(8123):9669.
80. Steiner RD, Cederbaum SD: Laboratory evaluation of urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138: S21-S29
81. Lucy M. Osborn, MD, MSPH FAAP, Thomas G. Dewitt, MD FAAP çeviri Yurdakök M. Pediatri cilt 2: S1006-1007
82. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1187- 232.

83. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1909-63.

84. Gaspari R, Arcangeli A, Mensi S, Wismayer DS, Tartaglione T, Antuzzi D, et al. Late-onset presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a young woman with hyperammonemic coma. *Ann Emerg Med* 2003;41:104-9.

85. Takanashi J, Kurihara A, Tomita M, Kanazawa M, Yamamoto S, Morita F, et al. Distinctly abnormal brain metabolism in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurology* 2002;59:210-4.

86. Lippincott's Illustrated Reviews serisinden çeviri Doç. Dr Engin Ulukaya 3. Baskı S 255-256

87. Baysal A. Beslenme Kitabı 12. Baskı 2009 S 277-322

88. Çoban P. *Journal of Neurological Sciences* [Turkish] 28:(1)# 26; 028-034, 2011 Migren Hastalarında Isı Şok Proteini 27

89. Mavioglu S, Karaca H. Baş ağrısı Poliklinik Hastalarının Demografik ve Klinik Profili H. *Düşünen Adam*; 2000,13(2): 110-115

90. Domaç ve Ark. Migrenli Olgularda Dizabilitenin Midas Ölçeği ile Değerlendirilmesi *Düzce Tıp Dergisi* 2012; 14(1): 10-13

91. Altunkaynak ve ark. Migrenli Hastalarda Serum Atrial Natriuretik Peptid Düzeylerinin Ağrı ile İlişkisi *Nöropsikiyatri Arşivi* 2012; 49: 203-207

92. Thomas N. Headache: *The Journal of Head and Face Pain* Volume 41, Issue 7, pages 646–657

93. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalance and burden of migraine in USA: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.

94. Aygül R, Deniz O, Koçak N, Orhan A and Ulvi H. "The Clinical Properties of a Migraineuse Population in Eastern Turkey-Erzurum". *South Med J*, 98, 23-27 (2005).

95. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15 (1): 45-68.

96. Russell MB, Fenger K, Olesen J. The family history of migraine. Direct versus indirect information. *Cephalalgia* 1991 May ;11(3) :156-60.

97. Susan SJ, Eugene FA: Nutrition and family medicine. In: Rakel RE (Ed.).Textbook of family practice. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company;1995. p.1139-119.
98. O'Leary PF, Shanahan F. Food allergies. Curr Gastroenterol Rep 2002; 4: 373-82.
99. Hanington E. Migraine. In: Lessof MH (ed). Clinical Reactions to Food. Chichester: John Wiley, 1983: 155-80.
100. Shinichi Hirose, Akihisa Mitsudome, Valproate Therapy Does Not Deplete Carnitine Levels in Otherwise Healthy Children Pediatrics No. 5 May 1, 1998
101. JG de Bruijn , Bruyn GW, Klawans HL Jr. Further observation on the possible relationship between migraine and serum ammonia levels. Clin. Neurol. Neurosurg. 1976:151-5.

## MİGREN HASTA FORMU

Adı Soyadı :

Yaşı :

Telefon :

Hastalığın süresi :

Atak sıklığı:

Atağa eşlik eden semptomlar :

Fotofobi( ), fonofobi( ), mide bulantısı( ), kusma( )

diyet anamnezi:

Günlük tüketilen protein miktarı :

Özgeçmiş : 1- gis kanaması(son 3 ayda) 2- aşırı egzersiz

3- son 1 ayda operasyon geçirilmesi(narkotik alımı) 4- alkol kullanımı

5- barbitürat kullanımı 6- diüretik kullanımı

7- valproat sodyum kullanımı 8- neomisin kullanımı

Soygeçmiş : 1- Ailede migren varlığı var( ), yok( )

2- Ailede ölü doğum ya da yenidoğan dönemi ölüm

öyküsü var( ), yok( )

Kullanılan ilaçlar : 1- Beta blokerler 2- Trisiklik antidepresan

3- SSRI 4- Antikonvulzanlar 5- Triptanlar

6- Ergo deriveleri 7- Diğer tedavi

Atak sırasında: 1- letarji 2- hiperventilasyon 3- anormal davranış

4- dezoryantasyon 5- ataksi 6- hipotoni 7- konvülziyon

8- cilt lezyonu (akrodermatitis herpetika)

Kranial mr : yok( )

var( ) bulgular:

Tüketmekten kaçındığı özel besinler :

Migren atağını provake eden besinler :

- |               |              |                    |             |
|---------------|--------------|--------------------|-------------|
| 1- İnek sütü  | 2- çikolata  | 3- tavuk yumurtası | 4- buğday   |
| 5- peynir     | 6- narenciye | 7- kahve           | 8- balık    |
| 9- mısır      | 10- üzüm     | 11- keçi sütü      | 12- çay     |
| 13- sığır eti | 14- mercimek | 15- elma           | 16-maya     |
| 17- armut     | 18- kayısı   | 19- şeker kamışı   | 20- bezelye |
| 21- muz       | 22- havuç    | 23- tavuk          | 24- şeftali |
| 25- kuzu eti  | 26- pirinç   | 27 diğer(.....)    |             |

Migren tipi : 1- aurasız migren

2- auralı migren