



ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ: MİGREN-İLİŞKİLİ BEYİN MRG LEZYONLARI İÇİN YENİ BİR BELİRTEÇ Mİ?

Red Cell Distribution Width: Is It a New Biomarker of Migraine-Related Brain MRI Lesions?

Zeynep ÖZÖZEN AYAS 

Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, TÜRKİYE.

Bu araştırma, 1-3 Mart 2019 tarihindeki 'International Congress on Medical and Health Sciences' da sözel sunum olarak sunulmuştur.

Araştırma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12.06.2019 tarihli 25403353-050.99-E.52035 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Öz

Amaç: Migren, tüm dünyada sık karşılaşılan ve hayat kalitesini düşüren bir baş ağrısı nedenidir. Normal popülasyona göre migrende, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hiperintens lezyonlar daha sık görülmektedir. Eritrosit büyüklüğünü gösteren eritrosit dağılım genişliği (RDW), inflamasyonda ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoezde artan bir parametredir. Bu yazıda, migren-ilişkili beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan ve olmayan hastalarda, inflamasyon ile ilişkisi bilinen RDW düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, migren hastalarında RDW ile MRG lezyonları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Çalışmada hastalar beyin MRG'de migren-ilişkili hiperintens lezyonu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, migren süresi, migrenin sıklığı, aura, sigara içimi, aile hikayesi hemoglobin (Hb), RDW değerleri retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan 43 hasta (38K, 5E), olmayan 35 hasta (30K, 5E) mevcuttu. Hb değerleri erkeklerde daha yüksek, RDW değerleri ise kadın hastalarda daha yüksek saptandı. Hb ve RDW açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hb ve RDW arasında zayıf bir negatif korelasyon tespit edildi. Sigara içimi, aura ve aile hikayesi olan ve olmayanlarda RDW açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda RDW değerleri, migren-ilişkili beyin MRG lezyonlarının öngörüsünde ideal bir biyobelirteç olarak bulunmamıştır. Bu çalışma migren-ilişkili beyin MRG lezyonları olan ve olmayan hastalarda RDW'nin araştırılmasından dolayı önemli bir çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit dağılım genişliği, migren-ilişkili beyin MRG lezyonu, biyobelirteç.

Abstract

Aim: Migraine is one of the most common causes of headache that reduce quality of life. Hyperintense lesions on brain magnetic resonance imaging (MRI) are more common in migraine compared to normal population. Red cell distribution width (RDW), which indicates the size of erythrocytes, is an increased parameter due to inflammatory and ineffective erythropoiesis due to neurohumoral activation. In this article, we compared the RDW levels patient with and without migraine-related hyperintense lesions on brain MRI. The aim of this study was to investigate the relationship between RDW and MRI lesions in patients with migraine.

Materials and Methods: Patients were divided into two groups as with and without migraine-related hyperintense lesions on brain MRI. The age, sex, duration of migraine, frequency of migraine, aura, smoking, family history, hemoglobin (Hb) and RDW values of patients were recorded, retrospectively.

Results: The group included patients with hyperintense lesion on brain MRI 43 (38F, 5M), the group of patients without lesions 35 (30F, 5M). Hb values were higher in male and RDW values were higher in female. There were no significant differences between with and without migraine-related lesions with respect to Hb and RDW. There was a poor negative correlation between Hb and RDW. There were no differences between patient with and without smoking, aura and family history with respect RDW.

Conclusion: In our study, RDW values were not an ideal biomarker for the prediction of migraine-related brain MRI lesions. This study is an important one as it investigated RDW in patients with and without migraine-related brain MRI lesions.

Keywords: Red cell distribution width, migraine-related brain MRI lesions, biomarker.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Zeynep ÖZÖZEN AYAS
Adres: 71 Evler Mah., Çavdarlar Sok., 26080, Odunpazarı/
Eskişehir/TÜRKİYE
E-posta: zozozen@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 01.11.2019
Date Accepted / Kabul Tarihi: 13.01.2020

GİRİŞ

Migren, hayat kalitesini etkileyen önemli bir primer baş ağrısı nedenidir ¹. Sık görülen bu hastalığın prevalansını; yaş, cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler gibi çoklu nedenler etkilemektedir. Batı ülkelerinde migren prevalansı, kadınlarda %12-25, erkeklerde ise %5-9 olarak bildirilmiştir ^{2,3}. Türk toplumunun incelendiği epidemiyolojik bir çalışmada, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9 olarak belirlenmiştir ⁴. Aile fertlerinde migren varlığı, aile hikayesi olmayanlara göre karşılaşma olasılığını 2-4 kat artırmaktadır.

Migrende, normal popülasyona göre beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyaz cevherde hiperintens lezyonlar daha sık görülmektedir. Eggers ve ark. bu lezyonların trombosit agregasyon anomalileri tarafından indüklenen çoklu mikroemboliler nedeniyle olabileceğini öne sürmüştür ⁵. Çalışmalarda migrende, klinik iskemik inme, sessiz infarktüs ve beyaz cevher lezyonları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Serebral infarktlerin migren hastalarında beklenenden çok daha sık görülmesi, bu ilişkinin önemine dikkati çekmektedir ⁶.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), eritrosit boyutunu gösteren bir parametredir. Rutin tam kan sayımı testinde çalışılmaktadır. RDW'nin inflamasyonda ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoezde arttığı bildirilmiştir. İnflamasyona bağlı ortaya çıkan sitokinler eritrosit maturasyonunu baskılayarak heterojenitenin artmasına neden olur. Akut koroner sendrom, pulmoner tromboemboli, akut pankreatit gibi birçok hastalıkta RDW yüksekliği saptanmıştır ^{7,8,9}.

İnflamatuar mekanizmalar inme hastalarında beyin iskemisinin akut fazında önemli rol oynarlar. Benzer şekilde, migrende de inflammatuar mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu çalışmada, migren-ilişkili beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan ve olmayan migrenli hastalar, inflamasyon ile ilişkisi bilinen RDW düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. RDW'nin migrenli hastalarda MRG lezyonları için bir biyobelirteç olabileceği incelenerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METHOD

Bu çalışmada 'Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasına' göre migren tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi ¹⁰. Hastaların; yaş, cinsiyet, migren süresi, migrenin sıklığı, aura, aile hikayesi, sigara içiciliği, hemogloblin (Hb) ve RDW değerleri, MRG sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Hastalar beyin MRG'de migren-ilişkili lezyonu olan ve olmayanlar olarak 2 grupta incelendi. Beyin MRG'de saptanan; periventriküler beyaz cevher lokalizasyonunda, 5 mm'den küçük ve 4-12 sayı aralığındaki hiperintens lezyonlar dahil edildi. Çalışmaya hipertansiyon, inme, kardiyovasküler hastalık, renal hastalık, endokrin/metabolik bozukluk, santral sinir sistem vaskülit, alkol/madde kullanımı, malignite öyküsü olan hastalar alınmadı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12.06.2019/25403353-050.99-E.52035 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistik

Çalışmanın verileri bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programına aktarılmış olup very kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Student's T testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kaydedilmiştir.

BULGULAR

Migren-ilişkili beyin MRG lezyonu olan hasta 38'i (%88,4) kadın, 5'i (%11,6) erkek olmak üzere 43, MRG'de lezyon saptanmayan hasta 30'u (%85,7) kadın, 5'i (%14,3) erkek olmak üzere 35 hasta çalışmaya alındı. (Tablo 1) Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 34.05 ± 7.86 , erkeklerde 29.2 ± 7.49 olarak saptandı. (Tablo 2). MRG'de migren-ilişkili lezyonu olan hastalarda sigara içimi 19 (%44,1), aile hikayesi varlığı 24 (%55,8), aura varlığı ise 18 (%41,8) hastada saptandı. Migren hastalığının süresi, MRG'de lezyonu olan hastalarda 8.45 yıl, lezyon olmayanlarda 7.3 yıl olarak saptandı. Migren atak sıklığı MRG'de migren-ilişkili lezyonu olanlarda 5.13/ay, olmayanlarda 4.5/ay olarak tespit edildi. (Tablo 3) Erkek hastalarda ortalama Hb değeri kadınlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. ($p=0.001$) RDW değerleri kadın hastalarda erkeklerden daha yüksek olarak saptanmıştır. ($p=0.003$) (Tablo 4) Hb değerleri, RDW değerleri açısından karşılaştırıldığında migren-ilişkili lezyonu olan ve olmayan migren hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p=0.155$, $p=0.214$) (Tablo 5) İki grup arasında; sigara içimi, aile hikâyesi varlığı ve aura varlığı açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı. (Tablo 3) Migren süresi ve sıklığının MRG'deki lezyonlarla bir ilişkisi saptanmadı. (Tablo 3) Hb ve RDW değerleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı.

Tablo 1. Hastaların cinsiyet dağılımları

	MRG'de migren-ilişkili lezyon var	MRG'de migren-ilişkili lezyon yok
Kadın	38 (%88,4)	30 (%85,7)
Erkek	5 (%11,6)	5 (%14,6)
Toplam	43	35

Tablo 2. Hastaların yaş dağılımları

	Kadın (n=68)	Erkek (n=10)	Toplam
Ort. yaş \pm SS	34.05 ± 7.86	29.2 ± 7.49	33.43 ± 7.93
Min-Maks	20-55	22-43	20-55
Medyan	34	26	34

SS: Standart Sapma

Tablo 3. MRG'de migren-ilişkili lezyonu olan ve olmayan hastaları sigara içimi, aile hikayesi, aura varlığı, migren süresi,ve migren atak sıklığı değerleri

	MRG'de migren-ilişkili lezyon var	MRG'de migren-ilişkili lezyon yok	p
Sigara içimi			
Var	19	15	0.425
Yok	24	20	
Aile Hikâyesi			
Var	24	15	0.247
Yok	19	20	
Aura			
Var	18	14	0.057
Yok	25	21	
Migren süresi	8.45 yıl (0,3-35)	7.3 yıl (0,3-20)	0.915
Migren sıklığı	5.13/ay (1-15)	4.5/ay (1-20)	0.676

Tablo 4. Cinsiyete göre Hb ve RDW değerleri

	Kadın	Erkek	p
Ort Hb (mg/dL) \pm SS	12.67 ± 1.55	15.45 ± 1.0	0.001
Ort RDW (%) \pm SS	19.22 ± 1.55	15.25 ± 1.46	0.003

Tablo 5. MRG'de lezyonu olan ve olmayan grubun Hb ve RDW değerleri

	MRG'de migren-ilişkili lezyon var	MRG'de migren-ilişkili lezyon yok	p
Ort Hb (mg/dL) ± SS	13.21±1.58	12.7±1.91	0.150
Ort RDW (%) ± SS	14.99±1.50	15.53±1.54	0.230

TARTIŞMA VE SONUÇ

Migren, patofizyolojisi net olmayan genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu primer bir baş ağrısıdır. Son yıllarda vasküler teoriden çok entegre neovasküler teoriler önemsenmektedir ¹¹. Vasküler teoride kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nörovasküler teoride ise, trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu sonrası vazoaktif peptidlerin salınmasına sekonder olarak vasküler değişiklikler görüldüğünü savunmaktadır. Bu olaylar sonrasında ağrıya duyarlı damarların dilatasyonu nörojenik inflamasyonu arttırmakta ve sinir aktivasyonu ile ağrıya yol açmaktadır ^{11,12,13}.

RDW ve migren arasındaki mekanizmalar net olmamakla birlikte, inflamasyon ve oksidatif stresin migren ve RDW ilişkisi arasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyon ve oksidatif stres demir metabolizmasını değiştirip, eritrosit yarı ömrünü kısaltmaktadır ve kemik iliğinin eritropoetine cevabını değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda RDW inflamasyonu ile sitokinlerin (C-reaktif protein, interlökin-6, TNF reseptör) pozitif korelasyonu olduğu bildirilmiştir ^{14,15}. Ayrıca eritrositoza tipik olarak, migrenin patogenezinde kritik bir belirleyici olarak kabul edilen hiperviskozite eşlik eder. Bazı çalışmalar eritrosit sayısının terapötik veneseksiyonla azalmasından sonra semptomların etkin bir şekilde düzeldiğini bildirilmiştir ¹⁶. Bu doğrultuda eritrosit sayı ve özelliklerinin kritik bir parametre olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda ortalama Hb değeri erkeklerde yüksek, ortalama RDW değeri ise kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar beklenildiği üzere, sağlıklı popülasyon sonuçları ile uyumlu olarak Hb değerlerinin kadınlarda erkeklerden daha düşük ve buna bağlı olarak RDW'nin yüksek saptanması olarak değerlendirilmiştir.

RDW; rutin kan sayımı analizinin bir parçası olarak değerlendirilebilen, dolaşımdaki eritrosit boyutlarının değişimini gösteren, kolay ulaşılabilir, pahalı olmayan bir parametre olması açısından önemlidir. İnme, koroner arter hastalığı gibi birçok hastalıkta RDW artışı literatürde tanımlanmıştır ^{17,18}. Ayrıca RDW'nin çoklu kardiyovasküler hastalıkların mortalitesinde önemli bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir ¹⁹. 25992 kişinin dahil edildiği çalışmada klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak inme için RDW'nin bir parametre olduğu tespit edilmiştir ²⁰. Öte yandan geniş çaplı bir çalışmada venöz tromboembolizmlili hastalarda RDW ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır ²¹. Bizim çalışmamızda inme için önemli olabilen migren-ilişkili beyin lezyonu olan ve olmayan hastalar arasında RDW değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yapılan 100 migrenli hasta ve 100 kontrolün değerlendirildiği bir çalışmada RDW, migren hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Klinik özellikler, laboratuvar parametreleri ve baş ağrısı özellikleri, auralı ve aurasız migren hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ²². Benzer şekilde bizim çalışmamızda da aile hikayesi, aura varlığı, sigara içimi, migren süresi ile RDW

arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada RDW'nin migren hastalarında atak süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptansa da bizim çalışmamızda herhangi ilişki gözlenmemiştir ²².

Çalışmamızda RDW inflamasyonla ilişkili önemli bir belirteç olsa da, migren hastalarında beyin MRG lezyonları için ideal bir biyobelirteç olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma, migren-ilişkili beyin MRG lezyonu olan ve olmayan hastalarda RDW'nin araştırılması açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631-9.
2. Manzoni GC, Stovner LJ: Epidemiology of headache. In: Nappi G, Moskowitz MA (eds), *Headache Handbook of Clinical Neurology*. Edinburgh: Elsevier, 2010; 3-22.
3. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009;27(2):321-334
4. Siva, A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2003;2:94-7.
5. Eggers AE. Migraine white matter hyperintensities and cerebral microinfarcts are silent cryptogenic strokes and relate to dementia. *Med Hypotheses*. 2017;102:1-3.
6. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. MRI findings in migraine. *Rev Neurol*. 2005;161(6-7):661-5.
7. Danese E, Lippe G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases *J Thorac Dis*. 2015;7:E402-11.
8. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2012;109:128-34.
9. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;27:589-94.
10. RP Lipton: Migraine. In: Olesen J. (ed), *The International Classification of Headache Disorders, Cephalalgia*. Oxford: Blackwell Publishing, 2004; 24-37.
11. Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine: Current understanding and management. *N Engl J Med*. 2002;346(4):257-70.
12. Iadecola, C. From CSD to headache: A long and winding road. *Nature Med*. 2002;8(2):100-12.
13. Silberteins SD, Lipton RB, Goadsby PJ: In: *Headache in clinical practice*. (2nd ed). Oxford: ISIS Medical Media, 1998; 11-91.
14. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L. 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.
15. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:258-65.
16. Lippi G, Cervellini G, Mattiuzzi C. Migraine and erythrocyte biology: a review. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(6):591-7.
17. Feng GH, Li HP, Li QL, Fu Y, Huang RB. Red blood cell distribution width and ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(3):172-5.
18. Lee SI, Lee SY, Choi CH, Park CH, Park KY, Son KH. Relation between changes in red blood cell distribution width after coronary artery bypass grafting and early postoperative morbidity. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4244-54.
19. Warwick R, Mediratta N, Shaw M, McShane J, Pullan M, Chalmers J, et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothrac Surg*. 2013;43(6):1165-9.
20. Lappégård J, Ellingsen TS, Skjelbakken T, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromsø Study. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):126-34.
21. Ellingsen TS, Lappégård J, Skjelbakken T, Mathiesen EB, Njølstad I, Brækkekan SK, et al. The association between red cell distribution width and venous thromboembolism is not explained by myocardial infarction, stroke, or cancer. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):327-33.
22. Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, Tanik N. Red cell distribution width in migraine. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(6):620-8.

Araştırma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12.06.2019 tarihli 25403353-050.99-E.52035 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.