

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Sibel KARŞIDAĞ

Tez Yürütmeni: Yrd. Doç. Dr. Şevki ŞAHİN

**AURASIZ MİGREN HASTALARINDA
TROMBOSİT SEROTONİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sunay AYALP

İstanbul 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
MİGRENİN TARİHÇESİ.....	2
MİGRENİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
MİGRENİN TANIMI VE SINIFLAMASI.....	4
MİGRENİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	5
MİGRENİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	8
Vasküler Teori.....	9
Nörojenik Teori.....	10
Biyokimyasal Teori.....	11
Trombositik Teori.....	12
SEROTONİN.....	13
SEROTONİN RESEPTÖRLERİ.....	15
SEROTONİN, DEPRESYON VE MİGREN.....	16
TROMBOSİTLER VE SEROTONİN.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
Hasta Seçimi.....	18
Trombositten Zengin ve Fakir Plazma Hazırlanışı.....	19
Serotonin Seviyelerinin Ölçümü.....	19
Trombosit Serotonin Konsantrasyonunun (TSK) Hesaplanması.....	20
İstatistiksel Analiz.....	20
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	28
ÖZET.....	35
SUMMARY.....	36
KAYNAKLAR.....	37
EK 1-AURALI VE AURASIZ MİGREN TANI KRİTERLERİ.....	49
EK 2- ULUSLARARASI MİGREN SINIFLANDIRMASI.....	50
EK 3- HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	61
EK 4- SEROTONİN ÇALIŞMA KİTİ PROSPEKTÜS BİLGİLERİ.....	63
EK 5-ETİK KURUL ONAYI.....	64

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişmeye çok değerli katkılarda bulunan Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Sibel Karşıdağ'a, ihtisas eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Şevki Şahin ve Yrd. Doç. Dr. Nilgün Çınar'a, Çocuk Nörolojisi rotasyonum süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Barış Korkmaz ve bölüm hocaları Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya ile Prof. Dr. A. Veysi Demirebilek'e, Dahiliye rotasyonum süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yaşar Tülbek'e ve dahiliye kliniğinin hocaları Prof. Dr. Oya Uygur Bayramiçli, Prof.Dr. Orhan Türken, Yrd. Doç. Dr. Esen Kasapoğlu Günel, Yrd. Doç.Dr. Gülbüz Sezgin ve Uzm. Dr. Eşref Özer'e, Psikiyatri rotasyonumda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Peykan Gökalp'e, Doç. Dr. Figen Karadağ'a, Uzm Dr. Devran Tan'a, ve tüm psikiyatri kliniği çalışanlarına, eğitimimin bir döneminde mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Sebahattin Saip'e, tez hazırlama dönemim süresince benden yardım ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilimdalı Başkanı Doç. Dr. Fehime Benli Aksungar'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına, asistanlığım boyunca desteklerini hep hissettiğim, ömür boyu dostlukları ile hep yanımda olacaklarını bildiğim tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin kıymetli hemşire hanımlarına ve bütün personeline, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, asistanlığım süresince her türlü sıkıntıda desteğini daima sürdürerek beni yalnız bırakmayan, uzman olmamda büyük payı bulunan çok sevgili eşim Deniz Ayalp'e,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Sunay Ayalp
İstanbul, 2010

KISALTMALAR

UBD	: Uluslararası Başağrısı Derneği
5-HİAA	: 5 Hidroksi-indol asetik asit
AHM	: Ailesel hemiplejik migren
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EEG	: Elektroensefalografi
SKA	: Serebral kan akımı
CO2	: Karbondioksit
CGRP	: Kalsitonin gen ile ilişkili peptid [Calcitonin gene related peptide]
5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)
PET	: Pozitron emisyon tomografi
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	: Gama amino bütirik asit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MAO	: Monoamin oksidaz
ADP	: Adenozin di-fosfat
ATP	: Adenozin tri-fosfat
VWF	: Von Willebrand faktör
HMWK	: Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen [High-molecular-weight kininogen]
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
HAM-D	: Hamilton depresyon ölçeği
HPLC	: Yüksek performanslı (basınçlı) sıvı kromatografi [High performance liquid chromatography]
TZP	: Trombositten zengin plazma
TFP	: Trombositten fakir plazma
TSK	: Trombosit serotonin konsantrasyonu

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, ataklarla seyreden ve günlük aktiviteleri olumsuz etkileyen kronik bir baş ağrısıdır. En sık tanı konan baş ağrısı çeşidi olmakla birlikte etiopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Migren, çoğunluğu kadınlar olmak üzere yetişkin populasyonun %12'sini etkilemektedir (2, 3).

Migrenin başlıca auralı ve aurasız olmak üzere iki tipi mevcuttur. Aurasız migren tüm migrenlilerin yaklaşık %90'ında görülmektedir (4, 5). Ek-1'de Uluslararası Başağrısı Derneği'nin auralı ve aurasız migren için tanı ölçütleri belirtilmiştir (6).

Migren ataklarının patogeneğinde vasküler, nörojenik, biyokimyasal ve trombositik teoriler ortaya atılmıştır (3). Biyokimyasal teori atak sırasında kanda serotonin seviyesinin düşmesine ve idrarda metaboliti olan 5 Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİAA)'in artışına dayanmaktadır (7).

Plazma serotoninini gastrointestinal mukus membranındaki enterokromafin hücrelerde sentezlenir ve ekzositoz yoluyla kana salınır. Kandaki serotoninin büyük bölümü trombositlerde depolanır (8, 9). Bu nedenle trombosit serotonin düzeyleri nöron ve sinapslardaki serotonin düzeylerini yansıması açısından değerlidir (3, 10, 11).

Bu çalışmanın amacı aurasız migren hastalarının ağrısız dönemdeki trombosit serotonin düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak serotoninin migrendeki rolünü gösterebilmektir.

II. MİGRENİN TARİHÇESİ

Migren, tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biridir. Terim olarak Yunanca “hemicrania”dan kaynaklanır. Fransızcada ise “migraine” kelimesi kullanılmıştır (12).

Baş ağrısına dair kaynaklar milattan önce (M.Ö.) 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yayınlanmış en eski kaynak bir Sümer epik şiiridir (12).

Migren ile ilgili ilk tıbbi yazılar M.Ö. 1200 yılında eski Mısırlılar tarafından yazılmıştır. Bu dönemdeki yazılar migrenden nevrالji ve zonklayıcı baş ağrısı olarak bahsetmektedir. Sonraki dönemlerde Mezopotamya’da baş ağrısına eşlik eden görsel bozukluklar tariflenmiştir (13). Milattan önce 400 yılında Hipokrat migren baş ağrısı öncesinde oluşan ve kusma ile sonlanan görsel aurayı tanımlamıştır. Hipokrat bu ağrıyı genellikle sağ gözde ışık parlamasını takiben şakaklarda başlayan, sonunda tüm başa ve boyuna yayılan şiddetli ağrı olarak betimlemiştir (12, 13).

Milattan sonra 215–300 yılları arasında yaşayan Celsus şarap içmenin, soğuğa ya da sıcağa maruz kalmanın migreni başlatacağını belirtmiştir. Milattan sonra ikinci yüzyılda Kapadokya’da yaşayan Aretaeus sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (13).

1778’de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken ilk kez “fortifikasyon spektrumları” terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili kasabayı andırmasıdır (12). Migrenin diğer sık görülen baş ağrularından ayrımı ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır ve migreni supraorbital nevrالji olarak isimlendirmiştir. Takip eden yüzyılda DuBois Reymond, Mollendorf ve daha sonraları Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler önermişlerdir. 1700’lerin sonlarına doğru Erasmus Darwin, santrifüj ile baş ağrısının tedavi edilebileceğinden bahsetmiştir. Darwin, vasodilatasyonun baş ağrısının nedeni olduğuna inanmaktaydı. Böylelikle hastanın santrifüje yerleştirilmesini ve kanın baştan ayağa yönlendirilmesini önermiştir (12, 13). 1814’te James Ware baş

ağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları “muscae volitantes” olarak adlandırmıştır (13).

1900 yılında Dely, migrenin hipofizin şişmesi ve trigeminal sinire bası yapması sonucunda oluştuğunu ileri sürmüştür. 1901 yılında Spitzer, baş ağrısının tekrarlanan interventriküler foramen tıkanması ve sonrasında lateral ventriküllerin genişlemesi sonucunda oluştuğunu belirtmiştir (14).

1930 yılında John Graham ve Harold Wolff vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Bu teori günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır. Buna göre, aura belirtileri intrakraniyal arterlerde vasokonstriksiyona bağlı oluşmaktadır. Baş ağrısı ise eksternal ve internal karotid arterlerde vasodilatasyon ve aşırı pulsasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. 1938 yılında ergotaminin damar konstrüksiyonu üzerinden etki ettiğini göstermişlerdir. Bu durum migrenin vasküler teorisi için kanıt oluşturmuştur (14, 15).

1944 yılında Leao aura döneminde rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel kan akımını azalttığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını göstermiştir. Bunun sonucunda yayılan depresyon (spreading depression) dalgasının oluştuğunu bildirerek nörojenik teoriyi öne sürmüştür (15). 1963 yılında Thomas Willis şiddetli periyodik migrenöz baş ağrısı olan bir kadını çok iyi bir şekilde betimlemiştir (13, 15).

Migren tedavisinde modern yaklaşım ise 1970’lerde Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (16).

III. MİGRENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Migren genel popülasyonun %12’sini etkilemekle birlikte, kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla olduğu bilinmektedir (2, 3, 17).

Migrenin ortalama başlangıç yaşının 6’ya kadar düşebileceği bildirilmiştir. 13 yaşından önce cinsiyet farkının olmadığı, ergenlik ile birlikte kadınlardaki sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Migrenin ortaya çıkışı adolesan çağında veya 20’li yaşlarda yoğunlaşmaktadır (18). Ancak 40 yaşından sonra da migren başlangıcı bildirilmektedir (18, 19). Hastaların %15’i yılda 8 ila 14, %9’u ise 14’ten fazla atak geçirir. Atak şiddeti hastaların %85’inde ağır, %15’inde ise

hafiftir (20). Remisyonlar genellikle 5.ve 6. dekadlarda olup, kadınlarda menapoz ile büyük oranlarda düzelme görülmektedir (18).

Irklar arasında prevalansta belirgin farklılıklar vardır. Kadınlar arasında migrenin görülme oranı beyaz ırkta %20.4 iken, siyahlarda %16.2, Asyalı'larda ise %4.8'dir (19). Ülkemizde migren prevalansı 15–55 yaşları arasında %16.4 bulunmuş olup, kadınlarda %21.8, erkeklerde ise %10.9 olarak belirlenmiştir (21). Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubunun ise 30–39 arası olduğu belirtilmektedir (22, 23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11.4–14.7 arasında değişirken diğer bölgelerde %20–24 gibi daha yüksek değerlere çıktığı gözlenmiştir (23).

Migren, öğrenim düzeyi düşük ve dul olanlarda daha yüksek oranda görülürken, kırsal veya kentsel yaşam arasında önemli bir prevalans farkı gözlenmemektedir (21, 22).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, migrenin %80 oranında kalıtsal olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Aile bireylerinden birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migren bulunma olasılığını 2–4 kat arttırmaktadır (22).

IV. MİGRENİN TANIMI VE SINIFLAMASI

Migren epizodik olarak ortaya çıkan, 4–72 saat sürebilen, tek taraflı ve zonklayıcı ağrı ile karakterize, kronik bir baş ağrısıdır (1, 4). Primer baş ağrıları içerisinde en sık tanı alan baş ağrısı tipidir (3). Migren ağrıları, ortaya çıkardığı farklı belirtiler nedeniyle hastalar arasında değişik klinik özellikler gösterebilmektedir. Hatta bazen aynı hastada bile zaman içinde klinik bulgular değişebilmektedir (24).

Temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırmalarda standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacıyla çeşitli baş ağrısı sınıflamaları yapılmıştır (25, 26, 27). İlk baş ağrısı sınıflaması özel amaçlı baş ağrısı sınıflandırma komitesi tarafından 1962 yılında yapılmıştır (27). Bu sınıflamanın yetersizliği nedeniyle oluşturulan “Uluslararası Başağrısı Derneği” (UBD) 1988 yılında tüm baş ağrılarını içeren sınıflamayı ve tanı ölçütlerini yayınlamıştır (28).

1988 sınıflamasının özellikle yeni tanımlanan bazı baş ağrılarını içermemesi nedeniyle 2004 yılında UBD yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri kılavuzu yayınlamıştır. 2004 yılında yayınlanan migren sınıflaması ve tanı ölçütleri Ek-2'de belirtilmiştir (28).

V. MİGRENİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Migren tanısı öyküye dayanarak konulur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır (29).

Bir migren atağı başlıca dört evreden oluşmaktadır:

1. Prodrom (öncü) evresi
2. Aura evresi
3. Baş ağrısı evresi
4. İyileşme (ağrı sonrası) evresi

1. Prodrom (öncü) Evresi

Prodromal semptomlar eksitator ve inhibitör olarak ikiye ayrılır (2). Eksitator olanlar irritabilite, hiperaktivite, obsesyonel davranışlar, hazır cevaplılık, aşırı esneme, fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini, ense sertliği, aşırı yeme isteği, barsak hareketlerinde artma, sık idrar yapma, aşırı susamadır. İnhibitör semptomlar ise içe kapanıklık, hareketsizlik, sakarlık, göz kapaklarında ağırlık, gözlerde çökme, yüzde solukluk, yorgunluk, dikkat dağılması, disfazi, konsantrasyon bozukluğu, düşüncede yavaşlama, genel kas güçsüzlüğü, üşüme hissi, iştahsızlık, kabızlık, karında şişlik ve su retansiyonudur (13, 30). En sık gözlenen öncü belirtiler; yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) olarak tanımlanmaktadır (13).

Prodromal semptomlar migren hastalarının %20 ila %60'ında görülür. Semptomların baş ağrısından ortalama 3 saat önce başladığı ancak günler öncesinde de öncü belirtiler görülebildiği belirtilmektedir. Bu semptomların

ortaya çıkışından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tablo 1’ de prodromal evre bulguları özetlenmiştir (13, 31).

Tablo 1: Başlıca prodromal semptomlar.

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi	Ensedede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Diyare ve konstipasyon
Yerinde duramama		Susama
		Sık idrara çıkma
		Sıvı retansiyonu

2. Aura Evresi

Auralı migren atakları, migrenlilerin %10’unda görülür. Bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında ortaya çıkan fokal nörolojik belirtiler (pozitif veya negatif) olarak tanımlanmaktadır (32). Bu evre sıklıkla baş ağrısından önce başlar ve hastalar bu dönemi öncü evreye göre daha açık bir şekilde ifade ederler. Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer. Aura evresini takiben en geç 1 saat içinde ağrı başlar (26). Nadir olarak aura evresi baş ağrılarıyla birlikte başlayabilir. Az bir bölüm hastada ise aura evresi 1 saatten fazla sürebilir. Aura evresini bazen baş ağrısı izlemeyebilir (32).

Aura görsel, duysal veya motor belirtiler şeklindedir. Dil veya beyin sapı işlevlerinde bozukluk olarak da ortaya çıkabilir. Hastalarda birden fazla aura belirtisi birlikte görülebileceği gibi bir belirtiden diğerine geçiş de olabilir. Görsel bozukluklar arasında skotomlar, basit ışık çakmaları (fosfenler), noktalanmalar veya geometrik şekiller sayılabilir. Bunlar görme alanı boyunca hareket edip, orta hattı aşabilir (26, 33, 34). Daha karmaşık auralar arasında takiopsi veya fortifikasyon spektrumu yer almaktadır. Burada yarım ay üzerinde dizili izlenimi veren tırtıllı kenarlar veya kırık çizgiler biçiminde halüsinasyonlar ortaya çıkar.

Çocuklarda ise; metamorfopsi, mikropsi, makropsi, zumlama (cisimlerin boyutlarının giderek büyümesi veya küçülmesi) veya mozaik görüntü (görüntünün parçalara bölünmüş gibi olması) gibi görsel algılama kusurları ortaya çıkabilir (33).

Duysal auralar ise sıklıkla paretezilerdir. Pareteziler genellikle elden başlar, kola yayılır. Ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Hastaların %17-20'sinde ise afazik auralar (konuşma bozuklukları) bildirilmiştir (33, 34).

3.Baş Ağrısı Evresi

Tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette bir ağrı olup fiziksel aktivite ile şiddetlendiği bilinmektedir. Başlangıçtan itibaren iki taraflı da olabilir (hastaların %40'ında) veya tek taraflı başladıktan sonra jeneralize hale geçebilir. Migren baş ağrısı gündüz ve gece her zaman ortaya çıkabilirse de, en sık sabaha karşı ile öğlen arasında başlamaktadır. Yavaş yavaş başlayıp, 2–12 saat içerisinde maksimum şiddete ulaşır. Daha sonra yavaş yavaş azalarak sonlanır. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir. Erişkinlerde 4–72 saat arasında, çocuklarda ise 1–48 saat arasında değişebilmektedir (33). Dört saatten kısa süren ya da 72 saatten uzun süren ağrı atakları da bildirilmektedir (33, 34). Yetmişiki saat üzerindeki ağrılar “migren statusu” olarak adlandırılır (18).

Hastaların %85'inde ağrı zonklayıcıdır, fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Hastaların yine %90'ında bulantı olmasına rağmen, ancak yaklaşık üçte birinde kusma görülmektedir. Bu dönemde duyularda belirgin duyarlılaşma olur. Bunlar ışığa duyarlılık (fotofobi), sese duyarlılık (fonofobi) ve kokuya duyarlılık (osmofobi) olarak ortaya çıkar (34).

Baş ağrısı sırasında görülebilecek sistemik belirtiler bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, ishal, karın ağrısı, poliüridir. Atak sonrasında ise idrar miktarında azalma, solukluk, kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme, terleme, yüzde ve göz altlarında lokalize ödem, konsantrasyon bozukluğu, bellek bozukluğu, yorgunluk, kaygı, sinirlilik, huzursuzluk ve baş dönmesi ortaya çıkar (20, 34).

Bu evrenin süresi, kullanılan farmakolojik ajanlara, tedavinin uygulandığı evreye ve kişilere göre değişiklik gösterir (20, 33, 34).

4. İyileşme (Ağrı Sonrası) Evresi

Ağrı sonrası evre saatler veya gün boyu sürebilir. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik ve tedirginlik hisseder. Konsantrasyon güçlüğü, saçlı deride hassasiyet, duygudurum değişiklikleri görülebilir. Ağrısız olan bu dönemde hasta belirtiler nedeniyle günlük işlevlerine dönemeyebilir (18, 20, 33).

VI. MİGRENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren ataklarının patogenezi ile ilgili olarak vasküler, nörojenik, biyokimyasal ve trombositik teoriler ortaya atılmış olmakla birlikte atağı başlatan neden halen tam olarak ortaya konamamıştır (3). Migren kraniyal damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Migren atağının başlangıç noktası intrakraniyal vazokonstriksiyondur. Genellikle bu durum belirgin şekilde tek taraflıdır. Radyoaktif xenon ile yapılan serebral kan akımı çalışmalarında, auralı migrenin aura döneminde bölgesel kortikal akımın belirgin derecede azaldığı görülmüştür (35). Vazokonstriksiyon serebral kan akımında (SKA) azalmaya neden olur. Serebral kan akımındaki bu azalma ile birlikte beyinde iskemi meydana gelir. Bu durum aura evresindeki fokal nörolojik belirtileri ortaya çıkarır (15, 36).

Lashley, 1941'de, kendi puslu skotomu üzerinde çalışırken teorik olarak oksipital kortekste dakikada 3 mm olarak bir değişim akımı olduğunu bulmuştur (37). 1944'de Leao hayvanlar üzerinde epilepsi çalışmaları yaparken tavşanın beyin kesitine zararlı bir uyarın verildiğinde, kortekste elektriksel aktivitede 2–3 mm/dakika hızla ilerleyen bir depresyon oluştuğunu göstermiştir (38). Yayılan depresyon insan korteksinde gösterilememiştir. Ancak, Leao ve Lashley'in gözlemleri, yayılan depresyonun migrenin aurasına neden olabileceğine işaret etmektedir (37, 38).

Beyin iskemisi sonucu meydana gelen karbondioksit (CO₂) artışı arteriollerde genişlemeye ve SKA'da artışa sebep olur. Serebral kan akımındaki bu artış

prodrom dönemini sonlandırır ve nörolojik belirtiler kaybolur. Ancak vazodilatasyonun başlamasıyla ağrı dönemine girilmiş olur (15, 36).

1.Vasküler Teori

İlk kez 1938'de Wolf serebrovasküler olayların migren patogenezindeki etkisine yönelik çalışmalar yapmıştır. Migreni kendini sınırlayan nörojenik steril bir inflamasyon olarak tanımlamış ve ataklardan dört dinamik olayın sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Bunlar;

- 1- Serebral vazokonstriksiyon (aura ile birlikte ve migrenin habercisi)
- 2- Ekstrakraniyal ve intrakraniyal vazodilatasyon (ağrı sebebi)
- 3- Steril inflamasyon (ağrı arttırıcı, atağı uzatıcı)
- 4- İkincil kas kasılmasıdır (18, 20, 39).

Heyck, ağrılı dönemde kanın daralmış kılcal damarlardan genişlemiş saçlı deri damarlarına doğru yöneldiğini ve arteriovenöz anastomozların açıldığını göstermiştir. Ayrıca migren atağı esnasında arteriovenöz oksijen farkının baş ağrısının olduğu tarafta daha düşük olduğunu saptamıştır (39, 40).

Yapılan çalışmalarda karotid arteriovenöz anastomozların dilatasyonunun migren patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (39,41). Ayrıca vasodilatasyon ve vasküler pulsasyonun gerilme reseptörlerini aktive ettiği, kalsitonin gen ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptit içeren perivasküler sinirlerin uyarılmasıyla da ağrının ortaya çıktığı öne sürülmektedir (42, 43). Bulgulardan yola çıkarak seçici kranyal vazokonstriksiyonun tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (41, 42, 43).

Farmakolojik çalışmalar sonunda migrenin vasküler teorisiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş, serotonin (5-HT), histamin, katekolaminler, prostoglandinler gibi birçok vazoaktif maddenin rolü üzerinde durulmuştur (40, 44).

Vazoaktif ajanlar içerisinde en çok çalışılardan birisi 5-HT dir. Migren atakları esnasında 5-HT metaboliti olan 5-HİAA (5 Hidroksi İndol Asetik Asit) düzeyinin idrarda arttığı, trombosit 5-HT düzeyinin ise %40 düştüğü gösterilmiştir (45, 46).

Migrende ponsta bulunan lokus seruleusun aktivasyonu ile kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin de etkilenmiş olabileceği belirtilmektedir. Bu konu ile ilgili klinik ve görüntüleme çalışmaları devam etmektedir (13).

2.Nörojenik Teori

Nörojenik teorinin temeli; beyinde anormal nöronal ateşleme ve nörotransmitter salınımı sonucu oluştuğuna dayanmaktadır. Migren baş ağrılarının yavaş gelişim göstermesi ve stres, açlık gibi nöral sistem kaynaklı faktörlerden etkilenmesi nörojenik teoriyi desteklemektedir (47). Ayrıca beyinde ve beyin sapında birçok bölgenin etkilendiğini gösteren semptomlar da nörojenik teoriyi destekleyen diğer bulgulardır (48).

Nöral teorinin temel özelliği Leao'nun 1941 yılında ortaya koyduğu "yayılan depresyon" (Leao'nun yayılan depresyonu)'dur. Kortikal depresyon 3–5 mm/dakika bir hızla kortekste yayılan nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır (49).

Kortikal yayılan depresyonun temel özelliği, kortekste hidrojen iyonları, potasyum, nitrik oksit ve glutamat düzeylerindeki geçici artışlar sonucu kan akımının artması ve ardından azalmasıdır. Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar (13). Aura başlangıçta hiperemik bir evreyle ilişkili iken, bunu kortikal kan akışında korteks boyunca hareket eden bir azalma izler (yayılan oligemi). Yayılan oligemi damarsal alanlarla bir ilişki göstermez ve vazokonstriksiyona bağlı olması olası değildir (13, 50). Kortikal yayılan depresyon ile tek taraflı trigeminal kaudal nükleus sistemi aktive edilmekte ve bir dizi nörovasküler mekanizma tetiklenmektedir (51).

Serebral damarların norepinefrin içeren nöronları superior servikal ganglion, lokus seruelus ve alt beyin sapında bulunup, otonomik kontrolden sorumlu olan hipotalamusla bağlantılar yapar. Lokus seruleustan noradrenerjik eksitasyonun başlaması, kortekse ulaşması ve nöronlarda depresyon yaparak SKA'nda azalmaya sebep olması migren prodromunun nörojenik teoriye göre patofizyolojik temelini oluşturur (39). Ağrı ise beyin sapı monoaminerjik nöronları, trigeminal sinirin spinal nükleusları ve ara yolların aşırı deşarjına bağlanır. Bu deşarj ile birlikte parasempatik aktivasyon yoluyla ekstrakraniyal vazodilatasyon oluşur. Ağrıyı ileten perivasküler sinir lifleri öncelikle trigeminal sistemden yükseldiği

için “trigeminovasküler sistem” olarak adlandırılmıştır (52, 53). Trigeminal sinirin uyarılmasıyla salınan P maddesi ve kalsitoninin nörojenik inflamasyona sebep olduğu ve vazodilatasyona katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Migren ağrısının boyun ve omuzlarda da hissedilmesi servikal köklerin trigeminal sinirin spinal bölümünün inen liflerini de taşımasına bağlanmaktadır (52, 54).

Beyin sapında yer alan lokus seruleus ve dorsal rafe gibi çekirdekler trigeminovasküler sistemden gelen ağrı duyusunun modülasyonunda rol oynar. Bu çekirdekler beyin kan akımını ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile migren atakları sırasında yapılan görüntülemelerde beyin sapı aktivasyonunun saptanması, migren patogenezinde beyin sapının önemli rol oynadığını desteklemektedir (55).

Migrenli hastalardaki kortikal hipereksitabiliteden intrakortikal inhibitör süreçlerdeki yetmezliğin sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) ağlarının vizüel kortekste primer inhibitör etki yarattığı bilinmektedir (56). Migren tedavisinde GABA aktivitesini arttıran ilaçların yarar sağladığı da düşünüldüğünde migrenli hastalarda GABA fonksiyon bozukluğu da olduğu söylenebilir (57).

3. Biyokimyasal Teori

Biyokimyasal teori atak sırasında kan serotonin düzeylerinde azalma görülmesi üzerine oluşturulmuştur (3, 4, 7). Serotonin düzeyinin düşürülmesi ile atağın başlatılabilmesi ve intravenöz 5-HT uygulanması ile atağın sonlandırılabilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (58).

Migren ve serotonin metabolizma bozukluğu arasındaki ilişki ilk olarak 1950’lerde ortaya atılmıştır (59). Daha sonraki çalışmalarda plazma serotonin düzeyleri ile migren atakları arasındaki ilişki gösterilmiş ve “serotonin hipotezi” ortaya konulmuştur (60, 61).

Migren atağı sırasında saptanan biyokimyasal değişiklik plazma serotonin düzeylerinde azalmadır. Serotonin düzeyindeki düşüşün kranyal damarlarda vazodilatasyona ve ağrı kapısının açılması ile ağrı algısında artışa neden olduğu düşünülmektedir (50, 52). Bu değişikliklerin serotonin serbestleştirici faktörden

kaynaklandığı veya bozulmuş trombosit fonksiyonundan oluştuğu, bunun da serebral damarlarda anormal vazomotor cevaplara sebep olduğu ileri sürülmektedir (44).

Serotonin hipotezinde santral 5-HT nörotransmisyonundaki eksikliğin migrende biyolojik belirteç olduğu ve 5-HT reseptörlerinde hipersensitiviteye yol açtığı belirtilmektedir (62, 63). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin salgılatıcılar, serotonin yapıtaşları ve serotonin reseptör agonistleri gibi santral serotonin nörotransmisyonu üzerinde etkileri olan ilaçların migren hastalarında yararlı etki göstermesi biyokimyasal teoriyi destekleyen diğer bulgulardır (64).

Farmakolojik çalışmalarda ilaçların beyin 5-HT düzeyini rafe nükleuslarının ateşlenmesini yavaşlatarak azalttığı tespit edilmiştir. Beyindeki serotonin düzeyindeki azalma zararlı uyaranlara beyin duyarlılığını artırır ve beraberinde hiperaljeziye sebep olur (64). Rafe bölgesindeki serotonerjik nöronlar sadece ağrı duyusundan sorumlu olmayıp, aynı zamanda uyku, kişilik ve hormonal salınımın düzenlenmesinde de rol oynar. Santral serotonerjik sistemin aktivasyonu çeşitli serebral yapılardaki nöronal ateşlenmeyle birlikte, serebral ve periferik vasküler yapıları da etkiler (45, 64). Atakların rafe nöronlarının inhibe edilmemesinden ya da serebral damarlarda ortaya çıkan tonus düzenleme bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (39). Özellikle son yıllarda 5-HT reseptör alt tiplerinin tanımlanmasıyla patofizyoloji ve tedavi açısından büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (45).

4. Trombositik Teori

Trombositler ve serotonerjik nöronlar arasında morfolojik, biyokimyasal ve farmakolojik açıdan pek çok benzerlik bulunması nedeniyle trombositlerin serotonerjik nöronlar için periferik model oluşturduğu düşünülmektedir (3, 8). Kandaki serotoninin büyük bölümü trombositlerde depolanmakta ve salındığında serebral damarlarda vasodilatasyona neden olmaktadır (3). Trombositik teori bu bilgilerden yola çıkarak oluşturulmuştur. Bu teoride migrenin trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir (3, 8).

VII. SEROTONİN

Enterokromafin hücrelerden kaynaklandığı düşünülen enteramin terimi ilk olarak 1933'de Vialle ve Erspamer tarafından kullanılmış, 1940'da gastrointestinal sistemden ayırmlaştırılmıştır. 1948'de serotonin düz kasların tonusunu artıran serum komponenti olarak isimlendirilmiş ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak kanda trombositlerden ayırmlaştırılmıştır. 1952'de enteraminin 5-HT ile benzer olduğu bulunmuştur. 1953'de ise 5-HT beyinden ayırmlaştırılmıştır (8).

Serotonin, hücrelerde bir aminoasit olan triptofandan iki basamakta sentezlenir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidrosilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından katalize edilir (9).

Sentezlenen serotonin enterokromafin hücrelerden ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) serotonerjik sinir uçlarından ekzositoz yoluyla salınır. Trombositlerden salıverilmesi bu hücrelerin parçalanması sonucu olur. Trombin, trombositlerden serotonin salıverilmesini neden olur (8, 9, 65)

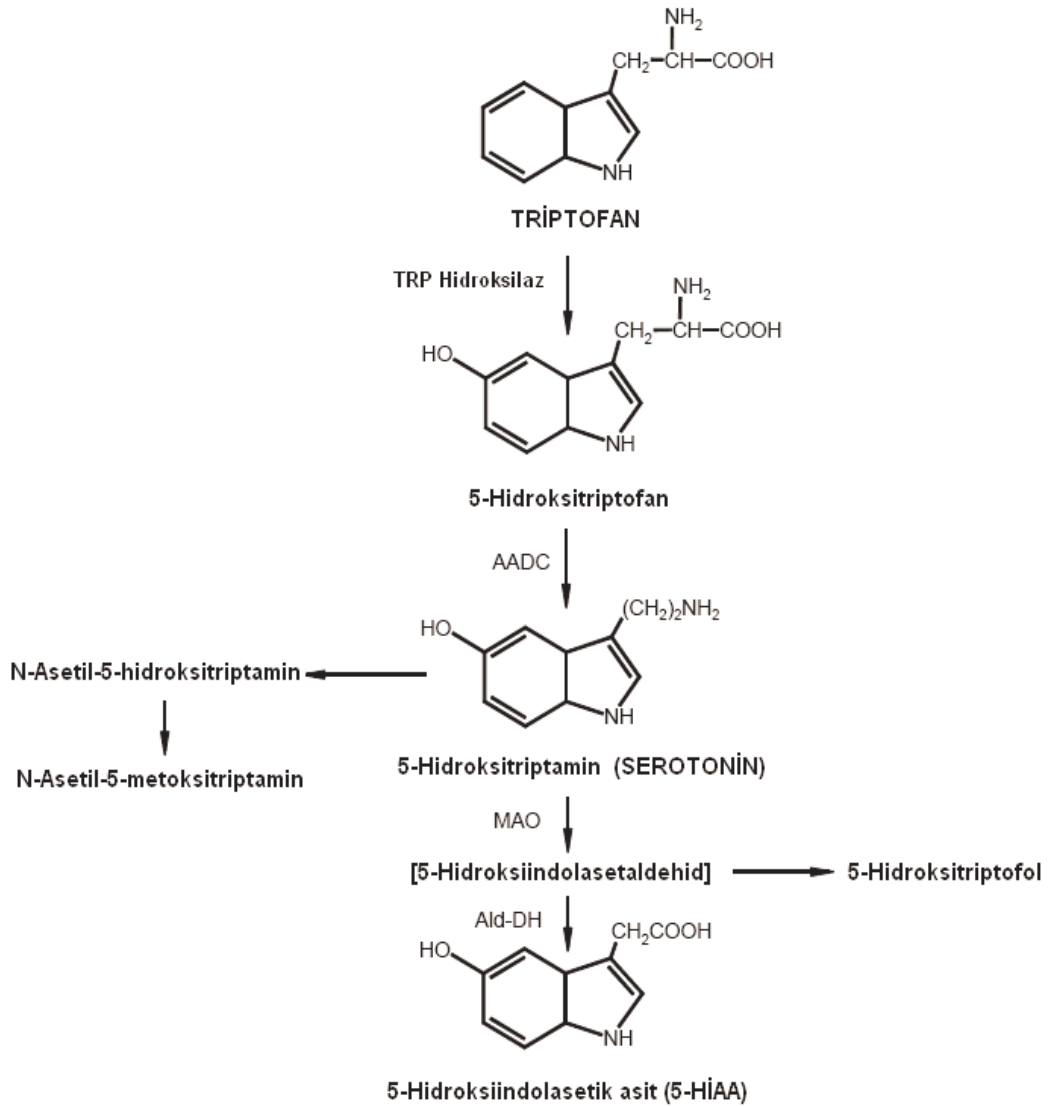
Vücut 5-HT havuzunun büyük bir kısmı intestinal kromafin hücrelerde, küçük bir kısmı ise santral sinir sisteminde, rektumun silindirik epitelyumunda, bronş epitelyum hücrelerinde, tiroid parafolikül hücrelerinde, overlerde, timus, pankreas ve deride sentez edilmektedir (65, 66). Serotonin, kana salındıktan sonra dolaşan trombositler tarafından aktif olarak alınır ve solid granüllerde depo edilir. Serotonin baskın olarak trombositler ve mast hücrelerinde depo edilir. Trombositler ve mast hücreleri sırasıyla hareketli ve sabit serotonin depo hücreleri olarak düşünülebilir (8, 65).

Serotonin hücrelerde mitokondriyel monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından oksidatif deaminasyon suretiyle yıkılır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından 5-HİAA'e oksitlenir ve idrarla atılır (9).

Serotonin kan-beyin engelini geçmeye elverişli olmadığından MSS'ne giremez. Yapıtışı olan triptofan ise MSS'ne geçebilir. Triptofan alınması MSS'de serotonin düzeyini yükseltir. Alınan serotonin ise, barsak çeperinde bulunan MAO

A tarafından ve daha az derecede ise karaciğerde MAO B tarafından ilk geçişte önemli ölçüde yıkılır ve sistemik dolaşıma ulaşamaz (65, 66, 67).

Serotonin inflamasyonda, kardiyovasküler sistemde, adrenal kortekste ve seksüel fonksiyonlarda önemli rol oynar (68, 69). Nörotransmitter, sitokin, hormon ve büyüme faktörü olarak bir çok işlevde görev alır. İnflamasyon bölgelerinde ise vazoaaktif bir amin olarak görev yapar. Ayrıca sinir sistemi ve immün sistemin iki yönlü iletişimini sağlayan bir immünmodülatördür (69, 70, 71). Serotonin metabolizması şematik olarak Şekil.1’de gösterilmiştir (72).



Şekil.1. Serotonin metabolizması.

VIII. SEROTONİN RESEPTÖRLERİ

Serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya diğer hücreler üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olmalarına göre ayrılırlar. Serotonin reseptörlerinin alt tipleri genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılmaktadır. Şu anda bilinen 15 farklı serotonin reseptör alt tipi vardır: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6 ve 5-HT7 (73, 74, 75).

Serotonin, reseptör alt tiplerinin sayısının fazla olması nedeniyle değişik etkilere sahiptir. Barsak duvarlarındaki serotonerjik reseptörler ile gastrointestinal sistem motilitesini düzenler. 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını büzer. Migren ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlendiği belirtilen serotonin alt tipleri ise 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT3'dür (73).

5-HT1A reseptörleri serotonerjik nöronların soma ve dentritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda postsinaptik reseptörlerdir. 5-HT1A reseptör agonistlerinin anksiyolitik ve antidepresan özelliklerine dayanılarak depresyon ve anksiyetenin etiyolojisinde önemli rol üstlendikleri varsayılmaktadır (73, 74).

5-HT2A postsinaptik düzenleyici reseptördür. Genellikle 5-HT2 olarak ifade edilir ve 5-HT reseptörlerinin en önemlilerinden birisidir. 5-HT2 reseptörlerinin en yoğun olarak buldukları yerler beyin korteksi ve kaudat çekirdektir. Beynin diğer bölgelerinde çok az tespit edilmişlerdir. Damar kontraksiyonu, lenfositlerin şekil değiştirmesi, sırt kası kasılmaları ve triptamin nöbetlerinde işlev görürler. 5-HT2 antagonistleri migren profilaksisinde kullanılırlar. 5-HT2 reseptörlerinin uyarılması ajitasyon, akatizi, bunaltı, panik atakları, uykusuzluk ve cinsel işlev bozukluğuna neden olur (73, 74).

5-HT3 reseptörlerinin uyarılması barsaklardaki, beyin sapı kusma merkezindeki ve hipotalamik yollardaki etkileri ile bulantı, gastrointestinal sistem yakınmaları ve ishale neden olur. Genel olarak periferik dokularda yer alırlar. Santral sinir sisteminde asetilkolin ve dopamin salınımının düzenlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (75).

IX. SEROTONİN, DEPRESYON VE MİGREN

Depresif bozuklukların etiolojisinde yer alan biyolojik etkenlere ilişkin kuramlar uzun yıllardır ortaya konmaktadır.Yapılan çalışmalar depresyonun etiolojisinde serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin önemli rol oynadıklarını göstermektedir (76).

Yaklaşık 35 yıl önce depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyinde azalma sonucu geliştiği öne sürülmüştür (76). Günümüzde artık serotonin düzeyinde azalma ile depresyon arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilmektedir. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde etkin bir biçimde kullanılıyor olması serotoninin depresyondaki rolünü destekler niteliktedir (74).

Serotonin depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar ile; inme, hipertansiyon, vasküler bozukluklar ve migren gibi hastalıkların oluşumunda da rol oynamaktadır (74, 77).

Migren hastalarında depresyonun ortaya çıkması sıklıkla gözlenmektedir. Ayrıca literatürde baş ağrısı sonrası ortaya çıkan depresyon varlığı ile ilgili oranlar migren için %5.2 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada bir ya da daha fazla depresif semptomun oluşumu ile ilgili oranlar %14.9 olarak bildirilmiştir (78).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin salgılatıcılar, serotonin prekürsörleri, serotonin reseptör agonistleri gibi santral serotonin nörotransmisyonu üzerinde etkileri olan ilaçların hem migren hemde depresyon hastalarında yararlı oldukları bilinmektedir (64).

X. TROMBOSİTLER VE SEROTONİN

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden meydana gelen ve 2–5 μ çapında 5–7 μ^3 hacminde periferik kandaki en küçük hücrelerdir. Damar endotelinde hasar olduğunda önce damar düz kaslarında vazokontraksiyon olur ve normalde dolaşımında disk halinde bulunan trombositler biraraya gelerek trombosit tıkaçını oluşturur. Böylece primer hemostazta rol alırlar. Normal trombositler içinde 3 çeşit granül bulunur (79).

1. **Solid Granüller:** ATP (Adenozin tri-fosfat), ADP (Adenozin di-fosfat), serotonin, kalsiyum, fosfat, guanin nükleotid.
2. **Alfa Granüller:** Enzimler, adezyon proteinleri, büyüme faktörleri, sitokin benzeri proteinler, koagülasyon faktörleri.
3. **Lizozomlar:** β -Galaktosidaz, β -Glukuronidaz , α -Arabinosid, N-asetil glukozamidaz, elastaz, kollejenaz, katepsin.

Serotonin bulunduğu tüm hücrelerde, adenozin-tri-fosfat (ATP) ve iki değerlikli katyonlarla yaptığı kompleksler halinde özel veziküller içindedir (8). Serotonin içeren veziküller elektron mikroskopunda, ortası yoğun granüller şeklinde görünürler. Trombositler içinde bulunan serotonin bu hücrelerin agregasyonu ve endotele yapışması (adezyonu) sırasında salınır. Salınan serotonin sağlam trombositleri aktive ederek onların agregasyonunu kolaylaştırır. Serotonin ve trombaksan A₂'ye bağlı olarak vazokonstriksiyon olur. Bazı deneylerde trombositlerden serotonin salındığında trombositlerin aktivitesinin değişmediği yani pıhtılaşmanın olduğu görülmüştür. Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sırasında salınan serotonin, pıhtılaşma olayını doğrudan etkilemeksizin, lokal vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın durdurulmasına katkıda bulunur (8, 9).

XI. GEREÇ VE YÖNTEM

1.HASTA SEÇİMİ:

Maltepe üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran ve kriterlerimize uyan 30 ardışık kadın hasta ile onlarla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 20 sağlıklı gönüllü kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar aynı doktor tarafından değerlendirilip, diğer olası baş ağrısı nedenleri dışlandıktan sonra aurasız migren tanısı (UBD tanı kriterlerine uygun olarak) almışlardır. Hasta ve kontrol grubuna alınan gönüllüler, çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilerek, araştırmanın etik kurul başvuru dosyasında örneği bulunan “bilgilendirilmiş onam formu” imzalatılmıştır.

Hasta Grubu:

- Kadın,
- 20–45 yaş arası,
- Bilinen herhangi bir hastağı ve gebeliğı olmayan,
- Cerrahi ya da doğal yollarla menapoza girmemiş,
- Analjezik -benzodiazepin-opiat-antidepresan kullanmayan,
- Hamilton depresyon ölçeğine göre depresyonda olmayan (<10 puan),
- UBD ölçütlerine göre aurasız migren tanısı almış olan gönüllüler çalışmaya dâhil edilmiştir.

Kontrol Grubu:

- Migren ve baş ağrısı olmayan,
- Kadın,
- 20–45 yaş aralığında,
- Bilinen herhangi bir hastalığı ve gebeliğı olmayan,
- Cerrahi ya da doğal yollarla menapoza girmemiş,
- Analjezik -benzodiazepin-opiat-antidepresan kullanmayan,
- Hamilton depresyon ölçeğine göre depresyonda olmayan (<10 puan) gönüllüler kontrol grubu olarak seçilmiştir.

2. TROMBOSİTTEN ZENGİN VE FAKİR PLAZMA HAZIRLANIŞI:

Hastalardan açlık venöz kan örnekleri, antikoagülan olarak sodyum sitrat içeren 3 ml lik tüplere turnike uygulanmadan alındı. Bendtsen ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi (10) trombosit zengin ve fakir plazma hazırlandı. Trombosit zengin plazma hazırlamak için, sitratlı tam kan örneği, santrifüj cihazında (Heraeus Biofuge Stratos, Almanya) 4°C de 5 dakika 300g de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası trombosit sayısı ölçülmek üzere tam otomatik kan sayım cihazında (Horiba ABX Pentra 80-Finlandiya) ölçüm yapıldı ve trombosit sayıları kayıt edildi. Örnekten 300 µL alınarak, serotonin ölçümleri yapılana dek -20°C de donduruldu. Trombosit fakir plazma hazırlamak için, geri kalan tam kan örneği 4°C de 20 dakika 3000g de bir kez daha santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen trombosit fakir plazma ayrılarak yine serotonin ölçümleri yapılana dek -20°C de donduruldu.

3. SEROTONİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜMÜ:

Trombosit zengin ve fakir plazmalar serotonin ölçümü yapılacağı günün sabahında çözüldü, 10000g de 1 dakika santrifüj edildi. Serotonin ölçüm kiti prospektüsünde yazan (EK-4) “örnek hazırlama” talimatına göre hazırlandı. Hazırlanan örnekler yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazında (ThermoFinnigan SpectroSystem HPLC, ABD) ölçüldü. Sonuçlar, hasta ve kontrol grubuna ait olmak üzere kayıt edildi. Serotonin ölçüm kiti olarak Recipe EC 3000, ClinRep® kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı; 5.66–5660 nmol/L olarak, interassay (çalışma arası) değişim katsayısı %4, intraassay (çalışma içi) değişim katsayısı %3 olarak tespit edildi. Serotonin ölçüm kitinin prospektüs bilgileri Ek-4'te belirtilmiştir.

4. TROMBOSİT SEROTONİN KONSANTRASYONUNUN (TSK) HESAPLANMASI:

Trombosit serotonin konsantrasyonu (TSK); trombositten zengin plazmada ölçülen serotonin (TZP) konsantrasyonundan, trombositten fakir plazmada (TFP) ölçülen serotonin konsantrasyonunun çıkarılıp, trombosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Birimi $\text{nmol}/10^3/\text{mm}^3$ 'dür (10).

$$\text{TROMBOSİT SEROTONİN KONSANTRASYONU} = \frac{[\text{TZP SEROTONİN}] - [\text{TFP SEROTONİN}]}{\text{TZP TROMBOSİT SAYISI}}$$

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar olarak ortalama, standart sapma ve frekans kullanıldı. Niceliksel verilerden normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student t-test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

XII. BULGULAR

Çalışma 01.09.2009–01.01.2010 tarihleri arasında yaşları 20 ile 45 arasında değişmekte olan toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları 32.18 ± 6.60 yıl'dır. Çalışma "Hasta" (n=30) ve "Kontrol" (n=20) olgudan oluşmaktadır.

Tablo 1: Gruplara göre yaş dağılımının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	*p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş (Yıl)	32.40 ± 7.35	31.85 ± 5.45	0.776

+ Student t test

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). [Ort: ortalama, SS: Standart sapma]

Tablo 2: Hasta grubunda migrene ilişkin bilgilerin dağılımı

	Min-Maks.	Ort ± SS	Medyan
Baş ağrısı süresi (yıl)	2–20	8.70 ± 5.01	9
Baş ağrısı sıklığı (Ay)	3–15	5.06 ± 3.23	4
Migren atağının süresi (saat)	3–48	22.66 ± 15.40	24

[Min-Maks: Minimum-maksimum]

Tablo 3: Hasta grubunda baş ağrısına eşlik eden durumların dağılımı (n=30)

Eşlik Eden Durumlar	n	%
Bulantı	25	83.3
Kusma	14	46.7
Fotofobi	25	83.3
Fonofobi	25	83.3

Tablo 4: Gruplara göre Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) karşılaştırılması

	Hamilton Depresyon		<i>p</i>
	Ort ± SS	Medyan	
Hasta	4.63 ± 3.15	4	0.001**
Kontrol	2.00 ± 1.65	2	

Mann Whitney U test

** p<0.01

Hasta grubundaki olguların Hamilton depresyon ölçeği puanları, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Tablo 5: Hasta grubunda Hamilton depresyon ölçeği puanı ile TZP-TSK düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu	Hamilton depresyon puanı	
	r	p
*Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	-0.017	0.930
**Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol/L/10³/mm³)	0.091	0.633

r: Pearson korelasyon analizi

Hasta grubunda Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) puanları ile TZP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (p>0.05). HAM-D puanları ile trombosit serotonin konsantrasyonu arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir (p>0.05).

Tablo 6: Gruplara göre serotonin düzeylerinin karşılaştırılması

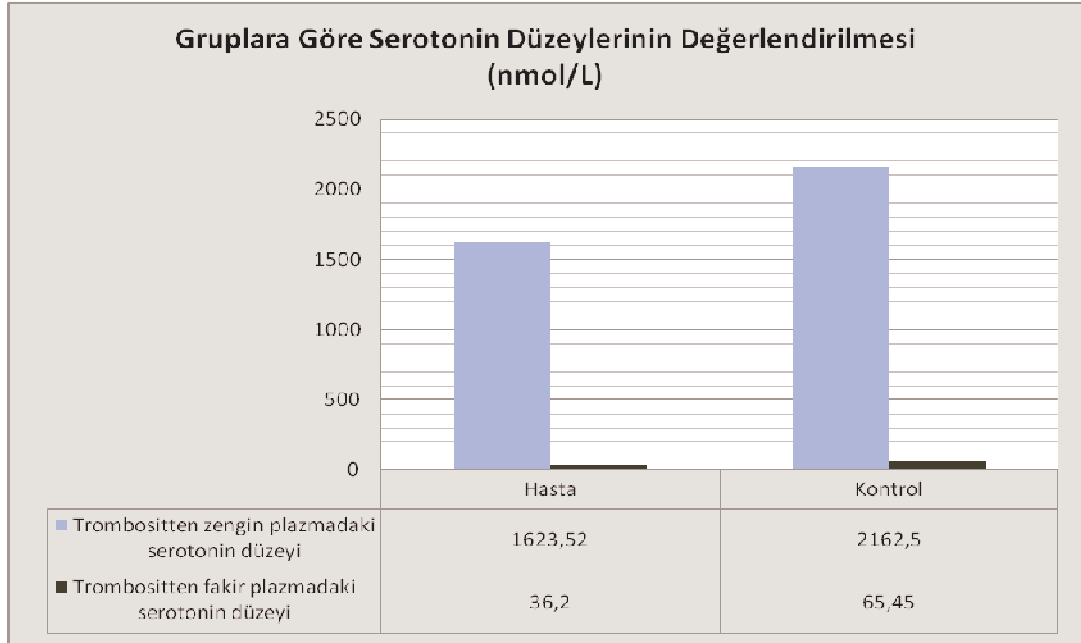
	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
	Ort ± SS	Ort ± SS	
⁺ Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	1623.52 ± 630.97	2162.50 ± 936.1	0.019*
⁺⁺ Trombositten fakir plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	36.20 ± 36.44	65.45 ± 62.93	0.005**
⁺ Plazma trombosit miktarı (10 ³ /mm ³)	245.800 ± 56.924	237.650 ± 48.83	0.603
⁺⁺ Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol/10 ³ /mm ³)	0.007 ± 0.003	0.009±0.004	0.050*

+ Student t test ++ Mann Whitney U test **p*<0.05 ***p*<0.01

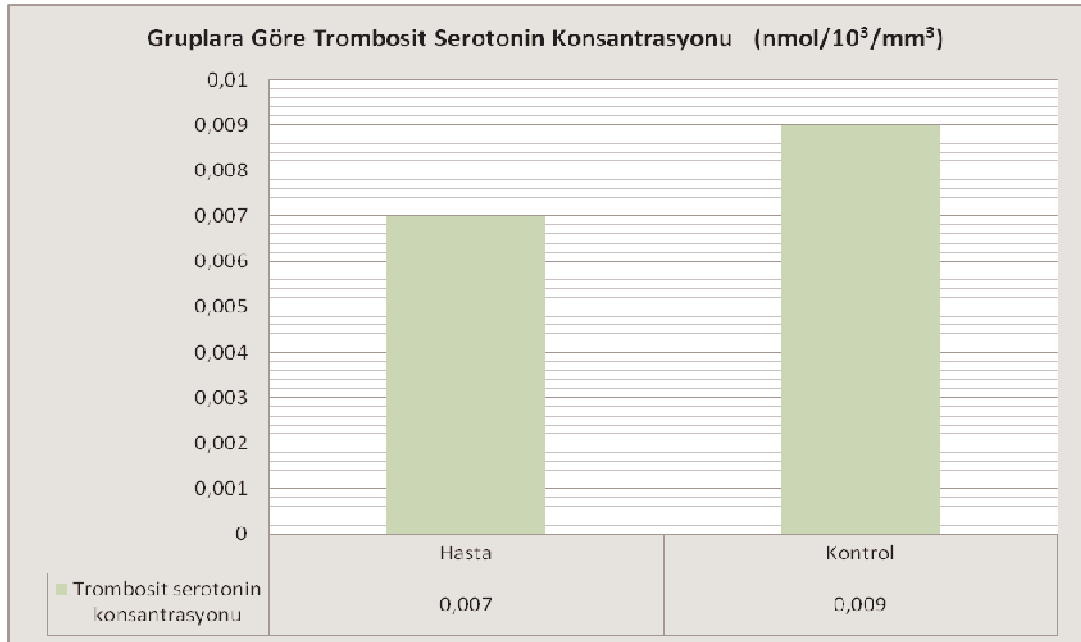
Hasta grubundaki olguların trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyleri, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (*p*<0.05).

Hasta grubundaki olguların trombositten fakir plazmadaki serotonin düzeyleri, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak ileri düzeyde düşüktür (*p*<0.01).

Hasta grubundaki olguların trombosit serotonin konsantrasyonu düzeyleri ise kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (*p*<0.05).



Şekil 1: Gruplara göre trombositten zengin ve trombositten fakir plazmalardaki serotonin düzeylerinin değerlendirilmesi



Şekil 2: Gruplara göre trombosit serotonin konsantrasyonu düzeylerinin değerlendirilmesi

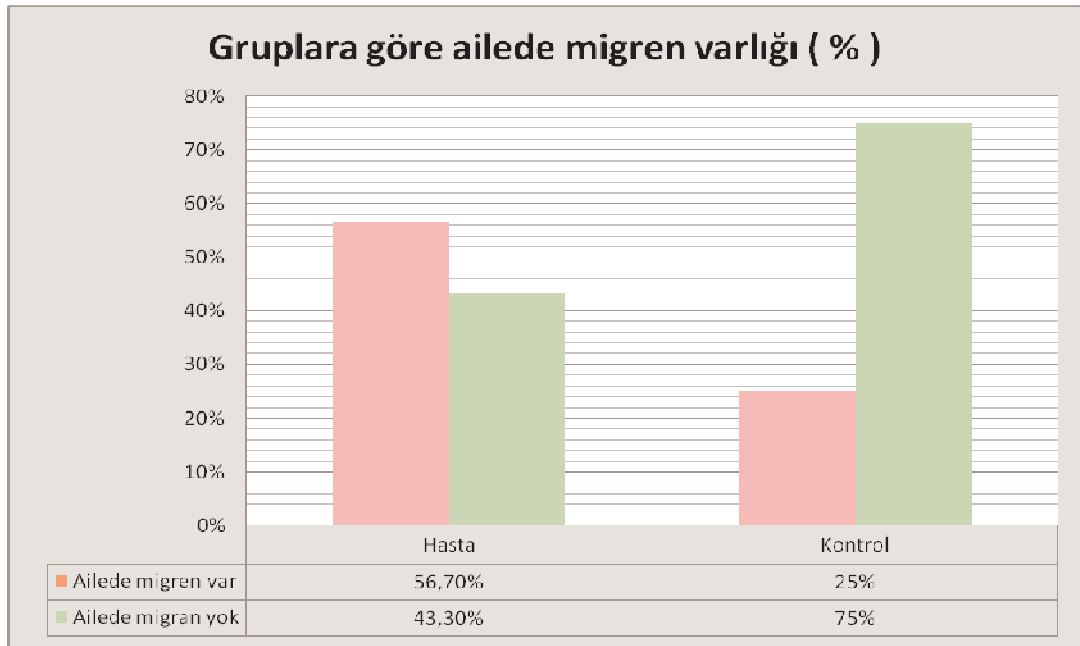
Tablo 7: Gruplara göre ailede migren varlığının karşılaştırılması

Ailede Migren	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Var	17 (%56.7)	5 (%25.0)	0.027*
Yok	13 (%43.3)	15 (%75.0)	

Ki-kare test

* $p < 0.05$

Hasta grubundaki olguların ailelerinde migren görülme oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

**Şekil 3: Gruplara göre ailede migren varlığı dağılımı**

Tablo 8: Hasta grubunda; ailesinde migren varlığına göre TZP ve TSK düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu	Ailede migren	Ailde migren (-)	**p
	(+) (n=17)	(n=13)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	1599.6 ± 533.3 (1654.1)	1654.8 ± 762.2 (1446.5)	0.046*
Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol/10³/mm³)	0.006 ± 0.003 (0.006)	0.007 ± 0.004 (0.006)	0.371

** Mann Whitney U test *p<0.05

Ailesinde migren olan hastaların TZP'daki serotonin düzeyleri, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0.05). Hasta grubunda, ailesinde migren olanların ve olmayanların TSK'ları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Tablo 9: Hasta grubunda baş ağrısı süresi ile TZP, TFP ve TSK düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu	Baş ağrısı süresi	
	r	p
Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	-0.156	0.409
Trombositten fakit plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	0.044	0.819
Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol/L/10³/mm³)	-0.389	0.034*

r: Pearson korelasyon analizi *p<0.05

Hasta grubunda baş ağrısı süresi ile TZP ölçümleri arasında negatif yönde zayıf ilişki görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Baş ağrısı ile trombosit serotonin konsantrasyonu arasında ise negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmektedir (p<0.05).

Tablo 10: Hastalarda atak sayısı ile TZP, TFP ve TSK düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu	Atak sayısı	
	r	p
Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	-0.234	0.213
Trombositten fakit plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	0.323	0.082
Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol/L/10 ³ /mm ³)	-0.414	0.023*

r: Spearman's korelasyon analizi

*p<0.05

Hasta grubunda atak sayısı ile TZP ölçümleri arasında negatif yönde ilişki görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Atak sayısı ile TFP ölçümleri arasında pozitif yönde zayıf ilişki görülmesine rağmen bu istatistiğe yansımamıştır (p>0.05). Atak sayısı ile trombosit serotonin konsantrasyonu arasında ise negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmektedir (p<0.05).

Tablo 11: Hastalarda atak süresi ile TZP, TFP ve TSK düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu	Atak süresi	
	r	p
Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	-0.433	0.017*
Trombositten fakit plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	-0.087	0.649
Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol/L/10 ³ /mm ³)	-0.498	0.005**

r: Pearson korelasyon analizi

*p<0.05

**p<0.01

Hastalarda atak süresi ile TZP ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmektedir (p<0.05). Atak süresi ile TFP ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). Atak süresi ile TSK arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.01).

XIII. TARTIŞMA

Bir aminoasit olan triptofandan sentezlenen serotoninin birçok fonksiyonu mevcuttur. Sinir sisteminde nörotransmitter, hormon, biyolojik düzenleyici ve büyüme faktörü olarak görev alır. İnflamasyonda ise trombositler tarafından salgılanarak sinir sistemi ile immün sistem arasındaki etkileşimi sağlar (8, 69, 71). Serotonerjik nöronların periferik modeli olarak düşünülen trombositler, merkezi sinir sistemi dışında üretilen serotoninin büyük bölümünü depolar (8).

Migren ve endojen serotonin metabolizma bozukluğu arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde ortaya atılmıştır (59). Daha sonraki çalışmalarda plazma serotonin düzeyleri ile migren atakları arasındaki ilişki gösterilmiş ve 'serotonin hipotezi' ortaya konulmuştur (60, 61). Migren atağı sırasında plazma serotonin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Atak sırasındaki bu azalma, serebral damarlarda vasodilatasyona ve ağrı kapısının eşliğinde düşmeye yol açar (9, 50, 52).

Literatürde gerek auralı gerekse aurasız migrende ağrılı ve ağrısız dönemlerde serotonin düzeylerini ölçmeye yönelik birçok çalışma mevcuttur (3, 7, 46). Bununla birlikte serotonin düzeyleri gerilim tipi baş ağrıları, kompleks bölgesel ağrı sendromu Tip-I, pulmoner arteriyel hipertansiyon, fibromiyalji, romatoid artrit, temporomandibular eklem hastalıkları ve epilepsi gibi çeşitli hastalıklarda çalışılmıştır. Ayrıca postmenopozal dönem ve sağlıklı yetişkinlerde ağrı oluşumu sırasında da serotonin düzeylerine bakılmıştır ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunda trombosit içi serotonin düzeyleri değil, plazmadaki serbest serotonin düzeyleri ölçülmüştür (80, 81, 82, 83, 84, 85). Farklı serotonin düzeylerinin nedeni plazma serbest serotonin düzeylerinin ölçülmüş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bendtsen ve ark. kronik gerilim tipi baş ağrısında trombosit içi serotonin konsantrasyonunu hesaplamışlardır (10). Biz de bu yöntem ile migrende ağrısız dönemde trombosit içi serotonin konsantrasyonlarını araştırdık. Eşlik eden hastalıkların standardizasyonu etkilememesi için 20-45 yaş aralığındaki gebe olmayan kadınlar çalışmamıza alınmıştır.

Nagata ve ark. yaptığı çalışmada auralı ve aurasız migren hastalarının ağrısız dönemde plazma serotonin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serotonin auralı

migrenlilerde aurasızlara ve kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmasına rağmen, aurasız migrenlilerle kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (7). Vazokonstriksiyona asıl olarak trombosit içi depolanmış serotoninin salınması neden olmaktadır (8, 9). Izzati-Zade'nin yaptığı bir çalışmada, auralı ve aurasız migren hastalarında ağrısız dönemde trombositlerin içinde bulunan serotonin granül sayıları mikroskop altında sayılmış, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise kromotografi tekniği ile serotonin değerleri saptanmış olup, çalışmacının kendisinden kaynaklanabilecek hatalar dışlanmıştır.

Anthony ve ark. yaptıkları bir çalışmada kronik gerilim tipi baş ağrısında plazma serotonin düzeyleri migrenli hastaların ağrılı ve ağrısız dönemleri ile karşılaştırılmış, ağrısız dönemler arasında belirgin oranda düşük serotonin düzeyleri saptanırken, ağrılı dönemler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Elde edilen bulgulardan yola çıkarak, kronik gerilim tipi baş ağrısının da migren gibi düşük serotonin sendromu olabileceği üzerinde durulmuştur (85). Çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı hastaları değerlendirilmediği için bu konuda yorum yapılamamıştır.

Bendtsen ve ark. gerilim tipi baş ağrısında trombosit serotonin düzeylerini, HPLC yöntemi ile elde edilen trombosit zengin ve fakir plazmadaki serotonin düzeyleri arasındaki farkı, trombosit zengin plazmadaki trombosit sayısına bölerek $[(TSP-TFP)/TSP \text{ trombosit sayısı}]$ hesaplamışlardır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu trombosit serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (10). Bizim çalışmamızda da bu formül uygulanmıştır. Sonuçlar yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda gerek trombosit zengin plazmadaki serotonin düzeyleri gerekse trombosit fakir plazmadaki serotonin düzeyleri ve son olarak trombosit serotonin konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Nagata ve ark. yaptığı çalışmada atak sırasında kanda serotonin seviyesinin düştüğü ve idrarda serotonin metabolizması sonucu ortaya çıkan 5 Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİAA)'in arttığı gösterilmiştir (7). Humphrey ve Lance yaptıkları çalışmalarda migren atakları sırasında trombosit 5-HT düzeyinin %40 düştüğünü göstermişlerdir. Bu durumu migren atağı sırasında trombosit içindeki serotoninin metabolizmasının

arttığı yönünde yorumlamışlardır (45, 46). Bizim sonuçlarımızdaki serotonin düşüklüğü de bu metabolizma artışını destekler niteliktedir.

Ağrı dönemi ve sonrasına özgü semptomlardan birisi allodinidir. Allodini cilde verilen normal bir uyarının ağrılı olarak algılanmasıdır. Subjektif bir belirti olmakla birlikte migren hastalarında sıklıkla baş çevresi, nadiren de ekstremitelerde lokalize olarak karşımıza çıkmaktadır. Allodininin migren atakları sırasında ortaya çıkan santral duyarlılaşmanın bir bulgusu olduğu düşünülmektedir (86). Hastalarda allodini görülmesinin kronik migren progresyonu için risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Serotonin agonisti olarak etki gösteren triptan gurubu ilaçların klinik etkinlikleri allodini üzerine olan etkileri ile ölçülmektedir (87). Yapılan çalışmalarda migrende allodinin görülme oranlarının %50–75 civarında olduğu belirtilmektedir (86, 88, 89). Çalışmamızda hastalarımızda allodinin varlığı sorgulanmamıştır. Bu nedenle bu durum ve serotonin düzeyleri ile ilişkisi hakkında yeterli yorum yapılamamıştır.

Migren hastalarında depresyonun varlığı sıklıkla gözlenmektedir. Ayrıca depresyonun migren için bir risk faktörü olduğu da belirtilmektedir (78). Literatürde kronik baş ağrısı sonrası ortaya çıkan depresyonun varlığı %5.2 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmalarda bir ya da daha fazla depresif semptomların oluşumu ile ilgili oranlar %14.9 olarak bildirilmiştir (64, 74, 76, 78). Çalışmamızda, depresyonun migren için risk faktörü olduğu ve depresyondaki hastalarda serotonin düzeyinin düşük olduğu bilgisinden yola çıkılarak hastalar Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)'ne göre değerlendirilmiş, depresyon tanısı alanlar dışlanmıştır. Çalışmamıza HAM-D ölçeğine göre depresyonda olmayan hastalar alınmış olmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HAM-D puanları hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.01$). HAM-D ölçeğinde 0–10 puan arası depresyon varlığını dışlamaktadır. Hem hastalar hem kontrol grubu olguları 0–10 puan arasında değerler almış olmalarına rağmen, hasta grubunda bu değerlerin 10'a yakın olarak kümelendiği görülmüştür. Bu durum migren grubunda eşik altı depresif belirtilerin daha belirgin olduğuna işaret ediyor olabilir. Pek çok ruhsal bozukluğun adet döngüsünün adet öncesi döneminde kötüleştiği bilinmektedir (74, 78). Hastalarımızın adet döngüsünün hangi döneminde oldukları sorgulanmamıştır. Migrenli grupta kontrol grubuna göre saptadığımız yüksek HAM-D puanları, adet

döngüsünün farklı dönemlerinden de kaynaklanıyor olabilir. Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde HAM-D puanları ile TZP ölçümleri ve trombosit serotonin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Bulgular göz önüne alındığında migrende depresif belirtiler ile serotonin konsantrasyonları ve bunların adet döngüsü ile ilişkilerini inceleyen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Valproik asit ile yapılan çalışmalarda serotonin dışında, GABA, glutamat ve noradrenalin gibi diğer nöromediyatörlerin de migren patogenezinde rol oynadıkları ortaya konmuştur (90, 91). Yapılan çalışmalarda migrenli hastalardaki kortikal hipereksitabileden GABA'daki düşme sorumlu tutulmuştur (57, 90). Valproat, gabapentin, topiramet ve lamotrijin gibi antiepileptik ilaçların GABA düzeyini artırarak etki gösterdikleri bilinmektedir (91, 92). Klapper ve ark. 176 aural ve aurasız migren hastası ile yaptıkları bir çalışmada valproat tedavisi alan hastaların atak sıklıklarında %50 ve üzerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma ile valproat migren tedavisinde Amerikan gıda ve ilaç dairesinin onayını almıştır (93). Migren tedavisinde GABA aktivitesini arttıran bu ilaçların kullanımı ile hastaların atak sıklıklarının azaldığı görüldüğünden migrenli hastalarda GABA fonksiyon bozukluğu da olduğu söylenmektedir (58). Çalışmamızda migren patogenezinden sorumlu olduğu düşünülen nöromediyatörlerden sadece serotonin düzeyleri bakıldığından diğer mediyatörlerin migren patogenezinde oynadıkları rol üzerine herhangi bir yorum yapılamamıştır.

Serotonerjik fonksiyon bozukluğunun migren, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve yeme bozuklukları gibi hastalıkların yanısıra epileptogenezde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (92, 94, 95, 96). Deneysel modellerde serotonin düşüklüğünün özellikle temporal lob epilepsisi gibi bazı epilepsi türlerinde nöbeti başlatabileceği gösterilmiştir (94, 97). Deneysel çalışmalarda karbamezapinin sıçan hipokampuslerinde ekstraselüler serotonin konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (98). Grosso ve ark. yaptıkları bir çalışmada 12 epilepsi hastasına topiramet tedavisi uygulanmış ve hastaların bazal, 30. 60. 90. ve 120. günlerde plazma serotonin seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda bazal serotonin düzeyleri düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Üç aylık tedavi sonrasında ise istatistiğe yansıyan bir yükselme elde edildiği belirtilmiştir (11). Yapılan başka bir çalışmada bu

çalışmalar ile uyumsuz olarak 2–3 aylık tedavi sonrası lamotrijinin plazma serotonin konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür (99). Bu çalışmalarda antiepileptik ilaçların serotonin düzeyleri üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak serotoninin trombositte değil de plazmada ölçülmesi bu çalışmaların dezavantajıdır. Literatürde antiepileptiklerin trombosit serotonin konsantrasyonları üzerine etkilerini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadığından sadece bazal serotonin değerleri ölçülmüştür. Bu nedenle GABAerjik ajanların trombosit serotonin düzeyleri üzerine etkileri hakkında yorum yapılamamıştır. Elde edilen bu sonuçlar migren tedavisinde kullanılan farklı ajanların, trombosit serotonin düzeyi üzerine etkilerini inceleyen geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Migren patogeneğinde üzerinde durulan diğer bir nöromodülatör ise melatonindir (100). Melatonin pineal bezden salgılanan ve internal-eksternal çevre ile uyumunu sağlayan ana elementtir. İnsanlarda melatonin aydınlıkta en alt seviyededir. Melatonin salgılanması organizmaya gece olduğunu haber veren bir sinyaldir. Melatonin N-asetil-serotoninin metilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır ve serotonin metabolizmasıyla yakından ilişkilidir (100, 101). Migren semptomlarının dalgalanma göstermesi, atakların özellikle sabah ya da gece uykudan uyanma sonrasında ortaya çıkması ve ayrıca atakların özellikle uykunun bozulduğu dönemleri izlemesi migren ve melatonin arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (102). Migren hastalarında melatonin ilk kez 1989 yılında çalışılmış ve saat 23:00'te alınan kan örneklerinde migrenlilerde kontrollere göre melatonin düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuştur (103). Peres ve ark. yaptıkları bir çalışmada kronik migren hastalarından ve kontrol grubundan saat 19:00–07:00 arası 13 kan örneği toplamışlardır. Hastalarda belirgin oranda düşük melatonin seviyesi saptamaları üzerine kronik migrenlilerde kronobiyolojik fonksiyon bozukluğu olabileceği sonucuna varmışlardır (101). Migren hastalarında melatonin tedavisi üzerinde ise yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Claustrat ve ark. yaptıkları bir çalışmada migren statusu olan 6 hastaya melatonin infüzyonu yapmışlardır. Dört hastanın ertesi sabah, 2 hastanın ise infüzyonun 3. gecesi ağrılarının geçtiğini bildirmişlerdir. Ayrıca ilerleyen dönemlerde 3 hastanın migren atakları sırasında ağrı şiddetinin azaldığını rapor etmişlerdir (104, 105).

Yapılan başka bir çalışmada 34 hastaya profilaktik olarak 3 mg melatonin verilmiş ve %64.7 oranında ağrı kontrolü sağlandığı belirtilmiştir. Bu hastaların %25'inde tedaviyi izleyen ilk ay hiç migren atağı görülmemiştir (106). Migrende serotonin ve melatonin birlikteliği üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımızdan sadece gündüz kan örnekleri alınmış ve melatonin düzeyleri çalışılmamış olduğundan bu konu ile ilgili yorum yapılamamıştır. Aydınlıkta melatonin serotonine dönüştürüldüğü bilgisi göz önünde bulundurulduğunda, melatoninin yine serotonini arttırarak migren ataklarını önleyici etkisi olduğunu söylemek mümkündür. Bu bilgi de yine bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, migrenin %70 ve %80 oranında kalıtım ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Aile bireylerinden birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşılma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2–4 kat arttırdığı belirtilmiştir (22, 107). Bir topluma dayalı migren-aile çalışmasında Russell ve ark. aurasız ve auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin 4 kat, aurasız migreni bulunan bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren riskinin 1,9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (108). Migren bazı ailelerde belirgin otozomal dominant geçiş gösterirken, bazılarında otozomal resesif geçiş göstermektedir. Bunun yanında klinik temelli ikiz çalışmaları tek yumurta ikizlerinde migren birlikteliğinin çift yumurta ikizlerine oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur; bu da genetik faktörlerin etiyolojik rolünü desteklemektedir (107). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta grubundaki olguların ailelerinde migren görülme oranı %56.7, kontrol grubunda ise %25 olarak bulunmuştur. Oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde ailesinde migren görülen olguların trombositin zengin plazmadaki serotonin düzeyleri ailede migren görülmeyen olgulardan daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bunun yanında hesaplanan trombosit serotonin konsantrasyonları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0.05$). Bu durum genetik yönü desteklemiyor gibi görünebilir ancak çalışmamızda serotonin konsantrasyonunun çok küçük değerlerle ifade edildiği de göz önünde bulundurulursa, bu durumun istatistiğe

yansımamış olabileceğini düşünmek mümkündür. Daha geniş hasta gruplu çalışmalar bu konudaki soru işaretlerine ışık tutacaktır.

Çalışmamızda hasta grubunda baş ağrısı süresi ile TZP serotonin konsantrasyonu arasında negatif yönde zayıf bir ilişki görülmüş ancak bu durum istatistiğe yansımamıştır ($p>0.05$). Baş ağrısı süresi ile TFP serotonin konsantrasyonu arasında ise anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0.05$). Baş ağrısı süresi ile trombosit serotonin konsantrasyonu arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Atak sayısına bakıldığında ise TZP ve TFP serotonin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmezken trombosit serotonin konsantrasyonu ile negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Atak süresi değerlendirildiğinde, TFP serotonin konsantrasyonu ile ilişkisiz iken, TZP ve trombosit serotonin konsantrasyonu arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0.05$). Bulgularımız trombositten fakir plazmadaki serotonin konsantrasyonunun hastalık süresi, atak sıklığı ve süresinden etkilenmediğini, trombosit serotonin konsantrasyonunun ise hastalık süresi, atak sıklığı ve süresi arttıkça azalmakta olduğunu göstermektedir. Bu duruma ışık tutacak net bir literatür bilgisine ulaşılamamıştır. Ancak sonuçlarımız hastalık süresi ve atak sayısı arttıkça serotonin sentezinin azalmış olabileceğine işaret edebilir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız aurasız migren hastalarında ağrısız dönemde trombositlerde depolanan serotonin düzeyini göstermesi açısından ilktir. Migren patofizyolojisinde özellikle ağrı döneminden vazodilatasyon ve yetersiz vazokonstriksiyon suçlanmaktadır. Sonuçlarımız bunun nedeninin serotonin düşüklüğünden kaynaklanabileceğine işaret etmektedir. Hastalık süresi, atak sayısı ve sıklığının artması ile serotonin düzeyinin düşüyor olması migrenlilerde zamanla serotonin sentezinin azaldığının bir göstergesi olabilir. Migrenli hastalarda saptadığımız serotonin düşüklüğünün aile öyküsü pozitif olan grupta daha belirgin olması hastalığın genetik kökenine de işaret etmektedir. Ancak hastalarımızı ağrısız dönemde değerlendirmemiz, patofizyolojiye yönelik yaptığımız atıfları hipotetik kılmaktadır. Bulgularımızın ileride yapılacak daha geniş ölçekli, hem ağrılı hem de ağrısız dönemleri içeren ve serotonin dışındaki belirteçleri de kapsayan çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

XIV. ÖZET

Aurasız Migren Hastalarında Trombosit Serotonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Giriş: Migren ataklar halinde ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Migren atakları ile serotonin düzeyleri arasındaki ilişki net değildir. Literatürde plazma serotonin düzeyinden çok trombositlerdeki serotonin düzeyinin ölçülmesinin daha güvenilir sonuçlar vereceği belirtilmektedir. Çalışmamızın amacı aurasız migren hastalarında trombosit içerisinde depolanan serotonin konsantrasyonunu hesaplamak, bu düzeylerin hasta grubu içerisindeki ve kontrollerdeki değişimlerini saptayarak sosyodemografik ve tıbbi verilerle karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma Uluslararası Başağrısı Derneği'nin 2004 kriterlerine göre tanı almış 30 aurasız migrenli kadın hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 20 sağlıklı kontrolle gerçekleştirildi. Tüm hasta ve kontrollere Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) uygulandı ve 10 puanın üzerinde alanlar çalışmaya alınmadı. Hastalardan sabah açlık venöz kan örnekleri alındı. Trombositten zengin ve fakir plazma hazırlandı. Hazırlanan örnekler yüksek performanslı sıvı kromatografisi cihazında ölçüldü ve trombosit serotonin konsantrasyonu hesaplandı. Çalışmada istatistiksel analizler için; Student t test, Mann Whitney U test ve Ki-Kare testi kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmamızda migren hastalarında trombosit serotonin konsantrasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Hastalık süresi, atak sıklığı ve atak süresi arttıkça trombosit serotonin konsantrasyonundaki düşüşün daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca migrenli hastaların ailelerinde de migren görülme oranı kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Tartışma: Sonuçlarımız migren patogenezinde trombositlerin fonksiyonuna, düşük serotonin düzeylerine, kalıtımın rolüne dikkat çekmektedir. Hem ağrılı hem de ağrısız dönemleri içeren ve serotonin dışında da belirteçleri kapsayan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

XV. SUMMARY

Evaluation of Thrombocyte Serotonin Levels in Migraine Patients without Aura

Introduction: Migraine is a chronic and episodic disorder. The relation between migraine attacks and serotonin levels is not clear. It is stated that measuring serotonin level in thrombocytes is more reliable than measuring serotonin in plasma. The aim of our study is to compare sociodemographical and medical data with serotonin concentration in migraine patient without aura and the controls.

Material and Method: The study has been carried out with 30 female migraine without aura patients who have been diagnosed through 2004 criteria of International Headache Society and 20 age and sex matched controls. The Hamilton depression scale (HAM-D) was applied to all patients and controls and the ones who have 10 and above were not considered. Fasting venous blood samples were taken from both patients and controls in the morning. Thrombocyte rich and poor plasma were prepared. The samples have been measured with high performance liquid chromatography and thrombocyte serotonin concentration was calculated. Student t Test, Mann Whitney U test and Chi-square were applied for statistical analyses.

Results: Our results suggest that migraine patients have significantly low thrombocyte serotonin concentration than the controls. It has been determined that the longer duration and frequency of attacks are associated with the lower thrombocyte serotonin concentration. In addition, the ratio of family history in migraine patients is clearly higher than the controls.

Discussion: Our results show that the function of thrombocytes in migraine pathogenesis, low serotonin levels and role of heritage in migraine. More extensively studies are also needed which includes other markers during pain and pain free periods.

XVI. KAYNAKLAR

1. Goadsby PJ, Lipton RF, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *New England J Med* 2002;346:257–70.
2. Lipton RB, Steward WF, Diamond S. Prevalence and burden of migraine in US: Data from the American Migraine Study. *Headache* 2001;646–57.
3. Izzati-Zade KF. The Role of Serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:501–5.
4. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: Current concepts and emerging therapies. *Vascul Pharmacol* 2005;43:176 –87.
5. Boes CJ, Capobianco DJ, Cutrer FM ve ark. Headache and other craniofacial pain. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Editors). *Neurology in clinical practice. II. Cilt, 4. Baskı,* Philadelphia:Butterworth-Heinemann 2004;2072-90.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24:16–151.
7. Nagata E, Shibata M, Hamada J, ve ark. Plasma 5-Hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack free period. *Headache* 2006; 46:592–6.
8. Matsunaga M, Murakami H, Yamakawa K, ve ark. Genetic variations in the serotonin transporter gene linked polymorphic region influence attraction for a favorite person and the associated interactions between the central nervous and immune systems. *Neurosci Lett* 2010;14:211-5.
9. Burkhalter A, Julius D, Frick OL. Temel ve klinik farmakoloji. Yıllar O (Çeviren). I. Cilt, 6. Baskı,. İstanbul, Melisa Matbaacılık.1995;351–56.

10. Bendsten L, Jensen R, Hindberg I, Gammeltoft S, Olesen J. Serotonin metabolism in chronic tension-type headache. *Cephalgia* 1997;17:843–8.
11. Grosso S, Blardi P, Battaglini M, ve ark. Topiramate effects on plasma serotonin levels in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;81:148–54.
12. Unger J. Migraine headaches: A historical prospective, a glimpse into the future and migraine epidemiology. *Dis Mon* 2006;52:367–84.
13. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2009;9:[Epub ahead of print]
14. Raskin NH, Green MW. Migraine and other headaches. In: Rowland LP (Editor). *Merritt's textbook of neurology*. 11. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;981–9.
15. Ropper AH, Brown RH. Headache and other craniofacial pains. In: Foltin J, Nogueira I, Edmonson KG, Sheinis LA (Editors). *Adams and Victor's principles of neurology*. 8th ed, USA: Mc Graw Hill Inc, 2005;144–65.
16. Edmeads J. Drug Therapy for Headache. In: Gallagher RM (Editor). *The treatment of headache: A historical perspective*. New York: Marcel Dekker Inc, 1990:1-8.
17. Pietrobon D. Migraine: New molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005;11:373–86.
18. Saymour D. Migraine headaches. *Med Clin Noth Am* 1991;75:545–65.
19. Gilroy J. *Basic neurology*. 3. Baskı, USA: McGraw-Hill Inc, 2000:123-148.

20. Solomon GD. Therapeutic advances in migraine. *J Clin Pharmacol* 1993;33:200–9.
21. The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey: A nationwide survey. *Neurology* 1998;50:225–40.
22. İrkeç C. Migren ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003;2:124–6.
23. Siva A, Kaytaç A. Baş ağrısı dünya ve Türkiye’de görülme sıklığı, kişiye ve topluma getirdiği. Baş ağrıları & Baş dönmeleri, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları 1998;1055–77.
24. Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994;14:107–17.
25. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1095–101.
26. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24:140–51.
27. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDS. *JAMA* 1962;179:127–128.
28. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1–96.

29. Winner P. Overview of pediatric headache, current treatment options in neurology. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:471–87.
30. Silberstein SD. Migraine. *The Lancet* 2004;363:381–91.
31. Rossi P, Ambrosini A, Buzzi MG. Prodromes and predictors of migraine attack. *Funct Neurol* 2005;20:185-91.
32. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1–96.
33. Brandes JL. Migraine and functional impairment. *CNS Drugs* 2009;23:1039-45.
34. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986;73:359–62.
35. Devor WN, Napoli R, Saccà L. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2010;74:94.
36. Ertekin C. Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir, Bilgehan Matbaası. 1987;151–202.
37. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46:331.
38. Leao APP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:259–65.
39. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Headache* 1991;75:763–89.

40. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992;42:6–10.
41. De Vries P, Heiligers JPC, Villalon CM, Saxena PR. Blockade of porcine carotid vascular response to sumatriptan by GR127935, a selective 5-HT_{1D} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1996;118:85–92.
42. De Vries P, Willems EW, Heiligers JP, Villalon CM, Saxena PR. Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy. *Eur J Pharmacol* 1999;375:61–74.
43. Willems EW, Valdivia LF, Villalon CM, Saxena PR. Possible role of adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy. *Cephalalgia* 2003;23:245–57.
44. Olsson JE. Neurotologic finding in basilar migraine. *Laryngoscope* 1991;101:1–41.
45. Lance JW. The pathophysiology of migraine: A tentative synthesis. *Path Biol* 1992; 4: 355–60.
46. Humphrey PPA. 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 1991; 238:38–44.
47. Pearce JM. Migraine: A cerebral disorder. *Lancet* 1984;14:86–9.
48. Saxena PR. 5-HT in migraine an introduction. *J Neurol* 1991;238:36–7.
49. Sanchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine Aura. *Curr Opin Neurol* 2004;17:289–93.
50. Teper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The pathophysiology of migraine. *The Neurologist* 2001;279–85.

51. Vural O. Baş ağrıları özel sayısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003;85–126.
52. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48–56.
53. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993;43:16–20.
54. Goadsby PJ, Zagami AS. Neural processing of craniovascular pain: A synthesis of the structures involved in migraine. *Headache* 1991;31:365–71.
55. Weiller C, May A, Limmroth V, ve ark. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658–60.
56. Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under inhibition: Evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000;20:525–32.
57. Leniger T, Wiemann M, Bingmann D. Different effects of GABAergic anticonvulsants on 4-aminopyridine-induced spontaneous GABAergic hyperpolarizations of hippocampal pyramidal cells implication for their potency in migraine therapy. *Cephalalgia* 2000;20:533–7.
58. Hamada J. Use of antiepileptic drugs for the preventive treatment of migraine. *Brain Nerve* 2009;61:117-24.
59. Ostfeld AM , Wolff HG. Studies on headache: Arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type. *Arch Neurol Psychiat* 1955;74:131.
60. Lance JW. Headache. *Ann Neurol* 1981;10:1–10.

61. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation. Experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 1983;23:258–65.
62. Cassidy EM, Tomkins E, Dinan T, Hardiman O, O'Keane V. Central 5-HT receptor hypersensitivity in migraine without aura. *Cephalalgia* 2003;23:29-34.
63. Jans LAW, Riedel WJ, Marcus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: Assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007;12:522–43.
64. Panconesi A, Sicuteri R. Headache induced by serotonergic agonists a key to the interpretation of migraine pathogenesis? *Cephalgia* 1997;27:1295–300.
65. Shapiro J, Tan J, Ho V, Abbott F, Tron V. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: A clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:729–35.
66. Semak I, Korik E, Naumova M, Wortsman J, Slominski A. Serotonin metabolism in rat skin: Characterization by liquid chromatography mass spectrometry. *Arch of Biochem and Biophysics* 2004;421:61–6.
67. Seuwen K, Pouyssegur J. Serotonin as a growth factor. *Biochem Pharmacol* 1990;39: 985–90.
68. Kawano H, Tsuji H, Nishimura H, et al. Serotonin induces the expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells. *Blood* 2001;97:1697–702.

69. Slomonski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: Securing a place under the sun. *FASEB J* 2005;19:176–94.
70. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Scharpé S, Maes M. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of interferon- γ and interleukin-10. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:89–98.
71. Slomonski A, Psarchik A, Zbeytek B, et al. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 2003;196:144–53.
72. Kema IP, Vries EGE, Muskiet FAJ. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr* 2000;747:33–48.
73. Björk K, Sjögren B, Svenningsson P. Regulation of serotonin receptor function in the nervous system by lipid rafts and adaptor proteins. *Exp Cell Res* 2010;5:[Epub ahead of print]
74. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:99–105.
75. Costall B. The breadth of action of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:3–9.
76. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9:41–5.
77. Nathan KI, Musselman DL, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Biology of mood disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (Editors). *Textbook of psychopharmacology*. 2. Baskin, Washington : American Psychiatric Press Inc, 1995;439–78.

78. Breslau N, Lipton RB, Steward WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60:1308–12.
79. Zuern CS, Lindemann S, Gawaz M. Platelet function and response to aspirin: Gender specific features and implications for female thrombotic risk and management. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:295-306.
80. Alstergren P, Ernberg M, Kopp S, Lundeberg T, Theodorsson E. TMJ pain in relation to circulating neuropeptide Y, serotonin and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. *J Orofac Pain* 1999;13:49–55.
81. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Lundeberg T, Kopp S. Pain, allodynia, and serum serotonin level in orofacial pain of muscular origin. *J Orofac Pain* 1999;13:56–62.
82. Pickering G, Januel F, Dubray C, Eschalier A. Serotonin and experimental pain in healthy young volunteers. *Clin J Pain* 2003;19:276–79.
83. Haliloglu B, Benli Aksungar F, Ilter E, ve ark. Serotonin dilemma in postmenopausal women: Is it low or high? *Maturitas* 2009;60:148–52.
84. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997;24:555–7.
85. Anthony M, Lance JW. Plasma serotonin in patients with chronic tension headaches. *JNNP* 1989;52:182-4.
86. Lovati C, D’Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: Frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother* 2009; 9:395–408.

87. Young WB. Allodynia as a complication of migraine: Background and management. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:3–9.
88. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology* 2005;65:1419–22.
89. De Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, ve ark. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia* 2009;29:453–64.
90. Spasic M, Zivkovic M, Lukic S. Prophylactic treatment of migraine by valproate. *Medicine and Biology* 2003;10:106–10.
91. Avraham SB, Har-Gil M, Watemala N. Acute confusional migraine in an adolescent: Response to intravenous valproate. *Pediatrics* 2010;125:956–9.
92. Chugani HT, Chugani DC. Imaging of serotonin mechanism in epilepsy. *Epilepsy Curr* 2005;5:201–6.
93. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: A dose controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:103–8.
94. Cavalheiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG. Spontaneous recurrent seizures in rats: Amino acid and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia* 2004;35:1–11.
95. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: An experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003;4:14–24.
96. Delorme R, Betancur C, Callebert J, ve ark. Platelet serotonergic markers as endophenotypes for obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1539–47.

97. Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, ve ark. Limbic reductions of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;62:1343–51.
98. Dailey JW, Reith ME, Yan QS, Li MY, Jobe PC. Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: Lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca²⁺. *Eur J Pharmacol* 1997;328:153–62.
99. Jovic NJ, Mirkovic D, Majkic-Singh N, Milovanovic DD. Plasma and urinary serotonin and 5-HIAA in children treated with lamotrigine for intractable epilepsy. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:297–302.
100. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12:151–80.
101. Peres MF, Sanchez DR, Seabra ML, ve ark. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *JNNP* 2001;71:747–51.
102. Paiva A, Batista A, Martins P, Martins A. The relationship between headache and sleep disturbances. *Headache* 1995;35:590–6.
103. Claustrat B, Loisy C, Brun J, ve ark. Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: A preliminary report. *Headache* 1989;29:242–5.
104. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, ve ark. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalgia* 1997;17:511–17.
105. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypthalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275–78.

106. Peres MF, Zucherman E, Da Cunha TF, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin 3 mg is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004;63:757.
107. Ulrich VM, Gervil KO, Kyvik C, Olesen J, Russell MB. Evidence of genetic factor in migraine with aura: A population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999;45:241–6.
108. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995;311:541–4.

Ek-1

Aural ve aurasız migrenin Uluslararası Baş ağrısı Derneği (UBD)'nin tanı kriterleri 2004

1. Aurasız Migren tanı kriterleri:

- a. Her biri 4–72 saat süren aşağıdakilerden en az ikisinin eşlik ettiği en az 5 atak:
 - Tek taraflı,
 - Zonklayıcı,
 - Fiziksel aktiviteyle artan,
 - Günlük aktiviteleri engelleyecek kadar şiddetli
- b. Aşağıdakilerden en az biri:
 - Bulantı, kusma veya her ikisi,
 - Fotofobi ve fonofobi
- c. Bu ağrıyı açıklayacak başka bir neden olmamalı

2. Aural Migren tanı kriterleri:

- a. Aşağıdakilerden en az üçünün eşlik ettiği en az iki atak:
 - En az 1 tane tam düzelme gösteren aura semptomu,
 - Dört dakikadan daha uzun süre içerisinde progresyon gösteren en az 1 aura semptomu ya da birden fazla aura semptomunun beraber olması,
 - Auraların hiçbirinin 60 dakikadan uzun sürmemesi,
 - Baş ağrısının auradan sonraki 60 dakika içerisinde ortaya çıkması
- b. Bu bulguların başka bir nedenle açıklanamaması

Ek-2**Uluslararası Migren Sınıflandırması****[International Classification Of Headache Disorders-ICHD-II-2004]****1.1. MİGREN****1.1.1. Aurasız Migren****1.1.2. Auralı Migren**

- 1.1.2.1. Özgün Auralı Migren
- 1.1.2.2. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı
- 1.1.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura
- 1.1.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)
- 1.1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren
- 1.1.2.6. Baziler Migren

1.1.3. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

- 1.1.3.1. Tekrarlayıcı Kusma
- 1.1.3.2. Abdominal Migren
- 1.1.3.3. Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

1.1.4. Retinal Migren**1.1.5. Migren Komplikasyonları**

- 1.1.5.1. Süreğen Migren
- 1.1.5.2. Migren Statusu
- 1.1.5.3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura
- 1.1.5.4. Migrene Bağlı İnfarktlar
- 1.1.5.5. Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

1.1.6. Olası Migren

- 1.1.6.1. Olası Aurasız Migren
- 1.1.6.2. Olası Auralı Migren
- 1.1.6.3. Olası Süreğen Migren

1.1.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

a. Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır. (aşağıda “ * ” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.)

b. Tanı Ölçütleri:

- b.1. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- b.2. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın) (*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)
- b.3. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:
 - i. Tek taraflı
(* tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)
 - ii. Zonklayıcı özellikte
 - iii. Orta ya da ağır şiddetli
 - iv. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)
- b.4. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır: (* bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir)
 - i. Bulantı ve /veya kusma
 - ii. Fotofobi ve fonofobi
- b.5. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.1.2 Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

a. Tanımı: Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı
- b.2. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:
 - i. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması
 - ii. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
 - iii. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
 - iv. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)
- b.3. Organik hastalık işareti olmamalı

1.1.2.1 Özgün Auralı Migren

a. Tanımı: Özgün aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- b.2. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:
 - i. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 - ii. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 - iii. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

- b.3. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:
 - i. Homonim görsel belirtiler veya tek taraflı duysal belirtiler
 - ii. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 - iii. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- b.4. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- b.5. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.1.2.2 Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

a. Tanımı: Özgün aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- b.2. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:
 - i. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 - ii. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 - iii. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- b.3. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:
 - i. Homonim görsel belirtiler veya tek taraflı duysal belirtiler
 - ii. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi, 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 - iii. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- b.4. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşımayan baş ağrısı
- b.5. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.1.2.3 Baş Ağrısız Özgün Aura

- a. **Tanım:** Baş ağrısı hiç gelişmez ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. Kırk yaşından sonra, negatif görsel belirtilerle, çok uzun veya çok kısa ataklarla ortaya çıkıyorsa diğer nedenleri araştırmak gerekir.

1.1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

- a. **Tanım:** Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. AHM'de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. %50'sinde süregelen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-C' yi karşılayan en az 2 atak
- b.2. Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması
- Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular
 - Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtiler
 - Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- b.3. Aşağıdakilerden en az 2'si:
- En az bir aura belirtisinin 5 dakikadan uzun sürede gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dakikada gelişmesi
 - Her bir aura belirtisinin 5 dakika ile 24 saat içinde sonlanması
 - Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması
- b.4. 1. veya 2. derece yakınlarında en az bir tane A-E ölçütlerine uyan birinin bulunması
- b.5. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

Not: AHM sıklıkla baziler tipte belirti verir.

1.1.2.5 Sporadik Hemiplejik Migren

a. Tanım: Hastada kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı görülürken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında kas gücü kaybıyla giden auralı migren hikayesi bulunmamalıdır.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-C ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- b.2. Aura, tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:
 - i. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 - ii. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 - iii. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- b.3. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:
 - i. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 - ii. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli
 - iii. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- b.4. Birinci ya da ikinci derece akrabalarda A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı
- b.5. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.1.2.6 Baziler-Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)

a. Tanımı: Motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren atağı olmalıdır.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı

- b.2. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli:
- i. Dizartri
 - ii. Vertigo
 - iii. Tinnitus
 - iv. İşitme kaybı
 - v. Diplopi
 - vi. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler
 - vii. Ataksi
 - viii. Bilinç düzeyinde bozulma
 - ix. Eş zamanlı iki taraflı pareteziler
- b.3. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:
- i. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 - ii. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- b.4. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- b.5. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.1.3 Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.1.3.1 Tekrarlayıcı Kusmalar

- a. **Tanım:** 1988 sınıflamasında yoktu. Tekrarlayan bulantı ve kusma atakları vardır. Bu ataklar birbirinin aynısıdır. Atak sırasında halsizlik ve solukluk vardır. Çocuk ataklar arasında normaldir. Tespit edilebilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B ve D' ye uyan en az 5 atak
- b.2. Tekrarlayan ataklar, yoğun bulantı ve kusma 1 saat – 5 gün devam eder
- b.3. Ataklardaki kusma en az saatte 4 kez olur ve 1 saat sürer
- b.4. Ataksız dönemde normaldir
- b.5. Başka bir hastalığa bağlı değildir

1.1.3.2 Abdominal Migren

- a. Tanım:** İdiyopatik tekrarlayan bir bozukluktur. 1-72 saat süren karın ağrısı vardır. Ağrı orta-ağır şiddettedir ve vazomotor belirtilerle, bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistem veya renal hastalık öyküsü yoktur.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-D' yi karşılayan en az 5 atak olmalı
- b.2. 1-72 saat süren karın ağrısı
- b.3. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:
 - i. Orta hatta, göbek etrafında yerleşim
 - ii. Künt vasıflı
 - iii. Orta-ağır şiddetli
- b.4. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:
 - i. İştahsızlık
 - ii. Bulantı
 - iii. Kusma
 - iv. Solukluk
- b.5. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı

1.1.3.3 Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

- a. Tanım:** Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Kendiliğinden geçer. Bazı ataklarda baş ağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B-D' yi karşılayan en az 5 atak
- b.2. Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ağır baş dönmesi atakları
- b.3. Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar ataklar arasında normaldir
- b.4. Elektroensefalografi (EEG) normaldir

1.1.4 Retinal Migren

- a. Tanım:** Tekrarlayan ataklar şeklinde monooküler görsel bozukluk (skotom, körlük) ve eşlik eden migren baş ağrısı vardır.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. B ve D' yi karşılayan en az iki atak
- b.2. Atak sırasında tamamen geri dönüşümlü olan monooküler görsel olayların (sintilasyonlar, skotomlar, körlük vb) olması (muayene veya hastanın atak sırasında mevcut durumu çizmesi ile doğrulanan)
- b.3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dakika içinde başlaması
- b.4. Normal oftalmolojik muayene
- b.5. Başka bir hastalığa bağlı değildir

1.1.5 Migren Komplikasyonları

1.1.5.1 Süreğen Migren

- a. Tanım:** İlaç aşırı kullanımının bulunmadığı, ayda 15 ya da daha fazla gün olan, toplam 3 aydan fazla olan migren baş ağrısıdır.

b. Tanı Ölçütleri

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 1.1 aurasız migren ölçütlerinden C ve D'nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması

1.1.5.2 Migren Statusu

a. **Tanım:** 72 saatten uzun süren ve işten düşüren migren atağının olmasıdır.

b. Tanı Ölçütleri

- b.1. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 1.1 aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar
- b.2. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:
 - i. 72 saatten uzun sürmesi
 - ii. Ağır şiddette olması
- b.3. Başka bir hastalığa bağlı değildir

1.1.5.3 İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

a. **Tanım:** 1 haftadan uzun süren aura belirtileri vardır.

1.1.5.4 Migrene Bağlı İnfarkt

a. **Tanım:** Bir ya da daha fazla migren aurası iskemik beyin lezyonu ile ilişkilidir.

Görüntülemeye ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilir. Altmış dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.

1.1.5.5 Migrene Bağlı Epileptik Nöbet

a. **Tanım:** Migren aurası tarafından tetiklenen nöbetlerdir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır.

1.1.6 Olası Migren (Migrenöz Bozukluk)

a. **Tanım:** Baş ağrısı ve/veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılıyorsa olası migren adı verilir.

1.1.6.1 Olası Aurasız Migren

a. Tanı Ölçütleri:

- a.1. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar
- a.2. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

1.1.6.2 Olası Auralı Migren

a. Tanı Ölçütleri:

- a.1. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar
- a.2. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

Ek-3

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Doktor Adı - Soyadı : Test Tarihi :

Hasta Adı - Soyadı :

Hasta Yaşı : Cinsiyeti :

Her maddede, hastayı en iyi karakterize eder cevabı belirleyen numarayı seçin

1. Depresif ruh hali <small>(Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)</small>	0. Yok. 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.	<input type="text"/>
2. Suçluluk duyguları	0. Yok. 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyon görüyor.	<input type="text"/>
3. İntihar	0. Yok. 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor. 3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).	<input type="text"/>
4. Uykuya dalamamak	0. Bu konuda zorluk çekmiyor. 1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi. 2. Gece boyunca gözünü bile kırmadığından şikayet ediyor.	<input type="text"/>
5. Geceyarısı uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi. 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).	<input type="text"/>
6. Sabah erken uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.	<input type="text"/>
7. Çalışma ve aktiviteler	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından biliniyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor). 3. Aktivitelerinde harcadığı süre ve üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. 4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir..	<input type="text"/>
8. Retardasyon	0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor. 4. Tam stuporda.	<input type="text"/>

9. Ajitasyon	0. Yok. 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.	<input type="text"/>	
10. Psikik anksiyete	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve iritabilite. 2. Küçük şeylere üzülüyor. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor,	<input type="text"/>	
11. Somatik anksiyete	0. Yok 1. Hafif 2. İlimli 3. Şiddetli 4. Çok şiddetli	Anksiyeteye eşlik eden şu gibi fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.	<input type="text"/>
12. Gastrointestinal somatik semptomlar	0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.	<input type="text"/>	
13. Genel somatik semptomlar	0. Yok. 1. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.	<input type="text"/>	
14. Genital semptomlar (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif 2. Şiddetli 3. Anlaşılamadı	<input type="text"/>	
15. Hipokondriyazis	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyak hezeyanlar.	<input type="text"/>	
16. Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulgular) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olarak zayıflama 2. Hastaya göre kesin kilo kaybı B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde. 0. Haftada 0.5 kg.'dan daha az zayıflama 1. Haftada 0.5 kg.'dan daha fazla zayıflama 2. Haftada 1 kg.'dan daha fazla zayıflama	<input type="text"/>	
17. Durumu hakkında görüşü	0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincindedir. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.	<input type="text"/>	
Bütün maddelerin tamamen cevaplandırıldığını kontrol ediniz.		Toplam puan: <input type="text"/>	

Düşünceler:

Ek-4

Serotonin Çalışma Kiti Prospektüs Bilgileri

Instruction Manual Serotonin in Plasma**Precipitation**

Put 200 µl sample into to the sample preparation vial (supplied with the kit), add 10 µl internal standard (= 100 ng N-methylserotonin) subsequently and mix for 5 sec on a vortex mixer. Afterwards pipette 200 µl of precipitant P into the vial, mix for 5 sec and separate the precipitate by centrifugation (1 min, 10000 x g).

HPLC analysis

Inject 20 µl of the supernatant of 5.2.4 into the HPLC system.

Stability of the prepared samples

The prepared samples (plasma and serum) are stable for at least 24 hours when being stored at room temperature, 2 days when being stored at 4 °C and 10 days when being stored at -20 °C. Avoid a repeated freezing and thawing of the samples.

Ek-5 Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Maltepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Fezullah Cad. No:39 Maltepe
TELEFON	0216 399 97 50
FAKS	0216 399 00 60
E-POSTA	tip.etikkurul@maltepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aurasız migren hastalarında trombosit serotonin düzeylerinin değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Şevki ŞAHİN		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ABD		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ABD Fezullah Cad. No:39 Maltepe		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Maltepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
FAZ 2		<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
BE/BY		<input type="checkbox"/>		
DIĞER		<input checked="" type="checkbox"/>	Diğer belirtiniz: Çalışmamızda aurasız migren ile trombosit serotonin düzeyleri	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Belge Adı	Açıklama
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>

SIGORTA	<input checked="" type="checkbox"/>	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
İLAN	<input type="checkbox"/>	
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DIĞER	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1	Tarih:16.09.2009
	Yrd.Doç.Dr. Şevki ŞAHİN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına / bulunduğu ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Doç.Dr. Esra SAĞLAM	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Doç.Dr. Esra SAĞLAM	Farmakoloji		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Abut KEBUDİ	Genel Cerrahi		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Sinan EKİCİ	Üroloji		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Orhan TÜRKEN	Onkoloji		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Fiğen KARADAĞ	Psikiyatri		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ender LEVENT	Göğüs Hastalıkları		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Nesrin ÖZCANLI	Biyokimya		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Tuba ERENER ERCAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ahmet MİDİ	Patoloji		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Zülal ENGİN	Eczacı		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma