

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA  
MİGREN GÖRÜLME SIKLIĞI

Dr. Burcu TOKMAK

uzmanlık tezi

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK**

**DÜZCE 2007**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her konuda destek ve katkılarını gördüğüm, bana bilimsel çalışma disiplinini öğreten, başta tezim olmak üzere her türlü konuda danışmanlık görevini üstlenen sayın hocam Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK'e, uzmanlık eğitimimde yetişmemde önemli katkıları olan, her zaman deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Hulusi KEÇECİ ve Doç. Dr. Abdulkadir KOÇER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince her zaman karşılıklı saygı ve sevgiye dayalı ilişkilerle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, bugüne kadar her konuda benden yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Abdurrahman TOKMAK ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Burcu TOKMAK

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III, IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
3. MATERYAL VE METHOD	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	62
7. ÖZET	63
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR	65
10. SEKİL VE TABLOLAR	73
11. ÖZGEÇMİŞ	74

## **KISALTMALAR**

**PPE:** Plazma protein ekstravasyonu

**NO:** Nitrik oksit

**NOSi:** Nitrik oksit sentetaz inhibitörü

**CGRP:** Kalsitonin gen ilişkili peptid

**VIP:** Vazoaktif intestinal peptid

**IL:** Interlökin

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NI:** Nörojenik inflamasyon

**CSD:** Kortikal yayılan depresyon

**TNF:** Tümör nekroz faktörü

**KBB:** Kan beyin bariyeri

**LPS:** Lipopolisakkarid

**AR:** Alerjik rinit

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**IHS:** Uluslararası Baş ağrısı Derneği

**FHM:** Ailesel hemiplejik migren

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**COMT:** Katekol- O-metiltransferaz

**IL:** İnterlökin

**DR:** Dopamin reseptörü

**APOE:** Apolipoprotein E

**fMRI:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**PAG:** Periakuaduktal gri madde

**TNC:** Trigeminal nukleus kaudalis

**GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör

**LT:** Lökotrien

**VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü

**ICAM:** İntrasellüler adezyon molekülü

**KS:** Kortikosteroid

**NSAID:** Nonsteroid antienflamatuar ilaç

**SSS:** Santral sinir sistemi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

### MİGREN:

Baş ağrısı değişik nedenlerle ortaya çıkan ve sık gözlenen bir semptomdur. Baş ağrısıyla başvuran hastaların büyük çoğunluğunu migren, küme baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrıları oluşturur <sup>1</sup>. Migren, farklı nörolojik belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur <sup>2</sup>. Oldukça yüksek prevalanslı nörovasküler bir bozukluk olan migren, dünyada erişkin popülasyonun önemli bir kısmını etkiler. Ülkemizde yapılan bir çalışmada migren prevalansı kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9, ortalama %16.4 olarak bulunmuştur <sup>3</sup>.

Migren, topluma olduğu kadar bireylere de aşırı bir sosyoekonomik yük getirir ve yaşam kalitesini düşürür <sup>1</sup>. Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, migrenin etkin ve tam olarak tedavisinin önemini arttırmaktadır. Ancak migren tedavisi bugün için henüz istenilen düzeyde değildir. Bu yüzden migren hala ekonomik ve sosyal boyutları olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu sorunun aşılması ancak migren patogenezinin tam olarak aydınlatılması ve bu bilginin ışığında migrenin tanı ve etkin tedavisinin sağlanması ile olacaktır. Primer baş ağrıları arasında ikinci sıklıkta görülen migrenin patogenezi ve moleküler mekanizmaları halen açıklanamamıştır. Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır <sup>4</sup>. Bu zincirin esasını trigeminovasküler sistemin aktivasyonu teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış, nörovasküler teori ön plana çıkmaya başlamıştır. Nörojenik, vasküler ve hümorale mekanizmaların etkileri bu açıdan araştırılmakta fakat atakların ortaya çıkışı tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır.

- Vasküler mekanizma: Bir vazospazm dönemini takiben vasküler duvarda, olasılıkla damar düz kaslarında tonus kaybolur ve vazodilatasyon meydana gelir. Damarların içindeki kan basıncı bunları genişletir ve şiddetli pulsasyonlar doğurur. Temporal arter gibi bazı ekstrakraniyal arterler de dahil, arter duvarının aşırı gerilmesinin, migren ağrısının gerçek nedenini oluşturduğu öne sürülmektedir <sup>5</sup>.
- Nörojenik mekanizma: Araştırmacılar migren tipi baş ağrısına nörojenik bir inflamasyon ve buna bağlı olarak duramaterde ortaya çıkan plazma protein ekstrasvazasyonunun (PPE) yol açtığını ileri sürmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak kan damarlarından, perivasküler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınan nitrik oksit (NO) beyinde opioid benzeri peptidleri inhibe ederek, ağrı oluşturduğu, santral duyarlılığı arttırdığı ve NO sentaz inhibitörlerinin (NOSi) bu ağrıyı azalttığı ileri sürülmektedir <sup>6-9</sup>. Nörojenik inflamasyonun; vazodilatasyon sonucu trigeminal sistemin uyarılması, bunu takiben kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi vazoaaktif peptidlerin salınması ve oluşan ağrı impulslarının ikincil nöronlara iletilmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Güçlü bir vazodilatatör ajan olan ve nosiseptif uyarıların nörotransmitteri olan nitrik oksit, migren patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Migren patogenezinde önemli rol oynayan ve güçlü vazodilatatör etkisi olan bir diğer mediatör ise histamindir ve nitrik oksit salınımına neden olmaktadır <sup>10</sup>.
- Humoral mekanizma: İmmün sistem ve inflamatuvar mediatörlerin migren presipitasyonundaki muhtemel rolü üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sitokinlerin başağrısını indüklediği bildirilmiştir <sup>4</sup>.

Migren patogenezinde yer alan olası mekanizmalar arasında kortikal depresyon, serebral ekstraselüler sıvıda aşırı lokal potasyum birikmesine bağlı vazospazm ve daha birçok neden sayılabilir.

Migren tanısı günümüzde de büyük oranda öyküye ve benzer başağrısı yapan diğer hastalıkların ve patolojilerin dışlanmasına dayanmaktadır. Farklı klinik görüntülere sahip olması, ağrısız eşdeğerlerinin varlığı, anevrizma, arteriovenöz malformasyon, karotid ve vertebrobaziler yetmezlik, glokom, feokromositoma, hipoglisemi, pitüiter bez ve oksipital bölgelerden kaynaklanan kitleler ile kollajen-vasküler hastalıklarda da benzer semptom ve başağrılarının görülebilmesi, migrende tanı koydurucu bir belirteç bulma gereksinimine yol açmıştır <sup>11</sup>.

İlk kez 1913 yılında migren ile alerjik hastalıklar arasında ampirik düzeyde kalsa da bir ilişkidenden söz edilmiştir. Bunu izleyen yıllarda migren ataklarının bazı yiyeceklerle tetiklenebildiği, kısıtlayıcı diyetlerin atakları azaltabildiği, dolayısıyla cilt testlerinin bu tür hastalıkların belirlenmesinde faydalı olabileceğinden söz edilmiştir <sup>12-14</sup>

İmmün sistem ve inflamatuvar mediatörlerin migren presipitasyonundaki muhtemel rolü üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. İmmün sistem ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim olduğu düşünülmektedir <sup>12-23</sup>.

Deneysel çalışmalarda, trigeminal ganglion uyarıldığında, trombosit kümelenmesi, mast hücrelerinde degranülasyon ve bunu takiben histamin salgılandığı gösterilmiştir <sup>24</sup>. Histaminin salgılanması ile lokal kan akımı ve vasküler permeabilitede artış gözlenmekte, bu durum antikorlar dahil olmak üzere diğer proteinlerin bölgeye hızla birikimine neden olmaktadır. Mast hücreleri aktive olduğunda bir grup sitokin de salgılanmaktadır <sup>25</sup>.

Son yıllarda immün homeostazdaki bir değişikliğin migren patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği görüşü ileri sürülmüştür <sup>26</sup>. Egzema ve astım gibi atopik hastalıklarla migren komorbiditesi, migrenlilerde immün sistem disfonksiyonundan şüphelenilmesine sebep olan faktörlerden biridir <sup>21</sup>. İmmün hücreler arasında iletişimi sağlayan sitokinler, immün cevapların şiddeti ve kalitesini modüle etmede çok önemli rol oynarlar <sup>27</sup>.

Selektif immün parametrelerdeki sistemik değişiklikler migren hastalarındaki muhtemel bir immün disfonksiyonu düşündürmüştür. Bununla birlikte, sistemik değişiklikleri indüklemek için çok küçük olan bir meningeal ya da diğer lokal subklinik infeksiyon, migrenliler için karakteristik olabilir. Migrenörlerdeki lokal inflamatuvar cevabın tipik bir örneği, migren patogenezi ile ilişkili gözüken, meningeal damarların nörojenik inflamasyonudur (NI). NI, vazodilatasyonu ve PPE'nu içeren bir süreçtir ve P maddesi gibi nöropeptidlerin trigeminal afferent sinirlerden salınımını düzenler <sup>28</sup>. Ratlarda trigeminal afferentlerin stimülasyonunun duramaterdeki mast hücre degranülasyonuna neden olduğu ve mast hücre degranülasyonu PPE ile bağlantılı gözükmesine de lokal inflamatuvar sürecin bitişinin bir parçası olduğu gösterilmiştir <sup>24,29</sup>. Sumatriptan, klasik ergo alkaloidleri ve naratriptan gibi antimigren ilaçların tümü hayvan modellerinde trigeminal afferent stimülasyonla sağlanan duramaterdeki PPE'ünü inhibe eder <sup>30-32</sup>. Bundan başka, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların dural PPE inhibisyonu ve migren



rahatlamadaki etkinlikleri, migrendeki meningeal NI'un patojenik rolüne ilave delillerdir<sup>33,34</sup>.

Periferal immün sinyallerin beyin parankimine naklinde rol oynayan lipopolisakkaridin (LPS), kan beyin bariyeri (KBB) içerisine sitokin ekspresyonunu indükleyebildiği gösterilmiş ve meningeal TNF-G ekspresyonunun periferal bir inflamasyona lokal bir cevap da olabileceği düşünülmüştür<sup>35</sup>.

Genetik olarak predispoze bireylerde artmış migren yatkınlığının bir mekanizması olarak, fokal bir inflamasyonla indüklenmiş trigeminal hiperaljezi ihtimali göz önünde bulundurulabilir<sup>36</sup>. Ratlarda immün aktivasyon sonrası ekstrakranial nosiseptif sinir liflerinde hipersensitivite rapor edilmiştir<sup>37-40</sup>.

Kemper ve ark. uyanık ratlarda bir intrakranial stimülasyon modelinde LPS verilmesini takiben intrakranial trigeminal nosiseptif liflerin de sensitize olduğunu göstermişlerdir<sup>41,42</sup>. Bu bulgular migrenlilerde bir enfeksiyon sonrasında en yoğun baş ağrısının oluşmasını ve tetikleyicilerin birtakım koşullarda migren yaratıp bazen de yaratmamasını inflamasyonun neden olduğu hiperaljezi görüşü ile açıklayabilmektedir<sup>43</sup>.

## **ALERJİK RİNİT:**

Alerjik rinit, çoğu kez sinüs baş ağrısına neden olan, mast hücre ve bazofil hücrelerin aktivasyonu ve degranülasyonu sonucu salınan IgE ilişkili bir hastalıktır. Alerjik rinitte anahtar inflamatuvar mediatör olan histamin, degranülasyon sırasında salınır ve nitrik oksit salınmasına neden olur<sup>10</sup>. Nazal mukozanın, santral sinir sistemi vaskülarizasyonuna yakın olması itibarıyla, alerjik rinitte lokal olarak salınan histaminin migren ataklarını tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Biz bu çalışmada, alerjik rinitli hastalarda, migren görülme sıklığını araştırmak istedik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Baş Ağrılarına Genel Bakış**

Baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorundur, ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları olan ve tek bir basit mekanizma ile anlaşılması güç olan ortak bir insan deneyimidir <sup>44</sup>. 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 <sup>45</sup>.

### **2.2. Migren**

#### **2.2.1. Tanım:**

Migren, şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, tekrarlayıcı ataklarla karakterize, sıklıkla başın bir tarafına lokalize olan, pulsatil karakterde, ataklara sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyetin de eşlik edebildiği bir primer baş ağrısı türüdür. Bazı dış uyarılara ve santral sinir sistemindeki endojen siklik değişikliklere, nörovasküler reaksiyonun kalıtsal bir artmış duyarlılığı olarak da tanımlanabilir <sup>46</sup>. Migrenin birincil nöronal bir süreç olduğu düşünülmektedir <sup>47,48</sup>.

#### **2.2.2. Görülme Sıklığı:**

Migren genel popülasyonun %10'undan daha fazlasını etkileyen epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur <sup>49</sup>. Yapılan migren prevalans çalışmalarında bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda %12–24; erkeklerde %5–12 oranında görüldüğü saptanmıştır <sup>50</sup>. Ülkemizde ise 15–55 yaşları arasında %16.4 sıklığında bulunmuş olup, kadınlarda %21.8, erkeklerde ise %10.9 olarak belirlenmiştir <sup>3</sup>. Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, ondan sonra azalmaya başlar <sup>51</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11,4–14,7 arasında değişirken Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek değerlere çıktığı gözlenmiştir <sup>52</sup>. Ayrıca migren baş ağrısı görülme sıklığı ırklara göre de değişebilmektedir <sup>4</sup>. Örneğin, migrenli kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, Kafkas kökenli beyazlarda bu oran %20.4 iken, siyahlarda %16.2 ve Asyalılarda %4.8 bulunmuştur <sup>53</sup>.

Ülkemizde Mersin Bölgesinde okul çocuklarında yürütülen bir çalışmada ise ilköğretim öğrencileri arasında migren prevalansı %10.4 olarak saptanmıştır <sup>54</sup>.

### 2.2.3. Migren atağını tetikleyen faktörler:

Migren ataklarının büyük bölümü spontan olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte atakların başlamasında bazı internal ve/veya eksternal stimulusların da rol oynayabileceği bilinmektedir (Tablo-1). Bunların başında stres, açlık, uyku düzenindeki değişiklikler, bazı yiyecek ve içecekler ile menstrüasyon gelmektedir <sup>5,61</sup>

**Tablo- 1.** Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler (5)

- 
- . Uyku düzeninde sapmalar (fazla ya da az uyuma)
  - . Açlık, öğün atlama
  - . Bazı besinler (yumurta, alkol, kafein, çikolata, kabuklu deniz hayvanları vb.)
  - . Alkollü içecekler (şarap, bira vb)
  - . Fizik egzersiz ve aşırı yorgunluk (özellikle güneş altında veya sıcakta)
  - . Şiddetli kokular
  - . Güçlü ışık
  - . Stres

- . Menstrüasyon
  - . Hava değişimleri (lodos vb)
  - . Sigara
  - . Bazı ilaçlar (nitrogliserin, rezerpin, oral kontraseptifler vb.)
- 

#### **2.2.4. Migren ile İlişkili Engellilik**

Migren yaşam kalitesini ileri derecede etkiler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) migreni dünyada en çok engellilik yaratan medikal hastalıklardan biri olarak derecelendirmiştir <sup>55</sup>.  
2. Amerikan Migren Çalışması'nda migren hastalarının %81'i fonksiyonel engellilik bildirmiştir <sup>56</sup>.

İş gücü kaybı hastalık giderlerinin temelini oluşturduğu için, bu durum sağlık bakımı girişimlerinin migren nüfusunun en engelli kısmına yöneltilmesi gerektiğini göstermektedir <sup>57</sup>.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada, Türkiye'de primer baş ağrılarının ekonomiye olan etkisi değerlendirilmiş ve aurasız migren grubunda üretkenlik kaybı epizodik ve kronik gerilim tipi baş ağrısı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur <sup>58</sup>.

#### **2.2.5. Migren atağının dönemleri:**

Migren sadece bir ağrı dönemi değildir. Migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan semptomlar kompleksi olarak ele almak gereklidir. Migren atağı prodrom, aura (auralı migrenlerde), ağrı ve postdrom dönemlerini içerir (Tablo- 2).

#### **Tablo- 2: Migren atağının dönemleri (2)**

---

- 1) Prodrom dönemi
- 2) Aura dönemi (varsa)
- 3) Ağrı dönemi

#### 4) Postdrom dönemi

---

Prodrom semptomları migren ataklarının yaklaşık %50-70'inden önce ortaya çıkmaktadır ve saatler ile günler arasında sürmektedir. Hastalar bunlar hakkında eğitim almadıkça bu semptomların anlamının farkında olmayabilirler. Prodrom semptomları tahminen nörokimyasal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Aura döneminde kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Aura semptomları çoğunlukla 5-20 dakika içerisinde gelişmekte ve 60 dakikayı geçmemektedir. Tipik aura semptomları arasında homonim hemianopsi, tek taraflı uyuşma veya karıncalanmalarla somatosensoriyel semptomlar, tek taraflı pareziler ve kelime bulma güçlüğü veya afaziye andıran konuşma bozuklukları gelmektedir.

Görsel semptomlar pozitif ve negatif semptomlar olarak adlandırılırlar. Pozitif semptomlar, yanıp sönen ışık parlamaları şeklinde olan ve basit tip olarak kabul edilen "fotopsi" veya 'sintile eden skotom' olarak adlandırılan komplike tipte görsel hallüsinasyonlar şeklinde ayrılmaktadır<sup>59</sup>.

Somatosensoriyel aura genellikle bir el-kol ve aynı yüz ve dil yarımında gelişen uyuşukluk, karıncalanma veya iğnelenme hissi şeklinde ortaya çıkar ('cheirooral' veya digitolingual parestezi). Bu bazen tek bir vücut yarısını tutan kuvvetsizlik hissi şeklinde de görülebilir. Kimi zaman yanlışlıkla iskemik bir atak veya epilepsi olarak değerlendirilebilir. Kişi aura döneminde uyuşukluğun yoğunluğu nedeniyle elini-ayağını ağır hissetmekte ve güçsüz sanmaktadır. Hastanın muayenesinde güç kaybı görülmez<sup>60</sup>.

Postdrom dönemde migren atağının yükü kaybolarak yerini bir rahatlama hissine bırakmaktadır. Bu dönemde hastalar kendilerini yorgun, bitkin ve bezgin hissedebilirler. İştahsızlık yerini giderek bir acıkma hissine bırakır ve bazılarında tatlı yeme isteği belirir. Kişiler bu dönemde sık idrara çıkma isteği duyabilirler. Bu dönem genellikle kişinin kendini iyi hissettiği bir dönemdir.

#### 2.2.6. Sınıflandırma:

1988 yılında Olesen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Başağrısı Derneği'nin Başağrısı Sınıflama Komitesi" tarafından tüm başağrılarını içeren sınıflandırma ve tanı ölçütleri yayınlanmıştır<sup>53, 62</sup>.

IHS-1988 sınıflaması bazı başağrılarını tanımlamakta ve yeni tanımlanan başağrılarını kapsamakta yetersiz kaldığından, zaman içerisinde yenilenme ihtiyacı doğmuştur<sup>63</sup>. 2004 yılında düzenlenen yeni sınıflamada (IHS-2004), özellikle migren başağrılarındaki değişiklikler dikkati çekmektedir. Yine yedi alt başlıktan oluşan bu grupta tanı zorluğu yaşanan, kısmen ölçütleri karşılayan, kısmen karşılamayan gruplar, gerek auralı, gerekse aurasız migrende 'olası' adı altında toplanarak bunlara ait tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Çocukluk çağı migren ataklarında abdominal migren alt başlığı eklenerek, yine migren komplikasyonları içerisinde kronik migren, iskemi olmaksızın dirençli aura ve migrenin uyardığı epileptik nöbetler olarak yeni alt başlıklar yer almıştır. Oftalmoplejik migren alt başlığı 1. gruptan 13. gruba aktarılmıştır.

2004 yılında, hem klinik pratikte, hem de bilimsel araştırmalarda başağrısı bozukluklarının sınıflamasını iyileştirmek için, IHS geniş bir grup başağrısı bozukluğu için tanı kriterlerini yayınlamıştır<sup>64</sup>. Bu son sınıflamada başağrılarını toplam 3 kategoriye ayrılarak 14 başlık altında toplanmıştır.

Aynı zamanda ICHD-II, kronik migren başlığı ile yeni bir antiteyi ortaya koymuştur. Son olarak kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı için yeni ilave kriterler ileri sürülmüştür<sup>65</sup>.

Bu çalışmamızda sınıflandırmada, özellikle migrene yönelik duyarlılığı ve seçiciliği daha yüksek olan ICHD-II (2004) ölçütleri<sup>64</sup> kullanılmıştır (Tablo- 3).

### **Tablo- 3. Migren Sınıflaması**

Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması [International Classification of Headache Disorders-ICHD-II] 2004 <sup>64</sup> .

---

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
-

### 2.2.6.1. Aurasız Migren (Yaygın migren, Hemikraniya simpleks)

Migrenin en yaygın olan tipidir (%80–85). İdiopatiktir ve ağrı devamlı, zonklayıcı veya sızlayıcı tipte olup genellikle tek taraflıdır. 1- 2 saatte şiddetlenir, ağrı nöbetleri 4–72 saat sürebilir. Ağrıya fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma, diyare ve diürez eşlik edebilir<sup>53,66,67</sup>. Prodromal semptomlar ağrıdan saatler önce ortaya çıkabilir. Nöbet sıklığı ayda 1–10 kez olabilir.

#### Tanı ölçütleri:

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

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

C- Başağrısı, aşağıdakilerden en az ikisini içermeli:

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

D- Ağrı sırasında en az biri olmalı:

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

E- Aşağıdakilerden en az biri:

1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir başağrısını düşündürmemeli
2. Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir başağrısı nedenini düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması



3. Başağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması / ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması.

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

#### **2.2.6.2 Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparetezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)**

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

Görsel semptomlar: Vakaların %65'inde tanımlanır.

Duyusal bozukluklar: Genellikle iğnelenme ve uyuşma şeklindedir.

Motor bozukluklar: Genellikle tek taraflı güçsüzlük şeklindedir.

Konuşma bozuklukları olabilir.

#### **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 birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

#### C- Organik hastalık işareti olmamalı

Aura semptomlarının başlangıcı veya öncesinde bölgesel serebral kan akışı, klinik olarak etkilenen bölge ile ilişkili olarak azalmaktadır. Kan akımının azalması genellikle posteriora başlar ve anteriora doğru yayılır. Bu azalma, iskemik eşikte veya üzerindedir; nadiren alt bölgeye yayılır<sup>53,66</sup>.

Serebral kan akımı değişiklikleri konusunda yapılan çalışmalarda, aura döneminde kan akımının 16–25 ml/100gr/dk'a kadar düşebildiği gösterilmiştir (Normal kan akımı 50–55 ml/100gr/dk). Aura dönemindeki bu semptomlardan sonra eksternal karotis arter dallarındaki vazodilatasyona bağlı genellikle unilateral, supraorbital, retroorbital veya oksipitalde zonklayıcı baş ağrısı başlar. Bir saat içerisinde tepe noktasına ulaşır<sup>59,72,73</sup>. Ağrı ile birlikte anoreksia, bulantı ve kusma da olur. Ağrı aura ile aynı tarafta veya karşı tarafta olabilir. Ağrı niteliği zonklayıcı ve devamlı iken künt ağrıya dönüşür. Baş ağrısından sonraki dönemde atak tarafında baş hassas olup, bitkinlik hissedilir<sup>66,67</sup>.

#### ***Akut Başlayan Auralı Migren***

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

#### **2.2.6.2.1. Özgün Auralı Migren**

Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Görme bozuklukları, hemisensoryal belirtiler, hemiparezi veya disfazi veya bu semptomların birden fazlasının birlikteliğini içeren auralı migrenin genel şeklidir. Tam olarak dikkatli bir öyküden sonra belli olur. Skotomlara genellikle fotofobi eşlik eder<sup>53,66,68</sup>.

#### **2.2.6.2.2. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı**

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

#### **2.2.6.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura (Migren Ekivalanları, Asefaljik Migren)**

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

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

Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derecede yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. Aura uzun süreli olabilir. Bu migrenin patofizyolojisi muhtemelen tipik auralı migren ile aynıdır<sup>53,66,67</sup>. Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin %60'ında sorumlu gen kromozom 19p13'e lokalize edilmiş ve klonlanmıştır.

Aura değişebilen şiddette motor zaafı karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, BOS'da pleositoz, menenjizm, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya değişebilir) görülebilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. %50'sinde ilerleyici serebellar ataksi, migren ataklarından bağımsız olarak bulunabilir. Baş ağrısı hemipareziden önce görülebilir veya hiç olmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve bir inmeyi taklit edebilir<sup>64</sup>.

### **2.2.6.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren**

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

### **2.2.6.2.6. Baziler Migren (Bickerstaff Migren- baziller arter migreni)**

1961’de Bickerstaff tarafından tanımlanmış, nadir görülen bir migren tipidir. Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atağı olmalıdır. Prodromal devrede veya oksipital baş ağrısı sırasında diplopi, ataksi, dizartri, nadiren de şuur bozukluğu olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus ve bazen de bilateral parezi ve paresteziler görülebilir. Bu semptomlar anksiyete ve hiperventilasyonla beraber olabilmektedir. İlk önce “baziller arter migreni” terimi kullanılmış, ancak baziller arter spazmının atakların mekanizmasını oluşturmayacağı fark edilerek “baziller migren” terimi tercih edilmiştir. Baziller ataklar daha çok genç erişkinlerde görülmektedir <sup>53,66</sup>.

### **2.2.6.3. Öncül veya Migren İle Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları**

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

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

#### **2.2.6.3.2. Abdominal Migren**

İdiopatik, tekrarlayan bir bozukluktur. 1–72 saat süren karın ağrısı atakları ve atak aralarında normal dönemler ile karakterizedir. Ağrı orta, ciddi şiddettedir ve bulantı, kusma gibi vazomotor semptomlar ile ilişkilidir. GIS veya renal hastalık öyküsü yoktur. Karın ağrısının özellikleri:(a) orta hatta periumblikal yerleşimli ya da tam lokalize edilemeyen,(b) künt ya da sadece acı şeklinde (c) orta ciddi şiddette. Karın ağrısı sırasında şu semptomlardan en az ikisi bulunabilir:(a)anoreksia, (b) bulantı, (c) kusma ve (d) solukluk. Pozitif bir tanı koymak için diğer tüm hastalıklar dışlanmalıdır. Abdominal migreni olan çocukların çoğunda yaşamlarının ileriki dönemlerinde migren ortaya çıkar.

#### **2.2.6.3.3. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi**

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

giderek şiddeti azalarak zaman içinde tamamen ortadan kalkabilir. Bu hastaların %21'inde daha sonra diğer migren tipleri ortaya çıkabilir <sup>72</sup>.

#### **2.2.6.4. Retinal Migren**

Migren atağı boyunca ya da sonrasında monoküler skotom veya körlük eşlik edebilir <sup>73</sup>. Söz konusu durum genellikle geçicidir, fakat retinal arter dalının tıkanmasına bağlı kalıcı görme bozukluğu nadir olarak bildirilmektedir <sup>74</sup>. Oküler veya vasküler yapı anomalileri mutlaka ekarte edilmelidir. Ataklar dışında göz muayenesi normaldir.

#### **2.2.6.5. Migren Komplikasyonları**

##### **2.2.6.5.1. Kronik Migren ya da Değişime Uğramış Migren**

Kronik migren, ilaç aşırı kullanımı olmadığı halde, 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısı olarak tanımlanır <sup>64</sup>. 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 2.2.6.1. aurasız migren ölçütlerinden C ve D'nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

#### **2.2.6.5.2. Migren Statusu**

Tedavi edilsin veya edilmesin, başağrısı fazı 72 saatten uzun süren bir migren atağıdır<sup>64</sup>. Şiddetli ve sürekli bir başağrısı ve sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı-kusma ile karakterizedir. Migren statusunu tetikleyen faktörler arasında emosyonel stres, depresyon, ilaçların aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet, hormonal faktörler ve pek çok nonspesifik faktör sayılabilir<sup>75</sup>. Migren statusu akut nörolojik bir bozukluğa sekonder olarak da ortaya çıkmış olabilir. Herhangi bir tedavi başlanmadan önce başağrısının ciddi organik nedenlerinin dışlanması gerekir. Migren statusunda olan hastalar genellikle aşırı bulantı, kusma ve sık görülen dehidratasyon yüzünden çok hastadır. Rehidratasyon tedavinin temel parçasıdır.

#### **2.2.6.5.3. İnfarktsız Israrlı Aura**

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

#### **2.2.6.5.4. Migrene Bağlı İnfarkt**

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

### **2.2.6.5. Migrenin Tetiklediği Epilepsi Nöbetleri**

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

### ***Konfüzyonel Migren***

Konfüzyonel migren<sup>53</sup> tipik bir aura, baş ağrısı (önemsiz de olabilir) ve konfüzyonla karakterizedir. Konfüzyon baş ağrısından önce olabilir veya baş ağrısını izleyebilir. Burada da asıl olay başlıca uyanıklığı ve bilinç durumunu kontrol eden merkezlere ait bir auradır. Konfüzyon başlıca dikkatsizlik, dikkatin kolay dağılabilmesi ve konuşma ile diğer motor aktivitelerin sürdürülmesinde zorluk şeklinde ortaya çıkabilir.

### **2.2.7. Migren Baş ağrısının Patofizyolojisi**

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

#### **2.2.7.1. Migrenin Genetiği**

Genetik epidemiyoloji çalışmalarında, aurasız migrenli kuşağın birinci dereceden akrabalarında risk 1,9 kat artmışken, auralı migren riskinin 4 kat artmış olması, auralı



migrende genetik etkinin daha güçlü olduğunu düşündürmüştür <sup>76</sup>. Auralı migren için Danimarka'da yapılan bir ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerin dizigotik ikizlerden daha yüksek konkordans gösterdiği bulunmuştur <sup>77,78</sup>. Çoğu kişide bütün bir yaşam boyunca nadiren vasküler baş ağrıları görülebildiğinden, migreni belirleyen asıl faktörün tekrarlayıcı ataklara eğilim olduğu düşünülmektedir. Bu eğilim genel olarak migren eşliğinin düşük olmasına bağlanır <sup>82</sup>.

### 2.2.7.2.Migren Aurası

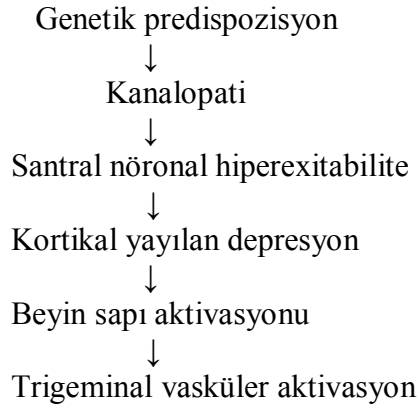
Migren aurasının serebral korteksten kaynaklandığı, klinik gözlemler, nörogörüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri ile gösterilmiştir. Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20- 40 dakika önce ortaya çıkan görsel aura, en sık aura formu olup, bir görme alanında hızlanarak ve genişleyerek laterale doğru yayılır. Birincil görsel korteks boyunca sabit bir hızla (3 ila 6 mm/dakika) yayılan görsel aura, görmenin santralinden uzaklaştıkça görme alanının kortikal representasyonu azaldığı için bu karakteristik özelliklere sahiptir. Hareket eden görsel bozukluğun köşesi 10 ila 15 Hz'lik bir frekansla titreşir, periferde doğru titreşimin frekansı 3-4 Hz'e düşer, bunun ardından gelen skotom, önce irritatif bir bozukluğun ortaya çıktığını, ardından nöronal fonksiyonun baskılandığını gösterir. Duyusal aura da benzer bir şekilde yavaş bir hızla yürür ve sıklıkla önce karıncalanma ve iyileşirken uyuşukluk oluşturur. Eğer görsel ve duyuşsal gibi birden çok aura semptomu varsa, sırasıyla oluşurlar. Eksitasyonun yavaş ve devamlı olmasını açıklayabilecek bilinen tek bozukluk Leao'nun kortikal yayılan depresyonudur (CSD) ve bu patofizyolojik mekanizma fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile gösterilmiştir <sup>83-86</sup>. Migren atakları sırasında hastalarda, ana bir arterin spazmı ile uyumsuz olan ama CSD oluşumu ile tümüyle örtüşen yavaş yayılan kortikal hipoperfüzyonun ilk kanıtlarını Olesen ve ark. göstermişlerdir <sup>87</sup>. Bölgesel kan akımı ile ilgili birkaç çalışma da bu gözlemleri doğrulamıştır <sup>88-90</sup>. Birçok olguda serebral hipoperfüzyonu hiperemi izler. Bu durum aura evresinde potent bir vazodilatör olan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) salıverilmesi ile açıklanmıştır <sup>91</sup>. Auranın baş ağrısına neden olabileceği görüşü uzun yıllardır ileri sürülmesine karşın sebep sonuç ilişkisi son zamanlarda gösterilmiştir <sup>92,93</sup>. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dakika süren kan akımı artışı,

vazodilatasyon gözlenmiş; bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir <sup>93,94</sup>. Son zamanlarda tekrarlayan CSD dalgalarının beyin fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere yol açabileceği ve muhtemelen, hassas bireylerde serebellum gibi zedelenebilir beyin bölgelerinde sessiz iskemik lezyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür <sup>95</sup>.

### 2.2.7.3. Migrende Beyin Sapı Değişiklikleri

Çıkan ve inen ağrı yollarının parçaları olan beyin sapı çekirdeklerinin ve periaquaduktal gri maddenin (PAG) migren patofizyolojisinde santral bir görevi olduğu çeşitli kanıtlarla öne sürülmüştür <sup>96-99</sup>. Önceki bildirimlerde PAG bölgesinin ve üst beyin sapının önemli migren jeneratörleri olduğu öne sürülmüştür <sup>100</sup>.

Migren patofizyolojisinde önemli elemanların şematik sunumu şu şekilde özetlenebilir:



Genel ağrı prensipleri, PAG'ın nosiseptif girdileri azalttığını düşündürmektedir. Normalde PAG trigeminal ateşlemeyi engelleyebilir, bir başka deyişle PAG belki de migren hastalarında uygun şekilde çalışmayan, normal kontrol sisteminin bir parçasıdır <sup>101</sup>. Bir fonksiyonel görüntüleme çalışması, PET taraması sırasında aurasız bir migren atağı geçiren aktif küme başağrılı bir hastada dorsal rostral beyin sapında aktivasyon olduğunu göstermiştir <sup>102</sup>. Bu aktivasyon, atak sırasında konsantrasyon ve konfüzyon şikayetleri bildiren migren hastalarının klinik deneyimleri ile uyumlu olarak, sinyal-gürültü regülasyonu ve seçici dikkatin ayarlanmasında lokus seruleusun rol alması ile

örtüşür görünmektedir. Farmakolojik bakış açısıyla, antimigren ilaçlar PAG bölgesine ve dorsal raphe çekirdeğine bağlanır <sup>101-105</sup>. Ek olarak, migrende etkinliği kanıtlanmış bir profilaktik ajan olan valproat, dorsal raphe çekirdeğinde gamma-aminobütirik asit reseptörlerine bağlanır ve serotonerjik hücrelerde azalmış ateşleme oranlarına neden olur <sup>106</sup>.

Akut antimigren ilaçların aşırı kullanımı, beyin sapı mekanizmaları ile etkileşebilmekte ve rebound reaksiyonunu artırabilmektedir <sup>107</sup>.

#### **2.2.7.4. Migren Başağrısının Mekanizması**

Ağrı geniş olarak nosiseptif, nöropatik ve idyopatik olarak üç gruba ayrılabilir. Klinik olarak bu şekilde sınıflandırılabilse de, pratikte nosiseptif ve nöropatik ağrı birlikte mevcut olabilir <sup>108</sup>.

Migren ilaçlarından hiçbiri, örneğin triptanlar, nöropatik veya nosiseptif ağrıda etkili değildir <sup>108</sup>.

Aşağı yukarı migren ağrılarının %75'i boyun ağrısıyla ilişkilidir <sup>109</sup>.

Intrakraniyal kan damarları özellikle 5-HT1 reseptörlerini içerir <sup>110</sup>. 5-HT1B reseptörleri postsinaptiktir ve kan damarlarında bulunur. 5-HT1D reseptörleri ise presinaptiktir. 5-HT1B reseptörleri ayrıca santral trigeminal sistemde bulunur. Santral trigeminal sistemin aktivasyonu migren ağrısının birincil mekanizmasıdır.

#### ***Kortikal Yayılım Trigeminal Vasküler Aferentleri Nasıl Uyarır?***

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları ve intrakraniyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır <sup>92,111</sup>.

Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle piaaraknoidi (orta serebral arter) inerve etmektedir <sup>112,113</sup>. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve trigeminal nükleus caudalise (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substance P, nörokinin A) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani NI'a neden olur <sup>114</sup>. Bu vazodilatasyon ve ödem, perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrı oluşumuna yol açmaktadır. Bugün migren modellerinde NI'un varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla NI bloke edilmektedir <sup>115,116</sup>. Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. CGRP trigeminovasküler aktivasyonun biyolojik bir belirteci olarak kabul edilmiştir <sup>114,117</sup>. Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona (NO ve VIP salınımı) ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır <sup>118,121</sup>.

Migren ağrısı periferik vasküler kan akımı değişikliklerinin doğrudan bir sonucu değildir. CSD beynin ekstraselüler ortamında büyük bir bozukluk anlamına gelir. Potasyum seviyesi 60 mmol'e çıkar, ekstraselüler glutamat düzeyi belirgin olarak artar ve kalsiyum düzeyi düşer <sup>122</sup>. NO, hem CSD'den hemen sonra, hem de daha geç dönemde salınır <sup>123</sup>. Son araştırmalarda potent bir vazodilatatör olan NO'in, CGRP ile kuvvetli bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir <sup>124-126</sup>. CSD'nin, pial kan damarlarının kortekse yakın olması nedeniyle trigeminal vasküler aferentleri direkt olarak uyarabileceği iddia edilmiştir <sup>127</sup>. Geniş pial kan damarı ağrının ve perivasküler sinir sonlarının aktivasyonu ve bunu izleyen dural refleks aktivasyonu, migren ağrısını açıklayabilir.

### ***Trigeminal Vasküler Sistemin Aktivasyonu ve Sensitizasyonu***

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun VPM nükleusunda sonlanır. Daha sonra primer somatosensoriel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala

ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur <sup>128,129</sup>. Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fMRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği görüşü öne sürülmüştür <sup>96</sup>. Bir araştırmada ise, “nosisepsiyon-spesifik” blink refleksi çalışılarak akut migren atağı boyunca santral trigeminal nöronların geçici sensitizasyonu gösterilmiştir <sup>130</sup>.

Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ve sensitizasyonu başağrısından ve migrene eşlik eden semptomlardan sorumludur. Nörovasküler bileşkede iki değişiklik meydana gelir: dural kan damarlarının vazodilatasyonu ve nörojenik inflamatuvar reaksiyon. Genişlemiş kan damarları sinir sonlanımlarını uyararak CGRP, P maddesi ve nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınımına yol açar. Bunlar vazoaktif peptidlerdir ve damarların daha çok genişlemesine, plazma ekstravazasyonu ve perivasküler alanda mast hücresi değişikliklerinden oluşan hızlı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Bu değişiklikler genişlemiş, şişmiş, inflamasyona uğramış ve trigeminal sinir lifleri yoluyla ağrı ileten kan damarları oluşmasına neden olur. Ağrı daha sonra trigeminal sinir ilk sıra nöronları yoluyla ikinci sıra nöronların bulunduğu beyin sapına iletilir. NI ve kan damarlarının genişlemesi ilk sıra nöronlarını genellikle 30 dakika içinde duyarlı hale getirerek arterlerin pulsasyonu, fiziksel egzersiz, öne eğilme, öksürme ve hapşırma gibi intrakraniyal basıncı artırıcı nosiseptif olmayan uyarımlarla artan vasküler karakterdeki ağrıya neden olur <sup>131</sup>. Aktive olmuş birinci sıra nöronları trigeminal sinir çekirdeğindeki ikinci sıra nöronlarına ağrıyı iletir. C-Fos çalışmaları trigeminal sinirin nükleus kaudalisinin aktive olduğunu göstermiştir. Aktive olmuş ikinci sıra nöronlarının beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı-kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel bağlantıları vardır. Bu merkezlerin aktivasyonu bulantı ve kusmaya neden olur. Triptanlar gibi spesifik migren ilaçlarının trigeminal sinir nükleus kaudalis dışında traktus solitarius da bağlandığı ve bunun başağrısı yanında bulantı, kusmayı önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir <sup>132</sup>.

### **2.2.8. Özgül Antimigren Tedaviler**

Triptanlar, dihidroergotamin ve ergotamin gibi spesifik antimigren ilaçlar 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleridir ve trigeminal vasküler sisteme etki gösterir <sup>133</sup>. Bu ilaçlar genişlemiş olan intrakraniyal ekstraserebral kan damarlarında kasılmaya yol açar;

damarların etrafındaki NI' u azaltır <sup>134</sup>. Bazı veriler 5-HT1F reseptör agonistlerinin akut migrende etkili olabileceğini düşündürmektedir <sup>135,136</sup>. Son yıllarda akut migrende vazokonstriktör olmayan tedavilerin kullanılabilmesi olasılığı gündeme gelmiştir. Bütün 5-HT1B/1D agonistlerinin de taşıdığı bir özellik olan vazokonstriktör etkili ilaçlardan uzaklaşarak nöral olarak etkin ilaçları kullanma yönündeki stratejiye yönelik ilk girişimler, CP 12228886 ve 4991W9390 gibi nörojenik plazma proteinleri ekstrasvazyonunun spesifik inhibitörlerini içermekteydi <sup>137</sup>. Aynı şekilde, P maddesi (nörokinin-1) reseptör antagonistleri, endotelin reseptör antagonistleri ve bir nörosteroid ile yapılan çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Başlangıçtaki moleküler biyolojik çalışmalara dayanarak, trigeminal ganglionun daha ağırlıklı olarak 5-HT1D reseptörleri içerebileceği, kan damarlarının ise daha ağırlıklı olarak 5-HT1B reseptörleri içerebileceği söylenmiştir <sup>138</sup>. Koroner damarlarda 5HT1B reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir <sup>139</sup>. İdeal migren tedavisinden beklenen, sadece nöral dokularda etkin olan ilaçların geliştirilmesi ve güvenlik sorununun ortadan kaldırılmasıdır <sup>140</sup>. Trigeminal nükleusta glutamaterjik ileti üzerine epeyce kanıt vardır ve bir ön çalışmada ketamin ile NMDA blokajının migreni sonlandırdığı gösterilmiştir <sup>141</sup>.

Bir diğer plasebo kontrollü çalışmada, bir AMPA-kainat antagonistinin akut migrende etkinliği gösterilmiştir <sup>142</sup>. Dahası, prelinik çalışmalarda ve insan çalışmalarında vasküler etkileri gösterilen bir adenosin A1 reseptör antagonistinin akut migrende de etkisi gösterilmiştir <sup>143-147</sup>. Bu bileşiklerin hiçbirinin kesinlikle bir vazokonstriktör özelliği yoktur. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda BIBN4096BS isimli potent CGRP reseptör antagonistinin, intrinsik vazokonstriktör etkiler ya da önemli yan etkiler olmadan akut migren tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir <sup>148</sup>. CGRP antagonistlerinin triptanlara nazaran önemli bir avantajı koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanılabilmesidir.

Migren araştırmaları önleyici tedavilerin gelişmesi yönünde odaklanmaktadır. Migren patofizyolojisini anlamaya yönelik incelemeler, posttriptan çağın ortaya çıkışıyla devam edecek ve sonuçta günümüzde halen yeterince kontrol edilemeyen migren atakları olan hastalara yeni ümitler verecektir <sup>149</sup>.

## **ALERJİK RİNİT**

### **Tanım**

Alerjik rinit, klinik olarak nazal mukozanın alerjen ile karşılaşmasından sonra ortaya çıkan, IgE'ye bağlı inflamasyonun neden olduğu burnun semptomatik bir hastalığı olarak tanımlanabilir<sup>150</sup>.

Alerjik rinit semptomları burunda kaşıntı, hapşırık, sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi spontan ya da tedavi ile düzelebilen semptomlardır. Bunlara başağrısı, koku alma bozukluğu ve birlikte görülebilen diğer hastalıkların (astım vs.) şikayetleri de eşlik edebilir.

### **Alerjenler ve Tetikleyici Faktörler**

Alerjenler spesifik IgE antikorları oluşturan ve bunlar ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler çeşitli hayvan, böcek, bitki ve mantar protein ve glikoproteinlerinden oluşurlar.

#### **1) İnhalan alerjenler**

**Ev tozu akarları:** AR ve astıma en sık neden olan alerjenlerdir. En sık görülen ajan *Dermatophagoides pteronyssinus* 'dur. Akarlar yastık, yatak, yorgan, halı ve döşemeliklerde bol miktarda bulunan insan deri döküntüleri ile beslenirler. Özellikle sıcak ve nemli ortamlarda çoğalırlar ve bahar mevsimlerinde pik yaparlar.

**Polenler:** Çim, yabani ot ve ağaç polenleri alerjiye neden olur. Sıcak, kuru, rüzgarlı havalarda ve sabah erken saatlerde atmosferde en yüksek seviyelere ulaşır

**Mantarlar:** Atmosfere yüksek oranda alerjenik sporlar saçan bitkilerdir. Sıcak ve nemli ortamda daha iyi ürerler.

**Hayvan tüyleri:** Kedi ve köpek en sık alerjiye yol açan hayvanlar.

**Böcekler:** Böcek artıkları IgE yanıtı oluşturarak solunum alerjisine neden olurlar.

## 2) Gıda alerjileri

Altı aydan küçük bebeklerde, yumurta, süt ve soyaya karşı alerjik reaksiyonlar gelişir. Erişkinlerde ise en sık fındık, fıstık, balık, yumurta, süt, soya fasulyesi, susam, elma, şeftalidir.

## 3) Mesleki alerjenler

Lateks, odun talaşı, izosiyanat, aldehit, ilaç bileşimleri, petrokimyasal ürünler.

## 4) Hava kirliliği

## 5) İlaçlar

Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuar ajanlar sıklıkla rinit ve astıma neden olur.

## Patofizyoloji

Alerjik rinit IgE'ye bağlı ortaya çıkan ve nazal mukozada çeşitli yoğunluktaki hücresel inflamasyonun eşlik ettiği bir alerjik hastalıktır. Atopik kişilerde genetik olarak IgE- mast hücresi- Th2 lenfosit bağışıklık yanıtı eğilimi vardır. Düşük dozda ev tozu akarı, polen, hayvan tüyü gibi alerjenlerle uzun süre temas edildiğinde, antijen sunan hücreler alerjeni IL3, IL4, IL5 (interlökin), GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör) gibi sitokinler salgılayan CD4+ lenfositlere tanıtırlar. Böylece bu alerjenlere karşı plazma hücreleri tarafından IgE üretilir. Ayrıca mast hücre proliferasyonu, eozinofili ve hava yolu mukozasında hücre infiltrasyonu gelişir <sup>150</sup>.

## 1) Erken dönem reaksiyonu



Alerjenle karşılaştıktan sonra dakikalar içinde başlar. Mast hücreslerinde daha önceden yapılmış başta histamin olmak üzere, triptaz, kimaz, kininojenaz, heparin gibi mediatörler salınır. Prostaglandin D2, LTC4, LTD4 ve LTE4 gibi sistenil-lökotrienler ise yeni yapılan mediatörlerdir. Bu mediatörler vazodilatasyona, rinore oluşumuna, nazal hava yolu blokajına neden olur. Duysal sinirlerin uyarılmasıyla burun kaşıntısı, konjesyon ve hapşırık semptomları ortaya çıkar.

## **2) Geç dönem reaksiyonu**

Sitokinlerin de aralarında bulunduğu mast hücremediatörleri post kapiller endotel hücrelerinden dolaşımdaki lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını sağlayan VCAM (vasküler hücre adezyon molekülü), ICAM (intrasellüler adezyon molekülü) ve E-selektin gibi adhezyon moleküllerinin salınımına yol açarlar. Bu moleküller, nötrofil, bazofil, eozinofil, T-lenfosit ve makrofajların infiltrasyonuna neden olurlar. Bu hücrelerden salınan mediatörler ile inflamatuvar süreç başlar ve doku hasarı gelişir.

## **Tanı**

### **1) Klinik hikaye**

Hapşırık, burun tıkanıklığı, koku alma bozukluğu, horlama, uyku problemleri, geniz akıntısı, kronik öksürük, konjunktivit ve astım sorgulanmalıdır. Semptomların sıklığı, süresi, şiddeti, yaşam kalitesi üzerindeki etkileri sorgulanmalıdır.

### **2) KBB muayenesi**

### **3) Alerji testleri**

Nazal mukozanın aşırı duyarlılığına bağlı olarak bazı iritanlara (sigara dumanı, toz, parfüm) karşı gelişen IgE'ye bağlı olmayan reaksiyonlarla, IgE'ye bağlı alerjilerin ayırt edilmesi için alerji testleri gereklidir. Çünkü her birinin tedavi prensipleri farklıdır. IgE'ye bağlı olmayan reaksiyonlarda semptomatik medikal tedavi yeterliyken, IgE'ye bağlı alerjilerde tedaviye alerjiden korunma prensipleri ve immünoterapi eklenmesi gerekecektir. IgE alerjik hastalıklardaki majör antikor oluşu için tanıda kullanılan in vivo ve in vitro testler serbest ya da hücreye bağlı IgE tetkikine dayanır.

- **Deri testleri**

Cildin IgE'ye bağlı reaksiyonunu göstermek için yaygın olarak kullanılan majör bir tanı yöntemidir. Scratch, prick-puncture ve intradermal titration yöntemleri ile yapılabilir. Scratch yönteminin kullanılması olası sistemik reaksiyon riski nedeniyle artık önerilmemektedir. Intradermal testler ise yüksek yalancı pozitif reaksiyon oranları nedeniyle semptomlarla daha az uyum göstermektedir. Bugün kullanımı en yaygın olan prick-puncture metodudur. Deri testlerinde pozitif (histamin) kontrol ve negatif (alerjen çözücü) kontrol solusyonları mutlaka test panelinde olmalıdır.

**Deri testi uygulama yöntemi:**

- 1) Ön kol iç kısmı alkol ile temizlenir.
- 2) Deri testi 2 cm aralıklarla uygulanır.
- 3) Prick yönteminde alerjen damlatıldıktan sonra cildin yüzeysel tabakası lanset ile kaldırılır ve kanatmamaya dikkat edilir.
- 4) Multipuncture yönteminde ise alerjen ekstreleri içine batırılmış plastik multi test apereyi 90 derece açı ile hastanın cildi üzerine hafifçe bastırılır.
- 5) Sonuçlar reaksiyonun üst seviyesinde, uygulamadan 15 dakika sonra kızarıklık ve şişlik çapı ölçülerek değerlendirilir. Değerlendirme için çeşitli skorlama sistemleri kullanılabilir (Tablo-4).

**Tablo 4:** Deri testi sonuçlarının değerlendirilmesi

Evre	Endurasyon	Evre	Endurasyon
------	------------	------	------------

0	< 3 mm	0	0
1	3-5 mm	1+	< ½ histamin çapı
2	5-7 mm	2+	= ½ histamin çapı
3	7-9 mm	3+	= histamin çapı
4	>10 mm	4+	> 2x histamin çapı

---

### **Alerjik Rinit Tedavisi**

- 1) Alerjenden korunma
- 2) Medikal tedavi
- 3) Spesifik immünoterapi
- 4) Cerrahi tedavi

- 1) **Alerjenden korunma:**
- 2) **Medikal tedavi**

AR tedavisinde, ilaçlar kullanıldığı sürece etkili olup, uzun süreli etkileri yoktur. AR tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle topikal ya da oral yol ile olmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar:

- 1) Oral ve topikal antihistaminikler
- 2) Oral ve intranazal steroidler
- 3) Oral ve intranazal dekonjestanlar
- 4) Kromolinler
- 5) İntranazal antikolinergikler
- 6) İntranazal lökotrien antagonistleri

### **3) İmmünoterapi (desensitizasyon)**

İmmünoterapi, alerjik hastada temas edildiğinde semtomlara yol açan alerjen aşılarının giderek artan dozlarda uygulanmasıdır. Burada amaç, hastaların alerjene karşı hassasiyetlerini azaltmak ve dolayısıyla semptomlara engel olmaktır. En yaygın uygulama yöntemi subkutan enjeksiyondur. Temel endikasyonu venom alerjisidir, diğer relatif

endikasyonlar ise, medikal tedaviye yanıtızsızlık, deri testi pozitifliği ve spesifik IgE düzeylerinin yüksek olması yer almaktadır. En az 3 yıl kullanılması önerilmektedir.

### **3. MATERYEL- METOD:**

Çalışmamız Temmuz -Ekim 2007 tarihleri arasında Düzce Üniveristesesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde yapıldı. Hastanemiz kulak burun boğaz (KBB) polikliniğinde, alerjik rinit tanısı almış 80 kişilik hasta grubu ve alerjik riniti ve ek sistemik hastalığı bulunmayan 80 kişilik kontrol grubu oluşturularak çalışmamız tamamlandı. Kontrol grubu, hastanemizde çalışan sağlık personeli ve hasta yakınları sorgulanarak oluşturuldu. 12-65 yaş arası, burun akıntısı, burunda kaşınma, horlama, ağzı açık uyuma, ağız kuruluğu, sık hapşurma ve gözlerde sulanma gibi şikayetler ile KBB polikliniğine başvuran ve soluk konka, nazal pli varlığı gibi alerjik riniti destekleyen fizik muayene bulguları bulunan hastalara deri (prick) testi yapıldı. Deri testinde ( Prick test- Allergopharma- Almanya) ön kol iç kısmına 16 solusyon, 2 cm aralıklarla damlatıldı. Solusyonlar damlatıldıktan sonra, damlatılan bölgedeki cildin yüzeysel tabakası lanset ile kaldırıldı. Sonuçlar reaksiyonun üst seviyesinde, uygulamadan 15 dakika sonra, oluşan endurasyonun çapı ölçülerek değerlendirildi. Değerlendirmede endurasyonun çapına göre skorlama yapıldı. Değerlendirmede kullanılan skorlama sistemi Tablo- 4'de gösterilmiştir. Deri testinde kullanılan solusyonlarda pozitif kontrol olarak alınan histamin ve negatif kontrol olarak alınan serum fizyolojik ile 14 allerjen madde yer almaktadır (Tablo-5). Deri testi pozitif olan 80 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 3'ü AR nedeniyle desensitizasyon tedavisi altında izlenmekte idi, 77 hasta ise yeni AR tanısı alan ve tedavi almayan kişilerdi. Sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, inme, serebral palsy, trigeminal nevralsi ve epilepsi gibi başağrısına neden olabilecek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. KBB polikliniğinde alerjik rinit tanısı alan 80 hasta ve kontrol grubundaki 80 kişi , nöroloji polikliniğinde başağrısı yönünden sorgulandı ve nörolojik muayene ile değerlendirildi. Hastaların ve kontrol grubundaki gönüllülerin başağrıları, Uluslararası

Baş ağrısı Derneği (IHS) kriterlerine göre değerlendirildi. Her iki gruba ait migren türü baş ağrısı görülme sıklığı ve etkileyen faktörler istatistiksel olarak araştırıldı.

**Tablo-5:** Deri testinde kullanılan solusyonlar

---

1) Histamin (pozitif kontrol)	9)Yabani otlar
2) Serum fizyolojik (negatif kontrol)	10) Otlar tahıllar
3) Lateks	11) Mantarlar 1
4) Akar 1	12) Mantarlar 2
5) Akar 2	13) Tüyler
6) Otlar karışım	14) Köpek epiteli
7) Ağaçlar 1	15) Kedi epiteli
8) Ağaçlar 2	16) Koyun yünü

---

### ***İstatistiksel Analiz:***

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Sociel Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 11 istatistik paket programı ile yapıldı. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi ve 0,05 den daha küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi kullanıldı. Numerik değişkenlerin karşılaştırmasında veriler normal dağılıma uyduğu için student's t testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR:

Çalışmaya alınan alerjik rinitli 80 hastanın 50'si ( %62,5) kadın, 30'u (%37,5) erkekti. 80 kişilik kontrol grubunun ise 46'sı (%57,5) kadın ve 34'ü (%42,5) erkekti (Tablo-6). Hastaların yaşları 12 ile 62 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 32,27 (SS:12,50) idi. Kontrol grubunun yaşları 15 ile 65 arasında olup yaş ortalaması 34,06 (SS:12,79) idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet \* ve yaş \*\* bakımından anlamlı farklılık yoktu (\*  $p = 0,51$ ,  $x^2 = 0,41$ ) (\*\*  $p = 0,37$ ,  $t = - 0,89$ ). Çalışma grubunda yer alan 80 hastanın yapılan deri testlerinde 68'inde (%85) Akar 1-2'ye karşı, 5'inde (%6,25) mantarlar 1-2'ye karşı, 4'ünde (%5) otlar karışımına karşı, 3'ünde (%3,75) otlar tahıllara karşı alerji saptandı. Tablo-7'de hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımına göre migren görülme sıklığı gösterilmiştir. Çalışma grubunda yer alan 80 hastanın 40'ına (%50), IHS kriterlerine göre migren tanısı kondu (Grafik 1). Migren tanısı alan 40 hastanın hiçbirinin kronik migren özellikleri ve profilaktik tedavi ihtiyacı yoktu. Migren tanısı alan 40 hastanın 2'si (%5) auralı migren, 38'i (%95) ise aurasız migren olarak değerlendirildi. Migren tanısı alan 40 hastanın 30'u (%75) kadın, 10'u (%25) erkekti. Migren tanısı alan 30 kadın hastanın 2'sinde (%6,6) auralı migren, 28'inde (% 93,4) aurasız migren bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan 10 migrenli erkek hastanın hepsinde aurasız migren başağrısı bulunmaktaydı. Kontrol grubunda yer alan 80 kişinin 15'inin (%18,75) başağrıları aurasız migren olarak değerlendirildi, 65 ( % 81,3) kişinin ise migrenle uyumlu başağrısı bulunmamaktaydı. Kontrol grubunda migreni bulunan 15 kişinin 11'i (%73,3) kadın, 4'ü (%26,7) erkekti. Elde edilen bu veriler ışığında, alerjik riniti olan kadın hastalarda migren görülme sıklığı; alerjik riniti olmayan kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p = 0,0003$ ). Aynı şekilde alerjik rinitli erkeklerde ve alerjik riniti olmayan kontrol grubundaki erkeklerde migren sıklığı

karşılaştırıldığında, hasta grubunda migren sıklığı yine daha fazla saptandı ancak güven aralığı değeri uygun olmadığı için dikkatli yorumlanmalıdır (GA: 0,9 – 16,74) ( $p = 0,0037$ ). İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, %95 güven aralığında, migren görülme sıklığı alerjik rinitte  $50 \pm 0.098$  ve kontrol grubunda ise  $18.8 \pm 0.07$  olarak saptandı. %95 güven aralığı içinde, alerjik rinitli hastalarda migren görülme sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p < 0.001$ ).

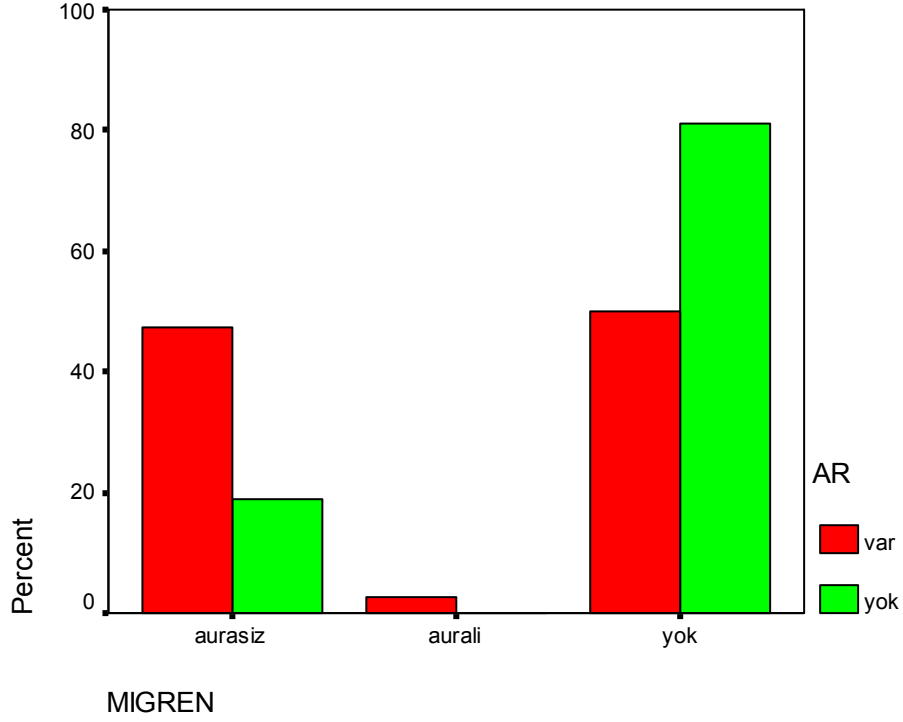
**Tablo -6:** Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve migren sıklığı değerleri

ÖZELLİK	ALERJİK RİNİT		KONTROL		p
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>CİNSİYET :</b>					
Kadın	50	62,5	46	57,5	p = 0,51
Erkek	30	37,5	34	42,5	
Toplam	80	100	80	100	
<b>YAŞ GRUBU :</b>					
12-20	12	15	4	5	p = 0,37
21-40	50	62,5	58	72,5	
41-65	18	22,5	18	22,5	
Toplam	80	100	80	100	
<b>MİGREN SIKLIĞI:</b>					p < 0.001
Var:					
Auralı	2	2,5	0	0	
Aurasız	38	47,5	15	18,8	
Yok:	40	50	65	81,3	
Toplam	80	100	80	100	

**Tablo- 7:** Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımına göre migren sıklığı

AR	CİNSİYET	MİGREN		p	TOTAL	
		auralı	aurasız		yok	
var	kadın	2 (% 4)	28 (% 56)	0,0003	20 (% 40)	50 (%100)
	erkek	-	10 (% 33,3)	0,0037	20 (%66,6)	30 (%100)
	total	2 (%2,5 )	38 (%47,5)		40 (%50 )	80 (% 100)

yok	kadın	-	11 (%23,9)	35 (%76)	46 (%100)
	erkek	-	4 (%11,7)	30 (%88,2)	34 (%100)
	total	-	15 (%18,7)	65 (%81,2)	80 (%100)



**Grafik- 1:** Hasta ve kontrol grubunda migren sıklığı  
( $p < 0.001$ )



## 5. TARTIŞMA

Migren, farklı nörolojik, belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir başağrısı bozukluğudur <sup>2</sup>.

Migren toplumun büyük bölümünü etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, migrenin etkin ve tam olarak tedavisinin önemini arttırmaktadır. Ancak migren tedavisi bugün için henüz istenilen düzeyde değildir. Bu yüzden migren hala ekonomik ve sosyal boyutları olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu sorunun aşılması ancak migren patogenezinin tam olarak aydınlatılması ve bu bilginin ışığında migrenin tanı ve etkin tedavisinin sağlanması ile olacaktır.

İmmün sistem ve merkezi sinir sistemi arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır <sup>22</sup>.

Meningeal ya da diğer lokal subklinik enfeksiyonlar migren patogenezinde karakteristik olabilir. Migren patogenezi ile bağlantılandırılmış olan lokal inflamatuvar cevabın tipik örneği, meningeal damarların nörojenik inflamasyonudur (NI). NI, vazodilatasyonu ve plazma protein ekstrasvazasyonunu (PPE) içeren bir süreçtir ve CGRP ve P maddesi gibi nöropeptidlerin trigeminal afferent sinirlerden salınımını düzenler <sup>28</sup>.

Özellikle son 20 yılda yapılan çalışmalarda nitrik oksit (NO) migren patogenezinde önemli role sahip olduğu konusunda kanıtlar mevcuttur. NO başlıca endotelden salınan, vasküler tonus ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan, güçlü antiagregan ve kas gevşetici özelliği bulunan endojen bir moleküldür. MSS'de nitrik oksit sentetaz (NOS) içeren bölgeler, en çok serebellum ve bulbus olfaktorius olmak üzere, hipokampus, korteks, korpus striatum, beyin sapı, az düzeylerde bulbusdur. NO,

özellikle 2 önemli etki ile migren başağrılarının gelişiminde rol oynamaktadır: endotele bağımlı vazodilatasyon ve SSS'e nosiseptif uyarıların iletimi.

Literatürde birtakım çalışmalarda, migrende NO'nin etkileri gösterilmiştir. NO donörü olarak bilinen nitrogliserin 4 kez artan dozlarda infüze edilmiş ve gelişen başağrısı yanıtları kaydedilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, daha önce migren tipi başağrısı deneyimi olan hastalar, bu çalışmada gelişen başağrılarının daha yoğun ve özgün şekilde migren karakterlerini içerdiğini bildirmişlerdir<sup>151</sup>. Yapılan bir başka çalışmada, migreni ve gerilim tipi başağrısı olan hastalarda ve kontrol grubunda kan akımı ölçümleri yapılmıştır. Transkranyal Doppler ile nitrogliserin enjeksiyonu öncesinde, artan dozlarda enjeksiyon sırasında ve sonrasında ölçümler yapılmıştır. Her 3 grupta da kan akımı değerleri düşük bulunmuştur ancak yalnızca migrenli grupta yüksek dozlarda en fazla yanıt alınmıştır<sup>152</sup>. Bu çalışmalar, nitrik oksitin migren başağrılarında tetikleyici rol oynadığını desteklemektedir.

Lassen ve arkadaşları, NO'nin migren üzerindeki etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, NOS inhibitörü olan NG metilarginin hidroklorid'i (NGMH), spontan migren ataklarında kullanmışlardır. Çift kör, plasebo kontrollü olan bu çalışmada, migren atakları sırasında hastalara bu ajan ya da plasebo verilmiştir. NGMH alan 15 hastanın 10'unda şikayetlerde düzelme gözlenirken, plasebo alan 14 kişinin 2'sinde şikayetlerde düzelme gözlenmiştir. Ayrıca fotofobi ve fonofobi şikayetlerinde de gerileme gözlenmiştir<sup>153</sup>. Tüm bu çalışmalar ışığında, NO'nin, migren tipi başağrılarının gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Histamin de migren patogenezinde yer alan ajanlardan biridir. Histamin, NO salınımını artırır ve migren başağrısı gelişimine katkıda bulunur. Aynı zamanda H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyona neden olur, vasküler permeabilitede artışa neden olarak, lokal nörojenik inflamasyon gelişimini kolaylaştırır<sup>10</sup>. Bu etkileri sonucu histamin de migren tipi başağrılarının tetiklenmesine neden olabilir.

Bu konuda yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir. Krabbe ve Olesen, migren tipi başağrısı olan hastalara histamin verildiğinde başağrılarının, kontrol grubuna göre daha şiddetli ve sık geliştiğini rapor etmişlerdir. İnfüzyon süresince başağrılarını devam ederken, infüzyonun sonlanması ile başağrılarını düzelmiştir. Aynı zamanda bu hastalara H<sub>1</sub> antagonisti olan mepiramin verildiğinde başağrılarında yine düzelme gözlenmiştir. H<sub>2</sub> antagonisti olan simetidin'in başağrısını daha düşük oranda azalttığı bildirilmiştir<sup>154</sup>.

Sözü geçen bu etki, H<sub>1</sub> reseptörlerinin, vazodilatasyon üzerinde, H<sub>2</sub> reseptörlerinden daha fazla role sahip olmasından kaynaklanmaktadır<sup>155</sup>. Lassen ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, histamin infüzyonu ile migren ataklarının geliştiği, bu atakların pirilamin ile sona erdiği, plasebo ile ataklarda yanıt alınmadığı rapor edilmiştir<sup>156</sup>. Yapılan bir çalışmada migren atakları sırasında serum histamin düzeylerinin yükseldiği ve atakların düzelmesi ile serum histamin düzeylerinin normal sınırlara indiği kontrol grubu ile karşılaştırılarak gözlenmiştir<sup>157</sup>. Selmaj ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kontrol grubuna göre, migren tipi baş ağrısı olan hastalarda, lökositlerden histamin salınımının daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>158,159</sup>. Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda yüksek histamin düzeylerini gösteren pek çok çalışma mevcuttur<sup>160-163</sup>. Hayvan deneyi ile yapılan bir çalışmada, histamin infüzyonu sonucu meningeal damarlarda vazodilatasyon gelişmiş olup, bu etkinin pirilamin maleat, famotidin ve NOS inhibitörleri ile inhibe edildiği bildirilmiştir<sup>164</sup>.

Bazı araştırmacılar alerji ve migren tipi baş ağrıları arasındaki olası bir ilişki üzerine birtakım çalışmalar yürütmüşlerdir. Bazı yiyeceklerin migren ataklarını tetiklediği, bu nedenle uygun bir diyetle bu atakların önlenebileceğini savunmuşlardır. Yiyeceklerin tetiklediği migren ataklarının patofizyolojisinde IgE ilişkili tip-1 hipersensitivite olup olmadığı konusunda, araştırmacılar arasında fikir ayrılığı bulunmaktadır. Millichap ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, migren patogenezinde yer alan, nörojenik stimülasyon ve serotonin- norepinefrin salınımı sonucu gelişen direkt vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyona yiyeceklerin neden olabileceğini bildirmişlerdir<sup>165</sup>. Diğer yandan, Mansfield<sup>166</sup> ve diğer araştırmacılar<sup>167,168</sup> ise yiyecek ilişkili migrende, atakların mast hücre ve bazofil degranülasyonu sonucu plazma histamin seviyesinin yükselmesi sonucu tetiklendiğini bildirmişlerdir. Ancak bu durumda artan histaminin sistemik etkilerinin de görülmesi beklenmektedir.

Migren patogenezinde, histamin ve nitrik oksit etkisini araştıran çalışmalar sonucunda anlamlı ilişki saptanması nedeniyle, alerjik rinit ile migren ilişkisini araştırmak üzere çalışmamızı planladık. Alerjik rinitte, alerjenler nazal mukozada birikmektedir. Alerjenin, nazal mukozada yer alan bazofil ya da mast hücreler üzerindeki spesifik IgE reseptörlerine bağlanması sonucu degranülasyon ve inflamatuvar medyatörlerin salınımı gerçekleşir. Bu medyatörler arasında çabuk etki gösteren histamin de yer almaktadır<sup>169</sup>. Histamin aynı zamanda nitrik oksit salınmasına neden olur. Histamin, SSS'de

vazodilatasyona neden olması ve duysal sinirleri uarması sonucu migren başağrısı gelişiminde kritik öneme sahip tetikleyici bir faktördür . Bu hipoteze benzer şekilde Meggs'in çalışmasında da , immünolojik ve nörolojik olmak üzere inflamasyonun gelişiminde 2 farklı mekanizmadan söz edilmektedir <sup>170</sup>.

Patogenezlerinde ortak mediatörler içermesi itibariyle, çalışmamızda, alerjik rinitli hastalarda migren sıklığını araştırdık. Çalışmamız alerjik rinit tanısı alan 80 kişilik hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 80 kişilik kontrol grubundan oluşmaktaydı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, alerjik rinitli hastalarda migren görülme sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Ayrıca alerjik rinitli kadınlarda ( $p = 0,0003$ ) ve erkeklerde ( $p = 0,0037$ ), migren görülme sıklığı, kontrol grubundaki kadın ve erkeklerle karşılaştırıldığında yine anlamlı düzeyde yüksek saptandı .

Literatürde yapılan birtakım çalışmalarda, migrenin diğer alerjik hastalıklar ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Davey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, migren ve astım arasında bir ilişki olabileceği rapor edilmiştir <sup>171</sup>. Mortimer ve arkadaşları, nonatopik grup ile kıyaslandığında, atopik hastalığı olan çocuklarda migren prevalansının yüksek olduğunu saptamışlardır <sup>172</sup>. Olgu kontrollü bir çalışma olan Davey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada <sup>171</sup> , saman nezlesi olmayan hastalarda migren ve astım arasında güçlü bir ilişki saptanırken; Mortimer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rinitli hastalarda bu ilişki daha güçlü saptanmıştır <sup>172</sup>. Mortimer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , atopi tayininde deri testleri ve IgE düzeyleri çalışılmıştır, bizim çalışmamızda ise yalnızca deri testi kullanılmıştır. Wendorf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, bizim çalışmamızdan farklı olarak, migren tipi başağrısı olan çocukların %40'ında, deri testi ya da IgE seviyeleri ile kanıtlanan alerjik durumlarının olduğu saptanmıştır <sup>173</sup>. Bunun gibi migren ile komorbid olan birtakım hastalıklar konusunda pek çok çalışma yapılmıştır <sup>174-177</sup>. Bunlar arasında en sık olarak sözü edilen hastalıklar alerji ve astımdır. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, migren, astım ya da alerjisi olmayan çocukların %3.2'sinde astım gelişirken; migreni olup, astım ve alerji öyküsü olmayan çocukların ise %6'sında astım geliştiği bildirilmiştir <sup>178</sup>. Bizim çalışmamızda bahsettiğimiz migren patogenezinden yola çıkarak, benzer yöntem ile yapılan Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, astımı olmayan çocukların %1.8'inde migren yönünden aile öyküsü bulunurken, astımı olan çocukların ise 9.3'ünde migren yönünden aile öyküsü saptanmıştır <sup>179</sup>.

2003 yılında Gazerani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migrende alerjinin olası etkisini saptamak üzere, migrenli hastalarda serum histamin ve IgE düzeyleri ölçülmüştür. Migreni olan hastalar alerji öykülerine göre iki gruba ayrılmış (alerjisi olan ve olmayan), migren ataklarında ve remisyon dönemlerinde serum IgE ve histamin düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında, her iki grup migrenli hastalarda, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Alerjisi olan migrenli hastalarda serum IgE ve histamin düzeyleri, alerjisi olmayanlara göre yine anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuçta, çalışmamızın sonucuna benzer şekilde, alerji ve migrenin, IgE ilişkili ortak bir temele sahip olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle migrenli hastaların tedavisinde ya da profilaksisinde, alerjik durumlara yönelik önlem alınmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir <sup>163</sup>.

Çalışmamız literatürde alerjik rinit ile migren birlikteliğini araştıran ikinci çalışmadır. Bu konuda yapılan ilk çalışma, 2006 yılında Min Ku ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir. Alerjik riniti olan 76 hastada migren prevalansı araştırılmış ve alerjik riniti olmayan 57 kişilik kontrol grubu ile kıyaslandığında, migren prevalansı oldukça yüksek saptanmıştır. Alerjik rinit tanısında, çalışmamıza benzer şekilde deri testi kullanılmıştır ancak saptanan alerjenlerin sıklığı belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda alerjik rinitli hastaların yapılan deri testlerinde en sık saptanan ajanlar Akar 1-2'dir (%85). Çalışmamızda, hasta grubunda yer alan kadın ve erkeklerin migren sıklıkları, kontrol grubundaki kadın ve erkeklerle de karşılaştırılmış ve yine anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Min Ku ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada böyle bir karşılaştırma yapılmamıştır <sup>10</sup>.

2006 yılında Jaime L.Bellamy ve arkadaşları tarafından benzer patogeneze üzerine yapılan bir çalışmada alerjik rinosinüzit ve migrenin ortak nöronal mekanizmalar içerdiği bildirilmiştir. Alerjik rinosinüziti olan 1. grup, migreni olan 2. grup ve kontrol grubundan oluşan çalışmada, gönüllülerin tükrük salgısındaki kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) düzeyleri çalışılmıştır. Alerjik rinosinüzitli ve migrenli hastalarda, CGRP ve VIP düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. CGRP ve VIP düzeyleri; alerjik rinosinüzitli hastalarda, psödoefedrin tedavisi sonrası, migrenli hastalarda sumatriptan tedavisi sonrası normal saptanmıştır. Trigeminal sinirden salgılanan CGRP ve parasempatik liflerden salgılanan

VIP, migren ve rinosinüzitin patofizyolojisinde ortak rol oynamaları nedeniyle, patolojik ve terapötik durumlarda kullanılabilecek belirleyiciler olarak bildirilmiştir<sup>180</sup>.

Tüm bu çalışmalar ışığında migren ve AR'in patogenezinde histamin ve NO'in ortak rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu nedenle AR'in migren ataklarını tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Bazı araştırmacılar migren tanısının çoğu kez atlandığını ve başağrısı olan hastalara sinüzit tanısı konduğunu belirtmişlerdir. IHS tanı kriterlerine göre, akut sinüs başağrısı tanısı için; pürülan nazal akıntı, görüntüleme yöntemlerinde anormal bulgular (direkt grafi, BT, MRI) ya da anormal transilluminasyon ve sinüzit-başağrısı semptomları (sinüs alanlarına uyan başağrısı, sinüzit tedavisi sonrası başağrısının düzelmesi) varlığında konulmaktadır<sup>64</sup>. Bu başağrısı rinosinüzit ile ilişkili başağrısı olarak tanımlanmaktadır. Sinüs başağrısı tanısı ile günlük hayatta oldukça sık karşılaşılmasına rağmen, bahsedilen 4 kriteri karşılayan gerçek sinüs başağrısı prevalansı oldukça düşüktür<sup>181,182</sup>. Yapılan bir çalışmada, sinüs başağrısı yönünden tetkik edilen hastaların, BT ve endoskopi ile incelemelerinde rinosinüziti destekleyen patoloji saptanmaması halinde yapılan nörolojik sorgulamaları sonucunda, bu hastaların %58'i migren tanısı almıştır<sup>183</sup>. Cady ve Schreider, kendilerini sinüzit olarak tanımlayan hastaların çoğunun migren için gerekli tanı kriterlerini karşıladığını ve bu hastalara tedavide 50 mg Sumatriptan verildiğinde şikayetlerinin düzeldiğini saptamışlardır<sup>184</sup>.

Bu bilgiler doğrultusunda, AR'li hastaların tedavisini düzenlerken, alerji uzmanının, başağrısını sorgulaması, eşlik eden başağrısının sinüs kaynaklı ya da migren gibi nörolojik karakterde olup olmadığını aydınlatması uygun olacaktır. Migren tanısı varlığında, ilgili nöroloji uzmanına yönlendirilerek akut migren ataklarının tedavisi de düzenlenecektir.

Nörolojik durumlarla ilişkilendirilemeyen kronik başağrısı bulunan hastaların, nazal ya da sinüs kaynaklı patoloji olabileceğini göz önünde bulundurarak, bu hastalara; gözlerde sulanma, burun akıntısı, nazal konjesyon, sık hapşurma gibi semptomları sorgulamak ve bu semptomların olması halinde kulak burun boğaz muayenesi yönünden de değerlendirilmesi uygun olabilir.

Çalışmamızda alerjik rinitli hastalarda migren görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde antihistaminik ajanların vasküler başağrısındaki etkinliğini

araştıran çalışmalarda olumlu <sup>154,155</sup> ve olumsuz <sup>185,186</sup> sonuçlar elde edilmiştir. Ancak topikal nazal steroidlerin ve desensitizasyonun migren tedavisindeki rolünü araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. İleriki bir dönemde bu ajanların, alerjik rinitli migren hastalarının tedavisindeki olası etkisini araştırmak uygun olabilir.

## 6. SONUÇLAR:

Allerjik rinit ve migren, patogenezinde ortak mekanizmaları içermektedir. Bu nedenle allerjik rinitli hastalarda migren tipi başağrısı olması ya da migren tipi başağrısı olan hastalarda allerjik rinit semptomları görülebilmektedir. Literatürde migrenin alerjik hastalıklarla ilişkili olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur.

Bizim alışmamızda da, alerjik riniti olmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında, alerjik rinitli hastalarda migren görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Allerjik rinitli hastaların başağrısı yönünden sorgulanması, eşlik eden başağrısının nazal ve sinüs kaynaklı ya da nörolojik natürde olmasına göre, hastanın tedavisinin düzenlenmesi uygun olacaktır.

Allerjik rinitli migren hastalarının, alerjik rinit tedavisi sonrası başağrılarının sıklığını sorgulamak, tedavinin migren atakları üzerinde başarılı etkisi olup olmadığını gözlemlemek uygun olacaktır.

Bu alışma sonucunda, patogenezinde ortak mekanizmalar içermesi nedeniyle, alerjik rinitli migren hastalarında, alerjik rinit tedavisinin migren atakları üzerindeki etkisini araştıran ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. ÖZET

**Bilimsel zemin:** Migren, çeşitli nörolojik, gastrointestinal ve otonomik semptomlarla karakterize bir primer epizodik baş ağrısıdır. Güçlü bir vazodilatatör ajan olan ve nosiseptif uyarıların nörotransmitteri olan nitrik oksit, migren patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Migren patogenezinde önemli rol oynayan ve güçlü vazodilatatör etkisi olan bir diğer mediatör ise histamindir ve nitrik oksit salınımına neden olmaktadır.

Alerjik rinit, çoğu kez sinüs baş ağrısına neden olan, mast hücre ve bazofil hücrelerin aktivasyonu ve degranülasyonu sonucu salınan IgE ilişkili bir hastalıktır. Alerjik rinitte anahtar inflamatuvar mediatör olan histamin, degranülasyon sırasında salınır ve nitrik oksit salınmasına neden olur. Alerjik rinitte lokal olarak salınan histaminin migren ataklarını tetikleyebileceği düşünülmektedir.

**Amaç:** Alerjik rinitli hastalarda migren sıklığını araştırmak.

**Materyal ve Metod:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, kulak burun boğaz (KBB) polikliniğinde, alerjik rinit tanısı almış 80 kişilik hasta grubu ve alerjik riniti ve ek sistemik hastalığı bulunmayan 80 kişilik kontrol grubu oluşturularak çalışmamız tamamlandı. KBB polikliniğinde alerjik rinit tanısı alan 80 hasta, nöroloji polikliniğinde baş ağrısı yönünden sorgulandı ve nörolojik muayene ile değerlendirildi. Hastaların ve kontrol grubunda yer alan kişilerin baş ağrıları Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) kriterlerine göre değerlendirildi, hasta ve kontrol grubundaki kişiler migreni olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışma grubunda yer alan 80 hastanın 40'ına (%50), IHS kriterlerine göre migren tanısı kondu. Kontrol grubunda yer alan 80 kişinin 15'i (%18,75) aurasız migren olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, %95 güven aralığında, migren görülme sıklığı alerjik rinitte  $50 \pm 0.098$  ve kontrol grubunda ise  $18.8 \pm 0.07$  olarak



saptandı. %95 güven aralığı içinde, alerjik rinitli hastalarda migren görülme sıklığı, kontrol grubuna göre 4 kat fazla saptandı (  $P < 0.001$  ).

**Sonuç:** Literatürde migrenin alerjik hastalıklarla ilişkili olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda da alerjik riniti olmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında, alerjik rinitli hastalarda migren görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

## 8. SUMMARY

**Background:** Migraine is a primary episodic headache disorder, coupled with various combinations of neurologic, gastrointestinal and autonomous changes of unknown etiopathology and without precise management modalities. A key substance implicated in the pathogenesis of migraine headaches is nitric oxide (NO), which is known to be a potent vasodilator and a releaser of NO. Another important mediator is histamine, also a potent vasodilator and a releaser of NO.

Allergic rhinitis (AR), a condition that often leads to “sinus headache” is an IgE mediated phenomenon involving activation and degranulation of mast cells and basophils. A key inflammatory mediator released during degranulation is histamine. As the nasal mucosa is in close proximity to the central nervous system vasculature, we propose that the local histamine release in AR may trigger migraine headache attacks.

**Objective:** To determine the frequency of migraine headaches in patients with AR.

**Methods:** Eighty patients who were diagnosed as AR and as a control group of eighty participants were included into the study, at Düzce University Ear Nose Throat (ENT) Department and Neurology Department, between July-September 2007. The patients with AR were questioned for migraine headache and underwent neurological examination. The diagnosis of migraine headache was made if patients and participants fulfilled the International Headache Society (IHS) criteria. The patients and participants were registered as migraine positive and negative groups.

**Results:** Of 80 patients in the AR group, 40 (%50) had headaches meeting the IHS criteria for migrain; and of the 80 participants in the control group, 15 (%18,75) had headaches that met the criteria. The frequency of migraine headache with allergic rhinitis is  $50 \pm 0.098$  in %95 confidence space. The frequency of migraine headache in the control

group is  $18.8 \pm 0.07$ , in %95 confidence space. The odds ratio is 4,33, which signifies that the odds of having migraine headaches is 4,33 times higher in the AR group than in the control group (  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** There are some studies about supporting the association between migraine and allergic disorders. In our study, the frequency of migraine headaches in AR is significantly higher than in the non-AR, control group.

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Headache in Primary Care by Stephen D, Md. Silberstein, Richard B., Md. Lipton, Peter J., Md. Goadsby, Robert T., Md. Smith. 1999.
- 2) 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
- 3) The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology. 1998;50: A225
- 4) İrkeç C. Migren ve İmmün Sistem. Türkiye Klinikleri Nöroloji Cilt:1, Sayı:2, 2003; S.124-126.
- 5) Zarifoglu M, Siva A. Bas Ağrıları. In: Oğul E. Klinik Nöroloji, İstanbul, Nobel&Günes Kitabevi, No: 1, 2002: 107-121.
- 6) Olesen J, Iversen H, Thomsen L. Nitric oxide supersensitivity a possible molecular mechanism of migraine pain. Neuroreport. 1993; 4:1027-1030.
- 7) Radegan G, Saltin B. Nitric Oxide in the Regulation of Vazomotor Tone in Human Skeletal Muscle. Am J of Physiology 1999 June; 276: 1951-60.
- 8) Nikos K, Gorgias MD, Panagiota GM, Anna T, Zaralidau MD. An appreciation of the role of nitric oxide in pain pathophysiology. The Grek Journal of Perioperative medicine. 2003;1:1-13.
- 9) Lassen LH, Christiansen I, Olesen J, Ashina M, Uldrich V. Nitric oxide synthase inhibition in the treatment of migrain attacks. Cephalgia 1998;18:27-9.
- 10) Ku M, Silverman B, Prifti N. Prevalance of migraine headaches in patients with allergic rhinitis. Ann. Allergy, asthma, immunol. 2006; 97:226-230.
- 11) Bruyn GW: The Biochemistry of Migraine, Headache. 1980;20:235- 246.
- 12) Lord GDA, Duckworth JW: Immunoglobulin and Complement Studies in Migraine, Headache 1977;17:163-168,
- 13) Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting S: Food Allergy and Adult Migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology, Annals of Allergy 1985; 55:126-129.
- 14) Monro J, Carini C, Brostoff J: Migraine is a food allergic disease, The Lancet 1984; 29:719-721.
- 15) Lord GDA, Duckworth JW: Complement and Immune Complex Studies in Migraine, Headache 1978;18:255-260.
- 16) Martelletti P, Sutherland J, Anastasi E, Di Mario U, Giacobazzo M: Evidence for an Immune-Mediated Mechanism in Food-Induced Migraine from a Study on activated T-Cells, IgG4 Subclass, Anti-IgG Antibodies and Circulating Immüne Complexes, Headache 1989;29:664-670.
- 17) Martelletti P, Stirparo G, Rinaldi C, Giacobazzo M. Disruption of the immunopeptidergic network in dietary migraine. Headache 1993; 33:524-7.
- 18) Thonnard-Neumann E, Neckers LM: T-Lymphocytes in Migraine, Ann. Neurol. 1981; 47:325- 327.

- 19) Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological Aspects in Migraine: Increase of IL-10 Plasma Levels During Attack. *Headache*. 2001;41(8):764-7.
- 20) Silberstein S., Migraine, *Lancet* 363 (2004), p. 1399.
- 21) Kemper RHA, Meijler WJ, Korf J & Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia*. 2001; 21: 549–557.
- 22) Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatsberg AF, Nemeroff CB, (editors). *Textbook of psychopharmacology*, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Pres, 1998;171-194.
- 23) Benveniste EN. Cytokines. In Blalock JE. Ed *Neuroimmunoendocrinology*, Karger, Basel. 1997: 31-75.
- 24) Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience*. 1991;44(1):97-112.
- 25) Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(1):65-76.
- 26) Pradalier A, Launay JM. Immunological aspects of migraine. *Biomed Pharmacother*. 1996;50(2):64-70.
- 27) Munno I, Centonze V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causarano V, Nardelli P, Cassiano MA, Albano O. Cytokines and migraine: increase of IL- 5 and IL-4 plasma levels. *Headache*. 1998;38(6):465-7.
- 28) Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43: S16-20.
- 29) Markowitz S, Saito K, Buzzi MG, Moskowitz MA. The development of neurogenic plasma extravasation in the rat dura mater does not depend upon the degranulation of mast cells. *Brain Res*. 1989;477(1-2):157-65.
- 30) Buzzi MG. & Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J pharmacol* 1990; 99, 202-6.
- 31- Saito K, Markowitz S, Moskowitz MA. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. *Ann Neurol*. 1988;24:732-7.
- 32- Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, North PC, Oxford AW, Saynor DA, Humphrey PP. Naratriptan: biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(3):145-52.
- 33) Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol*. 1989;165(2-3):251-8.
- 34) Olesen J. A review of current drugs for migraine. *J Neurol*. 1991;238 Suppl 1:S23-7. Review.
- 35) Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1 $\beta$  messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neurosci* 1998; 83:281- 93.
- 36) Silberstein S, Lipton R. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994;44(Suppl 7):6- 16.
- 37) Oka T, Aou S, Hori T. Intracerebroventricular injection of interleukin-1 beta induces hyperalgesia in rats. *Brain Res* 1993; 624:61-8.
- 38) Herbert MK & Holzer P. Interleukin-1 beta enhances capsaicin-induced neurogenic vasodilatation in the rat skin. *Br J Pharmacol* 1994; 111:681-6.
- 39) Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107:660-4.
- 40) Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1988; 334:698-700.
- 41) Kemper RHA, Meijler WJ, Ter Horst GJ. Trigemino-vascular stimulation in conscious rats. *Neuroreport* 1997; 8:1123-6.

- 42) Kemper RHA, Spoelstra MB, Meijler WJ, Ter Horst GJ. LPS induced hyperalgesia of intracranial capsaicin sensitive afferents in the conscious rat. *Pain* 1998; 78:181-90.
- 43) Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating factors in migraineurs: a reappraisal in a national control-matched survey. *Cephalalgia* 1997; 17:318-9.
- 44) Silberstein S, Lipton RB, Goadsby PJ. The pathophysiology of primer headache. In: *Clinical Practice of Headache*. (2nd ed ) Oxford, Martin Dunitz, 2002: 47-60.
- 45) M. Gür, M. Neyal. Migrende ACE-D allel polimorfizmi. *Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi* (2003)s:33-37.
- 46) Lance JW: Current concepts of migraine pathogenesis, *Neurology* 1993;43 (Suppl 3) 11-15.
- 47) Lewis DW., Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Pediat* 2004;16:628-636
- 48) Silberstein S. Migraine. *Lancet* 2004;31:381-391.
- 49) Pietrobbon D. Migraine: New Molecular Mechanisms. *The Neuroscientist*, 2005; 11, No.4, 373-386.
- 50) Hayran O, Zarifoglu M, Siva A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. Erdine S. (ed.) *Ağrı*. 2000;181-183.
- 51) Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992;267:64-69.
- 52) Siva A: Siva A, Kaytaç A (ed.) *Baş Ağrısı Dünya ve Türkiye’de görülme sıklığı, kişiye ve topluma getirdiği. Baş Ağrıları& Baş dönmeleri İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları, İstanbul, 1998;no. 1055-77.*
- 53) Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:3-39.
- 54) Özge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, Kurt Ö, Karakelle A, Tezcan H & Siva A. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2002; 22:791-798.
- 55) WHO. World Health Report. [www.WHO.INT/WHT/INDEX](http://www.WHO.INT/WHT/INDEX) 2001.
- 56) Lipton RB, Stewart WS, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001, 41:646- 657.
- 57) Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-Related disability: results from the American Migraine Study. *Cephalalgia* 1996; 16:231- 238.
- 58) Karlı N, Zarifoglu M, Ertas M, Saip S, Ozturk V, Bicakci S, Boz C, Selcuki D, Oguzhanoglu A, Neyal M, Siva A, Irkeç C, Kaleağası H, Kansu T, Sarica Y, Tasdemir N, Uzuner N. Economic impact of primary headaches in Turkey: a university hospital based study: part II. *J Headache Pain*. 2006;7(2):57-9.
- 59) Liv GT, Schatz NJ, Galetta SL, Farror JT, Raps EC. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology* 1995; 45: 664-669.
- 60) Leao APP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol*. 1944; 7: 259-265.
- 61) Andrew J Dowson. The diagnosis of migraine and the other primary headaches. In: Andrew J Dowson. *Your Questions answered migraine and other headaches* (1st ed), London, Churchill Livingstone. 2003;60-77.
- 62) Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. *International Headache Society. Neurology* 1994; 44 Suppl 4: 6-10.
- 63) Göbel H. Classification of Headaches *Cephalalgia*, 2001, 21, 770-3.
- 64) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-160.
- 65) Olesen J. International Classification of Headache Disorders, Second Edition (ICHD-2): current status and future revisions. *Cephalalgia*. 2006;26(12):1409-10.
- 66) Yalıtıkaya K., Balkan S., Oguz Y. *Nöroloji Ders Kitabı; Palme Yayıncılık, Ankara 1994; 251-68.*
- 67) Swain RA., Kaplan B. Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Headache in the Athlete. *South Med j*. Vol 90 (9):1997; 878-88.

- 68) Walter G, Bradley, Robert B, Daroff, Gerald Fenichel, Joseph Jankovic. Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders, 3th ed. 2000, page:1845-1863.
- 69) Uchini A., Lodi R., Di-Muzio A., Silvestri G., Servidei S., Lugaresi A., Iotti S., Zaniol P., Barbiroli B. Abnormal Brain and Muscle Energy Metabolism Shown by 31P-MRS in Familial Hemiplegic Migraine. *J Neurol Sci.* 1995 Apr;129(2): 214-22.
- 70) Whitty CWM. Familial hemiplegic migraine. In: Rose FC, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* New York: Elsevier, 1986, 141-53.
- 71) Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965; 133: 65- 85.
- 72) Lindskog U, Cadkvist L, Noaksson L, et al. Benign paroxysm vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache* 1999; 39: 33-37.
- 73) Lee AG, Brazis PW, Miller NR: Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine. *Headache* 1996;36: 506.
- 74) Beversdorf D, Sommel E, Allen C, et al: Recurrent branch retinal infarcts in association with migraine. *Headache* 1997;37: 396.
- 75) Couch JR, Diamond S. Status migrainosus: causative and therapeutic aspects. *Headache* 1983; 23: 94–101.
- 76) Russel MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311:541-4.
- 77) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russel MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999, 45: 242- 246.
- 78) Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russel MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999; 46: 606- 611.
- 79) Joutel A, Bousser MG, Biousee V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5: 40- 45.
- 80) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type- 2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-552.
- 81) DeFusco M, Maconni R, Silvestori L, et al. Halpo insufficiency of ATP1A2: encoding the Na(+)/K(+) pump alpha 2 subunits associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33: 192- 196.
- 82) Ferrari MD, Han J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain.* Oxford University Press 2001, 85- 107.
- 83) O'Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7: 32.
- 84) Hadjikhani N. Et al, Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687- 92.
- 85) Cao Y, Welch KM, Aurora S. & Wikingstad Em. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548- 54.
- 86) Lauritzen M, & Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447- 61.
- 87) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344- 352.
- 88) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689- 1692.
- 89) Anderson AR, Friberg L, Olesen TS, et al. SPECT demonstration of delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine *Arch Neurol* 1988;45: 154- 159.
- 90) Anderson AR, Muhr C, Valind S, et al. Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism during migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 570- 579.
- 91) Goadsby PJ, Edmundson L, Erkman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183- 187.
- 92) Penfield W. & McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44, 43-75.
- 93) Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nat Med.* 2002;8(2):110- 2.

- 94) Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
- 95) Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Current Opinion in Neurology*. 2006;19(3):294-298.
- 96) Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658- 660.
- 97) Night YE, Kaube H, Bartsch T, et al. Effect on trigeminal firing of P/Q-type calcium channels in the periaqueductal grey. *Cephalalgia* 2001; 21: 285.
- 98) Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the “migraine generator” region of the human brainstem. *Cephalalgia* 2001; 21: 96- 101.
- 99) Welch KM, Nagesh V, Aurora S, et al. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine cause or burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629- 637.
- 100) Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb SA. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* 1987;27:416-420.
- 101) Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra M, et al. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J Anat* 2001;198:29- 35.
- 102) Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine. *Neuroscience* 2002;22 (RC213):1- 6.
- 103) Goadsby PJ, Gundlach AL. Localization of 3H-dihydroergotamine binding sites in the cat central nervous system relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991;29:91- 94.
- 104) Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brain stem activations specific to migraine headache. *Lancet* 2001;357:1016- 1017.
- 105) May A, Goadsby PJ. The trigeminal vascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 115- 127.
- 106) Nishikawa T, Scatton B. Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Raphe nuclei as the neuroanatomical site of GABA ergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. *Brain Res* 1985;331:91-103.
- 107) Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug-induced refractory headache: clinical features and management. *Headache* 1990;30:634- 638.
- 108) Goucke CR. The management of persistent pain. *Med J Aust* 2003; 78:444- 447.
- 109) Kaniecki RG, Totten J. Cervicalgia in migraine: prevalence, clinical characteristics and response for treatment. *Cephalalgia* 2001;21:296- 297.
- 110) Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993;13:151-165.
- 111) Ray, BS. & Wolff, HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 41, 813- 56.
- 112) Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, & Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 1981;213,228- 30.
- 113) Feindel W, Penfield W. &McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960;10,555- 63.
- 114) Edvinsson L., Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache, *Cephalalgia* 2004;24: 611–622.
- 115) Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms in migraine headaches. *Trend Pharmacol Sci*. 1992; 13: 307-11.
- 116) Buzzi MG. & Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J pharmacol* 1990; 99, 202-6.
- 117) Goadsby P.J., Lipton R.B. and Ferrari M.D., Migraine current understanding and treatment, *N. Engl. J. Med*. 2002; 346:257–270.

- 118) Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8(2):136-42.
- 119) Lambert GA, Bogduk N, Goadsby PJ, Duckworth JW. & Lance JW. Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. *J Neurosurg* 1984; 61, 307-15.
- 120) Drummond PD, Gonski A. & Lance JW. Facial flushing after thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46, 611-6.
- 121) Allen GV, Barbrick B. & Eser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715, 125-35.
- 122) Olesen J, Goadsby PJ. Synthesis of migraine mechanisms. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;331-336.
- 123) Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, et al. Enhanced Nitric Oxide release during cortical spreading depression following infusion of glyceryl trinitrate in the anaesthetized cat. *Cephalalgia* 1997;17:159-165.
- 124) Lassen L.H., Christiansen I., Iversen H.K. , Jansen-Olesen I. and Olesen J., The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced headache and arterial dilatation in migraineurs, *Cephalalgia* 2003;23:877-886.
- 125) Thomsen L.L. and Olesen J., Nitric oxide in primary headaches, *Curr. Opin. Neurol.* 2001;14: 315-321.
- 126) Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A., Olajos S., Jakab B., Nemeth J., Szolcsanyi J. , Vitrai J. and Bagdy G., NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release, *Pain* 2003;106: 461-470.
- 127) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RR. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-Fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis 7 trigeminovascular mechanisms *J Neurosci* 1993;13: 1167- 1177.
- 128) Allen GV, Barbrick B. & Eser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715, 125-35.
- 129) Bolay H, Moskowitz MA, Mechanisms of pain Modulation in Chronic Syndromes. *Neurology*, 2002; 59 (5 Suppl 2):S2-7.
- 130) Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener H.C. Acute migraine headache: Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002;58:1234-1238.
- 131) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-624.
- 132) Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997;15;27-42.
- 133) Humphrey PPA, Feniuk W. Mode of action of the antimigraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:444-446.
- 134) Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1997;45:27-31.
- 135) Phebus LA, Johnson KW, Zgombick JM et al. Characterization of LY334370 as a pharmacological tool to study 5HT<sub>1F</sub> receptors-binding affinities, brain penetration and activity in the neurogenic dural inflammation model of migraine. *Life Sci* 1997; 61: 2117-26.
- 136) Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al. Selective serotonin 1F (5-HT<sub>1F</sub>) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2001; 358: 1230-4.
- 137) Goadsby PJ. The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 509-25.
- 138) Rebeck GW, Maynard KL, Hyman BT, Moskowitz MA. Selective 5-HT<sub>1D</sub> alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3666- 9.
- 139) Nilsson T, Longmore J, Shaw D et al. Characterization of 5HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 49-56.
- 140) Welch KM, Mathew NT, Stone P et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and postmarketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20: 687-94.

- 141) Nicolodi M, Sicuten F. Relief of migraine attack with N-methyl-D aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double blind comparison with placebo: theoretical implications. *Cephalalgia* 1996; 16:372.
- 142) Ramadan NM, Sang C, Chappell AS et al. LY293558, an AMPA/Kainate receptor antagonist, is effective in migraine. *Cephalalgia* 2001; 21: 267-8.
- 143) Bland-Ward PA, Feniuk W, Humphrey PP. The adenosine A1 receptor agonist GR79236 inhibits evoked firing of trigeminal nucleus caudalis (TNC) neurons in the rat. *Cephalalgia* 2000; 20:271.
- 144) Honey AC, Bland-Ward PA, Connor HE et al. The adenosine A1 receptor agonist, GR79236, inhibits neurogenic vasodilatation in the anesthetized rat. *Cephalalgia* 2000; 20: 419.
- 145) Goadsby PJ, Hoskin KL, Storer RJ, Edvinsson L, Connor HE. Adenosine (A1) receptor agonists inhibit trigeminovascular nociceptive transmission. *Brain* 2002 .
- 146) Giffin NJ, Kowacs F, Libri V, Williams P, Goadsby PJ, Kaube H. Effect on adenosine A1 receptor agonist GR79236 on trigeminal nociception with blink reflex recordings in healthy human subjects. *Cephalalgia* 2003;23(4):287-92.
- 147) Humphrey PP, Bland-Ward PA, Carruthers AM et al. Inhibition of trigeminal nociceptive afferents by adenosine A1 receptor activation: a novel approach towards the design of new antimigraine compounds. *Cephalalgia* 2002; 21: 268-9.
- 148) Olesen J, Diener H.C., Husstedt I.W., Goadsby P.J., Hall D., Meier U., Pollentier S. And Lesko L.M., Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096 BS for the acute treatment of migraine, *N. Engl. J. Med.* 2004;350: 1104–1110.
- 149) Arulmani U, Maassen-van-den-brink A, Villalon CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1-3):315-30.
- 150) Koç C, Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi, 2004, Güneş kitabevi, sf: 515-537
- 151) Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity : a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* . 1993; 4:1027-1030.
- 152) Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TA. Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia.* 1993; 13:395-399.
- 153) Lassen LH, Ashna M, Christiansen I. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia.* 1998; 18: 27-32.
- 154) Krabbe AA, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine: clinical results and receptor mechanisms. *Pain.* 1980;8: 253-259.
- 155) Lieberman P. Antihistamines. In: Lieberman P, Anderson JA. *Allergy diseases: Diagnosis and treatment.* 2nd edition Totowa, NJ:humana press inc; 2000: 323-335.
- 156) Lassen LH, Thomson LL, Olesen J. Histamine induces migraine via the H1 receptor: support for the NO hypothesis for migraine. *Neuroreport* 1995; 6:1475-79.
- 157) Heatley RV, Denburg JA, Bayer N. Increased plasma histamine levels in migraine patients. *Clin Allergy* .1982; 12: 145-49.
- 158) Selmaj K. Histamine release from leukocytes in migraine. *Cephalalgia.* 1983; 3:37-40.
- 159) Selmaj K. Histamine release from leukocytes during migraine attack. *Cephalalgia.* 1984; 4: 97-100.
- 160) Castillo J, Martinez F, Corredera E. Migraine and histamine: determining histidine in plasma and cerebrospinal fluid during migraine attack. *Rev Neurol.* 1995; 23: 749-751.
- 161) Haimart M, Pradalier A, Launay JM. Whole blood and plasma histamine in common migraine. *Cephalalgia.* 1987; 7: 39-42.
- 162) Launay JM, Pradalier A, Haimert M. Histamin release and migraine. *Rev Med Interne* 1987;8: 273-75.
- 163) Gazerani P, Pourpak A, Ahmediyani A. A correlation between migraine, histamine and IgE. *Scand J Immunol.* 2003; 57: 286-90.
- 164) Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The role of histamine in dural vessel dilation. *Brain Res.* 2002; 22: 96-102.



- 165) Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol.* 2003; 28: 9-15.
- 166) Mansfield LE. The role of antihistamine therapy in vascular headaches. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 673-676.
- 167) May DC. High spontaneous release of histamine in vitro from leukocytes of persons hypersensitive to food. *J Allergy Clin Immunol.* 1976; 58: 432-437.
- 168) Sanders WM, Zimmerman AW, Mahoney MA. Leukocyte histamine release in migraine. *Headache.* 1980; 20:307-310.
- 169) Druce HM. Allergic and non allergic rhinitis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF eds. *Allergy Principles and Practice* 5th ed. St Louis, MO : Mosby 1998: 1005-1016.
- 170) Meggs WJ. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Perspect.* 1995; 103: 54-56.
- 171) Davey G, Sedgwick P, Maier W. Association between migraine and asthma: matched casecontrol study. *Br J Gen Pract.* 2002; 52: 723-727.
- 172) Mortimer JM, Kay J, Gawkrödger DJ. The prevalence of headache and migraine in topic children: an epidemiological study in general practice. *Headache .* 1993; 33: 427-431.
- 173) Wendorff J, Kamer B, Zielinska W, Hofman O. Allergy effect on migraine course in older children and adolescents. *Neurol Neurochir Pol.* 1999; 33: 55-65.
- 174) Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS Spectr.* 2003; 8: 437-444.
- 175) Sillanpaa M, Aro H. Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Funct neurol.* 2000; 15: 116-121.
- 176) Ruoff GE. Migraine comorbidity: consequent pharmacologic strategies for treatment. *Consultant.* 2004; 44:638-646.
- 177) Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache.* 2002; 42: 575-581.
- 178) Chen TC, Leviton A. Asthma and eczema in children born to women with migraine. *Arch Neurol.* 1990; 47: 1227-1230.
- 179) Gurkan F, Ece A, Haspolat K, Dikici B. Parental history of migraine and bronchial asthma in children . *Allergol Immunopathol.* 2000; 28: 15-17.
- 180) Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache.* 2006; 46:24-33.
- 181) Bryan CS. Sinusitis: more than a headache. *J S C Med Assoc.* 1991;87: 514-517.
- 182) Schor DI. Headache and facial pain: the role of paranasal sinuses: a literature review. *Craio.* 1993; 11:36-47.
- 183) Perry BF, Login IS, Kountakis EE. Nonrhinologic headache in a tertiary rhinology practice. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 449-452
- 184) Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology* 2002; 58: 10-14.
- 185) Anthony M, Lord GD, Lance JW. Controlled trials of Cimetidine in migraine and cluster headache. *Headache.* 1978; 18: 261-64.
- 186) Russel D. Cluster headache: trial of a combined histamine H1 and H2 antagonist treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980; 42:668-69.

## 10. ŐEKİL VE TABLOLAR

**Tablo 1:** Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler

**Tablo 2:** Migren atağının dönemleri

**Tablo 3:** Migren sınıflaması

**Tablo 4:** Deri testi sonuçlarının değerlendirilmesi

**Tablo 5:** Deri testinde kullanılan solusyonlar

**Tablo 6:** Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve migren sıklığı değerleri

**Tablo 7:** Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımına göre migren sıklığı

**Grafik 1:** Hasta ve kontrol grubunda migren sıklığı

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Ad soyad:** Burcu TOKMAK

**Doğum yeri:** Balıkesir

**Doğum tarihi:** 18.04.1978

**Medeni hali:** Evli

**Telefon:** 0555 7038574

**E-posta:** [b\\_ozdemirli@yahoo.com](mailto:b_ozdemirli@yahoo.com)

**Eğitim:** İlköğretim: Kurtuluş İlköğretim Okulu, Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu

Ortaöğretim: Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi

Lise: Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi

Üniversite: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Yabancı dil:** İngilizce

### Yayın Çalışmaları

#### Uluslar arası dergilerde yayımlanan bilimsel çalışmalar

**1:** Ozturk A., Ozturk C.E., **Ozdemirli B.**, Yücel M., Bahçebaşı T. Helicobacter pylori infection in epileptic patients. Seizure, 16, 147-152 (2007).

**2:** **Ozdemirli B.**, Kocer A, Önder E, Günes M. Hypokalemic periodic paralysis related to thyroiditis (A case report and review of pathology). Case Rep Clin Pract Rev. 2007; 8

#### Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

**1:** Keçeci H., Öztürk A, Özdemirli B. Ekolalik Çapraz Afazi. Türk Nöroloji Dergisi, 11, 180-181 (2005).

**2:** Coşkun A., Özdemirli B., Memişoğulları R. Pregnancy Associated Plasma Protein-A and Epilepsy. Turk J Med Sci 2007; 37