

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BASİT VE AURALI MİGRENLİ HASTALARDA BAZI  
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON  
MARKIRLARININ BİYOKİMYASAL DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan ŞAHİN  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Çağatay TAŞKAPAN**

**MALATYA – 2010**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BASİT VE AURALI MİGRENLİ HASTALARDA BAZI  
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON  
MARKIRLARININ BİYOKİMYASAL DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan ŞAHİN  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Çağatay TAŞKAPAN**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2009/20  
proje numarası ile desteklenmiştir.**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>III</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>IV</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. Baş Ağrısı Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi.....	4
2.2. Migren.....	6
2.2.1. Migren Kliniği.....	6
2.2.2. Migrende Tetikleyici Faktörler.....	7
2.2.3. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma.....	8
2.2.4. Migren Patogenezi.....	9
2.2.5. Migren Genetiği.....	18
2.2.6. Migren ve İlişkili Vasküler Patolojiler.....	19
2.3. Sitokinler.....	19
2.3.1. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması.....	22
2.4. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres.....	27
2.5. Akut Faz Yanıtı Proteinleri ve C-Reaktif Protein.....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>34</b>
3.1. Örneklerin Toplanması.....	34
3.2. Kullanılan Araç Gereç ve Kimyasallar.....	35
3.3. Yöntemler.....	36
3.3.1. Sitokin düzeyi ölçümleri.....	36
3.3.2. Serum HsCRP düzeyi ölçümleri.....	39
3.3.3. Plazma Malondialdehit düzeyi ölçümleri.....	40
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	41
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
4.1. Çalışma Grupları Yaş ortalamaları.....	41
4.2. Serum HsCRP Sonuçları.....	42
4.3. Plazma MDA Sonuçları.....	42

4.4. Serum TNF- $\alpha$ Sonuçları.....	43
4.5. Serum IL-1 $\beta$ Sonuçları.....	43
4.6. Serum IL-6 Sonuçları.....	44
4.7. Serum IL-10 Sonuçları.....	44
4.8. Gruplar arasında, test değişkenlerinin istatistiksel karşılaştırma değerleri	45
<b>5. TARTIşMA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>58</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>60</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>62</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>64</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>71</b>

## TEŞEKKÜR

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Cemil Çelik'e, Ana Bilim Dalı Başkan Vekili ve Merkez Laboratuvar Sorumlusu hocamız Prof.Dr. İsmail Temel'e, Uzmanlık eğitimimde ve bitirme tezimi hazırlamada; yardımlarını ve bilimsel tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Çağatay Taşkapan'a, değerli hocalarımız Prof.Dr. Yusuf Türköz'e, Prof.Dr. Tayfun Güldür'e, Doç.Dr. İ.Çetin Öztürk'e, Doç.Dr. Aysun Bay Karabulut'a, Doç.Dr. Elif Özerol'a ve Yrd.Doç.Dr. Ahmet Çıgılı'ya, tezimi hazırlamada yardımlarını esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı hocamız Prof.Dr.Hülya Taşkapan'a, Nöroloji Bilim Dalı hocamız Doç.Dr.Yüksel Kablan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen, asistanlık eğitim sürecinde beraber çalışmaktan ve uzun bir dönemi paylaşmaktan memnuniyet duyduğum değerli arkadaşlarım Dr.Kamuran Çınar Yılmaz'a, Dr.Fatma Özyalın'a, Dr.Şule Gürsoy'a Biyolog Nuran Yılmaz'a, Kimyager Nejmettin Keleş'e, Vet. Hekim Önder Otlı'ya teşekkür ederim.

Yine uzun bir dönem boyunca iyi ve kötü günlerimizi paylaştığımız, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışan tüm arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Bu uzun eğitim sürecimde ve tez hazırlığı aşamasında bana ve çocuklarıma ilgisini, desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen sevgili eşim Yıldız Şahin'e, son günlerde kendileriyle yeterince ilgilenmediğim biricik çocuklarım Melisa ve Mehmet Ulaş'a teşekkür ederim.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Migren patofizyolojisi ile ilgili anatomik yapılar ve bağlantılar.....	5
Şekil 2: Lipid radikallerinin şematik formülü.....	29
Şekil 3: Malondialdehit (MDA)'in şematik formülü.....	31
Grafik 1: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata YAŞ Değerleri.....	41
Grafik 2: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata HsCRP değerleri.....	42
Grafik 3: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata MDA değerleri.....	42
Grafik 4: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata TNF- $\alpha$ değerleri.....	43
Grafik 5: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata IL-1 $\beta$ değerleri.....	43
Grafik 6: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata IL-6 değerleri.....	44
Grafik 7: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama $\pm$ standart hata IL-10 değerleri.....	44

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: ICHD-II Migren Sınıflandırması.....	9
Tablo 2: Auralı, aurasız migrenli hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin yaş, HsCRP, MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 değişkenlerinin karşılaştırma değerleri.....	45
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, HsCRP, MDA ,TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 değişkenlerinin karşılaştırılması.....	45



## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiotensin Değiştirici Enzim
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>AFP</b>	: Akut Faz Proteinleri
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Birliği
<b>CDC</b>	: Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CSD</b>	: Kortikal Yayılım Gösteren Depresyon
<b>DIC</b>	: Yaygın Damar içi Pıhtılaşması
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin Tetra Asetik Asit
<b>EIA</b>	: Enzim İmmün Deney
<b>ELAM-I</b>	: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü-1
<b>ELISA</b>	: Enzim Bağlı İmmün Deney
<b>FHM</b>	: Ailesel Hemiplejik Migren
<b>fMRI</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik Asit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi
<b>HsCRP</b>	: Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein
<b>ICAM-I</b>	: İntersellüler Adezyon Molekülü-1
<b>ICHD-I</b>	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırılması- 1.Baskı
<b>ICHD-II</b>	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslar Arası Sınıflandırılması- 2.Baskı
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IHS</b>	: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	: İnterlökin-1 $\alpha$
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 $\beta$
<b>IL-2</b>	: İnterlökin-2

<b>IL-3</b>	: İnterlökin-3
<b>IL-4</b>	: İnterlökin-4
<b>IL-5</b>	: İnterlökin-5
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-7</b>	: İnterlökin-7
<b>IL-9</b>	: İnterlökin-9
<b>IL-10</b>	: İnterlökin-10
<b>IL-12</b>	: İnterlökin-12
<b>IL-13</b>	: İnterlökin-13
<b>KBB</b>	: Kan Beyin Bariyeri
<b>KKH</b>	: Koroner Kalp Hastalıkları
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>LO<sup>·</sup></b>	: Alkoksil radikali
<b>LOO<sup>·</sup></b>	: Peroksil Radikali
<b>LOOH</b>	: Lipid Hidroperoksit
<b>LPO</b>	: Lipid Peroksidasyonu
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
<b>M-CSF</b>	: Monosit-makrofaj koloni stimülatör faktör
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 $\alpha$
<b>NCAM-I</b>	: Nöral Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>NGF</b>	: Nöron Büyüme Faktörü
<b>NI</b>	: <b>Nörojenik</b> İnflamasyon
<b>NK</b>	: Naturel Killer Hücresi
<b>NKA</b>	: Nörokinin A
<b>NMDA</b>	: N-Metil-D-aspartat
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NSAID</b>	: Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>O<sub>2</sub></b>	: Moleküler Oksijen
<b>O<sup>-</sup></b>	: Peroksil Anyonu
<b>O<sub>2</sub><sup>·-</sup></b>	: Süperoksit Radikali
<b>OH<sup>·</sup></b>	: Hidroksil Radikali
<b>PAF</b>	: Platelet Aktive Eden Faktör
<b>PET</b>	: Pozitron Emission Tomography

<b>PG E2</b>	: Prostaglandin E2
<b>PLA2</b>	: Fosfolipaz A2
<b>PO2</b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>PPE</b>	: Plazma Protein Ekstravazasyonu
<b>PUFA</b>	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<b>RANTES</b>	: Kemokin Ligand 5;CCL5
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SAA</b>	: Serum Amiloid A
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>sTNFR</b>	: soluble Tümör Nekrozis Faktör Reseptör
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik Asit
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddeler
<b>TNC</b>	: Trigeminal Nükleus Kaudalis
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör Beta
<b>VIP</b>	: Vazoaktif İntestinal Peptit
<b>5-HT</b>	: 5-Hidroksi Triptamin
<b>5-HT-1BD</b>	: 5-Hidroksi Triptamin 1BD Reseptörü

## 1.GİRİŞ

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS)'nin yapmış olduğu sınıflandırmaya (1) göre primer (birincil) baş ağrıları arasında gösterilen migren genel olarak, nörojenik inflamasyon, kranial kan damarlarının kontraktıl disfonksiyonları ve serebral korteksten başlayıp yayılım gösteren depresyon mekanizmalarının rol oynadığı nörovasküler bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda; nöroinflamatuvar durumlar, sitokinler, bazı nöropeptitler ve vazomotor değişiklikler migren patogenezinde sorumlu tutulmuştur (2.3.4).

Migrenle ilgili günümüze kadar birkaç teori ortaya atılmıştır. Vasküler teori kranial kan damarlarındaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürmekteydi (5). Migren patofizyolojisinde 1940 larda Aristides Leao'nun kortikal yayılım gösteren depresyon (cortical spreading depression; CSD) kavramını ortaya atmasından sonra yeni gelişmeler olmuştur. CSD, serebral korteksin irritatif uyarılara karşılık olarak verdiği jeneralize ve stereotipik bir cevap olarak tanımlanmaktadır (6). Bu teoriye göre, migren alt tiplerinden biri olan auralı migrenli hastalarda, ağrı atağı esnasında kortikal yayılım gösteren depresyona nöronal aktivasyon eşlik eder. Nöronal aktivasyon nöronal sinir uçlarından proinflamatuvar peptitlerin salgılanmasına bağlı olarak inflamasyona, oksidatif strese, lökosit aktivasyonuna, intrakranial ve ekstrakranial arterlerde dilatasyona neden olur. Basit (aurasız) migrende de benzer inflamatuvar mekanizmaların rolü olduğu ileri sürülmüştür (3,4).

Daha güncel olan nörovasküler teori, nöronal aktivasyona yol açan patolojik bir duruma ikincil olarak vasküler değişikliklerin görüldüğünü öne sürmektedir. Bu teoriye

göre, nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu yoluyla kalsitonin geni ile ilişkili peptit (calcitonin gene related peptide; CGRP), P maddesi (Substance P) gibi nöropeptitlerin salınımına ve ağrıya yol açmaktadır. (5). CGRP'nin, trigeminovasküler sistem'de aferent sinir uçlarından salgılanarak nörojenik inflamasyona ve hemodinamik etkilere aracılık ettiği ileri sürülmüştür (7).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, immün sistemdeki dengeyi bozan değişikliklerin migren patogenezinde önemli olabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar; genetik faktörlerin, immünoglobulinlerin, lenfosit alt gruplarındaki ve sitokin profillerindeki değişikliklere odaklanmıştır (8). Migren ile atopik bozukluklar arasında ilişki olduğunu ve migren baş ağrısı atakları sırasında inflamatuvar mekanizmalara ait ortak bulguların görüldüğünü ileri süren çalışmalar vardır (9). Yine migren hastalarında görülen bazı immün parametrelerdeki değişiklikler immün disfonksiyon lehine yorumlanmıştır. Sitokinler, immün cevapların şiddeti ve kalitesini modüle etmede çok önemli rol oynarlar. Sitokinler son zamanlarda migren patogeneziyle ilişkilendirilmiş inflamasyonun önemli mediatörlerindendir (10). Migrenli hastalarda, sistemik dolaşımda inflamasyonla ilişkili bazı biyokimyasal markırların düzeylerinde değişiklikler bulunmuştur. C-reaktif protein (CRP) bir plazma proteini olup, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasar belirtecidir (3,11). Farklı çalışmalarda, migrenli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla, CRP ve bazı inflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (12).

Migren patogenezinde oksidatif hasarın rolü olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur. Bu çalışmalarda; oksidatif hasarın biyokimyasal göstergelerinden lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehitin (MDA) kan plazma düzeylerinde anlamlı miktarlarda artış tespit edilmiştir (13). Nitrik oksidin (NO), kranial kan damarlarında inflamasyon oluşturarak migren ataklarını başlattığı öne sürülmüştür (14,15). Lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar ve ağırlı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler (13).

Sitokinlerin migren patofizyolojisindeki rolleri, yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlar nedeniyle henüz kesinleştirilememiştir. Migrenlilerde immünolojik bozukluk olduğunu gösteren açık kanıt şu ana kadar yoktur. Ancak mevcut literatürden çeşitli enfeksiyonların, atopik bozuklukların, sistemik inflamasyonların, artmış sitokin ve histamin seviyelerinin migrene duyarlılığı arttırdığı ileri sürülmektedir. Sitokinler nörovasküler inflamasyon oluşumuna aracı olan ağrı mediatörleri olabilir (10). Migren

hastalarının farklı evrelerinde, bazı sitokinlerin biyokimyasal düzeylerinin değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8,16). Bu çalışmada, basit (aurasız) ve klasik (auralı) migrenli hastalarda, ataklar arası evrede oksidatif stres ve inflamasyon markırlarının migren etiopatogenezi üzerindeki katkılarını araştırmak, auralı ve aurasız migren arasındaki etkinlik düzeylerini belirlemek üzere auralı ve aurasız migrenli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda; MDA'nın plazmadaki, CRP ve bazı sitokinlerin (İnterlökin-1;IL-1, İnterlökin-6; IL-6, tümör nekroz faktör-alfa; TNF- $\alpha$  ve İnterlökin-10;IL-10) serumdaki biyokimyasal düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yapacağımız bu çalışma, migrene zemin hazırlayan faktörlerin bulunmasında ve mevcut tedavi protokollerinin daha da geliştirilmesinde yol gösterici olabilir. Bulgularımız belirli bir patolojik zemine bağlı olarak oluşan migrenin, migren ataklarının, bazı migrenli hastalarda görülen auranın, migren komplikasyonlarının ve migrenle ilişkili olabilecek hastalıkların oluşumlarını önleyici tıbbi yaklaşımlara katkıda bulunabilir.

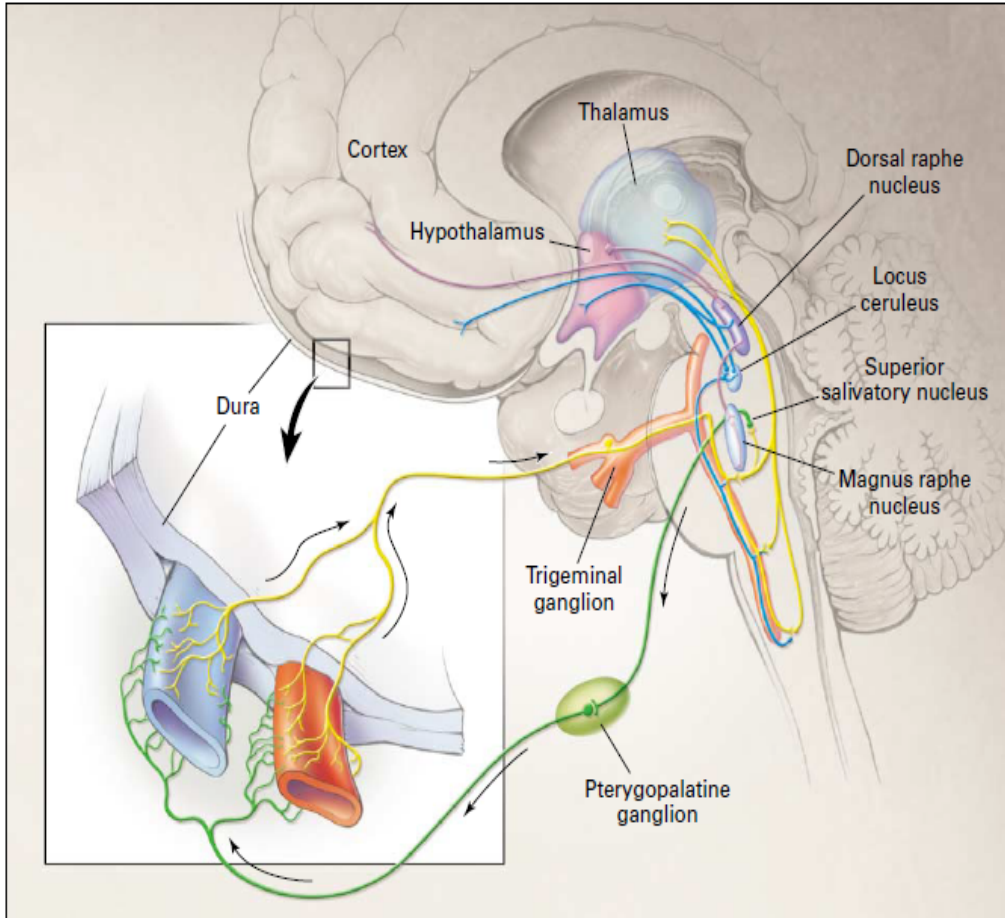
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Baş Ağrısının Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi

Baş ağrısı, toplumda çok sık görülen ve sık aralıklarla tekrarlayan nörolojik bir semptomdur. Baş ağrısı, kranial ağrıya duyarlı anatomik yapıların değişik nedenlerle etkilenmeleri sonucunda oluşur. Ancak kranial anatomik yapıların tamamı ağrıya duyarlı değildir. Ağrının kaynaklandığı intrakranial anatomik yapılar; özellikle kafatası ön ve arka fossa tabanı durası, tentoryum, 5, 9 ve 10. kranial sinirler ile 1, 2 ve 3. servikal spinal sinirler, dural arterler, venöz sinüsler ve büyük venler, arterlerin Willis poligonuna yakın proksimal kısımlarıdır. Ekstrakranial ağrıya duyarlı oluşumlar ise; baş, yüz ve boynun çizgili kasları, dişler, nazal septum, paranasal sinüslerin müköz membranı, orbita ve gözler, baş ve yüzdeki arter ve arteriollerdir.

İntrakranial yerleşimli supratentoriyel yapılar ve ekstrakranial yerleşimli yüz ve saçlı deri ön bölümünden kaynaklanan ağrılar 5. kranial sinir (n.trigeminalis) aracılığıyla, intrakranial infratentoriyel yerleşim gösteren ağrıya duyarlı anatomik yapılardan kaynaklanan ağrılar ise 9. (n.glossopharyngeus) ve 10. (n.vagus) kranial sinir ve üst servikal sinirlerle santral sinir sistemine (SSS) taşınırlar. Bu nedenle genellikle supratentoriyel kökenli ağrılar başın frontal, temporal, pariyetal bölgelerinde, infratentoriyel kaynaklı ağrılar ise oksipital bölgede hissedilir. Trigeminal ağrı lifleri medulla spinaliste nükleus kaudalis ve ikinci servikal segment nöronları ile sinaps yapar. Bu anatomik bağlantılar vasküler kaynaklı baş ağrılarının göz, temporal ve frontal bölgede belirgin olması veya servikal bölgeden kaynaklanan ağrının frontal bölgeye yansımaları açıklar (17). Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile beyin

dokusunun koruyucu zarları olan pia, araknoid ve dura materde bulunan damarları ve intrakranial damarların proksimalini inerve etmektedir. Bu perivasküler inervasyon nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, buna karşın beyin parankiminde trigeminal inervasyon olmadığından bu bölgelerden kaynaklanan ağrı duyusu bulunmamaktadır. Küçük çaplı trigeminal sinir aksonlarının bir kısmı dallara ayrılarak hem orta serebral arteri hem de dural damarları inerve etmektedir. Ağrının trigeminal nükleus kaudaliden (TNC) rostral beyin bölgelerine (beyin parankiminin burun boşluğuna yakın olan ön kısımları) iletilmesi sırasında beyin sapındaki superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır. Üst servikal spinal köklerden gelen duyu lifleri TNC'deki duyu lifleri ile interferans yapmaktadır ve böyle bir işlevsel ilişki nedeniyle nosiseptif (ağrı reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan) uyarılar boyuna veya yüz ve kafadaki trigeminal reseptif alana yansıyabilmektedir. Trigemino-vasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda lokus ceruleus ve dorsal rafe çekirdekleri gibi beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus ve korteksi de içeren çeşitli beyin yapıları rol oynamaktadır (Şekil 1) (5).



Şekil.1.Migren patofizyolojisi ile ilgili anatomik yapılar ve bağlantılar (2)



Baş ağrısı geniş bir hastalık yelpazesini içerdiği için sistematik bir sınıflandırma gereği duyulmuştur. Bu amaçla kurulan Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) tarafından, 1988 yılında “Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırılması (ICHD-1)” adı verilen bir belge yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmaya daha sonra yeni eklemeler ve düzenlemeler yapılarak 2004 yılında ICHD-II (Tablo-1) adı verilen sınıflandırma yayınlanmıştır. IHS'nin yayınladığı bu sınıflandırma standart tanı kriterleri olarak kabul görmüştür. Bu sınıflandırmaya göre baş ağrısı bozuklukları genel olarak primer ve sekonder olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Sekonder baş ağrısı beyin tümörü, kafa travması, serebrovasküler hastalıklar ve intrakranial enfeksiyonlar gibi organik bir nedene bağlı baş ağrılarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Primer baş ağrısı ise, etiyolojisi çok iyi bilinmeyen baş ağrılarını tanımlar ve en çok görülen tipler olan gerilim tipi, migren ve küme baş ağrılarını içerir (1).

## **2.2. Migren**

Migren klinik nörolojik, gastrointestinal ve otonomik bozuklukların farklı kombinasyonlarla eşlik edebildiği, primer epizodik baş ağrısı bozukluğu olarak tanımlanabilir (18).

### **2.2.1. Migren Kliniği**

Paroksizmal gelen, tedavisiz ya da tedavinin etkin olamaması nedeni ile saatlerce, hatta bazen bir iki gün sürebilen, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede şiddetli ve baş ve boyun hareketleri ile artan baş ağrıları migren olarak kabul edilmektedir. Bu ağrılar sırasında kişinin bulantı ve kusması olabilmekte, ışık ve ses gibi uyaranlardan rahatsız olduğundan çoğu zaman loş ve sessiz bir odada uzanmayı tercih etmektedir. Migrenli hastaların bazılarında ağrı atağı öncesinde aura adı verilen fokal nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır (19). Migren hastalığını anlamak için baş ağrısıyla birlikte görülen uyarıcı belirtileri ve auranın mekanizmasını anlamak gerekir (6).

Migrenden söz edildiği zaman çoğunlukla ilk akla gelen baş ağrısıdır. Halbuki ağrı, migrenin sadece bir dönemi olup, migreni serebral bozukluktan kaynaklanan ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha

uygundur. Migren'in bu dönemlerini, ağrı öncesinde ortaya çıkan ve kişinin duyu durumunda veya bilişsel işlevlerinde değişikliklerle şekillenen, kimi zamanda otonom ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği "prodrom dönemi", varsa "aura dönemi", ardından ağrının başlaması, ağrı ve ağrının sonlanması ile şekillenen "ağrı dönemi" ve son olarak da "postdrom dönemi" olarak sıralayabiliriz. Migrenin bu dönemsel özelliklerini bilmek ve migrene özel tetik faktörlerin varlığını sorgulamak klinik olarak daha doğru bir tanıya ulaşılmasını sağlayacaktır. Bu dönemsel klinik özellikler, migren etiopatogenezinin netleştirilmesi için yol gösterici olabilir (19).

### 2.2.2. Migrende Tetikleyici Faktörler

Migrenin en önemli özelliği paroksizmal oluşu ve ataklar arasında hiçbir semptom olmayışıdır. Bazı faktörler migren atağını tetikleyici ya da hızlandırıcı olabilir. En sık görülenler; açlık, ışık, gürültü, kirli hava, yorgunluk, stres, kadınlarda menstruasyon dönemi, aşırı uyku, alkol, bazı yiyecekler ve ilaçlardır. Migrenin yaşla ve kadınlarda menapoza girişle etkisinin azaldığı şeklindeki genel kanıyla ilgili çelişkili sonuçlar vardır (17).

Türk toplumundaki migrenlilerde yapılan bir çalışmada; migrenli hastalarda baş ağrısını tetikleyen ve daha önceden migrenle ilişkisi kabul edilmiş faktörlerin hem auralı hem aurasız olgularda sorgulanması ve bunların Türk toplumundaki migrenlilerde etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucuna göre migreni başlatan ve kötüleştiren nedenler genel başlıklar altında aşağıdaki gibidir.

1. Mental ve endojen nedenler: Stres, mental gerginlik, hormonal değişiklikler (menstruasyon), okuma, araba kullanmak, yorgunluk
2. Diyet: Yiyecekler (özellikle çikolata, peynir, deniz ürünleri, çay, kahve), açlık (öğün atlama), alkol, sigara, ilaçlar (östrojen, ergotamin, indometazin, nifedipin, dipiridamol)
3. Kronobiyolojik Faktörler: Uykusuzluk, aşırı uyuma, seyahat
4. Çevresel faktörler: Koku, aşırı ışık, gürültü, hava durumu
5. Fiziksel Aktivite: Fiziksel ve seksüel aktivite, öksürme
6. Baş boyun hareketleri: Öne eğilmek, boyun hareketleri, kafa travması, alçak yastıkta yatmak (20).

### 2.2.3. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Migren hastalığının sınıflandırılmasında uluslararası alanda kriterler yayınlayan IHS, 2004 yılında yayınladığı ICHD-II (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004) adı verilen belgeyle migren tanı ve tedavisinde standart tanı kriterlerini de yayınlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre migren altı majör gruba ayrılmıştır. Bunlardan toplumda en sık görülen iki migren alt tipinden birincisi; basit migren olarak da adlandırılan “aurasız migren” ve ikincisi; klasik migren olarak da adlandırılan “auralı migren” dir (1).

Primer baş ağrısı olarak tanımlanan, herhangi bir nedene bağlı olmayan grubun görülme sıklığı toplumdan topluma değişmektedir. Baş ağrısı, ülkemizdeki birinci basamak sağlık kurumlarına yapılan başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir yakınmadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli prevalans araştırmasında epizodik başağrıları % 25.5 kronik baş ağrıları % 6.2 bulunmuştur. Primer baş ağrılarında; migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran erkekler için % 10.9, kadınlar için % 21.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gerilim tipi başağrısı prevalansı % 31,7 bulunmuştur. Daha sonra yapılan pek çok çalışmada örneklenen yaş grubuna göre farklar olsa da primer baş ağrılarının toplumumuzda yaygın olduğu görülmüştür (21).

Migren ICHD-II sınıflamasına göre majör olarak altı gruba ayrılmıştır. (Tablo.1)

**Tablo:1. IHCD-II Migren Sınıflandırması (22)**

<p><b>1.1. Aurasız (Basit) migren</b></p> <p><b>1.2. Auralı (Klasik) migren</b></p> <p>1.2.1. Migren baş ağrılı özgün aura</p> <p>1.2.2. Non-migren baş ağrılı özgün aura</p> <p>1.2.3. Baş ağrısız özgün aura</p> <p>1.2.4. Familial hemiplejik migren</p> <p>1.2.5. Sporadik hemiplejik migren</p> <p>1.2.6. Baziler migren</p> <p><b>1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağının periyodik sendromları</b></p> <p>1.3.1. Siklik kusma atakları</p> <p>1.3.2. Abdominal migren</p> <p>1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu</p> <p><b>1.4. Retinal migren</b></p> <p><b>1.5. Migren komplikasyonları</b></p> <p>1.5.1. Kronik migren</p> <p>1.5.2. Migren statusu</p> <p>1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura</p> <p>1.5.4. Migrenöz infaktlar</p> <p>1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler</p> <p><b>1.6. Olası migren</b></p> <p>1.6.1. Olası aurasız migren</p> <p>1.6.2. Olası auralı migren</p> <p>1.6.3. Olası kronik migren</p>
--

“[http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.00.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/01.00.00_migraine.html)”(22)

#### **2.2.4. Migren Patogenezi:**

Eski Sümerlerden beri bilinen, Mısır ve Grek uygarlıklarından beri araştırılan bir hastalık olmasına karşın, migren patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (23). Migren, günümüze kadar yapılan çalışmalar dikkate alındığında nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayımlı depresyon mekanizmalarının birlikte oluşturduğu, trigeminal sinir ağrı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin

rol oynadığı, kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır (3).

Migren baş ağrısının, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucunda ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının oluşmasında önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Migren patofizyolojisinde bir kaç teori ortaya atılmıştır.

### **Vasküler teori**

Migren patofizyolojisinde vasküler teori eski bir teoridir. Esas olarak bu görüşü 1938 yılında Graham ve Wolf ortaya atmıştır. Bu araştırmacıların hipotezine göre; migren ataklarını, büyük serebral damarların çevresindeki perivasküler sinirlerdeki major patofizyolojik değişiklikler başlatır. İntrakranial vazokonstriksiyon geçici migren aurasının oluşumuna neden olur. Sonradan rebound olarak oluşan vazodilatasyonla perivasküler yerleşimli olan duyuşal sinirlerdeki ağrı duyusu reseptörlerinin uyarılmasıyla baş ağrısı oluşumu söz konusudur. Atak esnasında görülen ekstrakranial damarlarda genişleme ve pulsasyonlar bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla migren baş ağrısının sadece vazodilatasyon modeliyle açıklanamayacağı görüşü savunulmaya başlanmıştır (24).

### **Nörovasküler teori**

Vasküler teori kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teori migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin görüldüğünü öne sürmektedir. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış entegre nörovasküler teori benimsenmiştir. Bu yeni teoriye göre nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu, CGRP, P maddesi gibi nöropeptit salınımı ve ağrıya yol açmaktadır. Bu tür bir yaklaşım yeni tedavi seçeneklerini, trigeminal sinirden nöropeptit salınımını önleyecek yeni antimigren ilaçlarının geliştirilmesini sağlamıştır (5).

## **Nöropeptitler ve migren**

Meningeal damarlar trigeminal sinir ile inerve edilirler. Trigeminal sinir uçlarındaki ağrı reseptörleri trigeminal sinir aracılığıyla trigeminal nükleus kaudalis ile bağlantılıdır. Trigeminal gangliondan antidromik olarak salgılanan vazoaktif nöropeptitler (substans P, CGRP) trigeminal sinir sonlanmalarında bulunan meningeal ağrı reseptörlerinden salgılanır. Nöropeptitler düşük molekül ağırlıklı nörotransmitterlerdir. Hiperaleji oluşumunda nöropeptitlerin önemli olduğu belirtilmiştir. Migren baş ağrısı sırasında bazı nöropeptitlerin düzeylerinde değişiklikler tespit edilmiştir. Migren patofizyolojisi için yapılan prelinik çalışmalarda; substans P, somatostatin, endotelin ve CGRP nöropeptitleri diğer nöropeptitlere oranla daha önemli bulunmuştur. Migren atağı sırasında, bu nöropeptitlerin juguler venöz kan düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Migren atakları sırasında salgılanarak bazı nöronal ve vasküler olayların oluşumuna neden oldukları bildirilmiştir. Substans P ve özellikle de CGRP'nin vazodilatasyonla birlikte plazma protein ekstrasvazasyonuna neden oldukları bilinmektedir. Kranial serebral damarlarda vazodilatasyona neden oldukları ve ağrı duyusu reseptörlerinin uyarılmasına yol açtıkları ifade edilmektedir (25).

CGRP ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak şu sonuçlara ulaşılmıştır; ağrı duyusunun algılanmasını düzenlediği, substans P'nin yapımını arttırarak uyarıcı amino asitlerin etkilerini güçlendirdiği, ayrıca nörotrofik etkisinin olduğu ve asetil kolin reseptörlerinin sentezini arttırdığı öne sürülmüştür. (26)

## **Nörojenik inflamasyon ve plazma protein ekstrasvazasyonu (PPE)**

Nörojenik inflamasyon; vasküler geçirgenlik artışı, vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve platelet hasarı ile karakterize patolojik durumdur (3). Migren hastalarında lokal inflamatuvar cevabın bir göstergesi olarak, meningeal damarların nörojenik inflamasyonu (NI) kanıt olarak sunulmuştur. NI, serebral damarlarda vazodilatasyon ve plazma protein ekstrasvazasyonunun (PPE) birlikte ortaya çıkardığı bir sonuç olup nöropeptitlerin trigeminal afferent sinir uçlarından salınımını düzenler (27).

Antimigren ilaçların tümü hayvan modellerinde trigeminal afferent stimülasyonu sağlanan dura materdeki PPE'nu inhibe eder. Ayrıca, nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) dural PPE inhibisyonu ve migren rahatlamaındaki etkinlikleri, migrendeki meningeal nörojenik inflamasyonun patojenik rolüne ilave deliller olarak sunulmuştur (28,29).

Moskowitz (1990) ratlarda yapmış olduğu deneysel çalışmalara dayanarak, migren ağrısına steril nörojenik inflamasyonların yol açtığını ileri sürmüştür (30). Markowitz ve arkadaşları da ratlarda trigeminal ganglionun elektriksel stimülasyonla uyarılmasıyla nörojenik inflamasyon oluşturmuşlardır (31).

Dimitriadou ve arkadaşları da trigeminal ganglionun uyarılmasıyla, dura materde yapısal değişikliklerle mast hücrelerinin degranülasyonu (32) ve postkapiller venüllerde platelet kümeleşmesini göstermişler. Yine ratlarda yapılan bir çalışmada trigeminal ganglionun elektriksel stimülasyonundan sonra retinal anjiografi görüntüleme tekniği ile plazma protein ekstrasvazasyonu görülmüştür (33).

### **Trigeminovasküler sistem**

Migren baş ağrısının tek taraflı olması patolojisinin trigeminovasküler kökenli olabileceğini gösterir. Son 20 yıl içerisinde, trigeminovasküler sistemin migren patogenezinde etkin bir rolü olduğunu ileri süren araştırmalar vardır (34,35).

Migren çeşitli nöropeptitler, sitokinler, nöroinflamatuvar durumlar ve vazomotor değişiklikler gibi birçok faktörler ile ilişkili bulunmuştur (2.3.4). Migren ataklarının serebral ve ekstraserebral damarların nörovasküler inflamasyonları sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür (4). Nörojenik inflamasyonun da yer aldığı “trigeminal vasküler modele” göre migren oluşumunda önce beyin sapı aktivasyonu ve trigeminal aktivasyon olmakta bunlar nörojenik inflamasyona yol açmakta böylece serebral kan akımı değişiklikleri ve migren ağrıları başlamaktadır (36). Sefalik damarları innerve eden trigeminal duyuşal nöronlarda substans P, CGRP ve nörokinin A (NKA) bulunur. Herhangi bir nedenle trigeminal aktivasyon bu nöropeptitlerin salınmasına ve sonuçta nörojenik inflamasyona yol açar. Nörojenik inflamasyon; vasküler permeabilite artışı, vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve platelet hasarı ile karakterizedir. Auralı migrenli hastalarda ağrı atağı esnasında kortikal yayılım gösteren depresyona nöronal aktivasyon eşlik eder. Bu durum nöronal sinir sonlanmalarından proinflamatuvar peptitlerin salgılanmasına, oksidatif strese, lökosit aktivasyonuna, inflamasyona, intrakranial ve ekstrakranial arterlerde dilatasyona neden olur. Aurasız (basit) migrende de benzer şekilde inflamatuvar mekanizmalar izlenmiştir (2,4). Bu durumda lokal

trigeminal aktivasyonu başlatan etkenler önem kazanmaktadır. Lokal ya da sistemik bir inflamasyon ve/veya oksidatif hasar lokal trigeminal aktivasyonu başlatan sebepler olabilir. Tekrarlayan steril vasküler inflamasyonların kranial kan damarlarında endotelial hasara neden olabileceği bildirilmiştir. Oluşan kranial arteriyel bozukluğu trombozis izler. Bu durum migrende artmış serebrovasküler hastalıkla ilişkilendirilebilir. Ayrıca kranial kan damarlarının tekrarlayan steril inflamasyonları sonucu migren ataklarının oluştuğu bildirilmiştir (3).

### **Nörojenik hipotez ve kortikal yayılan depresyon (CSD)**

Migren baş ağrısına prodrom ve aura dönemi öncülük edebilir ve ağrı bitiminden itibaren postdrome belirtiler de ortaya çıkabilir. Aura fazı en fazla çalışılan ve anatomik lokalizasyonu, baş ağrısı ile ilişkisi ve genetiği en iyi bilinen dönemidir (5). Migrenlilerin % 20'sinde ağrıdan 20-40 dk önce ortaya çıkan görsel semptomların kaynağı olarak, beyin parankiminin oksipital lobundan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon sorumlu tutulmuştur.

Son zamanlarda fMRI (Functional magnetic resonance imaging) ve PET (Positron emission tomography) radyolojik görüntüleme çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu ileri sürülmüştür. Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dk) bir dalganın beyin parankimal korteksi boyunca ilerlemesi şeklinde tanımlanmıştır. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Laser speckle adı verilen yeni bir görüntüleme tekniği kullanılarak serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin, yayılan kortikal depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği ileri sürülmüştür. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk 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 ifade edilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun



trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu ve matriks metalloproteinazlarını aktif hale getirdiği de öne sürülmüştür. (5)

Migren hastalarının ataklar arası döneminde düşük uyarılma eşiği ve kortikal hipereksitabilitenin fizyolojik temeli, defektif mitokondrial oksidatif fosforilasyon, düşük hücre içi magnezyum, nörotoksik amino asit düzeylerinin artması, bozulmuş kalsiyum kanal fonksiyonu veya bu faktörlerin kombinasyonuna dayandığı öne sürülmektedir (19).

### **Migren ve serotonin**

Migren patogenezini açıklamada santral ağrı kuramı da vardır. Bu konuyla ilgili olarak serotonin (5-hidroksi triptamin; 5-HT) yetmezliğinden bahsedilmektedir. Serotonin periferde algojenik bir madde olarak etki yaparken SSS'de ağrı impulslarını inhibe eden bir nöromediatör olarak görev yapar. Migrenli hastalarda atak ve ataklar arası dönemlerde yapılan analizlerde; trombositlerden serotonin salınımında bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (17).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidleri'nin 5HT-1BD reseptör (5-hidroksi triptamin reseptör ailesinin 1BD adı verilen alt tipi) agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörlerinin trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunduğu ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptit salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği ifade edilmiştir (5).

### **Migrende immünolojik yaklaşımlar**

İmmün sistem; periferik organlar ve hücrel elemanlardan oluşmaktadır. Kemik iliği ve timus, periferik lenfoid doku ve organları, lenf nodülleri, dalak, peyer plakları ve deri sekonder lenfoid doku ve organlarını oluşturmaktadır. İmmün sistem hücreleri antijen spesifik hücreler (T, B lenfositler ve naturel killer=NK hücreler) ve antijen nonspesifik hücrelerden (monosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökositler) oluşmuştur. İmmün sistemin hücreler arası kompleks ve grift ilişkilerinde immünmediatörler (immünoglobulinler, adezyon molekülleri, kompleman ve sitokinler) önemli rol oynar.

Çok uzun yıllar beyine immünolojik olarak korunmuş bir alan olarak bakılmıştır. Bu görüş kan beyin bariyerinin (KBB) varlığı, santral sinir sisteminde klasik lenfatik drenajın olmayışı ve beyin transplante edilen dokuya karşı gösterdiği alışılmamış toleransdan köken almıştır. Ayrıca inflamatuvar olaylarda çok ön planda olan doku ödeminin olmayışı bu görüşe dolaylı destekler sağlamaktadır. Ancak son yıllarda immünohistokimya ve moleküler biyoloji alanında elde edilen veriler, beyin kendisinin doğal bir immün sistem olduğunu göstermektedir. SSS içinde makrofajların ve az sayıda lenfositlerin bulunuşu yanında mikroglia, astrosit ve endotel hücrelerinin immün fonksiyon görme yeteneğinin bulunuşu, SSS'nin sanılanın aksine immün açıdan çok aktif olduğunu ve SSS'nin yapısal elemanlarının inflamatuvar koşullara önemli ölçüde katıldıklarını göstermektedir (37).

Migrende en önemli hastalık belirtilerinden olan baş ağrısı hissini oluşmasında ve ağrının modülasyonunda nöroimmün etkileşimlerinde önemli olduğu düşünülmektedir. Ağrı oluşmasında genel olarak immün sistem önemli bir rol oynar. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, nöron büyüme faktörü; NGF ve prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin ağrı oluşumu mekanizmasında etkileri vardır. Bu inflamatuvar maddelerin ağrı ve hiperaljezi oluşturdukları çalışmalarda gösterilmiştir (38).

Astrositler ve mikroglialar; sinir sistemi dokusunda bulunan ve immün yeteneği olan hücrelerdir. Böylece SSS içinde bağışıklık sistemi hücreleri gibi yanıt oluştururlar. SSS'de immün yanıtın ilk adımı mikroglial aktivasyon olabilir. Mikroglialar, makrofaj ve monositler gibi bazı membran yüzey markırları üretirler. Glia hücreleri aktive olduklarında ağrı reseptörlerini uyaran kimyasal mediatörler salgırlar. Bu durumda hiperaljezi tablosu oluşur (38). Sinir sisteminde hasar oluşturan durumlar, mikrobiyal invazyon ve bazı ağrı oluşumuna neden olan durumlarda mikroglia hücreleri aktive olur ki bu aktivasyon sonrasında bu hücrelerce bazı sitokinler ve kemokinler üretilerek hücre dışına salgırlar. Astrositler ve mikroglialarda sentezlenen maddelerin çoğu hiperaljezide anahtar rolü olan kimyasal mediatörler olabilir ki bunlar eksitatör amino asitler, N-metil-D-aspartat (NMDA), IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , prostaglandinler ve NGF'dir (39,40).

Sitokinler; immünolojide, inflamasyonda ve ağrının düzenlenmesinde görev alırlar (7,41). Ayrıca kininler, prostaglandinler, platelet aktive eden faktör (PAF), oksijen radikalleri immün yanıtta rol alan diğer araçlar ve efektör elemanlardır (37).

İmmün hücreler arasında iletişimi sağlayan sitokinler, immün yanıtların şiddeti ve kalitesini düzenlemede çok önemli rol oynarlar. Sitokinler hem immün sistemin

farklı hücreleri arasındaki hem de immün sistem ile beyin arasındaki iletişimde aracılırlar. Sitokinlerin (IL-1, IL-6, ve TNF-alfa) inflamasyon oluşumunu başlattıkları ve inflamasyon kaskadını güçlendirdikleri gösterilmiştir (3,42-44). Migren hastalarında; mikrobiyal antijenler, hücre parçalanma ürünleri, kininler, kompleman komponentleri ve nöropeptitler sitokinlerin salgılanmasını uyarıyor olabilir. Sitokinler ağrı oluşum mekanizmasına aracılık ediyor da olabilir. Çünkü, TNF- $\alpha$  ve IL-6 santral ve periferik olarak salgılandığında hiperaljeziye neden olurlar. Nörovasküler inflamasyonun oluşumunda, sitokinler ağrı oluşumuna neden olan mediatörlerin işlevlerine aracılık ediyor olabilir. Bunun yanında direkt olarak meningeal kan damarlarında steril vasküler inflamasyona neden oldukları ileri sürülmüştür (8). Auralı migrenli olgularda, nöronal aktivasyon kortikal yayılım gösteren depresyon dalgasıyla (CSD) ilişkilendirilmiş ve CSD'nun nedeni olarak da proinflamatuvar sitokinler gösterilmiştir (3,4). Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) trigeminal sinir sensitizasyonunda ve ağrı eşliğinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bildirilmiştir (7). Ancak atak ve ataklar arası dönemdeki migrenli hastalarda yapılan farklı çalışmalarda birbirini desteklemeyen sonuçlar da alınmıştır (10). Bu nedenle sitokinlerin migren patofizyolojisindeki rolleri henüz kesinleştirilememiştir.

Yapılan çalışmalarda migren ile immün sistem bozuklukları arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir. Migrenle egzema ve astım gibi atopik hastalıkların sık olan birlikteliği migren hastalarında immün sistem bozukluğu olabileceğini düşündürmüştür. Histamin potent vazoaaktif bir bileşiktir. Histamin serebrovasküler vazodilatasyon etkisinden dolayı migren türü baş ağrısı atağına neden olabilir. Alerjik hastalıklar ve migren her ikisinde benzer şekilde tekrarlayan ataklarla aniden görülürler. Ayrıca bazı gıdaların alımından sonra hipersensitivite gelişimi ile beraber migren atakları tetiklenebilir. Atopik bozuklukların migrenle sık olan birlikteliği, immün sistemin migrende önemli olabileceğini göstermektedir.

Yine migrenli hastalarda bazı enfeksiyonların (sistit, vajinit, mukotik enfeksiyonlar, özofajit, gastrit) görülme sıklığı artmıştır. Migrende artmış enfeksiyon riskinden bahsedilmektedir, bu durum immün sistem savunma hücresi olan monositler ve polimorf çekirdekli lökositlerin fagositik kapasitelerinin azalması ile açıklanmıştır. Migrende monosit fonksiyonlarında genel bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar yapıldığı bildirilmiştir (44).

Migrende şu ana kadar yapılan çalışmaların çoğunda primer serebral bir fenomen düşünülmüştür. Ancak bazı işaretler sistemik vasküler anormalliklerin migren oluşumunda etkili olabileceğini göstermektedir. İnflamatuvar durumlar artmış vasküler risk ile beraberdir. Tekrarlayan steril vasküler inflamasyonların kranial kan damarlarında endotelial hasara neden olduğu tespit edilmiştir. (3) Bu durum migren oluşumuna zemin hazırlayabilir. Farklı çalışmalarda, migrenli hastalarda kontrol grubuna oranla, inflamasyonun göstergelerinden biri olan CRP ve bazı inflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (12). CRP, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasarın bir markıdır (11). Yapılan birkaç çalışmada migrende inflamasyonun rolü desteklenmiştir. Bu çalışmalarda CRP'nin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (3.12.45).

Migrenlilerde immünolojik bozukluk olduğunu ileri süren çalışmalar olmasına rağmen şu ana kadar açık bir kanıt bulunamamıştır. Ancak mevcut literatürden çeşitli enfeksiyonların, atopik bozuklukların, sistemik inflamasyonların, artmış sitokin ve histamin seviyelerinin migrene duyarlılığı arttırdığı ileri sürülmüştür.

### **Migren ve oksidatif stres**

Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, güncel bir konudur. Migren patogeneğinde oksidatif stresin rolü olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur (13).

Oksidatif hasarın belirleyicilerinden olan MDA (malondialdehit), kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar. MDA membran bileşenleri ile çapraz bağlar yaparak polimerizasyona yol açar. Bu değişiklikler membran fonksiyonunda bozulmaya, membran akışkanlığında azalmaya, membrana bağlı mediatörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna ve iyonların membran geçişlerinde artışlara yol açabilir. Ayrıca lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin) inhibisyonu ile kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin tromboksan yolunda dengesizliğe yol açarlar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler. Prostasiklin güçlü bir vazodilatatördür. Tromboksanlar ise güçlü vazokonstriksiyon yaparlar. Prostasiklin/tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit

agregasyonu ve trombüs oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu fokal serebral hipoksiye neden olabileceğinden bu durum migren patogenezinde önemli olabilir (13,46).

### 2.2.5. Migren Genetiği

Migren baş ağrısının, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nörovasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder (5).

Auralı migrenin bir alt grubunu oluşturan otozomal dominant geçen ailevi hemiplejik migrende (FHM; geçici hemipleji ataklarını izleyen migren tipi baş ağrıları) 1. ve 19. kromozoma ait gen mutasyonları tanımlanmıştır. 19. kromozomdaki CACNA1A geni nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının  $\alpha 1a$  alt ünitesini kodlamaktadır ve ailevi hemiplejik migrenli ailelerinin yarısında bulunan bu mutasyon sinaptik aralığa fazla glutamat salınımına neden olmaktadır (FHM1). Birinci kromozomda bulunan astrositlere ait  $Na^+, K^+$  ATPase  $\alpha 2$  gen mutasyonu ise sinaptik aralıktan glutamat geri alımını indirekt olarak azaltmaktadır (FHM2). Her iki mutasyonun da ortak yanı; beyinde kortikal yayılım gösteren depresyon (CSD) oluşumunu kolaylaştırmaları ve eksitabiliteyi arttırmalarıdır. Diğer hücresel kanal patolojilerinin de migren patofizyolojisinde yer alabileceği olasıdır. Auralı ve aurasız migrende farklı genlerin etkilendiği düşünülmektedir. Ancak aurasız migrenlilerde sözü geçen genotipik belirleyicilere rastlanmamıştır (5). Aurasız migrenlilerin birinci derece yakınlarında aurasız migren sıklığı 2 kat fazladır. Auralı migrenlilerin birinci derece yakınlarında auralı migren 4 misli fazladır (47).

Nörotransmitter fonksiyon, vasküler fonksiyon ve hormonal fonksiyon bozukluğunun migrene yatkınlıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Migrenin genetik kökenini araştıran çalışmalar bu 3 ana fonksiyon bozukluğuna odaklanmıştır. Nörotransmitter fonksiyon bozukluğu dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde araştırılmıştır. D2 ve D4 dopamin reseptör gen polimorfizmlerinin aurasız migrenle ilişkili olduğu saptanmıştır (48,49). İnsan serotonin taşıyıcı geni (human serotonin transporter gene-STG) migrenlilerde saptanan bir gendir (50). Vasküler fonksiyon için en önemli gen olan metilen tetrahidrofolat redüktaz'ın (MTHFR) 677 T ve 1298C mutasyonları migren için

önem taşımaktadır. Türk popülasyonunda migrenlilerde her iki allel de kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (47). Migrende vasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili genler, anjiotensin-1 converting enzim (ACE) geni D alleli ve endotelin tip A reseptör (ETA) geninin A allelidir (51,52).

### **2.2.6. Migren ve İlişkili Vasküler Patolojiler**

Migren patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Aslında migren multifaktöriyel komplike bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Genetik ve yaşam tarzı da dahil çok geniş içerikli birçok faktör migren oluşumuna zemin hazırlayabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda migren patofizyolojisinde sistemik faktörler ön plana çıkmıştır. Bu sistemik faktörler beyin hücrelerini ve kranial arterleri etkiliyor olabilir (3). Migren atakları sırasında ve ataklar arası dönemde bazı inflamatuvar sitokinlerin kan düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (16,45).

Migrenlilerde, hiperkoagülabiliteye eğilim artmıştır ve auralı migrenli olgularda koagülasyon faktörlerinin yapılarında genetik anormallikler bulunmuştur (53). Son yapılan çalışmalarda migren hastalarında sistemik ve kranial damarlarda jeneralize vazokonstriksiyon, damar çaplarında artış ve damarların genişleme kapasitesinde azalma tespit edilmiştir (54.55.56).

Yapılan çalışmalarda migrenle inflamasyon ve bozulmuş immünite arasında bir ilişki olabileceği şeklinde görüşler bildirilmiştir. Migrenle birlikte görülen inflamatuvar durumlar artmış vasküler risk (aterosklerotik hastalıklar) ile beraberdir (57). Migren atakları, serebral ve ekstraserebral kan damarlarının nörovasküler inflamasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Tekrarlayan steril vasküler inflamasyonların kranial kan damarlarında endotelial hasara neden olduğu ve bu tabloya da sonradan trombozisin eklendiği bildirilmiştir (3).

### **2.3. Sitokinler**

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam olarak hormon değildirler. Sitokinlerin hedef hücreleri;

salındıkları hücre (otokrin etki), yakınındaki hücre (parakrin etki) veya dolaşıma girmiş sitokinlerle uyarılan uzaktaki bir hücredir (endokrin etki).

Sitokinlere başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından “lenfokin” adı verilmiştir. Daha sonraları, monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve “monokin” ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve “sitokin” ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Lökositler arasındaki haberleşmeyi düzenlemede görev yapan sitokinlere de “interlökin” adı verilmiştir (58,59).

Sitokinlerin birçok ortak özellikleri vardır. Bu ortak özelliklere değinilecek olunur ise sitokinler doğal ve spesifik immünitenin efektör fazında üretilirler ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasını sağlamak üzere üretilirler. Birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe pleotropizm denir. Aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini ve birbirlerinin fonksiyonlarını etkileyebilir. Sitokinler diğer polipeptit hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler uzantıları vardır. Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir. Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler (58).

Sitokinler sadece immün sistemin farklı hücreleri arasında değil, aynı zamanda immün sistem ile beyin arasındaki iletişimde de aracılırlar. Sitokinler SSS ile çeşitli yollar ile etkileşirler, ayrıca SSS’de çeşitli hücrelerce eksprese edilebilirler. İmmün sistemin, sistemik ve lokal olarak nöroendokrin yollar dahil çeşitli yollarla otonomik ve periferel sinir sistemi üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Çeşitli faktörlerle immün sistemin aktivasyonu sonucu açığa çıkan sitokinler; ateş, uyku hali, bulantı hissi, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktivasyonu ve diğer davranışsal etkilere neden olabilirler (60).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; nöronlarda sitokinlerin ve sitokin reseptörlerinin varlığı tespit edilmiştir. Sitokinler SSS hücrelerinde normal fizyolojik şartlarda eksprese edilebilir fakat doku yaralanmaları, çeşitli inflamasyon durumları bu salınımı indükleyebilir. İlaveten, patolojik durumlar neticesinde beyin dokusuna infiltre olan makrofaj hücreleri tarafından eksprese edilebilirler. Nöronların gelişimi üzerine ikili etkileri vardır. Normal düzeylerde, nöron gelişimine önemli katkıları tespit

edilmiştir. Doza bağımlı olarak nörotoksik etkileri olabilir. Örneğin IL-1 $\alpha$ 'nın, doza bağımlı olarak fetal dorsal kök ganglion hücre kültüründe nörotoksik etkileri tespit edilmiştir. Yine transgenik farelerin kullanıldığı in vivo çalışmalarda; nörodejeneratif hastalıklar ve nörotoksik patolojilerde sitokinlerin aşırı salınımları tespit edilmiştir. Demans, inme, toksoplazma enfeksiyonu, multiple sklerozis ve alzheimer hastalığında sitokinlerin etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Tüm bu patolojilerde ortak bulgu nörodejenerasyondur. Bu bilgilerden yola çıkarak, nöronların hücre fonksiyonlarını gerçekleştirmesinde ve nöronal hücre canlılığında sitokinlerin önemli rol oynadıkları görülmüştür.

Benzer şekilde periferik sitokinlerin de beyin fonksiyonlarının sağlanmasında etkili olduğu saptanmıştır. Periferik sitokinlerin nöroendokrin etkileri vardır. Hipotalamo-hipofizer-adrenal, hipotalamo-pitüiter-gonadal yollarda ve sempatik sinir sisteminde hormon benzeri etkileri vardır. Periferik sitokinler kan beyin bariyerini aktif transport ile geçerler ancak vagus siniri yoluyla da geçiş mümkündür. Kan beyin bariyerini geçebilen sitokinler serebral kan damarlarında reseptörlerine bağlanırlar. Buradan itibaren ikincil habercilerini kullanarak prostaglandin (PG) sentezini uyarırlar. SSS'nin periferik sitokinlerle uyarımı neticesinde merkezi hormonal yanıt oluşur. CRH, ACTH ve glukokortikoidlerin salınımları indüklenir ve en sonunda kortizol salınımı artar. Glukokortikoidlerin sitokinlerin üretimleri üzerine etkileri vardır; IL-12, TNF- $\alpha$  ve IL-1 salınımlarını baskırlar, IL-4 ve IL-10 salınımlarını ise stimüle ederler. Kısacası glukokortikoidler proinflatuvar sitokinlerin salınımını baskırlarken antiinflatuvar sitokinlerin salınımlarını ise arttırırlar. Ancak glukokortikoidlerin bu etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Nörohormonal çalışmalarda, immün fonksiyonların SSS tarafından modüle edildiği tespit edilmiştir. İmmün organların sinir inervasyonları zengindir ve lokal immün yanıtların oluşmasında nöral inervasyon önemlidir. Bu bölgelerde bulunan sinir uçlarından salınan nöropeptitlerin ve nörotransmitterlerin hücre fonksiyonları ve sistemik hormonal yanıtlar üzerine farklı etkileri vardır. Genel olarak bu sinir uçlarından proinflatuvar ve immünstimülatör etkili bileşikler salgılanır (VIP, P maddesi, CRH). Yine bu çalışmaların sonucunda, nöropeptitler ve sitokinler arasında çeşitli etkileşimlerin olduğu ileri sürülmüştür. Nöropeptitler, immün hücre fonksiyonlarını, SSS'deki çeşitli hücre tiplerinden büyük oranlarda sitokin üretimine neden olarak immün sistemik yanıtın oluşmasına neden olabilirler. Sonuç olarak bu



hormonların ve nöropeptitlerin salınımı immün fonksiyonların düzenlenmesinde önemlidir. (40,60).

Yapılan çalışmalarda, IL-1'in normal sağlıklı insan beyninde özellikle bazı spesifik bölgelerde (hipotalamus, hipokampus, serebral korteks ve talamusda) eksprese edildiği ve biyolojik olarak da bu bölgelerde aktif olduğu gösterilmiştir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  uykuyu düzenlenmesinde rol alan sitokinlerdir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  glukoza hassasiyet gösteren nöronların aktivitelerini azaltırlar ve beslenme ile ilgili olarak tokluk hissi oluştururlar. IL-1 hipotalamusda CRH üreten nöronları ve katekolaminerjik ve noradrenerjik nöronları aktive eder. İlâveten, IL-1 olasılıkla vasopressin (ADH) sekresyonunu stimüle eder (40).

Ağrı oluşmasında immün sistem önemli bir rol oynar. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, nöron büyüme faktörü; NGF ve prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin ağrı oluşumu mekanizmasında etkileri vardır. Bu inflamatuvar maddelerin ağrı ve hiperaljezi oluşturdukları çalışmalarda gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) trigeminal sinir sensitizasyonunda ve ağrı eşliğinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bildirilmiştir (7).

### 2.3.1. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması

Temel etkinliklerine göre 4 gruba ayrılırlar (58).

#### a) Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler

1. Tip I interferonlar (IFN)
2. TNF
3. IL-1
4. IL-6
5. Kemokinler

#### b) Lenfosit aktivasyonu, büyüme diferansiasyon regülâtörleri olarak T lenfositlerin özel antijenleri tanıma yanıtı sağlayan sitokinler

1. IL-2 ( T hücresi büyüme faktörü)
2. IL-4 (IgE sentez regülâtörü)
3. Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta (TGF- $\beta$ )

#### c) Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler

1. İnterferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ; Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü),

2. Lenfotoksin (LT; Nötrofil aktivatörü),
3. IL-10 (Mononükleer fagositlerin negatif regülâtörü)
4. IL-5 (Eozonofil aktivatörü)
5. IL-12 (Naturel killer; NK ve T hücre stimülatörü)

**d) İmmatür lökosit büyüme farklılaşmasına aracılık eden mediatörler**

1. C-kit ligand
2. IL-3 (Koloni stimüle eden faktör)
3. Granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF)
4. Monosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (M-CSF)
5. Granülosit koloni stimülatör faktör(G-CSF)
6. IL-7
7. IL-9
8. IL-11

**Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)**

TNF  $\alpha$  ve  $\beta$  formları bulunan bir sitokindir. Bazı tümör hücrelerinde hemorajik nekroz yapar fakat normal hücrelere etki etmez. İnfeksiyöz organizmalara karşı yanıt da rol oynar. Aktif monositler, T hücreleri, aktif NK hücreleri ve aktif mast hücreleri bu proteini salgılar. TNF, transmembran proteini olup, molekül ağırlığı 17 kD'dur. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salgılanan TNF- $\alpha$  (kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salgılanan TNF- $\beta$  (lenfotoksin)'dir. İki tip TNF reseptörü vardır. Bunlar, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran TNFR-Tip I ile T hücre proliferasyonuna neden olan TNFR-Tip II'dir. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (soluble TNFR) da mevcuttur ve bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu serbestleşen proteinlerden kaynaklanır. sTNFR' nin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir (58).

TNF düşük seviyelerinde lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin biyolojik düzenleyici etkileri vardır. Düşük yoğunluklardaki etkileri şunlardır:

- a. TNF, özellikle nötrofiller olmak üzere inflamatuvar olaylarda görev alan lökositleri mikroorganizmalara karşı aktive eder.

- b. TNF, lökositlerin (özellikle nötrofillerin) endotel yüzeyine daha kolay yapışmalarını sağlamak üzere endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini eksprese etmelerini sağlayarak adezyon moleküllerinin (ICAM-I, NCAM-I, ELAM-I) yapımını artırır.
- c. TNF, mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyararak bu hücrelerin IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF üretimlerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir.
- d. TNF, virüslere karşı etkisi IFN (interferon) ile benzer özellikler taşır.

**TNF'nin artmış seviyelerinde temel sistemik etkileri ise şunlardır:**

1. TNF, endojen pirojendir. Bu etkisini beyin hipotalamus bölgesindeki hücrelerden prostaglandin E<sub>2</sub> sentezlenmesini sağlayarak gerçekleştirir.
2. TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek bu hücrelerden IL-1 ve IL-6 salınmasına neden olur.
3. Hepatositler üzerinde de etkileri vardır. Serum amiloid A (SAA), C-reaktif protein, haptoglobulin,  $\alpha_1$ -asit glikoprotein, kompleman faktör 3, faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır
4. Pıhtılaşma sistemi üzerinde uyarıcı etkisi vardır. İntravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır
5. Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir. Bu durum dolaşımda kollaps (septik şok tablosu) ve dissemine intravasküler koagülasyonla (DIC) sonuçlanır.
6. Uzun süre TNF yüksek seviyeleri, lenfopeni ve immün yetmezlikle sonuçlanır.
7. Uzun süre TNF yüksek seviyeleri, kaşektik metabolik değişikliklere neden olur.
8. TNF, miyokard kasılabilirliğini azaltır. Sonuç olarak doku perfüzyonunu azaltır.
9. TNF, damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır (direkt olarak veya endotelial prostasiklin üretimini uyararak bu etkiyi gösterirler (58)).

## **İnterlökin-1 (IL-1)**

Endojen pirojen veya lenfosit etkinleştirici faktör olarak da adlandırılan IL-1, makrofajlarda, fibroblastlarda, nötrofillerde, T ve B lenfositlerde, endotel hücrelerinde, dendritik hücrelerde, astrositlerde, keratinositlerde üretilmektedir. IL-1'in iki alt tipi vardır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ; aralarında % 25 benzerlik bulunan  $\alpha$  ve  $\beta$  genlerine sahiptir. Her ikisi de benzer biyolojik etkinliklere sahiptir. IL-1 $\alpha$ , daha çok üretildiği hücrede kalır ve hücrenin diğer bir hücre ile teması sırasında etkisini gösterir. IL-1 $\beta$  ise çözünebilir bir aracı protein olarak aşağıdaki etkileri göstermektedir;

1. IL-1, sitokin üretimi yapan hücrelerde IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin üretimini artırır. Özellikle damar endoteli ve mononükleer fagositlerde IL-1 ve IL-6 üretimini artırır.
2. Hipotalamustaki preoptik merkezi uyararak ateşe neden olur.
3. Lenfositlerin çoğalması üzerine etkileri vardır. T ve B lenfositler ile doğal öldürücü (NK) hücre etkinliğini artırır.
4. Fibroblastların çoğalmasını sağlayarak kollajen üretimini artırır.
5. Bazı tümör hücre tipleri üzerine çoğalmayı önleyici etkisi vardır.
6. IL-1'in başlıca hematolojik etkisi nötrofil ve trombosit sayısını arttırmaktır.
7. Farelerle yapılan çalışmalarda IL-1 verilmesinden sonra beyinde noradrenalin, serotonin ve triptofan düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir.
8. Serum amiloid A (SAA) üretimini artırır.
9. Osteoklast oluşumunu artırır (59).

## **İnterlökin-6 (IL-6)**

B lenfosit uyarıcı faktör-2 olarak da adlandırılan IL-6, makrofajlarda, T ve B lenfositlerde, glial hücrelerde, astrositlerde, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde ve

adipositlerde üretilmektedir. IL-6'nın etkilerini genel olarak sıralarsak;

1. IL-6, T ve B lenfosit gelişimi ve farklılaşmasını uyararak antikor üretimini artırır.
2. NK hücre etkinliğini artırır.

3. IL-6, çeşitli akut faz proteinlerinin (C-reaktif protein, C<sub>1</sub>esteraz inhibitör, C3,  $\alpha_1$ -antikimotripsin,  $\alpha$ -asit glikoprotein, fibrinojen ve haptoglobülin gibi) üretimini artırır.
4. IL-6, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'ye bağımlı bir mekanizma yoluyla ateşe neden olur ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını etkinleştirir. Hipofiz bezinden ACTH ve böbreküstü bezinden glukokortikosteroidlerin salınmasına neden olur,
5. IL-6'nın B lenfositlerden immünoglobülin üretimini artırır,
6. GM-CSF ile sinerjik etki yaparak hematopoietik progenitor hücrelerin granüositlere dönüşümünde önemli bir rol üstlenir,
7. IL-2 üretimi ve IL-2 reseptörlerinin etkinliğini arttırdığı kaydedilmektedir.
8. IL-6, nötrofil ve makrofajların olgunlaşmasını ve sitotoksik T lenfositler ile NK hücrelerin farklılaşmasını sağlar.
9. Nöron farklılaşması ve gelişiminde önemli bir rol üstlenir. Beyin serotonin ve triptofan matabolizmasını arttırdığı bildirilmiştir.
10. IL-6, T lenfosit çoğalması, IL-2 üretimi ve sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-1 ile sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-2 ile ve megakaryosit kolonilerinin sayısını artırmada ise IL-3 ile sinerjik etki gösterir.
11. IL-6'nın tek başına periferik kan trombosit sayısını arttırdığı da bildirilmektedir (59).

### **İnterlökin-10 (IL-10)**

Antiinflamatuvar etkileri olan IL-10 sitokin üretimini azaltıcı faktör olarak da adlandırılmıştır. Yardımcı T lenfositler, B lenfositler, monositler, makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller ve keratinositler tarafından üretilmektedir. IL-10'nun etkileri şunlardır;

1. IL-10'un, interferonlar, GM-CSF, GCSF, IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-6 ve IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$  , TNF- $\beta$  gibi sitokinlerin üretimini ve makrofajların antijen sunma yeteneklerini azalttığı kaydedilmektedir.
2. IL-10, antijenle uyarılan T lenfositlerin çoğalmasını azaltır.
3. İnflamatuvar bir düzenleyici olan IL-10, makrofajlarda toksik oksijen radikallerinin üretimini azaltır.

4. Ayrıca IL-10, T lenfositlerde IL-3 ve IFN- $\gamma$  yapımını da azaltmaktadır.
5. IL-10, direkt olarak T ve B lenfositler ile mast hücrelerinin fonksiyonu ve gelişimlerini etkiler. B lenfositler, mast hücreleri ve timositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenler. B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayarak, immüoglobülin yapımına neden olur.
6. CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin çoğalma, etkinleşme ve kemotaksisi ile NK hücre etkinleşmesi, çoğalması ve sitokin üretimi de IL-10 tarafından uyarılmaktadır. T lenfositler üzerine IL-2 ve IL-4'ün çoğalma oluşturma görevini ve IL-2'nin uyardığı sitotoksik T hücre gelişimini artırır. (59)

#### 2.4. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres

Yaşamın sürdürebilmesi için havadaki moleküler oksijene (O<sub>2</sub>) gereksinim vardır. Total oksijen tüketimimizin %90'ından fazlasından hücresel elektron transport zinciri (solunum zinciri), %5-10'undan da diğer oksijen gerektiren reaksiyonlar sorumludur.

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species; ROS) de denilmektedir.

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda eşleşmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Eşleşmemiş (ortaklanmamış) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (kation), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler.

Organizmada reaktif oksijen türleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Radikaller: Süperoksit radikal (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>), peroksil anyonu (O<sup>-</sup>), hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>), alkoksil radikali (LO<sup>-</sup>), peroksil radikali (LOO<sup>-</sup>)
2. Radikal olmayanlar: Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), lipid hidroperoksit (LOOH), hipoklorik asit (HOCl)
3. Singlet oksijen (eşleşmemiş ancak zıt spinli çift elektronlara sahip oksijen olup oksijene enerji transferi sonucunda oluşabilir)

Reaktif oksijen türleri terimi, süperoksit gibi radikaller için ve hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir. Diğer ROS grubunda

ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "singlet oksijen" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet zıt spinli eşleşmemiş elektron taşır.

ROS, en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehit grubundan MDA'dır.

Singlet oksijen hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROS'leri oluşur (61.62.63).

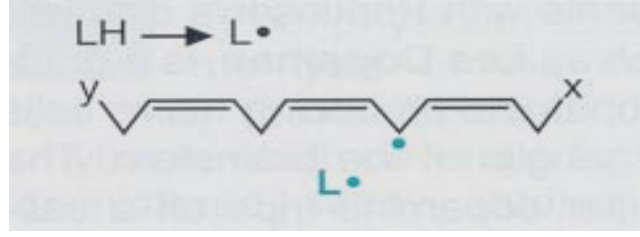
Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. Prooksidan/antioksidan dengenin bozulması pek çok hastalığın patogenezinde yer alır (13).

### **Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit (MDA)**

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar.

Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L•) (şekil 2) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO•) oluşması reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

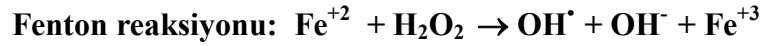
Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlar.



Şekil 2: Lipid serbest radikali (62)

Lipid radikali (L•) dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin (L•) moleküler oksijenle (O<sub>2</sub>) etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri (LOO•) oluşur. Lipid peroksit radikalleri (LOO•), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine (LOOH) dönüştürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerinin (LOOH) yıkılımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Plazma membranı ve subsellüler organel lipid peroksidasyonu serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve geçiş metallerinin varlığında artar. Lokal olarak hidrojen peroksitten (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikali (OH•) oluşması zincir reaksiyonunu başlatabilir.



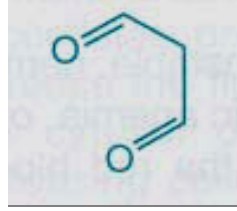
Lipid peroksitleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir (şekil-3). Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle de indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. (62) Lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik



asit matabolizmasında oluşurlar. Lipid peroksidasyon (LPO) reaksiyonları, genel olarak serbest radikal kaynaklı zincir reaksiyonları olarak bilinir ve serbest radikal poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asitleri (PUFA) olarak temsil edilen çok sayıdaki substratın oksidasyonunu indükleyebilir (13).



Şekil-3: Malondialdehit (81)

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyonu ürünlerinden MDA membran bileşenleri ile çapraz bağlar yapar, polimerizasyona neden olur. Bu değişiklikler membran fonksiyonunda bozulmaya, membran akışkanlığında azalmaya, membrana bağlı mediatörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna ve kalsiyum gibi iyonlar için membran permeabilitesinin artışına yol açar. Öte yandan lipid peroksidasyon ürünleri lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan yolunda dengesizliğe yol açarlar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler. Prostasiklin / tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu, migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal serebral hipoksiye neden olabilir (13,46).

Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemdir. Oksitativ stres çalışmalarında, organizmada serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için çeşitli biyolojik materyalde lipid peroksidasyonunun çeşitli ürünlerinin konsantrasyonları sıklıkla ölçülmektedir.

Serbest oksijen radikallerin başlattığı lipid peroksidasyon zincir reaksiyonu sonucunda lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve konjuge dienler oluşur. Lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve konjuge dienler de daha sonra alkan aldehitler, alken

aldehitler, hidroksialken aldehitler, malondialdehit (MDA) ve uçucu hidrokarbonlar oluşturmak üzere parçalanırlar.

Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) ölçümü, konjuge dienlerin ölçümü, MDA dışındaki aldehitlerin ölçümü, uçucu hidrokarbonların ölçümü, lipid peroksidasyonu fluoresan ürünlerinin ölçümü ve malondialdehit (MDA) ölçümü yapılabilir. MDA ölçümü Lipid peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için en sık başvuru testtir (62).

## 2.5. Akut faz yanıtı Proteinleri ve C-Reaktif Protein

Akut faz yanıtı, organizmanın, bütünlüğüne yönelik olarak gösterdiği bir savunma tepkimesidir. Hasar veren herhangi bir ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır.

Sitokinler, aktive olan hücreler tarafından sentezlenen sinyal polipeptidleridir. Birçoğunun birden fazla kaynağı, hedefi ve işlevi bulunmaktadır. İnflamasyon ile ilişkili sitokinler interlökin-6 (IL-6), interlökin- 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon-  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve muhtemelen interlökin-8 (IL-8) dir. En önemli kaynakları inflamasyon bölgesindeki monosit ve makrofajlardır. IL-6 endotel hücreleri ve fibroblastlarda da sentez edilebilmektedir. Yağ hücrelerinden IL-6 ve TNF- $\alpha$  sentez edildiği bildirilmiştir. SSS'deki çeşitli hücre tiplerinden de büyük oranlarda sitokin üretimi olduğu bildirilmiştir (40.60.64).

Ateş, akut faz değişimini karakterize eden nöroendokrin değişikliklerin bir sonucudur. Birçok sitokin tarafından indüklense de, beyin sapında üretilen IL-6'ya gereksinim vardır. İnflamasyon ile ilişkili sitokinler, kortikotropin salınımını uyaran hormonu, sonuç olarak kortikotropin ve kortizol üretimini arttırmaktadırlar. Anoreksi, somnolans, letarji gibi inflamasyonu takip eden davranış değişiklikleri de sitokinler tarafından uyarılmaktadır. İnflamatuvar olaylarda gözlenen trombositoz ise, muhtemelen IL-6'ya bağlıdır.

İnflamasyonla ilişkili sitokinler, oksidanlara bağlı doku hasarını azaltabilmektedirler. IL-6, metal bağlayıcı metallothionein üretimini ve ona bağlı olarak çinko bağlanışını arttırmaktadır. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  karaciğer hücrelerinde büyüme hormon reseptörlerinin ekspresyonunu baskılayarak büyüme hormonuna yanıtı azaltmakta, sonuç olarak plazma IGF-1 düzeylerini düşürmektedir. Bu bulgular, kronik

inflamatuvar hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğini kısmen de olsa açıklayabilmektedir (64,65).

### **C- Reaktif Protein (CRP)**

CRP, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı beş özdeş alt birimden meydana gelen bir plazma proteindir. İnflamatuvar olaylarda, akut faz yanıtı proteinleri arasında yer alır. İnsan CRP'si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan,  $Ca^{2+}$  bağlayıcı bir akut faz proteindir. Hastaların serumunda bulunan Streptococcus Pneumonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliğinden dolayı bu isim verilmiştir. Protein elektroforezinde yavaş- $\gamma$  ile orta- $\beta$  arasında bir bölgede göç etmektedir. Sentez yeri karaciğerdir. CRP proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan bir AFP'dir. CRP sadece çeşitli bakteri, mantar, protozoal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu şekilde bazı yabancı patojenleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir. CRP fosfokolin içeren polisakkaridlere de bağlanabilmektedir. CRP polivalan bir ligand ile kompleksleştiği zaman, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunu uyarmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. Monositlerde ise inflamatuvar sitokinleri ve koagülasyon mekanizmasının başlamasında önemli bir role sahip olan doku faktörünü indüklemektedir. Son olarak CRP'nin yüksek afinite ile Fc reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir; bu bağlanmanın CRP bağımlı fagositozda rol aldığı sanılmaktadır. CRP'nin temel işlevi, muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen maddeleri tanımak, onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. CRP opsonizasyon işlemi sırasında metabolize olmaktadır. CRP'nin patojenleri tanınması, onları klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlaması doğal savunmanın ilk hattını oluşturması açısından önemlidir. CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksit oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır.

CRP düzeyleri akut miyokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24– 48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmakta ve normal değerlerin 2000 katına kadar çıkabilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, böbrek dokusu alıcılarında, doku reddini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjitini takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiyumda, fosfolipaz A2 (PLA2) ile açığa çıkan lizofosfolipidler olduğu ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP, klasik kompleman yolunu aktive etmekte, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiyumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır. Nötrofillerin agregasyon ve degranülasyonu uyarılmakta, doku faktörünün ekspresyonu uyarılarak pıhtılaşma artmakta, prokoagülan özellikte mikroveziküller ya da hücre membranında porlar oluşması ile endotel hücrelerinde direkt hasar meydana gelmektedir (64,65)

CRP, sistemik inflamasyonun, hassas bir göstergesi ve oksidatif hasarın bir markırı olarak gösterilmiştir (11). Kardiyovasküler hastalıklar ve iskemik inmeyi de içine alan hassas bir indikatördür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center of Disease Control and Prevention; CDC) ve Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association; AHA), yüksek duyarlılıklı CRP (HsCRP)'yi kardiyovasküler risk saptanmasında önermektedir: <1, 1-3, >3 mg/L HsCRP düzeyleri; sırası ile düşük, orta, yüksek risk gruplarını göstermektedir. HsCRP > 10 mg/L ise, asemptomatik inflamatuvar cevap veya subklinik enfeksiyon nedeniyle hatalı risk gruplamasına neden olmaması için iki hafta sonra testin tekrarı önerilmektedir (65). Vasküler yapıda aterosklerozun başlaması, gelişmesi ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında inflamatuvar yanıtın rolü olduğu kabul görmüştür (66). Aynı şekilde migrende de inflamasyonun rolü olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların bazılarında, CRP'nin aurasız basit migrenli hastalarda daha belirgin olmak üzere arttığı gösterilmiştir. (3.12.45). Migren hastalarında serebral ve ekstraserebral damarlardaki steril inflamasyonların oluşmasında CRP bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle CRP ile ilgili çalışmaların arttırılması gerekmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1.Örneklerin Toplanması

Ekim 2009 –Mart 2010 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalar arasından, iki nöroloji uzmanı tarafından, IHS (International Headache Society; Uluslararası Baş Ağrısı Birliği)'nin 2004 yılında yayınladığı “ICHD-II” kriterlerine göre tanı konulmuş hastalardan, 29’u basit (aurasız) ve 30’u klasik (auralı) migren olmak üzere toplam 59 migren hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, migren hastalığı teşhisi konulmamış ve baş ağrısı şikayeti olmayan 18 sağlıklı ve gönüllü birey çalışmaya alındı. Araştırmaya başlamadan önce etik kurul raporu düzenlendi (Ek:1). Her hasta için bilgilendirme formu dolduruldu (Ek:2) ve hasta onay formu imzalatıldı (Ek:3).

#### **Olguların çalışmaya alınma kriterleri:**

- Uluslararası Başağrısı Derneği (İHS)’ nin tanı kriterlerine göre migren tanısı almış olmaları,
- 18-60 yaş arasında olmaları,
- Çalışmaya alınan kadınlarda, gebelik ve laktasyon durumunun olmaması,
- Son 3 ayda en az bir ve üzeri atak geçiren fakat ayda 15 günden az baş ağrısı olması,
- Hastanın herhangi bir başka kronik nörolojik hastalığının olmaması,
- Son üç ay içerisinde, semptomatik tedavi haricinde profilaktik migren tedavisi almamış olması,

- Biyokimyasal analiz için kan örneği alınmasından önce son 3 (üç) gün içerisinde, tedavi edici veya koruyucu herhangi bir ilaç kullanmamış olması,
- Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri, çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi.

### **Hasta ve kontrol grupları:**

**Grup 1. Auralı migrenli hastalar:** n=30 (21 kadın, 9 erkek )

**Grup 2. Aurasız (Basit) migrenli hastalar:** n=29 (24 kadın, 5 erkek )

**Grup 3. Kontrol grubu:** n=18 (10 kadın, 8 erkek )

### **Plazma ve serum numunelerinin hazırlanması:**

Gruplar tespit edildikten sonra, son üç ay içerisinde koruyucu tedavi almamış ve son üç gün içerisinde migren atağı geçirmemiş ve semptomatik tedavi almamış olan migren hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundaki her bireyden, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , MDA ve HsCRP düzeyi ölçümleri için ön kol periferik venden, rutin biyokimya vacutainer tüplerine 10 ml ve antikoagulanlı (EDTA) vacutainer tüplere 2 ml kan alındı. Alınan tam kan örnekleri 1300 x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjle ayrılan serum ve plazma örnekleri her test için ayrılmış ependorf tüplere aktarıldı. Örnekler bekletilmeden İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda -70 °C'de derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. Çalışmada ELISA (Enzim Bağlı İmmün Deney) ve HPLC (Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi) biyokimyasal ölçüm yöntemleri kullanıldı.

### **3.2. Kullanılan araç gereç ve kimyasallar:**

**Test Kitleri:** Human IL-1 $\beta$  ELISA test kiti, IL-6 ELISA test kiti (Orgenium Laboratories®,Finlandiya), Human IL-10 ELISA test kiti (RayBio®), Human TNF- $\alpha$  ELISA test kiti ( BioSource Europe®, Belçika), HsCRP nefelometrik test kiti ve malondialdehit HPLC test kiti (immun diagnostik®).

**Kullanılan araç ve gereçler:** Hettich marka® Universal 320 R model santrifüj (Almanya) , Sigma marka® 1-14 model santrifüj (Almanya), Memmert marka® WB 22 model su banyosu, Microlit marka® otomatik pipetler, Biotek marka® El x 800 model

ELISA Mikroplate Okuyucu (USA), RADIM Marka® Basic Radim Immunassay Operator (BRIO) model ELISA Cihazı (İtalya), Dade Behring Marka® BN II Model nefelometrik analizör (Almanya), Shimadzu marka® SCL-10AVP model Sistem kontrol ve RF-10AXL model Floresan Dedektörlü HPLC Analiz Cihazı (Japonya).

### 3.3. Yöntemler

#### 3.3.1. Sitokin düzeyi ölçümleri

Sitokin düzeyi ölçümlerinde, enzim immün deney teknikleri kullanılmıştır. Antijen-antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanan tüm tekniklere genel olarak enzim immün deneyi (Enzyme immunoassay; EIA) denir. EIA diye isimlendirilen yöntemler, homojen ve heterojen olmak üzere iki çeşittir. Enzim bağlı immün deney (ELISA) heterojen EIA'ya bir örnektir. ELISA'da bir enzimle konjuge edilmiş bir antikor veya antijen, substratı ile reaksiyona girerek renkli bir ürün oluşturur. Sitokin düzeyi ölçümleri için ELISA tekniği olarak yarışmasız sandviç ELISA tekniği uygulanmıştır. Bu teknik, invitro enzimle bağlı immün deneyle, sitokinlerin kantitatif ölçümünü sağlamaktadır.

Tüm sitokin analizlerinin sonuçları, RADIM Marka® Basic Radim Immunassay Operator (BRIO) model ELISA cihazında (İtalya), ELISA için programlanmış bilgisayar yazılımıyla, standartların absorbans-konsantrasyon grafiği üzerinden hesaplanarak pikogram/mililitre (pg/mL) olarak verilmiştir.

**Serum İnterlökin-1 $\beta$  düzeyinin ölçümü:** Tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Bu analizde kullanılan 96 kuyucuklu mikropalakların içinde plak duvarına bağlanmış halde IL-1 $\beta$ 'ya spesifik antikor bulunur. Standartlar ve örnekler kuyucuklara pipetlendi. Örnek ve standartlardaki IL-1 $\beta$  kuyucuklara sabitlenmiş anti-IL-1 $\beta$  Ab ile bağlanır. 1 saat mikropalak inkübasyonu yapıldı. Mikropalak elle hafifçe sallandıktan sonra kuyucuklardaki sıvılar döküldü. Her kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapılarak bağlı olmayanlar uzaklaştırıldı. Yıkama sonlanınca 50  $\mu$ L biotinli anti-human IL-1 $\beta$  antikoru eklendi ve 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Sonra tekrar 5 kez yıkamayla bağlanmamış biotinli-Ab'lar uzaklaştırıldı. Sonra kuyucuklara ilave edilen Horseradish Peroksidaz-streptavidin konjugat biotinli Ab'la bağlanmış olan IL-1 $\beta$  ile bağlanır. 30 dakika inkübasyondan sonra 5 kez yıkama yapıldı. Okside olunca renkli bir

kromojene dönüşebilen TMB-Substrat (tetramethylbenzidine)'dan 50 µL eklenip 20 dakika ışısız ortamda inkübe edildi. Tüm bu reaksiyonlar sonucunda mevcut IL-1β konsantrasyonuyla orantılı koyulukta renk oluşumu gözlemlendi. Stop solüsyonu ( H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan rengin 450 nm dalga boyundaki absorbans miktarı ölçüldü. Standartların absorbans konsantrasyon grafikleri üzerinden IL-1β konsantrasyonu bulundu.

**Serum İnterlökin-6 düzeyinin ölçümü:** Tüm test kiti bileşenleri oda sıcaklığına getirildikten sonra mikroplağın kuyucuklarına blank (kör) ve 500 µL'den başlayan ve seri dilüsyonlarla hazırlanan 8 standart ve örnekler 50'şer µL pipetlendi. Hemen arkasından biotinli antihuman-IL-6 kuyucuklara pipetlendi (blank hariç). Elle hafifçe karıştırılan karışım 90 dakika inkübe edildi. Standart ve örneklerdeki IL-6 kuyucuklardaki sabit bağlı IL-6'ya spesifik olan antikorla ve aynı zamanda sonradan ilave edilen sıvıdaki serbest biotinli Ab ile bağlanır. Fazla olanlar 5 kez yıkama sonrası yıkama ile uzaklaştırıldı. Sonra kuyucuklara 100 µL Horseradish Peroksidaz konjugat-streptavidin eklenip 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Tekrar 5 kez yıkama yapıldı. Ardı sıra, TMB-Substrat'dan 50'şer µL tüm kuyucuklara eklendi. 20 dakika ışısız ortamda inkübasyon sonrasında stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı. Çıkan tüm sonuçlardan blank değeri çıkartıldı. Standartların absorbans konsantrasyon grafikleri üzerinden IL-6 konsantrasyonu hesaplandı.

**Serum İnterlökin-10 düzeyinin ölçümü:** Tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Bu analizde kullanılan 96 kuyucuklu mikrolakların içinde plak duvarına bağlanmış halde IL-10'a spesifik antikor bulunur. Standartlar ve örnekler kuyucuklara pipetlendikten (100 µL) sonra mikroplağın üzeri sıkıca kapatılarak 2,5 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Örnek ve standartlardaki IL-10 kuyucuklara sabitlenmiş anti- IL-10 Ab ile bağlanırlar. Sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapılarak bağlı olmayanlar uzaklaştırılır. Yıkama sonlanınca biotinli anti-human IL-10 antikor eklenir. 1 saat inkübe edildi. Sonra 3 kez yıkamayla bağlanmamış biotinli-Ab uzaklaştırıldı. Sonra kuyucuklara ilave edilen Horseradish Peroksidaz-streptavidin konjugat biotinli Ab'la bağlanmış olan IL-10 ile bağlanır. 45 dakika inkübasyon sonrası 3 kez yıkama yapıldı. 100 µL TMB-Substrat eklendi. 30 dakika karanlık odada inkübasyon sonrasında stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Mevcut IL-10 konsantrasyonuyla orantılı koyulukta renk oluşumu gözlemlendi. 450 nm dalga boyundaki



absorbans miktarı bulundu. Çıkan tüm sonuçlardan blank değeri çıkartıldı. Standartların absorbans konsantrasyon grafikleri üzerinden IL-10 konsantrasyonu hesaplandı.

**Serum TNF-alfa düzeyinin ölçümü:** Tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Analizde kullanılan 96 kuyucuklu mikropalakların içinde plak duvarına bağlanmış halde TNF- $\alpha$ 'ya spesifik antikor bulunur. Tüm kuyucuklara 50  $\mu$ L inkübasyon tamponu olarak mono[tris(hydroxymethyl)aminomethane] maleate (TRIS-Maleate) pipetlendi. Ardından tüm standartlar ve örneklerden 200  $\mu$ L pipetlendi. Mikropalak oda sıcaklığında 2 saat süreyle horizontal shaker (çalkalayıcı) ile hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Kalibratörler ve hasta serumu örneğindeki TNF- $\alpha$  monoklonal antikor (Ab) bağlanmış mikropalalara bağlanır. Sonra 3 kez yıkama yapıldı. Yıkama sonrası her kuyucuğa 100  $\mu$ L sıfır standartı eklendi. Ardından 50  $\mu$ L Horseradish peroksidaz işaretleyici enzim ile bağlı monoklonal TNF- $\alpha$ Ab eklendi. Mikropalak oda sıcaklığında 2 saat süreyle horizontal shaker (çalkalayıcı) ile hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. inkübasyondan sonra TNF- $\alpha$ 'nın mikropalaktaki Ab'a bağlanmasından sonra yıkama yapılarak TNF- $\alpha$ 'ya bağlanamamış serbest haldeki enzimle işaretli Ab'lar uzaklaştırıldı. Karışım 200  $\mu$ L renkli ürün oluşturma solüsyonu (kromojen-TMB) ile kromojenik reaksiyona sokuldu. 30 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra reaksiyon stop solüsyonu ( $H_2SO_4$ , 1,8 N) ile durduruldu. Substratın kromojenik ürüne dönüşümünün miktarı kolorimetrik olarak absorbans ölçümüyle hesaplandı. Bu dönüşüm TNF- $\alpha$ 'nın konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Çıkan tüm sonuçlardan blank değeri çıkartıldı. Standartların absorbans konsantrasyon grafikleri üzerinden TNF- $\alpha$  konsantrasyonu hesaplandı.

### 3.3.2. Serum HsCRP düzeyi ölçümleri

Serum numuneleri Dade Behring® Marka BN II Model nefelometrik analizörde (Almanya) analiz edilmiştir. Bu cihazda HsCRP (Siemens Cardiophase HsCRP /Siemens Healthcare Diagnostics Products® Almanya) yüksek duyarlılıklı immünonefelometrik test kiti kullanılmıştır. Analiz sonuçları; cihazda mevcut bilgisayar yazılımı ile analiz kiti için üretilmiş olan standartlar kullanılarak matematiksel olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar mg/L olarak verilmiştir. Kontrollerin analiz sonucu çalışma için kabul edilebilir aralıklarda bulundu. Yüksek duyarlılıklı CRP yönteminin tercih edilmesindeki amaç ölçüm limitinin daha düşük olmasındandır.

Bu duyarlı yöntemin seçilmesiyle migren etiyopatogenezinde; vasküler inflamasyonun, aterosklerotik hastalıkların (koroner ve serebrovasküler hastalıklar) ve subklinik kronik inflamatuvar hastalıkların katkıları daha doğru araştırılabilir. Sonuçlar hem migren etiyopatogenezinin anlaşılmasına hem de olası migren komplikasyonlarının önceden tespit edilebilmesine katkıda bulunabilir.

### 3.3.3. Serum malondialdehit düzeyi ölçümleri

Lipid peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için en sık başvuru testtir. MDA ölçümü en yaygın olarak tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle yapılır. Bazı deneysel sistemlerde TBA yönteminin esas olarak MDA'nın kendisini ölçtüğü gösterilmiştir. Ancak çoğu sistemde bu test MDA için spesifik olmadığından tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümü şeklinde ifade edilir. Saf lipidlerle yapılan çalışmalar ve hayvanlar üzerinde yapılan denemeler, TBARS ölçümü ile lipid peroksidasyonunu ölçen diğer metotlar arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir. TBARS ölçümü çok basit ve hızlı olmakla birlikte biyolojik materyallere uygulanmasında çeşitli problemler vardır. Numunede mevcut ya da reaksiyon sırasında açığa çıkan pigmentler kolorimetrik ölçümü interfere edebilirler. Ayrıca MDA dışındaki aldehitler de tiyobarbitürik asitle (TBA) renkli kompleks oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler (62).

Serbest MDA'nın direkt tayini en güvenilir şekilde HPLC yöntemiyle yapıldığı bildirilmektedir. HPLC çok hassas ve hızlı bir analitik yöntemdir ve az numune gerektirir. Fakat teknik çok dikkatli numune hazırlığı gerektirir (62.67.68).

Biz MDA düzeyi ölçümleri için HPLC yöntemini kullandık. Kullanılan MDA HPLC Kiti plazma ve serum örneklerinde MDA düzeyi ölçümleri için uygun test kitidir. İsookratik (Sabit akımlı) metot ile reverse (ters) faz kolon (C<sub>18</sub>-Kolon; Bischoff Prontosil Eurobond 18, 5 µm, kolon boyutları;125x4 mm) akış hızı olarak 1ml/dakika olarak kullanıldı. Çalışma sırasında kolon basıncı ortalama 90 bar olarak tespit edildi. İlk adım bütün çalışma numunelerinin (örnekler, kalibratör, kontroller ve distile su ile hazırlanmış reaktif körü; reagent blank) derivatizasyonudur. Derivatizasyon; kit içinde hazır halde bulunan derivatizasyon solüsyonu ile MDA'nın floresans bir türevine dönüştürülmesi işlemidir. Bu işlemi takiben numuneler vorteksle yaklaşık 15 saniye iyice karıştırıldı, daha sonra su banyosunda 95 °C'de 60 dakika inkübe edildi, inkübasyon periyodunun sonunda, örnekler 20 dakika buz içerisinde soğutuldu,

soğutulan örnekler 10.000 x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası 500 µl süpernatant alınarak aynı miktarda reaksiyon solüsyonu ile karıştırılıp vorteksle iyice karıştırıldı. Daha sonra bu karışımdan 20 µl alınıp örnek sporuna konularak analiz başlatıldı. Kromatogramlar floresans dedektörle (eksitasyon=515nm, emisyon=553 nm dalga boylarında) okundu. Eksternal standart kullanılarak sonuçlar hesaplandı. Tüm sonuçlardan kör (distile su ile hazırlanmış reagent blank) değeri çıkarılarak sonuçlar rapor edildi. Örneklerin konsantrasyonu, cihazda mevcut bilgisayar yazılımı ile kromatogramdaki MDA pik değerlerine göre, aşağıdaki formül kullanılarak otomatik olarak hesaplandı; sonuçlar µmol/L olarak verildi.

$$\text{Örnek konsantrasyonu} = \frac{\text{örnek pik alanı} \times \text{kalibratör konsantrasyonu}}{\text{kalibratörün pik alanı}} \mu\text{mol/L}$$

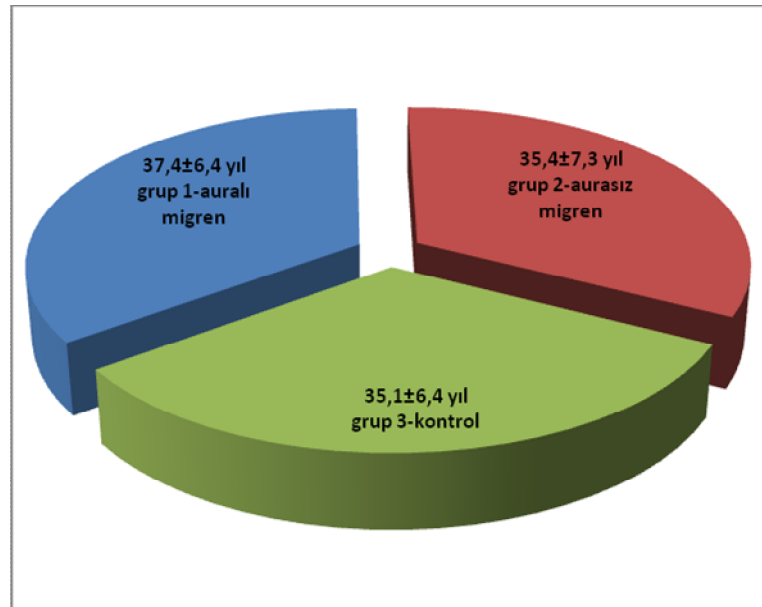
### **3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi Scientific Package for Social Sciences for Windows version 15 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) bilgisayar paket programı ile yapıldı. İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde çoklu gruplar arasında karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi-Square testi kullanıldı. Yazıdaki tablo ve şekillerdeki tüm değerler aksi belirtilmedikçe aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grupları Yaş ortalamaları

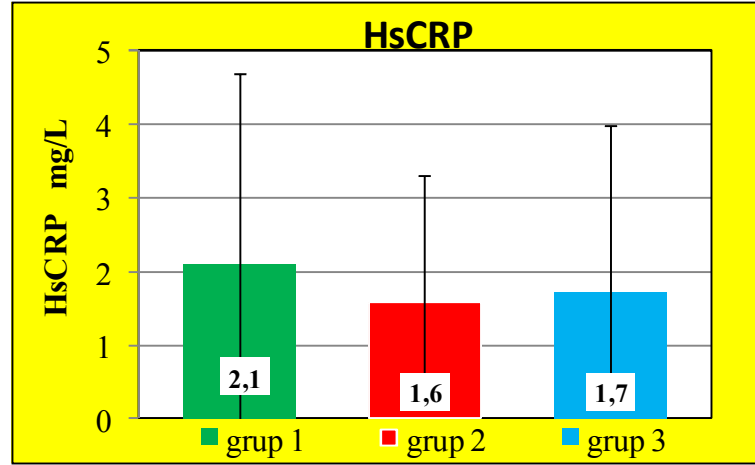
Auralı migren (Grup 1: n=30), aurasız migren (Grup 2: n=29 ) ve kontrol grubu (Grup 3: n=18) bireylerinin yaş ortalamaları grafik 1’de verilmiştir. Yaş ortalamaları sırasıyla  $37,4 \pm 6,4$   $35,4 \pm 7,3$  ve  $35,1 \pm 6,4$  yıl olarak bulunmuştur. Yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p= 0,236$ ) .



**Grafik 1:** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’e ait ortalama  $\pm$  standart sapma yaş değerleri

#### 4.2. Serum HsCRP Sonuçları:

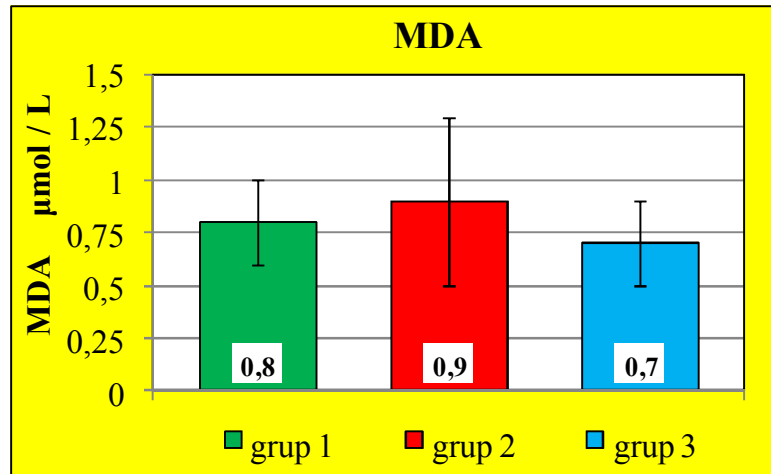
Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) HsCRP sonuçları sırasıyla  $2.1 \pm 2.6$ ,  $1.6 \pm 1.7$ ,  $1.7 \pm 2.3$  mg/L olarak bulunmuştur ( $p=0,806$ ). Gruplara ait ortalama HsCRP değerleri grafik 2’de verilmiştir.



Grafik 2: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’e ait ortalama  $\pm$  standart sapma HsCRP değerleri

#### 4.3. Plazma MDA Sonuçları

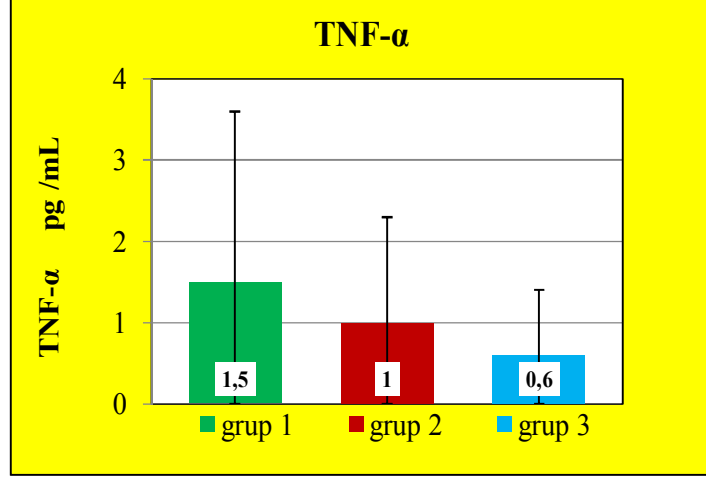
Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) bireylerinin MDA sonuçları sırasıyla  $0.8 \pm 0.2$ ,  $0.9 \pm 0.4$ ,  $0.7 \pm 0.2$   $\mu\text{mol/L}$  bulunmuştur ( $p=0,056$ ). Gruplara ait ortalama MDA değerleri grafik 3’de verilmiştir.



Grafik 3: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’e ait ortalama  $\pm$  standart sapma MDA değerleri

#### 4.4. Serum TNF- $\alpha$ Sonuçları

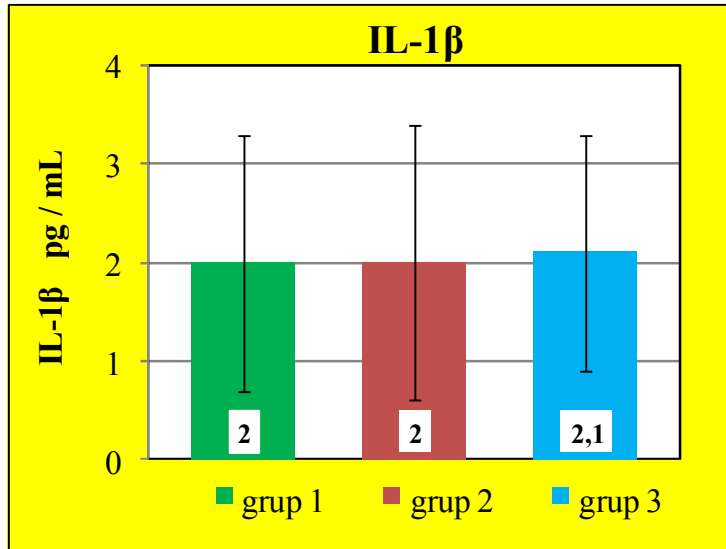
Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) bireylerinin TNF- $\alpha$  sonuçları sırasıyla  $1.5 \pm 2.1$ ,  $1.0 \pm 1.3$ ,  $0.6 \pm 0.8$  pg/mL bulunmuştur ( $p=0,211$ ). Gruplara ait ortalama TNF- $\alpha$  değerleri grafik 4’de verilmiştir.



**Grafik 4:** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’e ait ortalama  $\pm$  standart sapma TNF- $\alpha$  değerleri

#### 4.5. Serum IL-1 $\beta$ Sonuçları

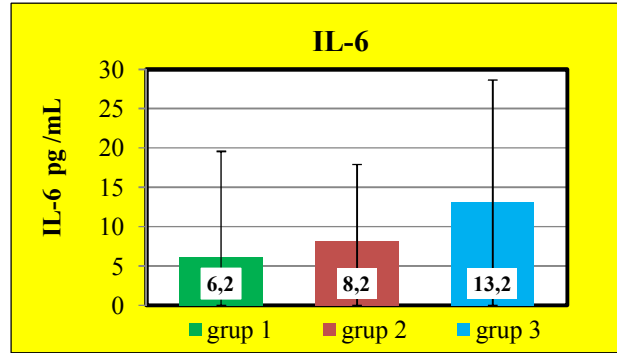
Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) bireylerinin IL-1 $\beta$  sonuçları sırasıyla  $2.0 \pm 1.3$ ,  $2.0 \pm 1.4$ ,  $2.1 \pm 1.2$  pg/mL bulunmuştur ( $p=0,929$ ). Gruplara ait ortalama IL-1 $\beta$  değerleri grafik 5’de verilmiştir.



**Grafik 5:** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’e ait ortalama  $\pm$  standart sapma IL-1 $\beta$  değerleri

#### 4.6. Serum IL-6 Sonuçları

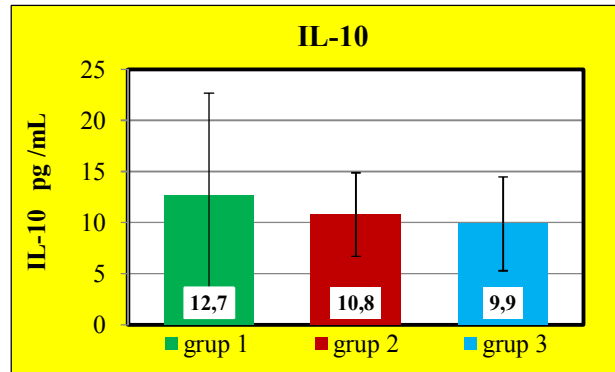
Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) bireylerinin IL-6 sonuçları sırasıyla  $6.2 \pm 13.4$ ,  $8.2 \pm 9.7$ ,  $13.2 \pm 15.5$  pg/mL bulunmuştur ( $p=0,110$ ). Gruplara ait ortalama IL-6 değerleri grafik 6'de verilmiştir.



**Grafik 6:** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama  $\pm$  standart sapma IL-6 değerleri

#### 4.7. Serum IL-10 Sonuçları

Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) bireylerinin IL-10 sonuçları sırasıyla  $12.7 \pm 10.0$ ,  $10.8 \pm 4.1$ ,  $9.9 \pm 4.6$  pg/mL bulunmuştur ( $p=0,216$ ). Gruplara ait ortalama IL-10 değerleri grafik 7'de verilmiştir.



**Grafik 7:** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e ait ortalama  $\pm$  standart sapma IL-10 değerleri

#### 4.8. Gruplar arasında, test değişkenlerinin istatistiksel karşılaştırma değerleri

Auralı migren (Grup 1), aurasız migren (Grup 2 ) ve kontrol grubu (Grup 3) bireylerinin yaş, HsCRP, MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 değişkenlerinin karşılaştırma değerleri Tablo 2’de verilmiştir. Tüm hastalar ve kontrol grubu bireylerinin değişkenlerinin karşılaştırma değerleri ise Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo.2:** Auralı, aurasız migrenli hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin yaş, HsCRP, MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 değişkenlerinin karşılaştırma değerleri

Ölçekler	Auralı Migrenliler Ortalama $\pm$ Std. Sapma (n:30)	Aurasız Migrenliler Ortalama $\pm$ Std. Sapma (n:29)	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ Std. Sapma (n:18)	p
YAŞ	37.4 $\pm$ 6.4	35.4 $\pm$ 7.3	35.1 $\pm$ 6.4	0.236
HsCRP	2.1 $\pm$ 2.6	1.6 $\pm$ 1.7	1.7 $\pm$ 2.3	0.806
MDA	0.8 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.2	0.056
TNF- $\alpha$	1.5 $\pm$ 2.1	1.0 $\pm$ 1.3	0.6 $\pm$ 0.8	0.211
IL-1 $\beta$	2.0 $\pm$ 1.3	2.0 $\pm$ 1.4	2.1 $\pm$ 1.2	0.929
IL-6	6.2 $\pm$ 13.4	8.2 $\pm$ 9.7	13.2 $\pm$ 15.5	0.110
IL-10	12.7 $\pm$ 10.0	10.8 $\pm$ 4.1	9.9 $\pm$ 4.6	0.216

**Tablo.3:** Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, HsCRP, MDA ,TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 değişkenlerinin karşılaştırılması

Ölçekler	Tüm Hastalar (n:59) Ortalama $\pm$ Standart sapma	Kontrol Grubu (n:18) Ortalama $\pm$ Standart sapma	P
Yaş	36.5 $\pm$ 6.9	35.1 $\pm$ 6.4	0.341
HsCRP	1.9 $\pm$ 2.2	1.7 $\pm$ 2.3	0.519
MDA	0.9 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2	0.073
TNF	1.3 $\pm$ 1.8	0.6 $\pm$ 0.8	0.168
IL-1 $\beta$	2.0 $\pm$ 1.3	2.0 $\pm$ 1.2	0.866
IL-6	7.2 $\pm$ 11.7	13.2 $\pm$ 15.5	0.097
IL-10	11.7 $\pm$ 7.7	9.8 $\pm$ 4.5	0.164



## 5. TARTIŞMA

Migren uzun zamandan beri etiyopatogenezi tam olarak belirlenememiş, ataklarla seyreden, çok yaygın görülen nörolojik bir hastalık olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Migren, CSD (kortikal yayılım gösteren depresyon), nörojenik inflamasyon ve kranial vasküler kontraktıl disfonksiyon mekanizmalarının rol oynadığı nörovasküler bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır.

Migrenden söz edildiği zaman çoğunlukla ilk akla gelen baş ağrısıdır. Halbuki ağrı, migrenin sadece bir dönemi olup, migreni serebral bozukluktan kaynaklanan ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha uygundur(19).

Ağrı oluşmasında immün sistem önemli bir rol oynar. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, NGF (nöron büyüme faktörü) ve prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin ağrı oluşumu mekanizmasında etkileri vardır. Bu inflamatuvar maddelerin ağrı ve hiperaljezi oluşturdukları çalışmalarda gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ve anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) trigeminal sinir sensitizasyonunda ve ağrı eşliğinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bildirilmiştir (7).

Emple ve arkadaşlarına (2003) göre; sitokinler migren ağrısı için yeni kuşak ağrı mediatörleri olabilir. TNF- $\alpha$  ve IL-6 santral ve periferik olarak oluştukları zaman hiperaljeziye neden olurlar. Bu sitokinler ayrıca ağrı oluşumuna neden olabilecek bazı mediatörlerin salınımını da uyarırlar (42). Özellikle steril sinir hasarlarında immün sistem kritik öneme sahiptir.

Mueller ve ark. 2001 yılında yayınladıkları makalede sitokinlerin migrenli hastalarda meningeal kan damarlarında steril vasküler inflamasyonlara neden

olabileceğini yazmışlardır (69). Moskowitz ve arkadaşları yaptıkları deneylerle (1990) migren ağrısına steril nörojenik inflamasyonların yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada ratlarda trigeminal ganglionun elektriksel stimülasyonla uyarılmasıyla nörojenik plazma protein ekstrasvazasyonu oluştuğunu tespit etmişlerdir (30).

Selektif immün parametrelerdeki sistemik değişiklikler migren hastalarındaki olası bir immün disfonksiyonu düşündürmüştür. Aslında bu durum meningeal ya da diğer subklinik enfeksiyonların yol açtığı sistemik değişikliklerden dolayı oluşan karakteristik değişiklikler olabilir (44).

TNF- $\alpha$  vazoaktif bir ajandır (89). Worrall ve arkadaşları (1997) kantitatif izotop dilüsyon tekniği kullanarak ( $^{125}\text{I}$  ve  $^{131}\text{I}$ -BSA;  $^{125}\text{I}$  ve  $^{131}\text{I}$  izotopu ile işaretli sığır serum albuminin gama spektrometrede sayım tekniği) yaptıkları bir çalışmada sistemik TNF enjeksiyonundan sonra beyin de dahil olmak üzere çeşitli organların vasküler yataklarında migren patogenezinde önemli olan PPE'nu tespit ettiklerini ifade etmişlerdir (70).

Sitokinlerin meningeal ekspresyonunun nedeni periferik bir inflamasyonun lokal etkisine de bağlı olabilir. Quan ve arkadaşları (1998) bunun kanıtı olarak lipopolisakkaritlerin periferden salınımları sonucu (ratlara intraperitoneal yolla 2,5 mg/kg lipopolisakkarit enjeksiyonu yapmışlardır) sitokin salınımlarının indüklenmesi ve oluşan bu sitokinlerin de KBB'ni geçerek immün sinyallerin beyin parankimine gönderilmesini sağladığını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada beyin parankiminde glial hücrelerde interlökin-1beta messenger RNA varlığı tespit edilmiştir (71). Bu çalışma sonucuna göre periferik sitokinlerin periferik ve santral etkilerinin olduğu söylenebilir.

Perini ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada migrende sitokinlerin rollerini anlamak amacıyla migrenlilerde atak ve ataklar arası dönemde plazmada pro-inflamatuvar (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ve antiinflamatuvar sitokinler (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) için ayrı ayrı paneller oluşturmak suretiyle ölçümler yapılmıştır (7). Auralı ve aurasız migrenli hastalar arasında farklı sonuçlar bulunmuşlardır. Ancak IL-6, IL-4, IL-2 seviyelerinde auralı ve aurasız olgularda fark bulunamamıştır. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada auralı ve aurasız migrenli hastalarda IL-6 seviyelerini kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Ancak bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık içermiyordu. Bu çalışmada IL-10, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  atak esnasında ataklar arası evreye göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla p = 0,0003, p= 0.03 ve p = 0.05). IL-10 seviyeleri atak esnasında kontrol grubuna göre yüksekti. TNF- $\alpha$  ve IL-2 seviyeleri atak dışı evrede kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Biz ise bu çalışmanın tersine TNF- $\alpha$

seviyelerini kontrollere oranla ataklar arasında yüksek bulduk fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu çalışmada IL-4 ataklar arası evrede kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P = 0,06$ ). Bu sonuçlar, Emple ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmadaki ataklar arası dönemdeki sonuçlarla terstir. Emple ve arkadaşları TNF- $\alpha$  plazma seviyelerini atak esnasında artmış olarak bulmuşlardır (42). Emple ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer şekilde IL-6 seviyesinde atak ve ataklar arası evrelerde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Yazarlar, çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçların hasta seçimi ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılara göre deneklerin sayısı, kan örnekleme şekli, eşlik eden subklinik inflamatuvar hastalıklar ve analiz edilen bu moleküllerin önemli kişisel değişkenliği farklı sonuçların alınmasına neden olabilir (7). Bizim yaptığımız çalışmada, IL-6 seviyeleri ataklar arası evrede tüm migrenlilerde kontrol grubuna oranla daha düşük çıkmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,097$ ).

Emple ve arkadaşları (2003) yaptığı çalışmada, ataklar arası dönemde serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini incelemişler. Migrenli hastalar ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulamamışlar. Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyumludur. Bu çalışmada, TNF- $\alpha$ 'nın atak döneminde de plazma seviyelerinin düşük olması TNF reseptörlerinin (sTNFR1) antagonize edici etkilerine bağlanmıştır. Bu görüşe göre TNF- $\alpha$ 'nın etkilerini antagonize etmek üzere TNF reseptörleri tüketilince hem TNF- $\alpha$ 'nın hemde reseptörlerinin düzeyleri de düşmektedir (42).

Covelli ve arkadaşları yaptıkları (1990 ve 1991) iki çalışmada aurasız migrenli hastalarda TNF- $\alpha$  (72,73) seviyelerinin ataklar sırasında yükseldiğini, Van Hilten ve arkadaşları (1991) yapmış oldukları başka bir çalışmada da yine TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerinin ataklar esnasında arttığını göstermişlerdir (74).

Munno ve arkadaşları (1996) aurasız migrenli hastalarda ataklar arası dönemde IL-10 düzeylerini incelemişler. IL-10 düzeylerinde düşüklük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (75). Yapılan başka bir çalışmada sitokin yükseklikleri ile IgE seviyeleri (76) veya eozinofil hücre sayısı (77) arasında bir bağlantı bulunamamıştır. IL-10 sonuçlarında bizim çalışmamızla paralel olarak anlamlı değişiklikler olmamıştır.

Munno 2001 yılında yapmış olduğu ikinci bir çalışmada ise yine aurasız migrenli hastalarda ancak bu kez atak dönemlerinde kan numunesi almıştır. Ayrıca bu çalışmada 10 (on) hastaya 6 mg sumatriptan (5-hidroksitriptamin reseptör agonisti)

subkutan olarak verildikten 30 dakika sonra ikinci bir venöz kan örneği alınmıştır. Atak esnasında IL-10 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi verilen hastalarda tedavi sonrasında önemli oranda IL-10 seviyeleri düşmüştür (16).

Fidan ve arkadaşları yaptığı çalışmada TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerine bakmışlar; migrenliler ve sağlıklı kontrol grubu arasında önemli bir fark bulamamışlardır ( $p > 0.05$ ). TNF- $\alpha$ , IL-1 sonuçları bizim çalışmamızla paralel seyreden sonuçlardır. Yine IL-10 seviyeleri de ataklar arasında kontrol grubuna göre farklı değildi; biz de benzer sonuçlar aldık. Bu çalışmada, IL-10 seviyesi atak evresindeki migrenli grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu. IL-6 seviyeleri, ataklar arası migrenlilerde sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. Ancak atak evresinde daha yüksek sonuçlar alındı. Bizim çalışmamızda ise ataklar arası dönemde migrenli ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada kemokinlerden MCP, MIP-1 $\alpha$ , RANTES (kemokin ligand 5;CCL5) çalışılmıştır. MCP-1, MIP-1 $\alpha$  düzeylerinde anlamlı sonuçlar alınmamıştır. Kemokinlerden RANTES atak evresindeki migrenlilerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, RANTES migrende atak oluşumunun tetikleyicisi olabilir (8).

IL-10'nun atak döneminde yükselişinin nedeni antiinflamatuvar etkili sitokin olmasıyla ilgili olarak muhtemel inflamasyonu sınırlandırmak olabilir. Yani IL-10 atak dönemlerinde koruyucu sitokin olarak işlev görüyor olabilir. Migren atağı esnasında salgılandığı düşünülen proinflamatuvar sitokinlerin sentezlerini inhibe eden faktör olduğu düşünülmektedir (8). IL-10'un, interferonlar, GM-CSF, GCSF, IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-6 ve IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  gibi sitokinlerin üretimini ve makrofajların antijen sunma yeteneklerini azalttığı kaydedilmektedir. IL10, makrofajlarda toksik oksijen radikallerinin üretimini azaltır (58,59).

Migrenle ilgili çalışmalar genellikle erişkinlerde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da gruplar erişkin bireylerden oluşmaktaydı. Bockowski (2009) ve arkadaşları ise migrenli çocuklarda (ortalama yaşları  $14.04 \pm 2.29$ ) çalışma yapmışlardır. Kontrol grubu olarak ise gerilim tipi baş ağrısı tanısı almış olan çocuklar çalışmaya alınmıştır. Bu çocuklarda sitokinler araştırılmıştır (IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve sTNFR1). Kan örnekleri bizim çalışmamıza benzer şekilde ataklar arası evrede alınmıştır. IL-1 $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edememişlerdir. Ancak migrenlilerde sTNFR1 düzeyleri anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur. Yine TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (78).

İnterlökin-6 (IL-6)'nın atak ve ataklar arası dönemde anlamlı yüksek olduğunu gösteren yayınlar tespit edilmiştir (7,8,16). Ancak biz ataklar arası evrede yaptığımız analizlerde gruplar arasında farklı sonuçlar aldık. Çalışmaya alınan 77 kişiden 39'unda (19 auralı migrenlide, 13 aurasız migrenlide ve 7 kontrolde) IL-6 seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuştur. Enteresan bir şekilde hasta gruplarında kontrol grubuna göre, ortalama IL-6 seviyelerinde düşük sonuçlar bulduk. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine kontrol grubunda beklenmedik şekilde yüksek çıkan sonuçlar da anlamlı değildi. Bu durum kontrollerdeki sonuçların geniş dağılımından kaynaklanabileceği gibi kontrol grubunun sayısal yetersizliğine de bağlanabilir.

Çalışmaların çoğunda migren baş ağrısı atak dönemine yönelik olaylar ön plana çıkarılmıştır. Migrenle ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu da migrenin baş ağrısı atak dönemine yönelik çalışmalardır. Tüm çalışmalar migrenli hastalarda baş ağrısının oluşum zamanına göre spesifik çalışmalar olup hepsinde immünolojik parametrelerde değişiklikler bulunmuştur (49,69,71). Çalışmaların çoğunluğu migren baş ağrısı fazında alınan örneklerden oluşuyordu (71,79). Migren patogenezi incelemek üzere migrenin bu karmaşık ve kompleks döneminin çoğu araştırmacı tarafından seçilmesi belki de farklı ve çelişkili sonuçların alınmasına neden olmuş olabilir. Çünkü migren atak dönemleri kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekte ve dönem içi evrelerin süreleri farklılıklar göstermektedir. Örnek alım zamanlarını bu dönemde sabit bir aşamada tutabilmek zordur.

Ancak bu önemli ayrıntıyı düşünerek yapılan çalışmalar da vardır. Sarchielli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, migrenli hastalara santral venöz katater (juguler ven) takılarak; atak öncesi, atak başlangıcından itibaren 30. dakikada, 1, 2, 4, 6. saatlerde ve atak sona erdikten 2 saat sonra seri örneklerle analizler yapılmıştır. Bu çalışmalarda alınan sonuçlarda dönemsel olarak geçici artışlar izlenmiştir (IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'da). Her ikisi de 1. saatte pik yapmış, sonra yavaş yavaş bazal seviyeye düşmüştür. Aynı şekilde IL-1'de de geçici düşüşler olmuştur. Adezyon molekülü olan ICAM-I'de geçici artış olmuştur (atak başlangıcından sonraki 2 saat içerisinde). 1 ve 2. saatlerde TNF- $\alpha$  ve ICAM-I seviyeleri arasında önemli bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada önemli olarak periferal kanda herhangi bir zamanda alınan örneklerin analizlerinde, sitokin ve adezyon moleküllerinin kan seviyelerinde farklılık görülmediği belirtilmiştir (80).

Periferel kan dışında çalışma yapan Bo ve arkadaşları, migrenli hastalar ve baş ağrısı Şikayeti olmayan sağlıklı gönüllülerde, atak döneminde serebrospinal sıvıda (CSF) sitokin analizleri yapmışlar. MCP-1 ve IL-10 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (81).

Atak ve ataklar arası dönemdeki migrenli hastalarda yapılan farklı çalışmalarda birbirini desteklemeyen sonuçlar alınmıştır (10). Yaptığımız çalışmada ataklar arasında TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-10 serum düzeylerinde, auralı ve aurasız migrenliler arasında ve hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar bulamadık. Aslında diğer çalışmalara paralel olarak auralı migrenlilerde daha belirginleşen artışlar vardı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TNF seviyelerinde auralı migrenlilerde daha belirgin olmak üzere artış görüldü. Ancak bu artışlar örnekler arasındaki geniş dağılım gösteren sonuçlardan dolayı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. IL-6, bizim yaptđımız çalışmada migrenli hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

alışmalar arasında farklılıkların fazla olması sitokinlerin hormonal faktörlerden etkilenmelerinden ya da sitokin salınımlarının diurnal ritm göstermesiyle ilgili olabilir. rnek alım zamanı, geçirilmekte olan subklinik bir enfeksiyon, fiziksel egzersiz farklılıkların nedenleri olabilir. Stres faktörü de sitokin salınımlarını etkiliyor olabilir. Stres ve glukokortikoidlerin immün sistemi suprese ettiği ve enfeksiyonlara karşı hassasiyeti arttırdđı bilinmektedir (60). rnek toplama zamanı stres oluşturan faktörlerin varlığı açısından önemli olabilir. Ayrıca östrojenlerin immün yanıtı arttırdđı, androjenlerin immün yanıtı azalttığı ileri sürülmüştür (82). Kadınlarda migren prevalansının yüksek olmasında cinsiyet hormonlarının bir rolü olabilir (83).

TNF- $\alpha$  ve sTNFRI düzeylerinin erişkinlerde farklı sonuçlarının bulunması olasılıkla uzun dönemde alınan NSAID ya da çeşitli koruyucu ilaçların alınmasından kaynaklanıyor olabilir. Antiinflamatuvar ilaçlar TNF- $\alpha$  ve sTNFRI düzeylerini kısa dönemlerde azaltabilir (84,85). Ancak uzun süreli ilaç alımında aksine TNF- $\alpha$  ve sTNFRI üretimini arttırdđı rapor edilmiştir. Sitokin seviyeleri ile NSAID kullanım süresi arasında korelasyon varlığı söylenebilir. Uzun süredir migreni olanlarda sitokin seviyelerinin kısa süreli tedavi alanlara göre yüksek çıkması bu sonucu dşndrebilir. (28,29,59).

Migrenli hastalarda yapılan sitokin çalışmalarında çalışma grupları arasında farklı sonuçlara rastlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda genel görüş migren

fizyopatolojisinde “immünolojik değişiklikler”in önemli olabileceği şeklindedir. Sitokinler kısa yarılanma ömürleri ve serum klirenslerinin çok hızlı olması nedeniyle çok iyi koşullarda ve çok hızlı bir şekilde analiz edilmelidir. Bu kısa yarılanma ömürleri ve serumdan hızlı klirensleri nedeniyle serum sitokin seviyeleri SSS’deki değişiklikleri birebir yansıtmayabilir (8).

Sitokin ve kemokin seviyelerinin ölçümünde belirli bir zaman diliminde biriktirilmiş idrar örnekleri kullanılabilir. İdrar analizleri ortalama 24 saatlik sitokin seviyesini verir. Ancak ortalama sonuçlar migren atağı sırasındaki geçici yükselmeleri 24 saatlik ölçüme yansıtmayabilir. Öte yandan bir serum örneği bir noktadaki tek bir değeri yansıtır (69).

Sitokin analizlerinin bireysel farklılıklar göstermesi çalışmanın yorumlanmasını güçleştirmiştir. Sitokinlerin migrenli hastalarda çok önemli katkılarının olduğu ileri sürülmüş olmasına karşın bize göre ataklar arasında etkisi yokmuş gibi görünüyor. Sonuçlarımız ataklar arası evredeki sitokin değerleriyle atak oluşum sıklığı ve yoğunluğu arasında bir ilişki gösterebilir. Öyle ki migren kliniğinde kişiden kişiye farklılıklar göstermesinin yanında atak dönemlerinde dahi birbirlerinden farklı olan sonuçlar dikkat çekmektedir.

Migren patofizyolojisinde sistemik faktörlerin etkisinin olduğu yönünde fikirler ileri sürülmüştür. Bu sistemik bozukluklar beyin hücrelerini ve kranial arterleri etkiliyor olabilir. Araştırmacılar; artmış sistemik inflamasyon olasılığı, hiperkoagülabiliteye artmış eğilim, anormal periferik vasküler kontraktıl fonksiyon varlığı ve endotelial progenitör hücrelerin artışı gibi bulgulardan yola çıkarak migrende sistemik faktörlerin etkisi olduğunu ileri sürmektedirler (3,69,86).

Migrende sistemik faktörlerin etkili olduğunu ileri süren araştırmacılar buna kanıt olarak atak ve ataklar arası dönemde görülen sistemik ve kranial bazı değişiklikleri örnek göstermektedirler. Migrende bazı işaretler primer serebral bir fenomenden çok sistemik vasküler anormalliklerin lokal görünümünü işaret etmektedir. Vasküler yapılarda vazokonstüksiyon tespit edilmiştir. Periferik damarların çapları artmış olmakla birlikte genişleme kapasitelerinde azalma bulunmuştur (54,55). Bu hastalarda, endotelial progenitör hücrelerin dolaşımdaki sayıları ve fonksiyonel kapasiteleri azalmıştır (87). Migrenle birlikte görülen inflamatuvar durumlar artmış vasküler risk ile beraberdir. Bu durum migren hastalığına duyarlılığı arttırabilir. Ayrıca vasküler hastalıkların gelişimi artış gösterebilir (57). Migren atakları, serebral ve ekstraserebral kan damarlarının nörovasküler inflamasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Tekrarlayan steril vasküler inflamasyonların kranial kan damarlarında endotelial hasara neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu durumu trombozisin izlediği rapor edilmiştir (3,7). Migren iskemik beyin hastalıkları için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Migrenlilerde, özellikle sessiz seyreden beyin infarktları olduğu rapor edilmiştir. Daha çok beyaz cevher lezyonlarıyla kendini belli ettiği ifade edilmektedir (3, 88-91).

C-reaktif protein, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasarın bir markıdır (11,45,92,93). CRP'nin aterogenezis ve koagülasyona katkıda bulunduğu söylenmektedir (92-94).

Yapılan çalışmalarda migrende inflamasyonun rolü desteklenmiştir. Migren hastalarında serebral ve ekstraserebral damarlardaki steril inflamasyonların oluşmasında C-reaktif protein bir risk faktörü olabilir. Populasyon bazlı çalışmalarda artmış koroner hastalık riski ön plana çıkmıştır. Bu nedenle migrenli hastalarda CRP, artmış koroner hastalık riskini belirlemede kullanılabilir. (45).

Artmış KVH ve iskemik inmeyi de içine alan hassas bir indikatör olarak kabul edilebilir (12). Serum CRP seviyesinin iskemik inme ve KKH (Koroner Kalp Hastalıkları) için inflamatuvar bir risk faktörü olarak kullanımı onaylanmıştır (94). Ayrıca beyaz cevher lezyonlarının oluşmasında ve ilerlemesinde bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (95). Bu nedenle migrenlilerde C-reaktif protein ile ilgili çalışmaların artırılması gerekmektedir.

Welch ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında (2006); migrenli hastaların %43'ünde CRP artışı (serum değeri 3mg/L üzerinde olan hastalar) olduğunu göstermişlerdir ki bu artışlar aurasız migrenlilerde daha belirgin olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışma retrospektif olduğu için kontrolü sınırlı olabilen bir çalışmadır. Hastalar farklı tanıları olan hastalardan rastgele seçilmişlerdir. CRP değerlerinin yüksek olduğu hastaların % 42'sinde (6 aurasız ve 5 auralı migrenli hastada) hipertansiyon, sigara içimi, karotit aterom plağı veya hiperlipidemi tespit edilmiş olup bu nedenlerle çalışmadaki CRP yüksekliklerinin bir kısmı (%25) sistemik hastalıklara bağlanmıştır. Ayrıca bu çalışmayla aurasız migrenlilerdeki CRP artışının nedenini tam olarak açıklamak mümkün değildir (45).

Aynı şekilde Vanmolkot ve arkadaşları da (2007), ataklar arası dönemdeki migrenli hastalarda, kontrol grubuna göre CRP yüksekliğini tespit etmişlerdir. Ancak bu artış aurasız migrenlilerde ön plana çıkmıştır. Auralı migrenlilerde anlamlı bir artış tespit edilmemiştir (12).



Bu çalışma sonuçları migrende inflamasyonun gösterilmesi açısından önemli olabilir. Ancak artmış risklere rağmen migrenle sistemik vasküler hastalıklar arasında tam olarak bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmacıların bir kısmına göre bu iki hastalık tesadüfi olarak birlikte olabilir veya bir neden (genetik özellik veya başka bir neden) iki hastalığa da neden oluyor olabilir (3).

Gudmundsson ve arkadaşlarının yayınladığı Reykjavik çalışması adı verilen geniş katımlı populasyon temelli Kohort çalışması içerisinde migrenlilerde vaka-kontrol çalışması bir arada yapılmıştır. Bu çalışma 1967'de başlatılmıştır. Grupları oluşturan bireyler; birbirine yakın bölgelerde yaşayanlardan seçilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar farklı klinik özelliklerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Migrenli hastaların yer aldığı grupta ve kontrol grubunda CRP analizi yapılmıştır. Migrenlilerde kontrol grubuna göre CRP yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın özetinde auralı migrenlilerde CRP seviyeleri yüksek bulunmuş; ancak auralı migrenlilerde yaşa bağlı bir farklılık bulunmamıştır. Auralı ve aurasız migrenli erkek hastalarda CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark yokmuş. Aurasız migrenli kadınlarda sınırda yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiş. Bu çalışmanın özetinde auralı migrenlilerde KVH riski artmış olarak tespit edilmiştir. Ancak tüm migrenlilerde genel olarak CRP artışı olmasına rağmen inme riski açısından kontrol grubu ile migrenliler arasında bir fark bulunamamıştır (96).

Ancak bizim sonuçlarımız diğer çalışmalardan farklı olarak migrende CRP'nin dolayısı ile sistemik etkili inflamatuvar mekanizmaların anlamlı bir katkısının olmadığı yönündedir. Aslında biz de çalışmamızda, auralı migrenlilerde ortalama serum CRP seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Ancak sonuçlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum hasta ve kontrol sayılarının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca tekrarlayan ölçümlerde CRP farklılıklar oluşturabilir. Biz CRP ile bir örnek çalışması yaptık. Tekrarlayan birden çok ölçümlerle çalışma yapılması daha uygun olabilir. Literatürde, migrende CRP düzeyleriyle ilgili çalışma sayısı yetersiz bulunmuştur. Migren patogenezinde hala tartışmalı olan inflamatuvar mekanizmaların açıklanması konusunda, CRP serum düzeyleri ile ilgili çalışmaların daha da artırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Oksidatif hasar, migren oluşumuna zemin hazırlayan veya migren ataklarını tetikleyen önemli faktörlerden biri olabilir. Biz bu çalışmada, migrenli hastalarda ataklar arası dönemde sitokinler ve CRP ile birlikte oksidatif stresin önemli bir markırı

olan MDA'nın biyokimyasal düzeylerini ve sonuç olarak patolojiye katkılarını araştırdık.

Oksidatif hasarın belirleyicilerinden olan MDA (malondialdehit), kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde zararlı etkiler gösterebilir. MDA, lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin, tromboksan yolunda dengesizliğe yol açar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağırlı inflamatuar reaksiyonları başlatabilirler. Prostrasiklin güçlü bir vazodilatatördür. Tromboksanlar ise güçlü vazokonstrüksiyon yaparlar. Prostrasiklin/tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiğı düşünölen trombosit agregasyonu fokal serebral hipoksiye neden olabilir. Bu durum migren patogenezinde önemli olabilir (13,46).

Primer baş ağrılarında oksidatif stresle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Özellikle primer baş ağrıları arasında oksidatif stresin karşılaştırılması için Gupta ve arkadaşları (2009) bir çalışma yapmışlardır. Migrenli hastalar, gerilim tipi baş ağrısı olanlar ve sağlıklı kontrol gruplarını kapsayan bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda migrenlilerde MDA düzeyleri gerilim tipi baş ağrısı olanlar ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak migren alt grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (97).

Migrenli hastalarda baş ağrısı atağı sırasında lipid peroksit ürünlerinin artmış olduğı bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (13,98,99).

Gölsen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (2004); migrenli hastalarda atak ve ataklar arası dönemde; oksidatif stres markırlarından lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehitin (MDA) kan plazma düzeylerini incelemişlerdir. MDA plazma düzeylerinde anlamlı miktarda artış tespit etmişlerdir. Bulunan sonuçlara göre migren hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya konulmuştur (p=0,001). Atak dönemindeki migren hastaları ile kontrol grubu plazma MDA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.203). Ataklar arası dönem ile atak dönemi plazma MDA düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,776). Yani ataklar arası veya atak döneminde MDA düzeyi çalışması yapılması fark yaratmamıştır. Alt grup ayrımı yapıldığında aurasız migrenlilerde hem ataklar arası dönemde hem de atak döneminde kontrole göre daha yüksek MDA değerleri bulunmuştur (sırasıyla p=0,011 ve 0,033). Auralı migren grubunda ise MDA değerleri

ataklar arası dönemde kontrole göre yüksekmiş ancak atak döneminde anlamlı bir fark bulamamışlar. Araştırmacıların bu sonuçlarına göre, MDA düzeyleri daha çok ataklar arasında ve aurasız migrenlilerde yükselmiştir (13).

Bu sonuçlardan yola çıkılarak, migrenin bir epizodik hastalık olmasına karşın oksidatif strese neden olan biyokimyasal değişikliklerin uzun dönemde ortaya çıktığı ve hatta belli bir süre sonra bu oksidatif stresin kalıcı olduğu görüşü savunulmuştur. Migrende oksidatif stresin düzeyi, hastalığın süresiyle ilişkili olabilir (97).

MDA migren oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerden biri olabilir ancak migren ataklarının başlamasında pek katkısı yokmuş gibi görünüyor. Belki de migren oluşumuna zemin hazırlayan faktörler ile migren tetikleyicileri farklı etkenler olabilir. Ayrıca aurasız migrenlilerde auralı migrenlilere göre yüksek çıkması her iki migren alt tipi arasında farklı patolojik nedenlerin rol alabileceğini gösterebilir. Ancak bu konuda yapılan araştırma sayısı bize göre yetersizdi. Literatürde, migrenlilerde MDA ile ilgili yapılan çalışma sayısı kısıtlıydı. Bu konuda daha geniş katılımlı ve metodolojik olarak daha doğru sonuçları veren yöntemlerin tercih edilmesi ile daha güvenilir sonuçların alınabileceğini düşünmekteyiz.

Migrende oksidatif hasarın katkısını araştırmak için yapılan kısıtlı sayıdaki araştırmalardan biri de Ciancarelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu (2002) çalışmadır. Bu çalışmada migrenliler atak döneminde, atak sonrası dönemde ve ataklar arası dönemlerde olmak üzere 3 (üç) gruba ayrılmıştır. Hastalardan 24 saatlik idrar örnekleri alınmış ve testler bu örneklerden analiz edilmiştir. Bu çalışmada bir önceki çalışmadan farklı yöntemle idrarda çalışma yapılmıştır. Ayrıca migren dönemlerinde farklı sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada idrar TBARS düzeyleri atak döneminde, atak sonrası ve ataklar arası evredeki migren hastalarından yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada önceki çalışmadan farklı olarak atak döneminde MDA artmıştır (98).

Gülşen ve arkadaşları yaptıkları ikinci bir çalışmada migrenin moleküler temelini araştırmak üzere MDA'nın plateletlerdeki düzeylerini ölçmüşlerdir. Migren atakları sırasında MDA platelet seviyeleri kontrollere oranla önemli oranda yüksek bulunmuş ( $p=0.042$ ). Gülşen ve arkadaşlarının MDA için plazmada yaptıkları önceki çalışmanın sonuçlarında; atak ve ataklar arası dönemler arasında fark yoktu. Ancak aurasız migrenli grupta ataklar arası evrede daha yüksek MDA sonuçları almışlardır. Gülşen ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bu çalışmada ise, artışlar atak döneminde belirginleşmiştir (99).

Tuncel ve arkadaşları (2008) yaptıkları çalışmada oksidatif stresin migrendeki önemini belirlemek üzere auralı ve aurasız migrenli hastalarda atak ve ataklar arası evrelerde eritrositlerin MDA düzeylerini analiz etmişlerdir. MDA seviyelerini, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ancak atak ve ataklar arası evrelerde farklılık saptamamışlardır. Özellikle auralı migrenlilerde yüksek sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmanın sonucunda auralı migrende oksidatif stresin önemli olabileceğinden bahsedilmiştir (100).

Biz de çalışmamızda migrenlilerde ataklar arası evrede plazma MDA düzeylerini inceledik. Sonuçlarımız Gülsen ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı ilk çalışmadaki ataklar arası dönemdeki MDA sonuçlarına paralel sonuçlardı. Bizim sonuçlarımız da tüm migrenlilerde kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,073$ ). Auralı ve aurasız migrenlilerin plazma MDA değerlerinin her ikisi de kontrol grubuna göre yüksekti ( $p=0,056$ ). Ayrıca aurasız migrenlilerdeki sonuçlarımız auralı migrenlilerden yüksek çıkmıştır. Çalışmalarda MDA ölçümü en yaygın olarak tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle yapılmıştır. TBARS ölçümü çok basit ve hızlı olmakla birlikte biyolojik materyallere uygulanmasında çeşitli problemler bulunmaktadır. Numunede mevcut ya da reaksiyon sırasında açığa çıkan pigmentler kolorimetrik ölçümü interfere edebilirler. Ayrıca MDA dışındaki aldehitler de tiyobarbitürik asitle (TBA) renkli kompleks oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler. Serbest MDA'nın direkt tayini en güvenilir şekilde yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapılır. HPLC çok hassas ve hızlı bir analitik yöntemdir ve az numune gerektirir.

Biz de HPLC yöntemi ile plazma MDA düzeylerini inceledik. Bizim sonuçlarımıza göre migrenlilerde ataklar arası dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oksidatif hasar artışı vardı. Biz migrenli hastalarda, ataklar arası evrede yapmış olduğumuz çalışmada, özellikle aurasız migrenlilerde olmak üzere plazma MDA düzeylerinde kontrol grubuna oranla artış tespit ettik. Ancak kullanılan yöntem farklılıkları, farklı numunelerin kullanılması ve migren hastalığındaki farklı evrelerin çalışmalarda tercih edilmesi nedenleriyle sonuçların karşılaştırılması güçleşmiştir. Oksidatif stres uzun dönemde migren oluşumuna zemin hazırlayan önemli bir faktör olabilir. Migrende oksidatif stresin etkisinin olup olmadığı, bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda çok belirgin olarak tespit edilememiştir. Bu nedenle bu alanda yeni araştırmalar yapılması uygun görülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, inflamasyonun ve oksidatif stresin migren oluşumuna katkısını araştırmak üzere immünolojik aktivasyonun önemli göstergelerinden olan bazı sitokinlerin, sistemik inflamasyonun önemli bir belirteci olan CRP'nin ve birçok hastalığın patogenezinde yer alan ve oksidatif stresin önemli bir markırı olan MDA'nın kandaki biyokimyasal seviyeleri araştırılmıştır.

Literatür incelemesi sonucunda, migrenle ilgili araştırmaların migrenin farklı dönemlerinde yapılmış olmasından dolayı sonuçların karşılaştırılması güçleşmiştir. Bu karışıklık sonuçlara da yansımıştır. Özellikle sitokinlerle ilgili çalışmalarda birbirine zıt olan sonuçlarla karşılaştık. Çalışmalarda farklı örnek kullanımı, farklı örnek alım zamanları, hasta ve kontrol grubu seçiminde dönemsel farklılıklar ve çalışmaya alınan bireylere ait muhtemel diğer problemler gibi yöntemsel farklılıklar genel olarak sonuçlardaki uyumsuzlukları açıklayabilir.

Bizim sonuçlarımızın bazıları genel sonuçlara yakın sonuçlardı. Kontrol grubuna oranla TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP ve MDA migrenlilerde artmıştı, IL-1 $\beta$  düzeylerinde farklılık yoktu, IL-6 düzeyleri migrenlilerde düşüktü. Ancak sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmalarda ileri sürülen IL-10'nun anti-inflamatuvar etkisi nedeniyle migrendeki koruyucu rolünü biz çalışmamızda net olarak göremedik. Sonuçlarımız TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP ve MDA'nın migrende etkili olduğunu gösterebilir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu konuda net olarak bir yorum yapmak güçtür.

Literatürde MDA ve CRP ile ilgili çalışma sayısı kısıtlı bulunmuştur. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda CRP'nin migrendeki rolü tam olarak tespit edilememiştir. Aslında biz çalışmamızda, migrenlilerde ortalama serum CRP ve

plazma MDA seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Ancak sonuçlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim sonuçlarımız diğer çalışmalardan farklı olarak migrende MDA ve CRP'nin dolayısı ile sistemik etkili inflamatuvar ve oksidatif mekanizmaların anlamlı bir katkısının olmadığı yönündedir. CRP sonuçlarına bakarak sadece migrenlilerde artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler riskin söz konusu olabileceği söylenebilir.

Migren oluşumunda oksidatif stresin önemini gösteren çalışmalar vardır. Ancak migrende oksidatif stresin etkisinin olup olmadığı, bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda belirgin olarak tespit edilememiştir. Bize göre oksidatif hasarın migren patogenezindeki etkileri sınırlı düzeydedir. MDA sonuçlarında beklenen anlamlı yüksek değerlerin alınmama nedeni vücudumuzdaki antioksidan koruyucu mekanizmaların daha fazla aktive olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca migren hastalığının süresi de burada önem kazanmaktadır. Süre uzadıkça koruyucu antioksidan kapasitede azalmalar olabilir. Dolayısıyla, çalışmaya alınan bireylerde hastalığın başlama yaşı ve süresi önemli olabilir. Yine bazı hastalarda, uzun dönemde alınan NSAID gibi anti-inflamatuvar ilaçların kronik kullanımları da sonuçları etkiliyor olabilir. Bu nedenle bu alanda yeni araştırmalar yapılması uygun görünmektedir. Migren hastalarında daha ileri çalışmalar için hasta ve kontrol grubundan, farklı zamanlarda, birden çok örnekle çalışmaların planlanması uygundur. Bu faktörün etkinliği netleştirilmemiş olsa da antioksidan tedavinin uzun süreli kullanımı koruyucu tedavide kullanılabilir.

Sonuç olarak migrende sistemik inflamasyonun ve oksidatif hasarın katkısı çok net değildir. İnflamasyon ve oksidatif hasar migrende kolaylaştırıcı faktörler olabilir. Kısacası bu faktörler migren oluşumunda esas neden gibi görünmüyor. Sadece migren oluşumunu, migren atağı şiddetini, atak sayısını ve migren komplikasyonlarının oluşumunu etkiliyor olabilir. Dolayısıyla yapılacak farklı çalışmalarda migren şiddeti ve atak sayısının yoğunluğu ile bu markırların biyokimyasal düzeyleri karşılaştırılabilir.

Bu çalışma sonuçlarına bakarak inflamasyon ve oksidatif hasarın dışında bireysel genetik farklılıkların daha önemli olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle araştırmaların genetik alanda yoğunlaşması ve geniş katımlı gruplarla çalışmaların yapılması daha uygun olabilir.

## 7. ÖZET

Migren patogenezi ile ilgili olarak günümüze kadar yapılan çalışmalarda; nöroinflamatuvar durumlar, immün sistem bozuklukları, sitokinler, oksidatif hasar, subklinik enfeksiyonlar, çeşitli nöropeptitler ve vazomotor değişiklikler gibi birçok faktörün etkisi olabileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı, auralı ve aurasız migrenli hastalarda inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10), CRP'nin ve MDA'nın ataklar arası dönemdeki biyokimyasal düzeylerini belirlemektir.

TNF- $\alpha$  düzeyleri, hastalarda yüksek bulundu. Artış özellikle auralı migrenlilerde belirgindi. Ancak bu yüksek değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.168). IL-1 $\beta$  düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında önemli bir fark görülmedi. IL-6 düzeyleri, hastalarda kontrol grubuna oranla düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.097). IL-10 düzeyleri, özellikle auralı migrenlilerde daha yüksekti. Ancak migrenlilerde bir artış olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ( p=0.164). HsCRP düzeylerinde, migrenlilerde kontrol grubuna oranla hafif bir artış olmasına rağmen anlamlı değildi (p=0.519). Ayrıca HsCRP'deki artış auralı migrenlilerde belirgindi ancak istatistiksel anlamı yoktu (p=0.806). MDA plazma düzeyleri, migrenlilerde kontrollere göre yüksek bulundu (p=0.073). Aurasız migrenlilerde diğer gruplara oranla daha yüksek MDA düzeyleri bulundu. Ancak bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.056).

Sonuç olarak migrende inflamasyon ve oksidatif stres değerlendirildiğinde bazı sitokin seviyelerinde, CRP'de ve MDA'da artışlar olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu nedenle migrende sistemik inflamasyonun ve

oksidatif hasarın katkısı net olarak gösterilememiştir. Ancak bazı sitokinler, inflamasyon ve oksidatif hasar migren oluşumunu kolaylaştıran faktörler olabilir. Bu konuda geniş katılımlı çalışmaların yapılması ile daha net sonuçlar alınabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, inflamasyon, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, CRP, oksidatif stres, MDA



## 8. SUMMARY

The scientific studies suggest that many factors such as neuroinflammatory pathologies, immune system abnormalities, cytokines, oxidative damage, subclinical infections, neuropeptides and vasomotor changes may be operative in the pathogenesis of migraine.

This study was planned in order to measure the biochemical levels of inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, CRP and MDA between migraine attacks.

TNF-alpha levels were found to be elevated in the patients. The increase was prominent especially in migraine patients with aura, but it wasn't statistically significant ( $p=0,168$ ). There was no significant difference between two groups for IL-1beta levels. Although IL-6 levels were lower in patient group than in control group, the results weren't statistically significant ( $p=0,097$ ). IL-10 levels were high especially in migraine patients with aura; however, there was no statistically significant difference ( $p=0,164$ ). Although a mild increase was detected in HsCRP levels of migraine patients compared to the controls, the result wasn't statistically significant ( $p=0,519$ ). In addition, HsCRP increase was prominent in migraine patients with aura, but there was no statistically significant difference ( $p=0,806$ ). MDA plasma levels was higher in migraine patients than in controls ( $p=0,0073$ ). Higher levels of MDA was found in migraine patients without aura. But, the results weren't statistically significant ( $p=0,056$ ).

Since the increase of CRP and MDA levels weren't statistically significant, the role of systemic inflammation and oxidative damage in the pathogenesis of migraine couldn't be documented clearly in this study. However, some cytokines, inflammation

and oxidative damage may facilitate the development of migraine. Further studies are needed on this topic.

Key Words: Migraine, inflammation, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, CRP, oxidative stress, MDA

## KAYNAKLAR

1. www.textbookofpain.com/common/showimage.cfm?type=s (Bigal Marcelo E, Lipton Richard B. Headache: classification, Ocak 2010)
2. Goadsby Peter J, Lipton Richard B, Ferrari Michel D. Migraine current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002; 346 (4): 257-270.
3. Sherifa A. Hamed. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. J.Atherosclerosis. 2009; 205 (1): 15-22.
4. Bolay H, Reuter U, Dunn K et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med. 2002; 8(2): 110-112.
5. www.med.gazi.edu.tr/akademik/noroloji/bolay.htm (Bolay H, Primer baş ağrılarının patofizyolojisi, Ocak 2010)
6. Alemdar M, Selekler M. Migraine and cortical spreading depression. Ağrı 2006; 18(4): 24–30.
7. Perini F, Giovanni A, Galloni E et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. Headache 2005; 45: 926-931.
8. Fidan I, Yüksel S et al. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. J Neuroimmunol 2006; 171: 184 – 188.
9. Özge A, Öztürk C, Dora B et al. Is there an association between migraine and atopic disorders? The results of multicenter migraine attack study. J Neurol Sci Turk 2008; 15; 136-147.
10. Longoni M, Ferrarese C. Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis. Neurol Sci 2006; 27: 107–110.
11. Blake G, Ridker P. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ Res 2001; 89: 763-771.
12. Vanmolkot FH, JN de Hoon. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia 2007; 27: 843–846.
13. Yılmaz G, Süner H, Üçler S ve ark. Auralı ve aurasız migrende plazma malondialdehit düzeyleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2004; 24: 309-315.
14. Jes Olesen. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? Curr Opin Neurol 2006; 19: 277-280.
15. Shukla R, Barthwal M.K, Srivastava N et al. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period. Headache 2001; 41: 475-481.

16. Munno I, Marinaro M, Bassi A et al. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 2001; 41: 764-767.
17. <http://hastane.harran.edu.tr/norofatih/> Baş ağrıları (2010)
18. Stephen D Silberstein. Migraine. *Lancet* 2004; 363: 381–91.
19. Aksel Siva. Migren. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002; 30: 39-50.
20. Yaman M, Demirkıran M.K, Oruç S. Migrende başağrısını tetikleyici ve kötüleştirici faktörler. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 3: 9-13.
21. Özer C. Birinci basamakta baş ağrılı hastaya yaklaşım. *Aile Hekimliği Dergisi*; 2006; Eylül-Ekim: 60-62.
22. [http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation/02\\_teil1/](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/) (2009)
23. Özbenli T. Migren patogenezi. *Ondokuz Mayıs Univ. Tıp Derg.*1994; 11(1): 59-66.
24. Andrew A, Strijbos P. The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2003; 3:73-77.
25. Just S, Arndt K, Weiser T, Doods H. Pathophysiology of migraine: A role for neuropeptides. *Pain* 2006; 3 (3): 327-333
26. Arulmania U, VanDenBrink A, Villalon C et al. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500: 315–330.
27. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology.* 1993; 43 (6-3): 16-20.
28. 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
29. J. Olesen. Review Of Migraine and Its therapy: A review of current drugs for migraine. *J Neurol.* 1991; 238 (1): 23-27.
30. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin.* 1990; 8 (4): 801-815.
31. Markowitz S, Saito K, and Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci.* 1987; 7 (12): 4129-4138.
32. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991; 44 (1): 97-112.

33. May A, Shephard S.L, Knorr M et al. Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine. *Brain* 1998; 121: 1231–1237.
34. Buzzi G, Moskowitz M. The pathophysiology of migraine. *J Headache Pain* 2005; 6: 105–111.
35. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-168.
36. [www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D5/7/4248.doc](http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D5/7/4248.doc) (Varlık, Baş ağrıları, 2010)
37. İdiman E. Nöroimmunolojide temel kavramlar. *Türk Nörol. Derg.* 1997; 3: 3-4: 83-89.
38. Zhang Jun-hua and Huang Yu-guang. The immune system: a new look et pain. *Chin Med J* 2006; 119 (11): 930-938.
39. Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisms of microglial activation. *Adv Neuroimmunol.* 1996; 6 (2): 191-22.
40. Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. “Inflammatory” cytokines: Neuromodulators in normal brain? *J. Neurochem.* 2000; 74: 457–471.
41. Benveniste E.N. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol Cell Physiol* 1992; 263: 1-16.
42. Empl M, Sostak P, Riedel M, et al. Decreased sTNF-R1 in migraine patients? *Cephalgia* 2003; 23: 55–58.
43. Pradalier A, Launay J.M. Immunological aspects of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996; 50 (2): 64-70.
44. Kemper RHA, Meijler WJ, Korf J & Ter Horst GJ. Review: Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia*, 2001; 21: 549-557.
45. Welch K, Brandes A, Salerno L, Brandes J. C-Reactive Protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 2006; 46: 197-199.
46. Gutteridge J. Lipid peroxidation and as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.* 1995; 41(12): 1819-1828.
47. [www.istabip.org.tr/media/upload/deta/kg/cilt20sayi3/3\\_genetik\\_agri.pdf](http://www.istabip.org.tr/media/upload/deta/kg/cilt20sayi3/3_genetik_agri.pdf) (Aydınlı I, Keskinbora K. Genetik, ağrı ve analjezi, 2010).

48. Zompo M, Cherchi A, Palmas M et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998; 51: 781-786.
49. Mochi M, Cevoli S, Cortelli P, et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes. *Neurol Sci.*2003; 23: 301–305.
50. Yilmaz M, Erdal ME, Herken H et al. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J Neurol Sci.* 2001; 186 (1-2): 27-30.
51. Tzourio C, El Amrani M, Poirier O et al. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. *Neurology* 2001; 56: 1273-1277.
52. Hisanori K, Fusayasu E, Ijiri T. Association of the insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-I converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett.* 2005; 374: 129-131.
53. Moschiano F, D'Amico D, Ciusani E et al. Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke? *Neurol Sci.* 2004; 25: 126–128.
54. Iversen H, Nielsen T, Olesen J et al. Arterial responses during migraine headache. *The Lancet*, 1990; 336 (8719): 837-839.
55. De Hoon JN, Willigers JM, Troost J et al. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23: 96–104.
56. Yetkin E, Özişik H, Özcan C et al. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache* 2007; 47: 104-110.
57. Kurth T, Schürks M, Logroscino G et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337 (a636): 1-9
58. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1997; 17:64-75.
59. Önder F, Keskin E. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2006; 9(1): 127-138.
60. Sternberg E. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest.* 1997; 100 (11): 2641–2647.
61. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, 1997; 3-4: 92-95.

62. [www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf](http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf) (Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar, 2010).
63. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33(2): 110 -118.
64. Habif S. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005; 43 (2): 55-65.
65. Şişman A, Küme T, Akan P ve Tuncel P. C-reaktif protein: klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. Türk Klinik Biyokimya Derg 2007; 5(1): 33-41.
66. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). Türk Kardiyol Dern Arş. 2005; 33: 360-371.
67. Del Rio D, Stewart A, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stres. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005; 15: 316-328.
68. Tükoçkan N, Erdamar H, Seven I. Measurement of total malondialdehyde in plasma and tissues by high-performance liquid chromatography and thiobarbituric acid assay. Fırat Tıp Dergisi 2006; 11(2): 88-92.
69. Mueller L, Gupta A, Stein P. Deficiency of tumor necrosis factor a in a subclass of menstrual migraineurs. Headache 2001; 41: 129-137.
70. Worrall N, Chang K, Lejeune W et al. TNF-a causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1997; 273: 2565-2574.
71. Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. Neuroscience. 1998; 83 (1): 281-293.
72. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM et al. Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha/cachectin in patients with migraine without aura. Acta Neurol (Napoli). 1990; 12 (4): 257-263.
73. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM et al. Are TNF-alpha and IL-1 beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? Acta Neurol (Napoli). 1991;13 (2): 205-211.
74. Van Hilten JJ, Ferrari MD, Van der Meer JW et al. Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses during migraine attacks. Cephalalgia. 1991; 11 (2): 65-7.

75. Munno I, Centonze V, Marinaro M et al. Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache*. 1998; 38 (6): 465-467.
76. Kapsenberg ML, Hilkens CM, Jansen HM et al. Production and modulation of T-cell cytokines in atopic allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 110 (2): 107-113.
77. Lamkhioed B, Aldebert D, Gounni AS et al. Synthesis of cytokines by eosinophils and their regulation. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995; 107(1-3): 122-3.
78. Bockowski L, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B. Proinflammatory plasma cytokines in children with migraine. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 17-21.
79. Haimart M, Pradalier A, Launay JM et al. Whole blood and plasma histamine in common migraine. *Cephalalgia* 2002; 7 (1): 39 -42.
80. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 2006; 46: 200-207.
81. Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P et al. Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia* 2009; 29 (3): 365-72.
82. Wilder RL. Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Annals New York Academy of Science*. 1998; 840: 45-50.
83. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. 1994; 44 (6-4): 17-23.
84. Olesen J. Review of migraine and Its therapy. *J Neurol* 1991; 238(1): 23-27
85. Shackelford R, Alford P, Xue Y et al. Aspirin inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  gene expression in murine tissue macrophages. *Mol Pharmacol*. 1997; 52: 421-429.
86. Scher A, Terwindt M, Picavet H et al. Cardiovascular risk factors and migraine. *Neurology* 2005; 64: 614-620.
87. Lee T, Chu K, Jung H et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70: 1510-1517.
88. Buring JE, Hebert P, Romero J. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians Health Study. *Arch Neurol*. 1995; 52 (2): 129-134.
89. Bousser M, and Welch M. Relation between migraine and stroke. *Neurology* 2005; 4 (9): 533-542.
90. Kruit M, Van Buchem M, Hofman P et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291 (4): 427-434



91. Swartz R, Kern R. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1366-1368.
92. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein. *Hypertension* 2002; 39: 777-780.
93. Ridker P, Cushman M, Syampfer M et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336(14): 973-979.
94. Pearson T, Mensah G, Wayne Alexander R et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107; 499-511.
95. Van Dijk E.J, Prins N.D, Vermeer S.E et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease the Rotterdam Scan Study. *Circulation* 2005; 112; 900-905.
96. Gudmundsson LS, Aspelund T, Scher AI et al. C-reactive protein in migraine sufferers similar to that of non-migraineurs: the Reykjavik Study. *Cephalalgia* 2009; 29: 1301-1310.
97. Gupta R, Pathak R, Singh Bhatia M, Deb Banerjee B. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension type headache subjects and control group. *Ann. Indian Acad Neurol.* 2009; 12: 167-172.
98. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C et al. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine. *Cephalalgia*, 2003; 23, 39-42.
99. Yılmaz G, Süreç H, İnan L et al. Increased nitrosative and oksidative stress in platelets of migraine patients. *Tohoku J.Exp. Med.* 2007; 211: 23-30.
100. Tuncel D, Inanç Tolun F, Gökçe M et al. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res.* 2008; 126 (1-3): 92-97.

## **10. EKLER**

**EK 1:** Etik kurul Raporu

**EK 2:** Hasta Bilgilendirme Formu

**EK 3:** Bilgilendirilmiş Olur Formu Örneği (ilaç dışı araştırmalar için)

## EK 1: ETİK KURUL RAPORU

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURULU KARARI



Toplantı Tarihi : 09/06/2009  
Toplantı Yeri : TÖTM -MALATYA  
Araştırmanın Protokol No.su : 2009/56

“Basit ve Auralı Migrenli hastalarda oksidatif stres ve inflamasyon markırlarının biyokimyasal düzeylerinin araştırılması” konulu araştırma incelenmiştir.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve 10 madde gereği sorumluluk araştırmacıya ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakıncanın bulunmadığına karar verildi.

Prof.Dr. Ayşe KAFKASLI Başkan 	Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN Üye 	Prof. Dr. Meltem SERİN Üye 
Doç.Dr. Tamer BAYSAL Üye 	Doç.Dr. Rifat KARLIDAĞ Üye 	Doç. Dr.S Hale KIRIMLIOĞLU Üye 
Yrd.Doç.Dr. Mustafa İRAZ Raportör 	Yrd.Doç.Dr. Arzu KARAKURT Üye 	Yrd.Doç.Dr. Ahmet ÇIĞLI Üye 
Yrd.Doç. Dr. Alaadin POLAT Üye 		

## **EK- 2: HASTA (Veli/Vasi) BİLGİLENDİRME FORMU**

Bu klinik çalışmanın amacı; basit migren hastalığı ve auralı migren hastalığı olan hastalarda, hastalığın nedenlerini araştırıp, tedavi için yol gösterici bilgiler sağlamaktır.

Migren hayatın erken dönemlerinde başlayarak ömür boyu sürebilen tüm ülkelerde yüksek oranlarda görülen bir hastalıktır. Bu hastalıktan korunmak için; hastalık oluşumuna neden olan durumların anlaşılması gerekmektedir.

Sizde mevcut olan migren hastalığınız ile ilgili bir araştırma yapmak istiyoruz. Bu çalışmada, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan 12 ml kan alınacak ve bu çalışmada bu kan örnekleri kullanılacaktır. Bu kan örneklerinizden hastalığınızın sebebi ile ilgili araştırma yapmak istiyoruz. Bu çalışmaya katılıp katılmama hakkına sahipsiniz.

Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip, daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

### **EK 3: HASTA (Veli/vasi) RIZA FORMU**

Hastalığımla ilgili yapılmak istenen çalışma hakkında her şey bana detayları ile anlatıldı. Çalışmaya katılıp katılmama hakkımın bana ait olduğu, çalışmaya katılmadığım takdirde hastalığının tedavi ve takibinde herhangi bir değişiklik olmayacağı, alınacak kan örneklerinin ve bu örneklerden elde edilecek test sonuçlarının ve hasta bilgilerinin gizliliği ilkesine uygun saklanacağı, benden başkasına bu bilgilerimin verilmeyeceği, ismim kullanılarak hiçbir yerde anlatılmayacağı ve sadece hastalığımla ilgili çalışmalarda kullanılacağı, çalışmanın herhangi bir yerinde çıkmak istersem, sebep göstermeden çalışmadan ayrılabilirim ve sağlığıma zarar verilmemesi koşulu ile araştırmacı tarafından da araştırma dışı tutulabileceğim tarafıma bildirildi.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Ben bu araştırma projesinde bulunmayı gönüllü olarak kabul ediyorum ve bu araştırmaya katılmak istiyorum.

Hasta No:

Hastanın Adı, Soyadı / İmzası:

Hastanın Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Hastanın veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası: