



Auralı Migren Hastalarında Non-spesifik Serebral Ak Madde Lezyonlarının Varlığı ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Non-specific Cerebral White Matter Lesions and Related Factors in Patients with Migraine with Aura

Arife Çimen Atalar, Osman Özgür Yalın

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Migren hastalarında serebral ak madde lezyonlarına (AML) rastlanabildiği iyi bilinmekle birlikte, auralı migren (MWA) hastalarında AML'nin varlığı üzerine yoğunlaşmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız MWA hastalarında non-spesifik AML'nin sıklığı ve ilişkili demografik ve çevresel faktörlerin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu kriterlerine (ICHD-3) göre migren tanısı almış toplam 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Detaylı sistemik ve nörolojik muayeneleri, kan basıncı, kilo, boy ölçümleri, hipertansiyon ve sigara kullanımları, klinik ve demografik bilgileri, görsel analog skala, allodini semptom kontrol anketi (ASK) ve migren dizabilite ölçeği skorları kaydedildi. Auralı ve aurasız migren grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. AML oluşumuna etki edebilen bağımsız risk faktörlerinin analizi için ek olarak lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Süpratentoryal ve periventriküler non-spesifik AML, MWA grubunda aurasız migren grubuna kıyasla daha sıkı ($p=0,008$). Aura varlığı ve uzamış hastalık süresi AML oluşumunda bağımsız risk faktörleri olarak anlamlı bulundu ($p=0,0020$ ve $p=0,019$). Migren atak sıklığı, allodini varlığı ve ASK skorları MWA grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,015$ ve $p<0,001$).

Sonuç: Sonuçlarımız MWA hastalarında non-spesifik AML'nin aurasız gruba kıyasla daha sık olduğunu göstermektedir. Hastalık süresinin uzun olması ve aura varlığı bu lezyonların oluşumuna katkı yapmaktadır. Bulgularımızın ileride daha geniş hasta sayıları ile planlanacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Auralı migren, aurasız migren, manyetik rezonans, serebral ak madde, periventriküler

Abstract

Aim: Cerebral white matter hyperintensities (WMLs) are known to be observed in migraine patients but there only are a handful of studies focused on WMLs in migraine with aura (MWA). In this study, we aimed to investigate the frequency of WML and demographic and environmental factors associated with WML in patients with MWA.

Methods: A total of 112 patients diagnosed with migraine were enrolled. Detailed systemic and neurological examinations, blood pressure, weight and height measurements, presence of hypertension, smoking status, clinical and demographical data and visual analog scale, allodynia symptom checklist (ASC) and migraine disability assessment scale scores were recorded. The migraine groups with and without aura were compared statistically. A logistic regression analysis was performed to analyse the risk factors for the development of WMLs.

Results: Supratentorial and periventricular WMLs were more frequent in patients with MWA ($p=0.008$). Presence of aura and longer disease duration were independent risk factors for the development of WMLs ($p=0.0020$ and $p=0.019$, respectively). Migraine attack frequency, and ASC scores were higher in patients with MWA ($p=0.005$, $p=0.015$ and $p<0.001$, respectively).

Conclusion: Our results show a significant increase in non-specific WMLs in patients with MWA. A longer disease duration and presence of aura are significant risk factors for development of these lesions. Our findings warrant further research to validate our result.

Keywords: Migraine with aura, migraine without aura, magnetic resonance, cerebral white matter, periventricular

Giriş

Migren toplumun yaklaşık %15'ini etkileyen ve kadın popülasyonda erkeklere oranla 2-3 kat yüksek oranlarda rastlanan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ile karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır (1-3).

Hastaların yaklaşık %25'inde aura adı verilen ve ağrı başlangıcından önce ortaya çıkan geçici özellikte görsel, duyuşsal veya konuşma ile ilgili nörolojik disfonksiyon bulguları eşlik edebilmektedir (4,5). Migrenli hastalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde vasküler lezyonların, özellikle de serebral ak madde lezyonlarının (AML) varlığı üzerine yapılmış pek çok çalışmanın varlığına karşın, özellikle AML saptanan auralı migren grubundaki olgularda klinik özelliklerin ele alındığı çalışma sayısı sınırlıdır (6). AML'nin patofizyolojisi halen net olmamakla birlikte önde gelen hipotezlerden biri migren atağı sırasında meydana gelen uzamış oligemi nedeniyle küçük çaplı penetran arterlerin sulama alanlarında hipoperfüzyon meydana geldiği ve bunun derin ak maddede mikrovasküler değişikliklere yol açtığı şeklindedir (7). Derin yerleşimli AML'nin özellikle süpratentoryal alanda sık görüldüğü, bunu daha az sıklıkta olmak üzere arka sisteme ait sulama alanlarındaki sessiz serebral iskemilerin ve infratentoryal alandaki lezyonların izlediği yakın zamanlı çalışmalarda bildirilmiştir (8,9). Bu lezyonların özellikle frontal ve parietal loblarda, ovoid ya da sirküler yapıda, net sınırlı, T2 ve FLAIR ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens odaklar şeklinde görülebildiği bilinmektedir (8). Bu çalışmada amacımız 3. basamak bir baş ağrısı kliniğinde, auralı migren tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda, beyin MRG'de non-spesifik serebral AML'nin varlığı ve sıklığını araştırmak ve bu lezyonların ortaya çıkmasında rol oynayabilecek demografik ve çevresel faktörleri belirlemektir.

Yöntemler

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baş ağrısı polikliniğine, Şubat 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalar arasından, bir nöroloji uzmanı tarafından, Uluslararası Başağrısı Derneği (10) kriterlerine uygun olarak tanı almış, sekonder baş ağrısı nedenlerinin dışlanması amacıyla kraniyal MRG incelemeleri yapılmış ve tekrar değerlendirmeye uygun olan, 62 auralı migren tanısı almış hasta ve kontrol grubu olarak 50 aurasız migrenli hasta dahil edilmiştir. Vasküler komplikasyon yaratabilecek sistemik komorbid hastalıkları bulunan hastalar (hipertansiyon, Diabetes Mellitus, hiperlipidemi vb.) çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine Türkçe okuma ve yazması olmayan ve kraniyal MRG'de AML harici serebral lezyon saptanmış olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastalık başlangıç yaşı, baş ağrısının süresi ve sıklığı, aura varlığı ve tipi, baş ağrısının klinik özellikleri ve lokalizasyonu, ağrının şiddeti, ağrıyı tetikleyici faktörler, varsa komorbid hastalıklar, ailede migren öyküsü varlığı, Görsel Analog skalası (VAS), Migren Dizabilite ölçeği (MIDAS), allodini varlığı gibi klinik ve demografik bilgiler bir baş ağrısı uzmanı tarafından yapılan yüz yüze görüşmelerde standart bir form uygulanarak kayıt altına alınmıştır.

Görüşmelerde kullanılan formlardan VAS skalası; yatay veya dikey planda 10 cm'lik düz bir çizgi üzerinde hastanın hissettiği ağrı şiddetini; 0=hiç ağrı yok ve 10=en şiddetli ağrı şeklinde işaretlemesi ve böylece hastanın ağrı yoğunluğunun subjektif olarak belirlenmesinde kullanılan bir ölçektir (11,12). Diğer bir anket olan Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASK); 12 maddeden oluşan, kutanöz allodinin alt tiplerini ve allodini şiddetini belirlemeye yarayan, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir sorgulama formudur (13-15). Migrene bağlı dizabiliteyi değerlendirme amaçlı kullanılan MIDAS ise, beş sorudan oluşan, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, Türkçe validasyonu yapılmış bir testtir. İş ve okul çalışması, ev işleri, aileyle geçirilen zaman ve sosyal durum üzerinde başağrısının son 3 ay içerisindeki yarattığı etkiyi inceleyerek dizabiliteyi belirlemede kullanılır (16). Her hastanın detaylı sistemik ve nörolojik muayeneleri bir nöroloji uzmanı tarafından yapılarak hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, ağırlık ve boy ölçümleri standart cihazlar yardımıyla ölçülerek kaydedilmiştir (Riester/Seri Numarası: 4012835). Her hastada kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon varlığı ve sigara kullanımı değerlendirilerek kaydedilmiştir. Hastalardan onam formu alınmış ve çalışma İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (612/27.02.2015).

MRG Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya dahil edilen her hastaya (Signa Hdxt, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) ile 1,5 Tesla MRG ile serebral görüntüleme yapılmıştır. Hastalara difüzyon sekansı, aksiyel FSE T2, aksiyel FLAIR, aksiyel SE T1, koronal FSE T2, T1 aksiyel ve sagittal DFOV sekanslarını içeren standart bir inceleme protokolü uygulanmıştır. T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda hiperintens ve T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak izlenen, boyut olarak ≥ 3 mm olan lezyonlar serebral AML olarak tanımlanmıştır (17). Elde edilen görüntüler AML'nin varlığı ve yerleşim yerlerine göre sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum,

maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma olan uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınılandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher'in exact testi kullanıldı. Süpratentoryal lezyon oluşumu üzerine etki eden bağımsız risk değişkenlerinin değerlendirilmesinde multivaryant lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Demografik Özellikler ve Baş Ağrısı Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 112 olgunun 62'si (%44,6) auralı migren ve 50'si (%55,4) aurasız migren grubundaydı. Hastaların yaş ortalaması $34,08 \pm 11,96$ yıldır. Olguların %81,3'ü (n=91) kadın, %18,8'i (n=21) erkekti. Hastaların eğitim süreleri ortalama $8,66 \pm 4,64$ yıl, boy ortalamaları $163,83 \pm 8,20$ cm ve kilo ortalamaları $71,96 \pm 16,11$ kilogram olarak hesaplandı. Hastaların sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla $118,63 \pm 16,82$ mmHg ve $76,06 \pm 1,47$ mmHg olarak bulundu. Auralı migren grubunda 26 hasta ve aurasız grupta 18 hasta sigara kullanmakta olup, sigara kullanımını ortalama $4,46 \pm 8,18$ paket/yıl olarak hesaplandı. Tüm olguların 19'u (%17) kronik migren tanısı almıştı. Hastaların 76'sının (%67,9) ailesinde migren öyküsü mevcuttu. İlaç aşırı kullanım öyküsü olan 17 hasta (%15,2) bulunuyordu. Hasta grubunun baş ağrısı karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hasta grubunun kraniyal MRG'leri değerlendirildiğinde, 88 (%78,6) hastanın görüntülemesi tamamen normal iken, 24 (%21,4) hastanın süpratentoryal ve periventriküler alanda AML'i olduğu görüldü. Saptanan lezyonlar ağırlıklı olarak frontal ve parietal lob alanlarında yer almaktaydı (%91,6). Hastaların hiçbirinde arka sistem sulama alanında ak madde lezyonu mevcut değildi. AML olan olgular migren alt gruplarına göre sınıflandırıldığında, sadece beş hasta (%20,8) aurasız migren grubuna dahil iken, 19 hasta (%79,1) auralı migren grubunda yer almaktaydı. AML bulunan olgular tüm auralı migren grubunun %30,6'sını oluşturmaktaydı. Auralı ve aurasız gruplar arasında AML varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,008$) (Tablo 2).

Kraniyal MRG lezyonu olmayan ve süpratentoryal AML'si olan gruplar kendi aralarında kıyaslandığında, AML saptanan olgularda migren atak sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p=0,049$). Hastalık süresi de AML olan grupta istatistiksel anlamlılık sınırındaydı ($p=0,054$). Diğer özellikler bakımından iki grup arası fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tablo 3'te kraniyal MRG incelemeleri

normal ve süpratentoryal AML'si olan olguların verileri karşılaştırılmıştır.

AML oluşumu ile ilişkili bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldığında, aura varlığı olan olgularda AML gelişme ihtimalinin, aurası bulunmayan olgulara oranla 3,641 kat artmış olduğu saptandı [Odds oranı (OR): 3,641, güven aralığı (%95 GA): 1,221,10,862, $p=0,029$].

Ayrıca, baş ağrısı hastalık süresindeki her bir birim artışın AML gelişme ihtimalini 1,055 katı arttırdığı tespit

Tablo 1. Hasta grubunun baş ağrısı karakteristikleri

Hastalık süresi (yıl)	Min-maks	0,25-45
	Ort ± SS	10,13±9,82
Atak sıklığı (ay)	Min-maks	0,2-30
	Ort ± SS	9,73±9,17
Atak süresi (saat)	Min-maks	3-72
	Ort ± SS	29,08±2,73
Ağrının karakteri	Künt	4 (3,6)
	Sıkıştırıcı	6 (5,4)
	Zonklayıcı	100 (89,3)
	Zonklayıcı + sıkıştırıcı	2 (1,8)
Allodini varlığı	Yok	40 (35,7)
	Var	72 (64,3)
ASK skoru	Min-maks	0-17
	Ort ± SS	5,15±4,53
MIDAS skoru	Ort ± SS	27,18±3,48
Ağrı şiddeti/VAS skoru	Min-maks	0-10
	Ort ± SS	8,30±1,52
Fiziksel aktivite ile tetiklenme	Hayır	6 (5,4)
	Evet	106 (9,6)
Bulantı varlığı	Hayır	20 (17,9)
	Evet	92 (82,1)
Kusma varlığı	Hayır	69 (61,6)
	Evet	43 (38,4)
Fotofobi	Hayır	22 (19,6)
	Evet	90 (80,4)
Fonofobi	Hayır	18 (16,1)
	Evet	94 (83,9)
Mens ile ilişki	Hayır	69 (61,6)
	Evet	43 (38,4)
Emosyonel stres ile ilişki	Hayır	25 (22,3)
	Evet	87 (77,7)
Açlık ile ilişkisi	Hayır	37 (33)
	Evet	75 (67)

ASK: Allodini Semptom Kontrol anketi, MIDAS: Migren Dizabilite ölçeği, VAS: Görsel Analog skalası, Ort: Ortalama, min: Minimum, maks: Maksimum, SS: Standart sapma

edildi [OR: 1,055, (%95 GA): 1,009,1,103, p=0,019]. Atak süresinin univaryant analiz sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın, multivaryant analizde anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görüldü (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamız sonucunda, auralı migren hastalarında kraniyal MRG'de süpratentoryal ve periventriküler alanda AML'nin, aurasız gruba kıyasla daha yüksek oranlarda bulunduğunu ve aura varlığı ile hastalık süresinin uzun

olmasının, auralı migrenli olgularda AML oluşumu üzerinde bağımsız risk faktörleri oluşturabileceğini gördük. Çalışmamızın bir diğer anlamlı sonucu ise, auralı migren grubundaki olgularda aylık atak sıklığı, allodini varlığı ve allodini şiddetini yansıtan ASK skorlarının aurasız gruba kıyasla daha yüksek bulunmasıydı.

Migren hastalarında serebral AML'ye %29'lara varan oranlarda rastlanabildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (18). Bu hastalarda özellikle arka sistem sulama alanında sessiz iskemiler, infratentoryal alanda T2 hiperintens

Tablo 2. Auralı ve aurasız migrenler arasında demografik, klinik ve MRG özelliklerinin karşılaştırılması

		Aurasız	Auralı	p
Hastalık süresi (yıl)	Medyan (Q1, Q3)	6 (3,12)	7 (3,15)	<0.369
Atak sıklığı (ay)	Medyan (Q1, Q3)	4.5 (3,8)	9 (4,20)	<0.005**
Atak süresi (saat)	Medyan (Q1, Q3)	24 (7,48)	24 (10,48)	<0.055
Allodini varlığı	Yok	24 (48)	16 (25.8)	b0.015*
	Var	26 (52)	46 (74.2)	
SKB	Ort ± SS	119.00±19.49	118.32±14.47	d0.833
DKB	Ort ± SS	76.71±12.12	75.53±10.99	d0.593
ASK skoru	Medyan (Q1, Q3)	2 (0,6)	6.5 (4,11)	c<0.001**
VAS skoru	Medyan (Q1, Q3)	8 (7,9)	9 (8,10)	<0.106
MIDAS skoru	Ort ± SS	27,12±2,48	28,19±3,52	0.07 ^d
MRG	Normal	45 (90)	43 (69.4)	b0.008**
	AML	5 (10)	19 (30.6)	

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, ASK: Allodini semptom kontrol anketi, VAS: Görsel analog skalası, MIDAS: Migren Dizabilite ölçeği, AML: Serebral ak madde lezyonları, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

^aFisher's exact testi, ^bPearson ki-kare testi, ^cMann-Whitney U testi, ^dBağımsız gruplar t testi

*p<0.05, **p<0.01

Tablo 3. Kraniyal MR incelemeleri normal olan/süpratentoryal ak madde lezyonu olan olguların karşılaştırılması

		Normal	AML	p
Aura	Hayır	45 (90)	5 (10)	b0,008**
	Evet	43 (69,4)	19 (30,6)	
İlaç aşırı kullanım öyküsü	Hayır	82 (79,6)	21 (20,4)	a0,400
	Evet	6 (66,7)	3 (33,3)	
Kronik migren	Hayır	73 (78,5)	20 (21,5)	a0,999
	Evet	15 (78,9)	4 (21,1)	
Hastalık süresi (yıl)	Medyan (Q1, Q3)	5 (3, 13)	10 (4.5, 25)	<0,054
Atak sıklığı (ay)	Medyan (Q1, Q3)	6 (3, 12)	6 (4, 16)	<0,708
Atak süresi (saat)	Medyan (Q1, Q3)	24 (8, 48)	36 (18, 48)	<0,049*
Allodini varlığı	Yok	35 (87,5)	5 (12,5)	b0,086
	Var	53 (73,6)	19 (26,4)	
ASK skoru	Medyan (Q1, Q3)	4 (1, 8)	7 (3, 9)	<0,135
VAS skoru	Medyan (Q1, Q3)	8 (7, 9)	9 (8, 10)	<0,162
MIDAS skoru	Ort ± SS	28,22±3,11	29,21±2,19	0,146 ^d

ASK: Allodini Semptom Kontrol anketi, VAS: Görsel Analog skalası, MIDAS: Migren Dizabilite ölçeği, AML: Serebral ak madde lezyonları, MR: Manyetik rezonans, Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

^aFisher's exact testi, ^bPearson ki-kare testi, ^cMann-Whitney U testi, ^dBağımsız gruplar t-testi

*p<0,05, **p<0,01

Tablo 4. Lojistik regresyon analizi sonuçları				
	Beta	Wald	p	OR (%95 Güven aralığı)
Sabit	-2,109	28,294	<0,001**	0,121
‡Aura (Auralı)	1,292	5,370	0,020*	3,641 (1,221, 10,862)
Hastalık süresi	0,054	5,490	0,019*	1,055 (1,009, 1,103)

OR: Odds oranı
İlgili değişken için aurasız migren kategorisi referans kategori olarak alınmıştır
*p<0,05, **p<0,01

lezyonlar ve süpratentoryal derin AML'nin varlığına dair birtakım çalışmalar bulunmakla birlikte, auralı migren hastalarında AML'nin varlığı ve sıklığı üzerine yapılmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (19,20).

AML patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamakta birlikte, multifaktöriyel olduğu düşünülmekte ve özellikle migren atağı esnasında oluşabilen lokal kan akımındaki azalmaya bağlı hipoperfüzyon suçlanmaktadır (21). Ayrıca migren atağı esnasında meydana gelebilen lokal vazojenik ödem, vazokonstriksiyon, oluşan nörojenik enflamasyon ve koagülasyon eğilimindeki artış da yapılan çalışmalarda olası mekanizmalar arasında bildirilmektedir (21-26). Yine uzamış aura esnasında kortikal yayılan depresyon dalgası ve buna bağlı meydana gelen perfüzyon artışının beyin omurilik sıvısının ekstrasvazyonuna yol açarak, bu lezyonların oluşumunda rol oynayabileceği iddia edilmiştir (27,28). Çalışmamız sonucunda, migrenli hastaların genelinde %21,4 oranında, auralı migren alt grubunda ise %30,6 oranında AML görülebildiğini ve bu lezyonlara öncelikli olarak süpratentoryal alanda frontal ve parietal loblarda ve periventriküler derin ak maddede rastlanabildiğini gördük. Bu konuya dair yapılmış olan çalışmalarda, migrenli hastalar alt grup ayrımı yapılmadan analiz edildiğinde, serebral AML varlığı daha yüksek oranlarda (%14-39) bildirilmiş olmasına karşın (29), auralı migren grubu için çalışmamızın sonuçları literatürde bildirilmiş toplum temelli çalışmaların sonuçları ile benzer bulunmuştur (%30,6 ya karşılık %34,3) (20,30).

Kruit ve ark. (31) 2009 yılında yapmış oldukları CAMERA (Cerebral Abnormalities in Migraine: An Epidemiological Risk Analysis) çalışmasında, 295 migrenli hasta (161 auralı migren ve 134 aurasız migrenli olgu) ile 140 sağlıklı kontrol hastası karşılaştırılmış ve migren atak frekansı yüksek olan ve hastalık süresi uzun olan migrenli olgularda AML oluşma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde hastalık süresi, auralı migrenli olgularda AML oluşumu üzerinde etkili bulunmasına karşın, bahsi geçen çalışmadan farklı olarak atak sıklığı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,049 ve p=0,708). Galli ve

ark. (30) auralı migreni olan 90 hasta üzerinde yapmış oldukları bir başka çalışmada ise, AML oranı %30 olarak bulunmuş ve atak süresi, atak frekansı, başlangıç yaşı ve aura tipi ile AML oluşum riski arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Yazarlar sadece kadın popülasyonda, ileri yaşın ak madde lezyonu oluşumu açısından bir risk oluşturabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kadın ve erkek popülasyon arasında AML oluşumu bakımından herhangi bir farklılık bulunmamaktaydı.

Migren hastalarında AML'nin en sık yerleştiği lokalizasyonlara dair, yapılmış olan çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda bu lezyonların en sık serebellum ve beyin sapında yerleşebildiği bildirilmekteyken (31), kimi çalışmalar ise süpratentoryal alanda bu lezyonlara daha yüksek oranda rastlanabildiğini iddia etmektedir (8,20). Bizim çalışmamızda, en sık süpratentoryal sahada, frontal ve parietal derin ak madde alanlarında ve bunu takiben periventriküler derin ak madde alanında AML'leri mevcuttu. Çalışmamıza dahil olan olguların hiçbirinde arka sistem sulama alanına ait lezyon saptanmadı. Bu durumun çalışma grubumuzda hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörleri olan hastaların dışlanmış olması ve ileri yaştaki olguların alınmamış olması ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın diğer bir sonucu olan auralı migrenli grupta allodini oranlarının yüksek bulunması beklenen bir sonuç olup, yapılan çalışmalar allodininin migrenin kronikleşmesine ve migrenle ilişkili dizabiliteye yol açabilen önemli bir risk faktörü olduğu bildirmektedir (32-36). Auralı migren hastalarında %70,5'lere varan oranlarda allodini görülebildiği ve allodini varlığı ile allodini şiddetinin, kronik migrenli olgularda daha yüksek olduğu da göz önüne alındığında, çalışmamızın sonuçları bu bulguları destekler niteliktedir (37-39).

Migren hastalarında normal bireylere oranla iskemik inme riskinin iki kat ve kraniyal MRG'de AML gelişme riskinin yaklaşık 4 kat artmış olduğunu bildiren meta-analiz çalışmaları bulunmaktadır (31,40,41). Fakat bu konuya dair yakın zamanda yapılmış prospektif ve uzun takip süresi içeren çalışmaların sonucunda, migren ve migrene dair özelliklerden çok ilerleyen yaş ile ilişkili birtakım vasküler risk faktörlerinin ön plana çıkarak bu hastalarda iskemik inme insidansını artırabileceği öne sürülmektedir (18). Bu konu halen netleşmemiş olmakla beraber, migren hastalarında AML varlığının önemli bazı klinik ve prognoza dair yansımaları olabileceği öngörülebilir. Bunlar arasında, bahsedildiği gibi diğer eşlik eden risk faktörleri, genetik ve çevresel faktörlerin de katkısıyla iskemik inme riskini artırabilmesinin yanı sıra kognitif etkilenmeye de yol açabileceği halen tartışılmalı konular arasındadır (42,43). Bu nedenle çalışmamız, özellikle auralı migren alt grubunda bu lezyonların varlığına dikkat çekmesi ve uzamış hastalık

süresinin bu lezyonların oluşumu üzerinde bağımsız bir risk faktörü oluşturabileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle gösterilen tüm dikkate rağmen çalışmamız sınırlı sayıda hasta ile yapılmış bir çalışmadır bu nedenle genel auralı migren popülasyonunu temsil etmede yetersiz kalabilir. Çalışmamıza normal kontrol alınmamış olması ve kontrol grubu olarak aurasız migrenli grubun alınmış olması da sonuçlarımıza etki etmiş olabilir fakat vasküler risk faktörleri taşıyan hastaların dışlanmış olmasının bu kısıtlılığı kısmen giderebileceği kanaatindeyiz. Son olarak üçüncü basamak bir baş ağrısı merkezinde ve genel olarak daha ağır migren yakınmaları ile başvuran hastalarda yapılmış olması nedeniyle sonuçlarımızın bu durumdan etkilenmiş olması mümkündür.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları, migren hastalarında aura varlığı ve uzamış hastalık süresinin, kraniyal MRG'de non-spesifik AML gelişme riskini artırabildiğini destekler niteliktedir. Bu lezyonların oluşum mekanizmalarının araştırılmasını temel alarak planlanacak geniş sayıda hasta içeren, prospektif nitelikteki çalışmaların patofizyolojinin aydınlatılmasına ışık tutarak gelecekte etkin tedavilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabileceği kanaatindeyiz.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ç.A., O.Ö.Y. Dizayn: A.Ç.A., O.Ö.Y. Veri Toplama veya İşleme: A.Ç.A., O.Ö.Y. Analiz veya Yorumlama: A.Ç.A. Literatür Arama: A.Ç.A. Yazan: A.Ç.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537-42.
2. Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon. *Ağrı* 2006; 18: 24-30.
3. Ertas M, Baykan B, Orhan EK et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012;13:147-57.
4. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16:76-87.
5. Uggetti C, Squarza S, Longaretti F, et al. Migraine with aura and white matter lesions: an MRI study. *Neurol Sci* 2017;38:11-13.

6. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34.
7. Colombo B, Dalla Libera D and Comi G. Brain White matter lesions in migraine: what's the meaning? *Neurol Sci* 2011;32:S37-40.
8. Kamson DO, Illés Z, Aradi M, et al. Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2012;19:696-701.
9. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts: the age gene/ environment susceptibility—Reykjavik Study. *JAMA* 2009;301:2563-70.
10. Olesen J, for the Third International Headache Classification Committee of the International Headache Society: New plans for headache classification: ICHD-3. Editorial. *Cephalalgia* 2011;31:4-5.
11. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* 1990;13:227-36.
12. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of Adult Pain Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011;63: 240-52.
13. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008; 63:148-58.
14. Yalın OÖ, Uludüz D, Sungur MA, Sart H, Özge A. Identification of allodynic migraine patients with the turkish version of the allodynia symptom checklist: Reliability and consistency study. *Noro Psikiyatrs Ars* 2017;54:260-66.
15. Ekizoglu E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The analysis of allodynia in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2012;32:1049-58.
16. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia* 1999;19:107-14.
17. Aradi M, Schwarcz A, Perlaki G, et al. Quantitative MRI studies of chronic brain White matter hyperintensities in migraine patients. *Headache* 2013;53:752-63.
18. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012; 308:1889-97.
19. Zhang Q, Datta R, Detre JA, Cucchiara B. White matter lesion burden in migraine with aura may be associated with reduced cerebral blood flow. *Cephalalgia* 2017; 37:517-24.
20. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population

- based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011;342:c7357.
21. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006;37: 1109-12.
 22. Crassard I, Conard J, Bousser MG. Migraine and haemostasis. *Cephalalgia* 2001;21:630-36.
 23. Tietjen GE, Al Qasmi MM, Athanas K, Dafer RM, Khuder SA. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 2001;57:334-36.
 24. Tzourio C, El Amrani M, Poirier O, Nicaud V, Bousser MG, Alperovitch A. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. *Neurology* 2001;56:1273-77.
 25. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, et al. Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain* 2002;125:102-12.
 26. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine: a disease of the brain. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, eds. *Headache*. Boston: Butterworth-Heinemann 1997:5-25.
 27. Smith M, Cros D, Sheen V. Hyperperfusion with vasogenic leakage by fMRI in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2002;58:1308-10.
 28. Gentile S, Rainero I, Daniele D, Binello E, Valfrè W, Pinessi L. Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus. *Cephalalgia* 2009;29:687-90.
 29. Mar S, Kelly JE, Isbell S, Aung WY, Lenox J, Prenskey A. Prevalence of white matter lesions and stroke in children with migraine *Neurology* 2013; 81:1387-91.
 30. Galli A, Di Fiore P, D'Arrigo G, et al. Migraine with aura white matter lesions: preliminary data on clinical aspects. *Neurol Sci* 2017;38:7-10.
 31. Kruit MC, Van Buchem MA, Launer LJ, et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010;30:129-36.
 32. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache - clinical features and management. *Headache* 1990;30:634-38.
 33. Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol* 1982;33:335-41.
 34. Katsarava, Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62:788-90.
 35. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003;43:179-90.
 36. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81-9.
 37. Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw JW, et al. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia* 2007;27:111-17.
 38. Guven H, Cilliler AE, Comoglu SS. Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine. *Neurol Sci.* 2013;34:1397-1402.
 39. Baykan B, Ekizoglu E, Karli N, et al. Characterization of Migraineurs Having Allodynia: Results of a Large Population-based Study. *Clin J Pain* 2016 ;32 :631-35.
 40. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-68.
 41. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
 42. Erdélyi-Bótor S, Aradi M, Kamson DO, et al. Changes of migraine-related white matter hyperintensities after 3 years: a longitudinal MRI study. *Headache* 2015;55:55-70.
 43. Rist PM, Kurth T. Migraine and cognitive decline: a topical review. *Headache* 2013;53:589-98.