

Migrenin Gizemi Çözüldü mü?

Dr. Özlem Kılıç Ekici [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

40 yılı aşkın süredir devam eden araştırmalar sonucunda, bilim insanları migren sırasında beyinde neler olduğunu ortaya çıkarmaya ve migrenle başa çıkmak için umut verici yeni ilaçlar geliştirmeye başladılar. Sonunda migren baş ağrılarını ve onların nasıl tedavi edileceğini anlamaya başladık mı? İşte, migren ile ilgili bilinenler ve hâlâ cevapsız kalan sorular...





Migren, dünya genelinde yaklaşık bir milyar insanı etkileyen en yaygın nörolojik rahatsızlıklar arasında yer almasına rağmen bu rahatsızlığa nelerin sebep olduğu, migren ataklarının başlamadan önce önlenip önlenemeyeceği ve etkili tedavi yöntemleri hakkında çok az şey biliyoruz. Bunun nedeni kısmen migrenin mekanizmasının çok karmaşık olması, kişiden kişiye belirtilerin (semptomların) ve ağrı seyrinin farklılıklar göstermesi. Migren atakları insanları farklı şekilde etkiliyor, çoğu kişi için migren önceden tahmin edilemez olabiliyor ancak bazen ön belirtiler görülebiliyor; ayrıca kadınlarda erkeklere göre çok daha yaygın görülüyor.

Pek çok insan genellikle şiddetli olan baş ağrıları yaşarken, migren hastaları için durum bundan çok daha fazlası olabiliyor ve ataklar diğer başka semptomları da beraberinde getiriyor. Kişi aniden konuşamaz veya göremez hâle gelebiliyor. Mide bulantısı; bazı kokulara, yiyeceklere ve ışığa karşı aşırı hassasiyet; en ufak sese katlanamama; gözlerin yuvalarından çıkacakmış gibi hissedilmesi; uykulu ve uyuşuk olma hâli; boyun sertliği ve çok daha fazlası... Tüm bu semptomlar birkaç saatten birkaç güne kadar sürebiliyor. Danimarka'daki Aalborg Üniversitesinden Parisa Gazerani, "Çoğu insan migrenin sadece şiddetli bir baş ağrısı olduğunu zannedebilir ama baş ağrısı

İlk migren atağınız ne zaman ve nasıl başladı hatırlıyor musunuz? Benim için migrenle ilgili yaşadığım ilk tecrübe unutulmazdı. 12-13 yaşlarındaydım. Ailemle birlikte akşam yemeği için hazırlık yaparken kafama aniden bir darbe yemiş gibi hissettim. Sanki birisi kafamın yan tarafına bir çekiçle vuruyordu. Ağrı o kadar şiddetliydi ki kollarımın uyuştüğünü hissettim. Elimde ne varsa düşürdüğümü hatırlıyorum. İlk defa böyle bir ağrı hissediyordum. Ardından ikinci bir vuruş geldi. Ve üçüncüsü... O anda her şey beni çok rahatsız etmişti. Tabagımdaki yemeğin kokusu, avizeden tam da yüzüme vuran ışık, annemlerin bana ne olduğunu anlama çabaları ve aralarında geçen konuşmalar, sesler... Ağrı azalınca

kadar bir yorganın altına saklanmak için odama koşmadan önce anneme, babama ve kız kardeşime sessiz olmaları ve bana bir şey sormamaları için yalvardığımı hatırlıyorum. İlk migren atağımı yaşamıştım. Kendimi bildim bileli annemin yaşadıklarını artık ben de yaşamaya başlamıştım. Yıllar sonra, 20'li, 30'lu ve 40'lı yaşlarıma geldiğimde, ataklarımın sıklığı ve ağrılarımın şiddeti artmış ama migrenle başa çıkma yöntemim büyük ölçüde değişmemişti. Migren atağım tuttuğu anda doktorumun önerdiği ağrı kesici ilacımı alıp kesinlikle karanlık ve sessiz bir ortamda, eğer yapabilirsem, saatlerce uyumak ve uyandığında ağrımın hafiflemiş olmasını umut etmek...

migrenin belirtilerinden sadece birisi; aslında migren, çok çeşitli belirtileri olan bir tür beyin hastalığı.” diyor.

Araştırmacılar migren sırasında veya öncesinde beyindeki mekanizmayı ortaya çıkarmak için çalışmalarına yoğun bir şekilde devam ediyorlar. Konuyla ilgili birtakım sonuçlar elde edilmeye başlandı. Bu bilgilerin sadece migren atağı oluştuğunda insanları rahatlatmak için değil, migreni başlamadan önce durdurmak ve önlemek için birtakım tedavilerin geliştirilmesinde de kullanıldığını görmek, özellikle benim gibi uzun yıllardır migrenden muzdarip olanlar için sevindirici bir haber.

Migren Atakları Nasıl Başlıyor?

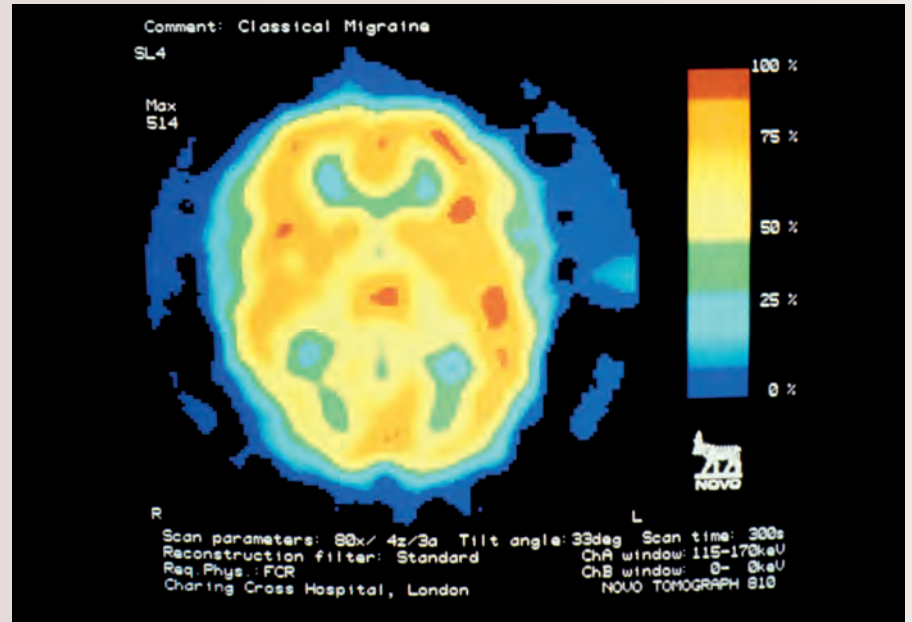
Migrenin, ön beyin bölgesi olan hipotalamusta (hipofiz bezi aracılığı ile beyin ve endokrin sistem arasındaki bağlantıyı sağlayan bir beyin bölgesi) başladığı düşünülüyor. Bunun nedeni, erken semptomların çoğunun hipotalamusun bilinen işlevleriyle uyumlu olması. Esneme, yorgunluk ve ruh hâli değişiklikleri... Tüm bunlar migrenin başlangıç belirtilerinden ve hepsi de hipotalamus tarafından kontrol ediliyor. Migreni tetiklemede ne rol

oynadığı kesin olarak bilinmese de hipotalamusun bir tür bozuk sinyal veya beyin aktivitesi dalgasına neden olduğu düşünülüyor. Migrenli insanların beyin görüntüleri incelendiğinde, dalganın beynin arkasındaki oksipital lobda başladığı görülmüş. Burası görsel korteksin bulunduğu bölge. Dalganın burada başlaması, çok sayıda insanın baş ağrısının hemen öncesinde görme bozuklukları, migren aurası ve ışığa hassasiyet yaşamasının nedenini de açıklıyor.

Sinyalin veya dalganın genelde beynin arkasından ön tarafına doğru yayıldığı söyleniyor. Beyin aktivitesindeki bozulma yolu migren atağı geçiren kişilerde değişiklik gösterebilir, bu da geniş

bir belirti yelpazesinin oluşmasına neden olur. Sol yarım küreden geçen bir bozulma yolu, bazı insanların konuşmasını etkileyebilir. Beynin ön kısmındaki motor bölgelere ulaşan bozulma yolu ise kollarda uyuşukluk, ağırlık ve genel bir yorgunluk hissine neden olabilir.

Birçok araştırma, başı ve yüzü etkileyen trigeminal sinirin (yüzdeki hissiyatı ve ısırma, çiğneme gibi hareketleri sağlayan sinir) ve diğer sinir hücrelerinin atak sırasında ağrıya neden olan kimyasal sinyaller saldırdığını gösteriyor. Bazı bilimsel yayınlarda, kan damarlarının da migren ataklarının oluşmasında rol oynayabileceğinden bahsediliyor.

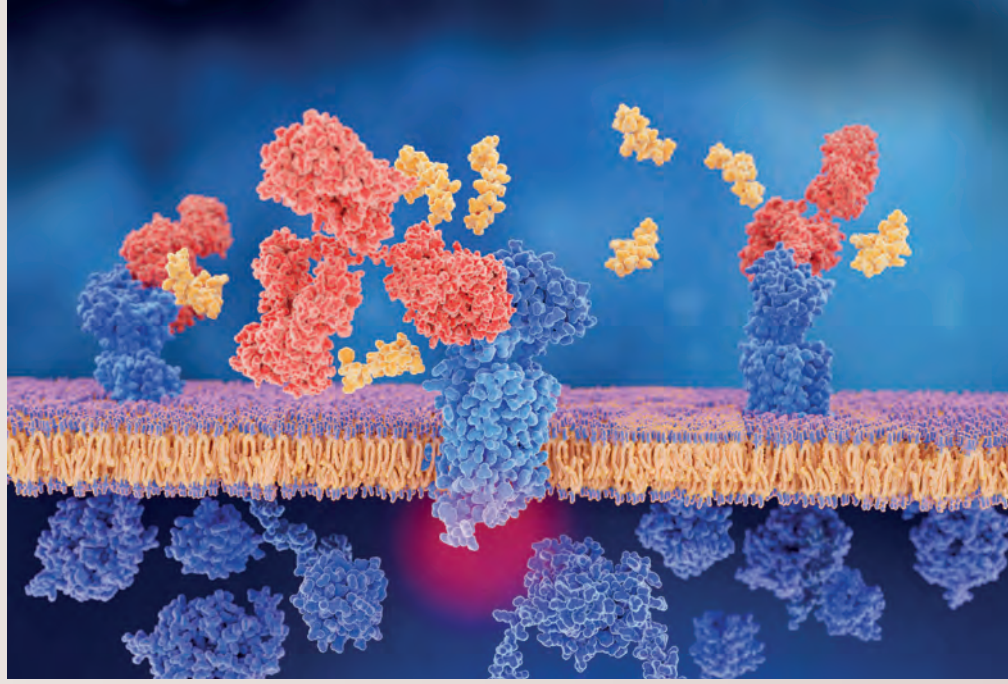


Klasik migren atağı sırasında bir hastada beynin Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPET) görüntüsü. Renk kodlu görüntü, beynin metabolik olarak aktif (kırmızı renk) ve düşük aktivite (sarıdan maviye değişen renklerdeki) bölgelerini gösterir. Düşük kan akışı ile düşük aktivite migrenden kaynaklanır. Klasik migren, tipik olarak başın bir tarafını etkileyen, bulantı ve kusma ile ilişkili, tekrarlayan zonklayıcı bir baş ağrısını tanımlar. Genellikle öncesinde titreyen ışıklardan oluşan bir aura veya bulanık görme meydana gelir.

Migren Başlamadan Önce Hissedilebilir mi?

Migren atakları; duygu durum değişiklikleri, boyun sertliği ve esneme gibi bir dizi semptomu içerebilen; prodrom olarak bilinen uyarıcı bir aşama veya belirtilerle başlayabilir. Prodrom, kötü bir şey olacağına dair belirsiz bir his ya da bir rahatsızlığın başlangıcı veya ön belirtisi olarak tanımlanabilir. Prodromu genellikle ağrı ile ilişkilendirilen migren atağının kendisi takip eder. Ağrı kişiyi güçten düşürebilir; kişinin görmesini, konuşmasını ve motor hareketlerini etkileyebilecek duysal rahatsızlıklar hafif şiddetliden dayanılmaz dereceye kadar çeşitlilik gösterebilir. Baş ağrısı ve diğer belirtiler, atağa ve tedavinin etkinliğine bağlı olarak dakikalarca, saatlerce ve hatta günlerce sürebilir.

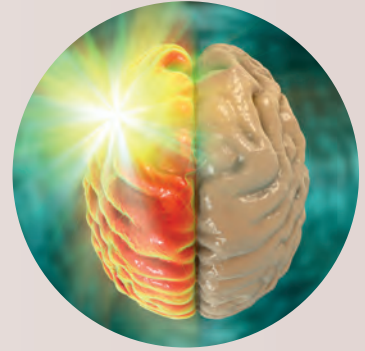
Migren atağı sonrası olarak bilinen postdrom döneminde ise bitkinlik, bezginlik, yorgunluk ve uyuşukluk durumu çoğu insanda devam eder. Ağrının azalması ile birlikte oluşan rahatlama hissine, sürekli tatlı bir şeyler yeme isteği ve sık idrara çıkma ihtiyacı eşlik edebilir.



Migren tedavisi ve CGRP reseptörü illüstrasyonu. Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) reseptörünü (mavi) bloke etmek için kullanılan monoklonal antikorlar (kırmızı). Kalsitonin geni ile ilgili peptit (CGRP, sarı), reseptörüne (mavi) bağlanmak üzere tasarlanmıştır. Bu, serebral kan damarlarındaki nöronların ve düz kas hücrelerinin zarlarında meydana gelir ve beyin kan damarlarının genişlemesine yol açan G-proteinleri (koyu mavi, altta) aracılığıyla bir sinyal yolağı aktive eder. CGRP reseptörünü bloke etmek migren ataklarının sayısını azaltabilir.

Migrenin Arkasındaki Gerçek Mekanizmanın Keşfi

Kan damarı genişlemesinin migrene neden olduğu fikri, başlangıçta migreni olan kişilerin genellikle zonklayan bir baş ağrısı yaşadığı gerçeğine dayandırılıyordu. Bu hipotez, gönüllülere kan damarlarını genişletmek için, baş ağrısına da neden olan ve migreni tetikleyebilen ilaçlar enjekte



etmeyi içeren araştırmalarla desteklendi. İlk olarak 1990'lı yıllarda tanıtılan Triptan bazı ilaç sınıfı, özellikle migreni tedavi etmek için tasarlanmış ilk ilaçlardandı ve kan damarlarını daraltarak işe yarıyor gibi görünüyordu.

Sinirbilimcilerin beyindeki kan akışını ölçmek için daha başarılı

ve etkili yöntemler geliştirmesiyle birlikte migren sırasında kan damarlarının genişlemesi teorisinde çatlaklar oluşmaya başladı. Migren atağı yaşayan kişilerin beklendiği gibi genişlemiş damarlara sahip olmadığı belirlendi. Damarlarda genişleme olduğunda da baş ağrısı tetiklenmiyor, aksine ağrıdan sonra genişlemenin başladığı ve bu durumun ağrıdan daha uzun sürdüğünü gözlemleniyordu.

Peki, migrenin arkasındaki gerçek mekanizma neydi? Günümüzden yaklaşık 40 yıl önce bunun da cevabı geldi. Yapılan araştırmalar, 1983 yılında keşfedilen ve CGRP, yani kalsitonin geniyle ilişkili peptid adı verilen bir kimyasal işaret ediyordu. Bulgulara göre, bu kimyasal, sinir sistemi ve beyindeki sinir hücrelerinin (nöronların) işlevlerini etkiliyor; kan damarlarının genişlemesine neden oluyordu. Bir başka çalışmada da Harvard Tıp Fakültesinden Michael Moskowitz, beyni yüze bağlayan trigeminal sinirin ve ilişkili kan damarlarının migren ağrısında önemli bir rol oynadığını belirledi.

1988'de Lars Edvinsson ve Peter J. Goadsby'nin de dâhil olduğu bir araştırma ekibi CGRP'nin neler yapabileceği hakkında daha fazla bilgi edinmek için çalışmalarına devam etti. 1990'ların ortalarında, migren atağı sırasında CGRP'nin trigeminal sinirden salındığını keşfederek migreni tetikleyen bir beyin kimyasalını ilk kez belirlemiş oldular. Aynı araştırma ekibinden

Jes Olesen de migrene yatkın kişilere CGRP vermenin atağı tetiklediğini ve Sumatriptan isimli ilaç ile doğal CGRP salınımının önlenilebileceğini gösterdi. Araştırma ekibi hem migrenin mekanizmasını hem de tedavisinde kullanılabilecek etkin bir ilacı keşfetmişti.

Ancak Triptan bazlı ilaç sınıfı için bazı sıkıntılı durumlar vardı. Bu ilaçlar, kan damarlarını daralttıkları ve CGRP'nin salınımını kısıtladıkları için felç geçmişi olan hastalarda kullanılamıyordu; ayrıca mide bulantısı, yorgunluk, boyun ve çenede tutukluk ile göğüs sıkışması gibi yan etkileri de vardı. Yapılan çalışmalar bu ilaç sınıfının hastaların %42 ila %76'sında 2 saat içinde sadece ağrıyı durdurmakta etkili olduğunu ancak migrenle birlikte oluşan diğer rahatsız edici belirtilere karşı tamamen etkisiz olduğunu gösteriyordu.

Migrene Özgü Yeni Nesil İlaçlar

CGRP'nin hedef alınması gerektiğinin anlaşılması ile migren için yeni ilaçların belirlenmesi çalışmalarına ağırlık verildi. Geliştirilecek bu yeni ilaçlar, CGRP salınımını engellemeye devam etmeli ancak triptan bazlı ilaç sınıfı gibi kan damarlarını daraltmamalıydı; böylece daha fazla insan



tarafından kullanılabilirdi. Bunlardan bazıları, migreni önlemeye yardımcı olmak üzere birkaç ayda bir enjekte edilen monoklonal antikorlardı. Klinik bir deneyde gönüllülerin yaşadığı migren günlerinin sayısını yarıya indirdiği tespit edilen Erenumab isimli ilaç sınıfı, 2018 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı ve 1990'lardan bu yana geliştirilen ilk yeni migren ilacı oldu. Migren yolağını hedef alan bu ilacı diğerleri izledi. Goadsby ve ekibi, enjeksiyon gerektirmeyen, Gepant grubu CGRP hedefli yeni ilaçlar geliştirdiler. Bunlardan iki tanesi akut migren tedavisi için kullanım onayı aldı. Bu yeni ilaçlardan bazılarının atakların başlamasını önlemek için de yararlı olabileceği belirtiliyor.

CGRP mekanizmasının keşfi ve migrene özgü yeni ilaçların geliştirilmesi migrenin gerçekten nörolojik bir durum

olduğunu ispatlıyor.

Beyin görüntüleme çalışmaları, atak sırasında başın arkasındaki oksipital lobdan başlayarak bozulmuş beyin aktivitesi dalgasının oluştuğunu ve yayıldığını göstermişti. Sinir hücreleri bir çalışıyor bir duruyor ve bu durum dalga dalga tüm beyin bölgesine yayılıyordu. Araştırmacılar migren atağı sırasında hastaların yaşadığı gözde ışık çakması ve kör noktaların oluşması belirtilerini bu duruma bağlıyorlardı.

Araştırmaların devamı, bozulmuş beyin aktivitesi dalgasının beyni çevreleyen zarlardaki ağrıyı algılayan sinir hücrelerini tahrip ettiğini veya trigeminal siniri CGRP salması için tetiklediğini gösteriyor.

Belirtilerdeki Farklılıklar

Merak edilen bir başka soru da neden bu kadar geniş bir belirti yelpazesinin olduğu. Migren atağının ön belirtileri birçok insanda genellikle yanıp sönen veya titreyen ışıklarla başlıyor. Bazıları migren sırasında zikzaklar şeklinde ışık demetleri görüyor, bazılarında ise kör noktalar veya karıncalanma hissi oluşuyor. Bu kadar farklılığın nedeni çeşitli genlerin kişiden kişiye değişen bireysel kombinasyonları olabilir.



Migren aurasını betimleyen bir görsel

Kadınlarda Erkeklerle Göre Daha Fazla Görülüyor

İnsanlar ilk migren tecrübelerini genellikle ergenlik dönemi başladığında yaşıyor. Ağrıların sıklığı yetişkinlik boyunca artarak devam ediyor, menopoza sonra ise azalmaya başlıyor. Bazı kadınlarda migren ataklarının hamilelik sırasında kaybolduğu veya menopoz öncesi dönemlerde daha da sıklaştığı biliniyor. Bütün bu tecrübeler hormonların önemine işaret ediyor.

Uzmanlar trigeminal sinir hücrelerinde östrojen ve oksitosin hormonları için reseptörler (almaçlar) bulunduğunu söylüyor.

Bu yüzden hormonlar migrendeki ağrı algısını ve şiddetini etkileyebiliyor. Her iki hormon seviyesinin de kadınlarda adet döngüsü ile birlikte dalgalandığı, erkeklerde ise daha stabil olduğu biliniyor.

Kalıtsal Baş Ağrıları

Uzmanlar daha yaygın migren türlerini açıklayabilecek genetik faktörleri de araştırıyor. Sonuçta, bir kişinin ebeveynlerinden biri veya her ikisi de migrenden muzdarip ise o kişinin de atak geçirme olasılığı %50 ila %75 arasında oluyor. Genom diziliminde migrenle ilişkili olduğu düşünülen 123 farklı bölgenin bulunduğu belirtiliyor. Yani durum sanıldığından da karmaşık olabilir.



Ben mi? Migren konusunda yeni yeni şansı dönmeye başlayan kişilerden birisi sayılırım. Artık 50’li yaşlardayım ve muhtemelen hormonlardaki değişimler nedeniyle migren ataklarım yok denecek kadar azaldı. Ancak yıllarca migren atakları sırasında yaşadığım şeyleri şimdilerde kızımın da yaşadığını görmek migrenin aile içinde ortaya çıkma eğiliminin ne kadar yüksek olduğunun tecrübeyle sabit bir kanıtı gibi tüm gerçekliğiyle karşımda duruyor!

Migrenin tam olarak gizemini çözmek ve herkeste işe yarayacak “mucize” ilacı ve yeni tedavi yöntemlerini bulmak için çok daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğu aşikâr. Bilim insanlarının yoğun çalışmalarının çok yakın bir gelecekte sonuç vermesini ve migrene karşı kesin çözümler üretilmesini umut ediyoruz. Gelişmeleri yakından takip etmeye ve dergimiz aracılığı ile sizlere aktarmaya devam edeceğiz. ■

Peki, migren atakları tam olarak neden ve nasıl başlıyor? Uzmanlar migrene dair en önemli soruların henüz tam olarak yanıtlanmadığını vurguluyor.

Doktorlar migren atakları yaşayan kişilerin bir migren günlüğü tutmalarını ve migrenlerini tetikleyen şeylerin bir listesini yapmalarını önerirler; böylece migrenden hemen önce hastalarının hayatlarında, rutinlerinde ve diyetlerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını takip edebilirler.

Peki; stres, yorgunluk, açlık, uykusuzluk veya peynir ya da çikolata tüketimi nasıl oluyor da bazı insanların migren ataklarını daha fazla tetikleyebiliyor? Bazı araştırmacılar, migrene yakalanan

kişilerin beyinlerinin uyarılara yanıt vermek için daha düşük bir eşiğe sahip olduğuna ve belirli uyaranların atağı tetikleyen sinirsel aktiviteyi daha kolay başlatabileceğini düşünüyor.

Açık olan şu ki migren belirtilerindeki büyük çeşitlilik göz önünde bulundurulduğunda, bir kişi için geçerli olan veya işe yarayan bir durum ve tedavi yöntemi bir başkası için geçerli olmayabilir ya da işe yaramayabilir.

Kaynaklar

- <https://www.nature.com/articles/s41588-021-00990-0>
- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00233/full>
- <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13791>
- <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0333102418774299>
- <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102418779544>
- <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102418774299>