



Migrenli Hastalarda Sistemik İmmün-enflamasyon İndeksi: Klinik, Skala ve Radyolojik Özellikler

Systemic Immune-inflammation Index in Patients with Migraine: Clinical, Scale and Radiological Characteristics

✉ Duygu ARSLAN MEHDIYEV, ✉ Zeynep ÖZÖZEN AYAS, ✉ Gülgün UNCÜ

Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Migren fizyopatolojisinde enflamasyonun rol oynadığı sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Sistemik immün-enflamatuvar indeks (SII) (trombosit x nötrofil/lenfosit) enflamatuvar yanıtı gösteren ve pek çok hastalık için takipte ve prognozu değerlendirmede önemli bir parametredir. Çalışmamızın amacı, migren hastalarının hematolojik parametrelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması ve SII'nin migren kliniği ile ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) migren-ilişkili hiperintens lezyonlarla arasındaki bağlantıyı saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 48 aylık süreçte nöroloji polikliniğine başvuran ve migren tanısıyla izlenen 18 yaş üzeri hastalar alındı. Çalışmaya kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışmadaki tüm hastaların yaş, cinsiyet, migren tanısının süresi, migren atak sıklığı, aura varlığı, sigara içiciliği, aile hikayesi, sistemik hastalık varlığı, görsel analog skala ve migrene bağlı dizabilite ölçeği skorları, beyin MRG'de migren-ilişkili hiperintens lezyonların varlığı kaydedildi. Kontrol grubu ve migren hastalarının hemoglobin (Hb), eritrosit dağılım hacmi (RDW), nötrofil, lenfosit, trombosit ve SII değerlerine bakılarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hb, lenfosit, trombosit ve RDW düzeyleri migrenli hastalarda (n=150), kontrol grubuna göre (n=178) anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla p=0,03, p=0,05, p=0,002, p=0,000). Migren tanılı kadın hastalarda erkeklere kıyasla SII anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,01). MRG'de hiperintens lezyonu olan hastalarda, olmayanlara göre RDW değeri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (p=0,001).

Sonuç: Çalışmamızda migrenli hastalarda RDW'nin MRG'deki migren-ilişkili hiperintens lezyon varlığı açısından bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak SII'nin migrende cinsiyetler arası farklılığı olsa da, hastalık için şimdilik öngörüye katkıda bulunacak bir parametre olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Migren, enflamasyon, eritrosit dağılım genişliği, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Aim: Migraine is a common neurological disorder in which inflammation plays a role in its pathophysiology. Systemic immune inflammation index (SII) (platelet x neutrophil/lymphocyte) is a vital parameter that indicates inflammatory response and is used in follow-up and evaluation of prognosis for various diseases. The aim of this study is to compare the hematological parameters of patients with migraine and healthy controls and to determine the correlation between SII with the clinical features of migraine and migraine-related hyperintense lesions on brain magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and Methods: Migraine patients over 18 years old, who were admitted to the neurology outpatient clinic in a 48-month period, were included in the study. Healthy individuals were included in the study as the control group. Age, gender, duration of migraine diagnosis, migraine attack frequency, presence of aura, smoking, family history, presence of systemic disease, visual analog scale and migraine disability scale scores, presence of migraine-related hyperintense lesions on brain MRI were recorded for all patients in the study. Hemoglobin (Hb), red cell distribution width (RDW), neutrophil, lymphocyte, thrombocyte counts and SII values of the control group and migraine patients were compared.

Results: Hb, lymphocyte, thrombocyte, and RDW levels were significantly higher in migraine patients (n=150) than in the control group (n=178) (p=0.03, p=0.05, p=0.002, p=0.000, respectively). SII was found to be significantly higher in female patients with a diagnosis of migraine compared to males (p=0.01). RDW value was significantly higher in patients with hyperintense lesions on MRI than in those without lesions (p=0.001).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeynep ÖZÖZEN AYAS, Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 505 903 96 05 **E-posta:** zozozen@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9302-5543

Geliş tarihi/Received: 29.05.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 07.06.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Conclusion: In our study, it is thought that RDW in patients with migraine may be a marker for the presence of migraine-related hyperintense lesions on MRI. However, although SII had a difference between genders in migraine, it has been observed that it is not a parameter that will contribute to the prediction for the disease for now.

Keywords: Migraine, inflammation, red cell distribution width, magnetic resonance image

GİRİŞ

Baş ağrısı toplumda sık görülen, hemen herkesin en az bir kez yaşadığı ve nöroloji polikliniğine en sık başvuru nedeni olan bir yakındır. Migren, birincil baş ağrıları arasında dünyada en sık görülen üçüncü, 50 yaş altı hem erkeklerde hem de kadınlarda dizabilye neden olan üçüncü en yaygın hastalıktır¹. Migrenin genel prevalansı %12 olup kadınlarda bu oran %18, erkeklerde ise %6'dır². Türkiye'de 15-55 yaş grubunda migren görülme sıklığı %16,4; kadınlarda %21,8, erkeklerde ise %10,93'tür³.

Migrenin patofizyolojisi henüz netlik kazanmamış olsa da kortikal yayılan depolarizasyon ile başlayıp periferik ve santral sensitizasyonla sonuçlandığı günümüzde kabul edilmektedir. Trigeminoasküler sistemi uyaran bu depolarizasyon dalgasıyla birlikte çeşitli nöropeptitler salgılanarak damar dilatasyonuna ve plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu sonucu oluşan steril nörojenik enflamasyona neden olur. Steril nörojenik enflamasyon ağrı evresinden sorumlu mekanizmadır⁴.

Enflamasyon ve ilgili biyobelirteçlerin birçok hastalıkta kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Enflamasyona yanıt olarak nötrofil sayısı arttıkça lenfosit sayısı azalır, dolayısıyla nötrofil/lenfosit oranı bir enflamasyon belirteci olarak kullanılabilir⁵. Sistemik immün enflamasyon indeksi (SII), nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit değeri kullanılarak hesaplanan enflamasyonu ve immün durumu gösteren bir parametredir⁶. SII'nin hepatoselüler karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreas kanseri ve rahim ağzı kanseri gibi farklı kanser türlerinde ve koroner arter hastalığı ve şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2 gibi birçok hastalığın prognozunda belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir⁶⁻⁹.

Migrende nörojenik enflamasyon söz konusu olduğundan nötrofil/lenfosit oranını değerlendirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır¹⁰⁻¹². Ayrıca trombosit aktivasyonunun migrenin patofizyolojisinde rol oynayabileceği de gösterilmiştir¹³. Migren hastalarında nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerleri ile birbirlerine oranlarının incelendiği çalışmalar yapılmıştır^{14,15}. Ancak Mayıs 2022 itibarıyla literatürde SII'nin migrenle ilişkisini değerlendiren bir yayın bulunmamaktadır. Bu verileri ilk kez sunan çalışmamız literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Bu çalışmayı bir enflamasyon belirteci olduğu ve steril nörojenik enflamasyon migrenin patogeneğinde rol oynadığı için SII ile migren arasındaki ilişkiyi anlamak için tasarladık.

Çalışmamızın amacı migren tanısı alan hastalarda hemoglobin (Hb), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerinin yanı sıra enflamasyonda önemli bir parametre olan SII düzeyinin incelenmesidir. Ayrıca migren hastalarının klinik özellikleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) migrenle ilişkili hiperintens lezyonların varlığı ve bunların klinik ve kan parametreleriyle ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Kasım 2018-1 Kasım 2020 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması'na (ICHD) göre migren tanısıyla takip edilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. İş-okul başvurularına yönlendirilen, migren dahil sistemik hastalık tanısı konmamış 18 yaş üstü bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Migren tanısı alan hastalarda aura, bulantı, kusma ve foto-fonofobi varlığı kaydedildi. Migren tanısının süresi, ağrı sıklığı, sigara kullanımı, migren açısından aile öyküsü, sistemik bir hastalığın varlığı sorgulandı. Çalışmamızda sistemik hastalıklar olarak sınıflandırılan hastalıklar arasında diyabet, hipertansiyon, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroid hastalıkları yer aldı. Migren ağrısının şiddeti görsel analog skala (VAS) kullanılarak, fonksiyonel kayıp ise Migren Dizabilye Skalası (MIDAS)^{16,17} kullanılarak hesaplandı.

VAS değerlendirmesinde baş ağrısı hafif (1-3 puan), orta (4-6 puan), şiddetli (7-8 puan) ve çok şiddetli (9-10 puan) olarak gruplandırıldı.

MIDAS, migrenin derecesini değerlendirmek için kullanılan, 7 bölümden oluşan pratik bir ankettir. İlk beş soru işlevselliği değerlendirirken, son iki soruda ağrının sıklığı ve şiddeti puanlanmaktadır. Toplam puan, 0 ile 5 arası derece I, 6 ile 10 arası derece II, 11 ile 20 arası derece III ve 21 ile üzeri derece IV olarak derecelendirilir¹⁸.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, Hb, RDW, lenfosit, trombosit, nötrofil ve SII değerleri kaydedildi. Bu değerler migren hastalarında alt gruplar arasında ve migren hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldı.

Migren tanısı alan hastalar beyin MRG'sinde periventriküler beyaz madde lokalizasyonu olan, 5 mm'den küçük hiperintens lezyonları olan ve lezyon sayısı 4-12 ile sınırlı olan olgular ve de

beyin MRG'sinde lezyonu olmayan hastalar olarak ikiye ayrıldı. MRG'de migrenle ilişkili hiperintens lezyonu olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve hemogram parametrelerinde farklılık olup olmadığı kontrol edildi.

ICHHD'ye¹ göre migren dışında baş ağrısı olan ve beyin MRG'sinde iskemik ve/veya vaskülitik lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca aktif enfeksiyon belirtileri olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma için onay, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alındı (sayı: E-25403353-050.99-122340, tarih: 15.12.2020).

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası fark, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Niceliksel verilerin analizinde normal dağılım gösteren gruplarda Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde nitel verilerin analizinde ki-kare ve Fisher exact testleri, parametrik olmayan veriler için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde Statistical Package for the Social Sciences 21.0 programından yararlanıldı. Tüm analizlerde p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 121'i (%80,7) kadın, 29'u (%19,3) erkek olmak üzere toplam 150 migren hastası dahil edildi. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin 129'u (%72,5) kadın, 49'u (%27,5) erkekti. Migren hastalarının yaş ortalaması 33,25±8,93 yıl, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30,77±9,77 yılı.

Migren tanısının ortalama süresi 7,58 yıl (0,8-35), ortalama ağrı sıklığı 8,71 (0,08-30) ay ve ortalama VAS skoru 8,37 (3-10) idi (Tablo 1). Aylık ortalama ağrı sıklığı 8,71 (0,08-30), ortalama VAS skoru 8,37 (3-10) olarak belirlendi (Tablo 1). Migren hastalarının %22,7'sinin (34) MIDAS evre I, %24'ünün (36) evre II, %20,7'sinin (31) evre III ve %32,7'sinin (49) evre IV olduğu belirlendi (Tablo 1). Hastaların 84'ünde (%56) aile öyküsü vardı, 58'inin (%38,7) sigara içtiği görüldü. Yirmi sekizinde (%18,7) komorbid sistemik hastalık vardı (9'u hipertansiyon, 6'sı diyabet, 6'sı tiroid bozukluğu, 4'ü kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve 3'ü astım) (Tablo 1).

Klinik özelliklerine bakıldığında 136 (%90,7) hastada foto-fonofobi, 69 (%46) hastada aura, 106 (%70,7) hastada bulantı ve 50 (%33,3) hastada kusma saptandı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına beyin MRG çekildi ve 57 (%38) hastada MRG'de hiperintens lezyon saptandı (Tablo 1).

Migren ve kontrol grubunun kan parametreleri karşılaştırıldı. Migren grubunda Hb düzeyi, RDW, trombosit ve lenfosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0,03, p=0,000, p=0,002, p=0,05) (Tablo 2).

Migren grubu cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadınlarda trombosit, RDW ve SII değerlerinin erkeklere göre anlamlı olarak yüksek, Hb değerlerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 3).

Kontrol grubu verileri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadınlarda yaş ve Hb değerleri erkeklere göre belirgin olarak düşük, RDW

Tablo 1. Migren hastalarının klinik özellikleri

Değişkenler	Migren (n=150) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) / n (%)	
MIDAS	2,63±1,16 1-4	
Tanının süresi	7,58±7,47 0-35	
Ağrı sıklığı	8,71±8,47 0-30	
VAS	8,37±1,44 3-10	
Aile öyküsü	n	%
Evet	84	56
Hayır	66	44
Sigara içme durumu	n	%
Evet	58	38,7
Hayır	92	61,3
Sistemik hastalık	n	%
Evet	28	18,7
Hayır	122	81,3
MRG'de hiperintens lezyon	n	%
Evet	57	38
Hayır	93	62
Foto-fonofobi	n	%
Evet	136	90,7
Hayır	14	9,3
Bulantı	n	%
Evet	106	70,7
Hayır	44	29,3
Kusma	n	%
Evet	50	33,3
Hayır	100	66,7
Aura	n	%
Evet	69	46
Hayır	81	54

MIDAS: Migren Dizabilite Skalası, VAS: Görsel analog skala, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

değerleri ise belirgin olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,01$). Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında SII değeri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4).

Klinik ve laboratuvar verilerinin birbiriyle olan korelasyonuna bakıldığında Hb düzeyinin sigara içme durumu ile pozitif yönde ilişkili olduğu görüldü.

Tablo 2. Migren ve kontrol gruplarında kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Migren (n=150) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	Kontrol (n=178) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p değeri
Hb	14,02±1,47 9-18	13,7±1,38 10-17	$p=0,03^*$
RDW	13,75±2,97 10-39	11,87±1,39 2-19	$p<0,001^{**}$
Nötrofil	4450±1477 1750-11160	4365±1217 1760-7380	$p=0,97$
Trombosit	266,288±66,390 85000-481000	245,083±49,901 153000-441000	$p=0,002^*$
Lenfosit	2340±712 1050-5300	2182±586 930-4860	$p=0,05^*$
SII	541,530±2,73 158673-1900100	521,021±2,29 156922-1525465	$p=0,7$

* $p<0,05$, ** $p<0,001$.

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks

Tablo 3. Migren grubunun klinik ve laboratuvar değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın (n=121) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	Erkek (n=29) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p değeri
Yaş	34±9 18-62	31±8 20-47	$p=0,13$
Tanı süresi	8±7 0-35	7±7 0-30	$p=0,17$
Ağrı sıklığı	8±8 0-30	10±7 1-30	$p=0,17$
VAS	8±1 3-10	8±7 6-10	$p=0,99$
MIDAS	3±1 1-4	3±7 1-4	$p=0,08$
Hb	13±1 9-16	16±1 13-18	$p<0,001^{**}$
RDW	14±3 10-39	13±2 11-19	$p=0,01^*$
Nötrofil	4410±1477 1750-11160	4614±1491 2960-9470	$p=0,69$
Trombosit	273.464±67488 154000-481000	236.034±52580 85000-327000	$p=0,01^*$
Lenfosit	2273±626 1050-3860	2618±958 1490-5300	$p=0,14$
SII	564.134±282010 158673-1900100	447.217±215927 165952-1118044	$p=0,01^*$

* $p<0,05$, ** $p<0,001$.

Hb: Hemoglobin RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks, MIDAS: Migren Dizabilite Skalası, VAS: Görsel analog skala

MRG'de hiperintens lezyonların varlığı RDW sayısı ile pozitif ilişkili bulundu. Trombosit sayısı ile aile öyküsü ve sigara kullanımı arasında negatif bir korelasyon vardı (Tablo 5).

RDW değeri MRG'deki hiperintens lezyonlarla pozitif korelasyon gösterdi. Migren grubu MRG'de hiperintens lezyon varlığına göre karşılaştırıldığında, MRG'de hiperintens lezyonu olanlarda atak sıklığı ve RDW değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Nötrofil, lenfosit, trombosit ve SII ile MRG lezyonları arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 6).

Migren hastaları aura varlığı açısından karşılaştırıldığında auralı hastaların yaş ortalaması ve hastalık süresi aurasızlara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,01$). Auralı ve aurasız hastalar arasında Hb, RDW ve SII değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi.

Ailede migren öyküsü kadınların %55,3'ünde, erkeklerin ise %56,6'sında pozitif.

Migren tanısı alan hastalar sigara içme durumu açısından karşılaştırıldığında sigara içenlerde Hb düzeylerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,007$), trombosit sayısının ise anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,01$) belirlendi.

Migren grubu sistemik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında, sistemik hastalığı olanların yaş ortalamasının sistemik hastalığı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,004$) tespit edildi.

Hb düzeyinin sigara kullanımı ve sistemik hastalık varlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde sigara kullanımı ile Hb arasında prediktif bir ilişkinin olduğu ortaya çıktı (sig: 0,009) (Tablo 7).

Sigara kullanımı ve sistemik hastalıklar ile MRG'de hiperintens lezyonların varlığı arasındaki ilişki anlamlı düzeyde prediktif bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 4. Kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın (n=129) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	Erkek (n=49) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p değeri
Yaş	33,25±8,93 18-62	36±9,22 18-66	$p=0,001^{**}$
Hb	13±1 10-16	15±0,9 13-17	$p<0,001^{**}$
RDW	12±1,57 2-19	11,5±0,66 10-14	$p=0,01^{*}$
Nötrofil	4413±1233 1930-7380	4237±1177 1760-7180	$p=0,38$
Trombosit	248,455±54,065 153000-441000	236,204±35,727 171000-339000	$p=0,29$
Lenfosit	2187±611 930-4860	2187±611 930-4860	$p=0,99$
SII	533,520±236,374 199169-1525465	488115±211025 156992-1061219	$p=0,16$

* $p<0,05$, ** $p<0,001$.

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks

Tablo 5. Migren grubunun klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyonu

Değişken		Hb	RDW	SII	Lenfosit	Nötrofil	Trombosit
MRG'de hiperintens lezyon	R	-0,033	0,264**	0,075	-0,103	-0,006	-0,077
	P	0,691	0,001	0,362	0,211	0,945	0,348
Aile öyküsü	R	0,158	-0,128	-0,061	-0,025	0,091	-0,173*
	P	0,054	0,118	0,455	0,766	0,269	0,035
Sigara içme durumu	R	0,236**	0,037	-0,077	0,074	0,142	-0,194*
	P	0,004	0,652	0,350	0,366	0,082	0,017

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 6. Migren grubunun MRG'deki lezyon varlığına göre karşılaştırılması

	MRG'de lezyon varlığı (n=57) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)		MRG'de lezyon bulunmaması (n=93) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)		p değeri
Cinsiyet	n	%	n	%	
Kadın	47	82,5	74	79,6	p=0,66
Erkek	10	17,5	19	20,4	
Yaş	34,84±8,44 20-55		32,27±9,12 18-62		p=0,08
Tanı süresi	7,31±7,2 0-35		7,7±7,6 0-30		p=0,86
Ağrı sıklığı	6,9±7,34 0-30		9,78±8,9 1-30		p=0,03*
VAS	8,46±1,46 3-10		8,32±1,4 4-10		p=0,51
MIDAS	2,44±1,13 1-4		2,75±1,16 1-4		p=0,1
Hb	13,28±1,82 9-18		13,38±1,16 9-18		p=0,71
RDW	14,29±2,3 10-25		13,41±3,28 11-39		p=0,001*
Nötrofil	4413±1233 1930-7380		4237±1177 1760-7180		p=0,94
Trombosit	263263±66444 146000-481000		268,045±66,651 85000-461000		p=0,34
Lenfosit	2271±744 1170-5140		2382±693 1050-5300		p=0,21
SII	552479±2,68 158673-1582094		534819±2,78 165952-1900100		p=0,36

*p<0,05.

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks, MIDAS: Migren Dizabilite Skalası, VAS: Görsel analog skala, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 7. Sigara içme ve sistemik hastalık varlığı ile hemoglobin seviyesinin doğrusal regresyon analizi

Model		Standardize olmayan katsayılar		Standardize katsayılar	T	Sig.
		B	Standart hata	Beta		
1	(Devamlı)	13,143	0,186		70,780	0,000
	Sigara içme	0,732	0,276	0,212	2,649	0,009
	Sistemik hastalık	-0,461	0,345	-0,107	-1,336	0,184

a. Bağımlı değişken: hemoglobin

Tablo 8. MRG'de hiperintens lezyon varlığı ile sigara içme ve sistemik tüketim arasındaki ilişkinin ikili lojistik regresyon analizi

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B) Alt	EXP(B) için %95 GA	
								Üst	
	Sigara içme (1)	-0,040	0,349	0,013	1	0,908	0,960	0,485	1,903
	Sistemik hastalık (1)	-0,737	0,475	2,413	1	0,120	0,478	0,189	1,213
	Devamlı	-0,737	0,242	9,287	1	0,002	0,478		

a. Bağımlı Değişken: MRG'de hiperintens lezyon. 1. adımda girilen değişken(ler): sigara içme, sistemik hastalık.

GA: Güven aralığı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

TARTIŞMA

Migren, toplumun büyük bir bölümünü etkileyen, özellikle genç erişkinlerde iş gücü kaybına, ekonomik ve sosyal etkiye neden olan kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlarla birlikte teşhis edilen migren hastalığının tanısına, prognozuna ve radyolojik bulgularına yön verebilecek hematolojik parametreler araştırıldı.

Genel popülasyonda migrenin yıllık prevalansı %12 olarak bildirilmiş olup yapılan çalışmalarda prevalansın ağırlıklı olarak 30-39 yaş aralığında olduğu saptanmıştır^{19,20}. Benzer şekilde çalışmamızdaki migren hastalarının yaş ortalaması 33,25±8,93 yıl olarak bulundu.

Migrenin yıllık ve yaşam boyu görülme sıklığı kadınlarda sırasıyla %18 ve %33 iken erkeklerde bu oran sırasıyla %6 ve %13'tür. Kadınlarda 3 kat daha sık görülen migrenin çalışmamızda kadın/erkek oranının yaklaşık 4 olduğu saptandı²¹.

Migren genetik altyapı ile çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kombinasyonunun etkilediği bir hastalıktır. Migren hastalarının yaklaşık %70'inin birinci derece akrabalarında migren öyküsü vardır ve auralı hastaların yakınlarında migren riskinin dört kat arttığı bildirilmektedir²².

Çalışmamızda hastaların %56'sının birinci derece aile bireylerinde migren öyküsünün olduğu belirlendi. Migren prevalansı kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen, erkeklerde genetik yatkınlığın kadınlara benzer veya kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir²³. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada aylık migren sıklığının yalnızca erkeklerde genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu görülmüştür²⁴. Çalışmamızda erkek hasta sayısı daha az olmakla birlikte, aile öyküsü kadın ve erkeklerde benzer oranlarda (%55,3 ve %56,6) bulundu.

Migren hastalarında genellikle beyin sapı fonksiyon bozukluğu ile ilişkili auranın varlığı hastaların yaklaşık üçte birinde görülür²². Çalışmamızda migren hastalarının %46'sında aura olduğu tespit edildi. Çalışmamızda auralı migren hastalarının ortalama yaş ve hastalık tanı sürelerinin aurasız migren hastalarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu farklılığın, uzun süreli hastalığı olan kişilerin zamanla hastalığın doğasını ve auralarını daha iyi tanımasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastaları arasında Hb, RDW ve SII değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Migren hastalarının beyin MRG incelemelerinde subkortikal ve beyaz maddede herhangi bir klinik belirtiyne neden olmayan hiperintens lezyonların olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda beyin MRG'sinde %38 oranında migrene bağlı beyaz maddede hiperintens tutulum gözlemlendi. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu oran %43,1, Zhang ve ark.'nın²⁶ çalışmasında ise %32 olarak rapor edilmiştir²⁵. Çalışmalardaki metodolojik

farklılıkların sonuçları değiştireceği düşünülmektedir. Yaş, aura varlığı, baş ağrısının şiddeti ve migren süresinin beyaz madde hiperintensitelerinin gelişimi için risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir²⁵. Çalışmamızda bu risk faktörlerinde anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, MRG hiperintens lezyonu olanlarda olmayanlara göre atak sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca MRG'sinde hiperintens lezyon varlığı ile RDW yüksekliği arasındaki ilişki, RDW'nin lezyon varlığı için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Migren ve anemi gençlerde sık görülen iki hastalıktır ve aralarında net bir ilişki tanımlanamamıştır. Yapılan bir çalışmada migren ataklarında ölçülen Hb düzeyi normal sınırlarda bulunmuş, kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır²⁷. Diğer yandan migren hastalarında ataksız dönemde ölçülen Hb değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiş olup, atak sırasında hastaların değerlendirildiği ve 100 hastadan oluşan bir çalışmada Hb'nin akut migren atağı sırasında daha düşük olduğu bulunmuştur^{11,14}. Çalışmamızda migren hastalarında Hb ve RDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,03 ve p<0,001). RDW'yi gösteren ve anizositoz gösteren RDW'nin, düşük Hb ve demir eksikliği durumlarında artması beklenir. Ancak çalışmamızda demir parametrelerinin değerlendirilmemesi nedeniyle Hb ile RDW arasında beklenen ilişkinin gözlenememiş olabileceğini ve çok faktörlü nedenlerin sonuçları etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Topluma dayalı geniş kesitli bir çalışmada, 2,385 kadında, özellikle de Hb değeri 11,5 g/dL'nin altında olan hastalarda, migren prevalansının daha düşük olduğu gösterilmiştir²⁸. Toplumda düşük Hb düzeyleri halihazırda kadınlarda daha yaygındır²⁹. Çalışmamızda migren ve sağlıklı kontrol gruplarındaki kadın ve erkekler kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grupta da beklediği gibi, kadınlarda erkeklere göre Hb düzeyi düşük, RDW düzeyi ise daha yüksek bulundu. Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde migren hastalarının Hb ve RDW değerleri ile klinik özellikleri (ağrı sıklığı, migren tanı süresi, ağrı şiddeti, bulantı, kusma, foto-fonofobi) arasında ilişki bulunamadı.

Migren hastalarında trombosit aktivasyonunun artmış olabileceği ve bunun migren etiolojisinde steril nörojenik enflamasyonun bir parçası olabileceği düşünülmektedir³⁰. Bir çalışma, migren hastalarında trombosit düzeyinin kontrollere kıyasla arttığını ortaya koymuştur¹¹. Diğer yandan bazı çalışmalar yetişkin ve pediatrik migren hastalarında trombosit düzeylerinde kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir^{12,31}. Çalışmamızda migren ve kontrol grupları karşılaştırıldığında migren tanısı alan hastalarda trombosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,002). Ayrıca çalışmamızda migren hastaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadınlarda

trombosit değeri erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak kontrol grubunda kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu veriler trombositlerin migrenin patogeneğinde enflamatuvar vasküler süreçte rol oynayabileceğini ve bunun özellikle kadınlarda daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

SII, Koronavirüs hastalığı-2019 hastalığında klinik kötüleşme ve invaziv ventilasyon desteği için bir parametredir³². Koroner arter hastalığında majör kardiyovasküler olay riskinin değerlendirilmesinde, birçok kanser türünde prognostik olarak anlamlı olduğu bulunmuştur^{6,8}. Baş ağrısı veya migrenle ilişkili SII değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda migrenli kadınlarda SII değeri erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında benzer bir fark bulunamadı. Kadın cinsiyetin yalnızca migren varlığında yüksek SII değeri ile ilişkili olduğu belirlendi. Yüksek SII değerlerinin, tüm migren hastalarında olmasa da, özellikle hastalığın daha sık görüldüğü kadınlarda migren tanısına yol açabileceğini düşündürmektedir. Erkek hastalarda benzer değişikliklerin görülmemesi çalışmamızdaki erkek hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Migren tanısı alan hastalarda lenfosit değerleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Migrende nörojenik bir enflamasyonun olması ve enflamasyonda nötrofillerin artması, lenfositlerin ise azalması beklenir. Ancak çalışmamızda beklenenin aksine migren hastalarında lenfosit sayısının yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç atak sırasında değil ataklar arası dönemde kan alınmasıyla ilgili olabilir.

Migren hastalarında beyin MRG'sinde görülebilen beyaz madde lezyonlarının enflamasyondan kaynaklandığı öngörüsüyle MRG lezyonu olan hastalarda enflamatuvar belirteçlerin de daha yüksek olması bekleniyordu. Bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda MRG'deki beyaz madde lezyonlarının daha sık görüldüğü gösterilmiştir¹⁰. Ancak çalışmamızda nötrofil, lenfosit, trombosit ve SII değerleri gibi laboratuvar parametreleri ile MRG lezyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Migren hastalarının atak döneminde enflamasyon belirteci olarak kabul edilen nötrofil/lenfosit oranı anlamlı derecede yüksekti^{14,27} ancak ataklar arası dönemde aynı ilişki gösterilememiştir¹². Çalışmamızda hastaların atak sırasında veya atak dışında poliklinikte değerlendirilmesi nedeniyle enflamasyon belirteçlerinin yüksek olmadığı sonucuna varıldı.

Migren ve RDW arasındaki ilişkide, enflamasyon ve oksidatif stres demir metabolizmasını değiştirerek rol oynamaktadır. Eritrosit yarı ömrü kısalmır ve kemik iliğinin eritropoietine yanıtı azalır. RDW enflamasyonu ile sitokinler arasında pozitif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir^{33,34}. Çalışmamızda

RDW düzeyinin hem migren hastalarında kontrollere göre, hem de MRG pozitif hastalarda MRG negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle tanı ve prognozda kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Önceki çalışmalarda gösterildiği ve beklendiği gibi, sigara içenlerin Hb düzeylerinin daha yüksek, trombosit düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur³¹. Çalışmamızda sistemik hastalığı olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması, diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların sıklığının yaşla birlikte artması bu bulguyu desteklemektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif olması, migren atağı sırasında laboratuvar değerlerinin elde edilememesi ve eş zamanlı enflamatuvar sitokinlerin araştırılmamasıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda klinik ve MRG lezyonları ile SII arasında anlamlı bir ilişki bulamadık, ancak SII'nin kontrol grubunda, özellikle kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak arttığını bulduk. Bu sonuç, SII'nin kadın hastaların tanısında daha fazla yol gösterici olabileceği ve/veya daha fazla erkek hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur. Migren hastalarında kan parametrelerindeki RDW ve trombosit yüksekliğinin, Hb ve lenfositlere göre çok daha anlamlı olabileceğini bulduk. MRG lezyonları ile RDW korelasyonunun varlığı, RDW'nin tanı, takip ve prognozda yol gösterici olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamız ataklar arası dönemde yapıldığından atak döneminde benzer kan parametrelerini araştırarak ve birbiriyle karşılaştıran, daha fazla olgu ile kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için onay, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alındı (sayı: E-25403353-050.99-122340, tarih: 15.12.2020).

Hasta Onayı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.A.M., Z.Ö.A., Konsept: D.A.M., G.U., Dizayn: D.A.M., Z.Ö.A., G.U., Veri Toplama veya İşleme: D.A.M., Z.Ö.A., G.U., Analiz veya Yorumlama: D.A.M., Z.Ö.A., Literatür Arama: D.A.M., Z.Ö.A., G.U., Yazan: D.A.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. Semin Neurol. 2010;30:107-19.
- Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Neur. 2003;1:94-7.
- Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. Continuum (Minneapolis). 2012;18:753-63.
- Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. Semin Immunopathol. 2018;40:301-4.
- Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50:e13230.
- Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, Hollenstein M, Gnant M, Sahara K, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. J Gastrointest Surg. 2020;24:610-8.
- Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. Sci Rep. 2019;9:3284.
- Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. Molecules. 2020;25:5725.
- Karabulut KU, Egercioglu TU, Uyar M, Ucar Y. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: A case-controlled study. Ann Med Surg (Lond). 2016;10:52-6.
- Acar E, Beydilli H, Karagöz Ü, Yıldırım B, Kirli İ, Kılınc RM, et al. "Neutrophil-lymphocyte ratio can distinguish migraine patients from other patients with nonspecific headache in the emergency department." Acta Medica. 2015;31:829.
- Onder H, Deliktas MM. May Neutrophil to Lymphocyte Ratio Serve a Role in the Prediction of Clinical Features of Migraine? J of Neurol Res 2020;10:38-43.
- Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine. Thromb Res. 2014;134:17-22.
- Zeller JA, Lindner V, Frahm K, Baron R, Deuschl G. Platelet activation and platelet-leucocyte interaction in patients with migraine. Subtype differences and influence of triptans. Cephalalgia. 2005;25:536-41.
- Zeller JA, Lenz A, Eschenfelder CC, Zunker P, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in acute stroke with and without preceding infection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1519-23.
- Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology. 1999;53:988-94.
- Gedikoglu U, Coskun O, Inan LE, Ucler S, Tunc T, Emre U. Validity and reliability of Turkish translation of Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire in patients with migraine. Cephalalgia. 2005;25:452-6.
- Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. Headache. 2004;44:786-93.
- Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. Headache. 2018;58:496-505.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343-9.
- Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. Semin Neurol. 2017;37:601-10.
- Charles A. The Migraine Aura. Continuum (Minneapolis). 2018;24:1009-22.
- Nyholt DR, van den Maagdenberg AM. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. Curr Opin Neurol. 2016;29:302-8.
- Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. Cephalalgia. 2019;39:229-36.
- Negm M, Housseini AM, Abdelfatah M, Asran A. Relation between migraine pattern and white matter hyperintensities in brain magnetic resonance imaging. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2018;54:24.
- Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke. Stroke Vasc Neurol. 2017;2:160-7.
- Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, Tanik N. Red cell distribution width in migraine. Int J Lab Hematol. 2013;35:620-8.
- Sarıcam G. Relationship between migraine headache and hematological parameters. Acta Neurol Belg. 2021;121:899-905.
- Poyrazoğlu HG, Öztürk AB. Predictive value of laboratory parameters in childhood migraine. Acta Neurol Belg. 2020;120:907-14.
- Morkavuk G, Akkaya E, Koç G, Ataç GK, Leventoğlu A. Relationship between white matter lesions and neutrophil-lymphocyte ratio in migraine patients. Neurol Sci Neurophysiol. 2020;37:129-33.
- Kutlu R, Demirbas N. The Effects of Smoking on Platelet Count, Mean Platelet Volume and Cardiovascular Risk Factors: A Case-control Study. Medical Bulletin of Haseki. 2018;55:299-305.
- Muhammad S, Fischer I, Naderi S, Faghih Jouibari M, Abdolreza S, Karimialavijeh E, et al. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. Pathogens. 2021;10:58.
- Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. Arch Intern Med. 2009;169:515-23.
- Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. Clin Nutr. 2010;29:600-4.