



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİGREN HASTALARINDA ATAKTA, ATAKSIZ DÖNEMDE
VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNDA SERUM NİTRİK
OKSİT VE ADRENOMEDULLİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sırma GEYİK (GÖBEL)
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Münife NEYAL**

Kasım – 2006

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİGREN HASTALARINDA ATAKTA, ATAKSIZ DÖNEMDE
VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNDA SERUM NİTRİK
OKSİT VE ADRENOMEDULLİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sırma GEYİK (GÖBEL)

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Münife NEYAL

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri, deneyimleri ve hayat görüşü ile bana yön veren sayın hocam Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. A. Münife NEYAL ve kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Mustafa YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER ve Yrd. Doç. Dr. Aylin AKÇALI' ya teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan; Dahiliye A.D. Başkanı Prof. Dr. Yalçın KEPEKÇİ, Yrd. Doç. Dr. Mesut ONAT, Pediatrik Nöroloji B.D. Başkanı Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ, Psikiyatri A.D. Başkanı Haluk SAVAŞ, tez çalışmamda yakın ilgi ve alakalarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ayşe BALAT ve İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya A.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa ÇEKMEN' e, Nöroloji Kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan eşime ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Sırma GEYİK (GÖBEL)

Gaziantep Kasım 2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Migren	3
2.1.1. Baş Ağrılarına Genel Bakış ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması	4
2.1.3. Migrenin Kliniği	7
2.1.4. Migrenin Genetiği	11
2.1.5. Migrenin Patofizyolojisi	12
2.2. Nitrik Oksit	16
2.3. Adrenomedullin	21
2.3.1. AM' in Santral Sinir Sistemi Etkileri	24
2.3.2. Serebral Sirkulasyon ve AM	25
GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Hasta seçimi ve Örnek Alınması	28
3.2. NO Çalışma Tekniği	29
3.3. AM Çalışma Tekniği	30
3.4. İstatistiksel Analiz	31
BULGULAR	32
4.1. Sosyodemografik Özellikler	32
4.2. Hasta Grubunun Baş Ağrısı Özellikleri	34
4.3. Serum Nitrik Oksit Değerleri	36
4.4. Serum AM Değerleri	37
4.5. Baş Ağrısı Özelliklerine Göre Serum NO ve AM Değerleri	38

TARTIŖMA	41
SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51
EKLER	62

ÖZET

MİGREN HASTALARINDA ATAK, ATAKSIZ DÖNEMDE VE KONTROL GRUBUNDA SERUM NİTRİK OKSİT VE ADRENOMEDULLİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sırma GEYİK (GÖBEL), Uzmanlık Tezi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. A. Münife NEYAL
KASIM 2006, 64 Sayfa

Migren etyopatolojisi ve kesin tedavi yöntemleri tam olarak belirlenmemiş nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Bu çalışmanın amacı, migren atak, ataklar arası ve kontrol grubunda serum nitrik oksit ve adrenomedullin'in düzeylerini karşılaştırarak hastalığın fizyopatolojisindeki rolünü araştırmaktır.

Kliniğimize başvuran 26 migren hastası (11 auralı, 15 aurasız) ve 26 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP ve rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Hastalarda atak döneminde ve ataklar arası dönemde 2 kez, kontrol grubunda 1 kez 10 ml venöz kan örneği alınarak uygun şekilde plazmaları ayrıldı ve -20°C' de saklandı. Plazma NO ve AM düzeyleri çalışıldı.

Plazma NO düzeyleri migren hastalarında ataklı, ataksız ve kontrol grubunda sırasıyla; (36,5), (27,8) ve (25,19) mikromol/l bulundu. Bu sonuçlara göre migren hastalarının atak dönemindeki NO değeri hem ataksız döneme göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Ataksız dönem ile kontrol grubu değerlendirildiğinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,534$).

Plazma AM düzeyleri migren hastalarında ataklı, ataksız ve kontrol grubunda sırasıyla; (19), (25,23) ve (33) pikomol/l olarak bulundu. Bu sonuçlara göre migren atak dönemi AM düzeyleri hem ataksız döneme göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$). Migren ataksız dönem serum AM değerinde yine kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,001$).

Alt grup ayrımı yaptığımızda auralı ve aurasız migrenlilerde ataklı ve ataksız dönemde NO ve AM düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Bu sonuçlara göre NO ve AM migren patogenezinde farklı mekanizmalarla rol oynayabilir ve ilerdeki yıllarda uygulanacak tedavi protokollerinde yer alabilirler.

Anahtar Kelimeler: Migren, Nitrik oksit, Adrenomedullin

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SERUM NITRIC OXIDE AND ADRENOMEDULLIN LEVELS OF MIGRAINE PATIENTS IN ATTACK, ATTACK-FREE PERIOD AND CONTROL GROUP

Dr. Sırma GEYİK (GÖBEL), Department of Neurology
Thesis Director: Prof. Dr. A. Münife NEYAL
NOVEMBER 2006, 64 Pages

Migraine is a primary episodic headache disorder, coupled with various combinations of neurologic, gastrointestinal and autonomous changes of unknown etiopathology and without precise management modalities. The aim of the study is the assessment of serum nitric oxide (NO) and adrenomedullin (AM) levels of migraine patients in attack, attack-free period and control group in order to reveal their role in physiopathology of the disease.

26 migraine patients who have been admitted to our clinic (11 with aura, 15 without aura) and 26 healthy subjects were included in the study. Haemograms, erythrocyte sedimentation rates, C-reactive protein (CRP) levels and routine biochemical tests were examined in each patients. 10 ml of venous blood samples were obtained from the patients twice during attack and attack free periods and once from the healthy subjects. Their plasma have been separated and stored in -20°C. Then serum NO and AM levels were measured.

Plasma NO levels in migraine patients during attack, attack-free period and control subjects were (36,5), (27,8) and (25,19) micromole/l, subsequently. NO levels were found to be significantly higher in attack group when compared with the attack-free period and controls ($p=0,001$). There was no significant difference between the attack-free period and controls ($p=0,534$).

Plasma AM levels in migraine patients during attack, attack-free period and control subjects were; (19), (25,23) ve (33) picomole/l, subsequently. AM levels were found to be significantly lower in attack group when compared with the attack-free period and controls ($p=0,001$). Migraine attack-free period serum levels were also significantly lower than controls ($p=0,001$).

There was no significant difference between the subgroup analysis of migraine attack and attack free NO and AM levels with or without aura.

These results may suggest different mechanisms of NO and AM roles in in migraine pathogenesis which may be applied to treatment protocols in the future.

Key Words: Migraine, Nitric oxide, Adrenomedullin

KISALTMALAR

AM:	Adrenomedullin
ADP:	Adenin di Fosfat
AMBP-1:	Adrenomedullin binding protein-1
AP-2:	Aktivatör protein 2
5 HIAA:	5 Hydroxyindole Acetic Acid
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
cAMP:	Siklik adenin mono fosfat
cGMP:	Siklik guanin mono fosfat
CGRP:	Calsitonin gen related peptid
GPCR:	G protein coupled reseptör
CRLR:	Calcitonin reseptör like reseptör
DRD:	Dopamin reseptör geni
e(APOE):	Apolipoprotein E
EDRF:	Endotelial Deriated Relaxing Faktor
eNOS :	Endotelial kaynaklı Nitrik oksit sentaz
FAD:	Flavin adenine dinucleotide
GSTM1:	Glutasyon S Transferaz M1
Hgb:	Hemoglobin
iNOS:	İndüklenmiş Nitrik Oksit Sentaz
L-NAME:	Nitro arginin metil ester
LTP :	Long Term Potentiation
MCA:	Medial cerebral arter
MRG:	Manyetik Rezonans Grafi
MRS:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
NADPH:	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NANC:	Non adrenerjik non kolinerjik
NMDA:	N-metil D-aspartat
nNOS:	Nöral kaynaklı Nitrik oksit sentaz
NO:	Nitrik Oksit
RAMP:	Reseptör activity modifying protein
TNK:	Trigeminal Nukleus Kaudalis

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Migren sınıflandırması	5
Tablo 2. Auralı ve aurasız migren tanı kriterleri	6
Tablo 3. Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler	7
Tablo 4. Migren atağının dönemleri	8
Tablo 5. Migrende görülen prodrom dönemi semptomları	8
Tablo 6. Migren ağrısı sırasında görülen belirtiler	10
Tablo 7. Migren ağrısını azaltan faktörler	11
Tablo 8. Auralı ve aurasız migren hastalarında serum NO, AM düzeyleri	39
Tablo 9. Mood değişikliği semptomuna göre serum NO ve AM düzeyleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Cinsiyet dağılımı	32
Şekil 2. Hasta ve kontrol grupları yaş dağılımı	33
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda sigara, alkol ve oks kullanımı	34
Şekil 4. Hasta grubunda baş ağrısı tipleri	34
Şekil 5. Hastalarda atak esnasında semptomlar	35
Şekil 6. Migren hastalarında ataklı ve ataksız dönemde NO değerleri	36
Şekil 7. Migren ataklı ve kontrol grubu NO düzeyleri	37
Şekil 8. Migren ataksız ve kontrol grubu serum NO değerleri	37
Şekil 9. Migren hastalarında ataklı ve ataksız dönemde serum AM düzeyleri	38
Şekil 10. Migren ataksız ve kontrol grubu serum AM düzeyleri	38
Şekil 11. Migren atak ve kontrol grubu serum AM düzeyleri	39

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Nitrik oksit sentezi ve indükleyen moleküller	16
Resim 2. Adrenomedullin molekül geni	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur (1).

Migren etyopatolojisi ve kesin tedavi yöntemleri tam olarak belirlenmemiş bir sendromdur. Migren baş ağrısına yol açan nedenlerden biri, beyni besleyen arter dahil, başa ait bazı arterlerindeki değişikliklerdir. Bir vazospazm dönemini takiben vasküler duvarda, olasılıkla damar düz kaslarında tükenmeye bağlı olarak tonus kaybolur ve vazodilatasyon meydana gelir. Damarların içindeki kan basıncı bunları genişletir ve şiddetli pulsasyonlar doğurur. Temporal arter gibi bazı ekstrakraniyal arterlerde dahil, arter duvarının aşırı gerilmesinin, migren ağrısının gerçek nedenini oluşturduğunu öne sürülmektedir (2).

Migren baş ağrısı patofizyolojisi içinde, kortikal depresyon, serebral ekstraselüler sıvıda aşırı lokal potasyum birikmesine bağlı vasospazm ve daha birçok neden sayılabilir.

Araştırmacılar migren tipi baş ağrısına nörojenik bir inflamasyon ve buna bağlı olarak duramaterde ortaya çıkan plazma ekstravazasyonun yol açtığını ileri sürmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak kan damarlarından, perivasküler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınan NO'nin beyinde opioid benzeri peptidleri inhibe ederek, ağrı oluşturduğu, santral duyarlılığı arttırdığı ve NO sentaz inhibitörlerinin (NOSi) bu ağrıyı azalttığı ileri sürülmektedir (3-6).

İlk olarak 1993 yılında adından bahsedilen 52 aminoasitlik bir peptid olan adrenomedulin ve santral sinir sistemine etkisi konusunda son yıllarda çalışmalar yapılmıştır. Kalsitonin gen related peptide (CGRP) ile benzerlik gösterir ve aynı reseptör ailesine etki eder (7). CGRP'in migren ağrısı ile ilişkisi tespit edilmiştir. Her ne kadar AM'in migren patogenezinde direkt etkisi konusunda bir çalışma yoksa da tartışılması gereken bazı gerçekler vardır. Ayrıca AM' in beyin damarlarının istirahat kas tonusunun idamesinde de önemli rol oynadığı ispatlanmıştır (8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Baş Ağrılarında Genel Bakış Ve Sınıflandırma

Baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorundur, ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları olan ve tek bir basit mekanizma ile anlaşılması güç olan ortak bir insan deneyimidir (9). Toplum temelli tarama çalışmalarının hayat boyunca, en az bir defa herhangi bir tip baş ağrısından etkilenme oranının erkeklerde %90 ve kadınlarda %95 olduğu tahmin edilmektedir (10).

Ağrıya duyarlı intrakraniyal yapılar, bu yapıların lokal anestezi sırasında uyarılmaları ile tespit edilmişlerdir. İntrakraniyal ağrıya duyarlı yapılar şöyle sıralanabilir: Willis halkasındaki arterler ve bunların orta boy dallarının ilk birkaç santimetresini, meningeal arterler (dural), geniş venler, dural venöz sinüsler ve duranın kan damarlarına komşu kısımları. Kafa ve komşu bölgelerdeki diğer ağrıya duyarlı yapılar eksternal karotid arterin kafa dışında kalan kısımları ve bunun dalları, kafa ve ense kasları, derinin sinirleri, servikal sinirler ve kökleri, sinüslerin mukozası ve dişler olarak sıralanabilir. Bu yapılar genişletilirse V, VII, IX ve X' uncu kafa çiftlerini de içerir (11).

Ağrıya duyarlı yapılar inflamasyon, traksiyon, kompresyon, malign infiltrasyon ve benzeri durumlardan etkilenerek baş ağrısına yol açarlar. Yüzeysel yapıların ağrıları hemen lezyonun üstüne yansırken daha derinde yerleşmiş olan lezyonların ağrıları uzak bölgelere yansıyabilir. Tentoryum serebellinin üzerindeki ağrıya duyarlı yapıların uyarılması frontotemporal veya paryetal bölgede baş ağrısı oluşturma eğilimindedir. Posterior fossadaki ağrıya duyarlı yapıların uyarılması oksipital ve suboksipital alanlarda ağrı oluşturur(11).

1988'den önceki baş ağrısı sınıflama sistemlerinin belli operasyon kuralları ve isimlendirme bütünlüğü yoktu. 1988 yılında Uluslararası Baş

ağrısı topluluğu (IHS) baş ağrısı tanısında standart olacak ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılacak bir sınıflama sistemi oluşturdu ve 2003 yılında bu sınıflandırmada birkaç değişiklik yaparak tekrar oluşturdu (12). Bu sınıflandırmaya göre başağrıları 13 tipe ayrılmıştır.

Baş Ağrılarının Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği sınıflandırması: (12)

1. Migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Kafa travmasına bağlı baş ağrıları
4. Cluster (küme) baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikranya
5. Vasküler bozukluklara eşlik eden baş ağrıları
6. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlı baş ağrıları
7. Maddelere ve bırakılmalarına bağlı baş ağrıları
8. Beyin dışı enfeksiyonlara bağlı baş ağrıları
9. Metabolik anormalliklere bağlı baş ağrıları
10. Kranyum, ense, göz, kulak, burun, sinüs, diş, ağız yada diğer yüz veya kranyal yapıların bozukluklarına bağlı baş veya yüz ağrıları
11. Kranyal nevrалjiler, sinir kökü ağrıları ve deafferantasyon ağrısı
12. Baş veya yüz ağrılarının diğer tipleri
13. Sınıflandırılmayan baş ağrıları

2.1.2. Migrenin Tanımı Ve Sınıflandırılması

Migren, farklı nörolojik, belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Tek taraflı baş ağrısının daha dikkat çekici olması nedeniyle önceleri hemikranya, daha sonraları hemigranea ve migranea terimleri kullanılmıştır Günümüzde Fransızca'dan alınan "migraneur" teriminden dönüştürülerek migren denilmiştir (11).

Migrenin sınıflandırması tanımlayıcı terimlere dayanmaktadır. Migren hastalığı Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) Baş ağrısı Sınıflandırma Komitesi tarafından hazırlanan bir tabloya göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Tablo1. Migren sınıflandırması (12)

A	Aurasız migren
B	Auralı migren 1. Migren baş ağrısıyla birlikte tipik aura 2. Migrenöz olmayan baş ağrısıyla birlikte tipik aura 3. Baş ağrısı olmaksızın tipik aura 4. Familial hemiplejik migren 5. Sporadik hemiplejik migren 6. Baziler tip migren
C	Oftalmoplejik migren
D	Retinal migren
E	Migrenle ilişkili veya migren prekürsörü olabilecek çocukluk çağı periyodik sendromları 1) Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu 2) Çocukluk çağı alternan hemiplejisi 3) Abdominal migren
F	Migren komplikasyonları 1) Status migreneus 2) Migren enfarktı 3) İnfakttüссüz inatçı aura 4) Migrenle tetiklenen nöbetler
G	Sınıflandırılmayan migren benzeri bozukluklar

Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif veya prospektif olarak bildirilmesine dayanır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 1988’de auralı ve aurasız migren için açıklayıcı tanısal kriterler yayınlamıştır (Tablo 2).

Migren, daha önce de belirtildiği gibi sadece bir baş ağrısı değildir ve birkaç

saat süren bir dizi olayı içerir. Bu olayların açıkça ortaya konması, ancak hekimin hastasına yeterince zaman ayırması ve sabırlı olması ile mümkündür (1).

Tablo 2. Auralı ve aurasız migren tanı kriterleri (12)

Auralı migren tanı kriterleri

A ve B. Aşağıdakilerden en az 3 kritere uyan, 2 veya daha fazla migren atağı

- 1) Kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonu gösteren, bir veya daha fazla geri dönüşümlü aura semptomu
- 2) Aura semptomlarından bir tanesinin 4 dakikadan uzun sürede gelişmesi veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom olması
- 3) Hiçbir aura semptomunun 60 dakikadan uzun sürmemesi ve birden fazla semptom varsa bu sürenin oranlı olarak artması
- 4) Auradan sonra baş ağrısının başlamasına kadar geçen sürenin 60 dakikayı geçmemesi

C. Aurasız migren için kabul edilen “E” tanı kriterleri ile uyumlu ayırıcı tanı.

Aurasız migren tanı kriterleri

A. Aşağıdaki kriterlere uygun en az 5 atak

B. Tedavisiz veya etkisiz tedavi altında 4-72 saat süren baş ağrısı atakları

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşıyan baş ağrısı

- 1) Tek taraflı yerleşim
- 2) Zonklayıcı özellik
- 3) Orta veya ağır şiddette, günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede ağrı
- 4) Fiziksel aktiviteyle (merdiven çıkma vb. günlük rutin aktivite) artış gösteren ağrı

D. Ağrı sırasında en az aşağıdakilerden biri;

- 1) Bulantı ve/veya kusma
- 2) Fonofobi ve fotofobi

E. Aşağıdakilerden en az biri

- 1) Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısını düşündürmemeli
- 2) Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene, sekonder bir baş ağrısı nedenini düşündürtse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması
- 3) Baş ağrısının sekonder bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması/ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması

2.1.3. Migrenin Kliniği

a- Prevalansı: Migren, büyük çoğunlukla genç ve orta yaşı bireyleri etkileyen ve sık karşılaşılan bir bozukluktur ve kadınlarda erkeklerdekenden daha sık görülmektedir.

Prevalans çalışmaları, birincil olarak Avrupa ile Amerika'da ve ayrıca bazı Asya ve Afrika ülkelerinde de yürütülmüştür. Migrenin prevalansı toplum genelinin yaklaşık %10-12 olarak bildirilmiştir (1).

Hastaların %90'ında ailede migren öyküsü bulunmaktadır. Migren prevalansı pek çok durumdan etkilenmektedir. Toplum temelli çalışmalar migren prevalansının kadınlarda %20 ve erkeklerde %6 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (13). Irklar arasında prevalansta belirgin farklılıklar vardır. Örneğin, migrenli kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, kafkas kökenli beyazlarda bu oran %20.4 iken, siyahlarda %16.2 ve Asyalılarda %4.8 bulunmuştur (12).

b- Migren atağını tetikleyen faktörler: Migren ataklarının büyük bölümlü spontan olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte atakların başlamasında bazı internal ve/veya eksternal stimulusların da rol oynayabileceği bilinmektedir(Tablo 3). Bunların başında stres, açlık, uyku düzenindeki değişiklikler, bazı yiyecek ve içecekler ile menstrüasyon gelmektedir(1,2).

Tablo 3. Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler (2)

- . Uyku düzeninde sapmalar (fazla yada az uyuma)
- . Açlık, öğün atlama
- . Bazı besinler (yumurta, alkol, kafein, çikolata, kabuklu deniz hayvanları vb.)
- . Alkollü içecekler (şarap, bira vb)
- . Fizik egzersiz ve aşırı yorgunluk (özellikle güneş altında veya sıcakta)
- . Şiddetli kokular
- . Güçlü ışık
- . Stres
- . Menstrüasyon
- . Hava deđişimleri (lodos vb)
- . Sigara
- . Bazı ilaçlar (nitrogliserin, rezerpin, oral kontraseptifler vb.)

c- Migren atağının dönemleri: Migren sadece bir ağrı dönemi değildir. Migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan semptomlar kompleksi olarak ele almak gereklidir. Migren atağı prodrom, aura (auralı migrenlerde), ağrı ve postdrom dönemlerini içerir (Tablo 4).

Tablo 4: Migren atağının dönemleri (11)

1)Prodrom dönemi
2)Aura dönemi (varsa)
3)Ağrı dönemi
4)Postdrom dönemi

Prodrom semptomları migren ataklarının yaklaşık %50-70'inden önce ortaya çıkmaktadır ve saatler ile günler arasında sürmektedir. Hastalar bunlar hakkında eğitim almadıkça bu semptomların anlamının farkında olmayabilirler. Prodrom semptomları tahminen nörokimyasal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. En sık görülen prodrom dönemi semptomları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Migrende görülen prodrom dönemi semptomları (11)

Nöro-psikolojik semptomlar
.Aşırı duyarlılık, tepkisellik, depresif duygudurumu
.Öfori, nadiren hiperaktivite
.Durgunluk, donukluk, konsantrasyon ve dikkatte azalma, düşüncede yavaşlama
. Kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma
. Artmış, ışık-ses-koku duyarlılığı
. Esneme, uyuma isteği
Sistemik-otonomik semptomlar
. Ense sertliği
. Halsizlik
. Açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı veya iştahsızlık
. Aşırı su içme, vücutta su tutulması, sık idrara çıkma
. Karında şişlik hissi, kabızlık veya ishal hali

Aura döneminde kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Aura semptomları çoğunlukla 5-20 dakika içerisinde gelişmekte ve 60 dakikayı geçmemektedir. Tipik aura semptomları arasında homonim hemianopsi, tek taraflı uyuşma veya karıncalanmalarla somatosensoryel semptomlar, tek taraflı pareziler ve kelime bulma güçlüğü veya afaziye andıran konuşma bozuklukları gelmektedir.

Görsel semptomlar pozitif ve negatif semptomlar olarak adlandırılırlar. Pozitif semptomlar, yanıp sönen ışık parlamaları şeklinde olan ve basit tip olarak kabul edilen “fotopsi” veya ‘sintile eden skotom’ olarak adlandırılan komplike tipte görsel hallüsinasyonlar şeklinde ayrılmaktadır (15). Burada, yarımay üzerinde dizilmiş izlenimi veren tırtıllı kenarlar veya zigzag/kırık çizgiler şeklinde görülen bu hallüsinasyonlar genelde görme alanının ortasından başlayarak kenara doğru ilerler. Negatif semptomlar ise görme alanının hemianopik olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklindedir. Hastalar bazen bu semptomu “gözümün önünde tül perde varmış gibi” veya “buzlu cam arkasından bakıyormuş gibi” diye tanımlamaktadırlar.

Görsel aura semptomlarının oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği ve serebral yayılan depresyonun başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer aura semptomlarının gelişmesi de ilgili kortikal yapıların benzer şekilde etkilenmesi ile açıklanmaktadır.

Somatosensoryel aura genellikle bir el-kol ve aynı yüz ve dil yarımında gelişen uyuşukluk, karıncalanma veya iğnelenme hissi şeklinde ortaya çıkar (‘cheirooral’ veya digitolingual parestezi). Bu bazen tek bir vücut yarısını tutan kuvvetsizlik hissi şeklinde de görülebilir. Kimi zaman yanlılıkla iskemik bir atak veya epilepsi olarak değerlendirilebilir. Kişi aura döneminde uyuşukluğun yoğunluğu nedeniyle elini-ayağını ağır hissetmekte ve güçsüz sanmaktadır. Hastanın muayenesinde güç kaybı görülmez (16).

Ağrı dönemi kendi içerisinde ağrının başlama, ağrı ve ağrının sonlanma evreleri şeklinde üç bölümde incelenir. Ağrının başlama evresinde hastalar “ensede, başın arkasında, başın bir tarafında yavaş başlayan bir ağrı-ağırlık-rahatsızlık hissi” tarif ederler. Ağrı belli belirsizdir ve lokalizasyonu net değildir. Çoğu zaman zonklama başlamamıştır. Bu dönem aslında migren atağının

tedavisi için en uygun dönemdir (11).

Ağrı evresi, çoğu zaman zonklayıcı veya şiddetli bir basınç olarak tanımlanan, 4-72 saat, bazen daha da uzun sürebilen bir dönemdir. Genellikle ağrının günlük yaşamı engelleyecek boyutta şiddetlenmesi her atak için söz konusu olmadığı gibi, ağrı bir atak boyunca baştan sona aynı kalmamaktadır. Kimi zaman birkaç saat dayanılmayacak derecede şiddetli olmakta, sonra kısmi bir hafifleme gösterebilmekte yada dalgalanmalarla sürmektedir. Yarım baş ağrısı şart değildir. Ağrı tek taraflı veya çift taraflı başlayabilir. Ağrının yerleşimi de tek veya çift taraflı olabilir. Aynı atak sırasında ağrı bir taraftan diğerine geçebilir. Migrenlilerin %20'sinde ağrı hep aynı baş yarımında görülebilir (tek tarafa kilitlenmiş ağrı) (11).

Ağrı evresinde ağrıya bulantı, kusma, anoreksi, fotofobi ve fonofobi gibi belirtiler eşlik ederler (Tablo 6). Ağrı hareketle artabilir. Hastalar ağrıyı hafiflettiğinden dolayı hareketsiz, yatar pozisyonda, sessiz ve loş bir odada dinlenmeyi tercih ederler (Tablo 7).

Tablo 6. Migren ağrısı sırasında görülen belirtiler (11)

. Bulantı	. Sesten rahatsız olma	. Burun tıkanıklığı
. Kusma	. İşitme bozukluğu	. Burun akıntısı
. İştahsızlık	. Kulak çınlaması	. Ensede ağrı/sertlik
. Mide rahatsızlığı	. Konuşmada zorluk	.Çenehareketinde ağrı
. Kalp Çarpıntısı	. Yürüme bozukluğu	.Alın ve yüzde terleme
. Çift görme	. Unutkanlık	.Kokudan rahatsız olma
.Göz bebeğinde küçülme	. Baş dönmesi	. Alında kızarıklık
. Görme bozukluğu	. Başta ateş basması	. Tahammülsüzlük
.Gözde kızarma sulanma	.Kafa derisinde acı/ sızı	. Halsizlik
.Göz kapağında şişme	. Yüzde kızarma/ solma	. Terleme
. Işıktan rahatsız olma	. Kollarda uyuşukluk	. Uyuşma

Tablo 7. Migren ağrısını azaltan faktörler (11)

- . Uyku
- . Karanlık ortam
- . Sessiz ortam
- . Başı sıkma
- . Açık havada dolaşma
- . Bol oksijenli havada dolaşma
- . Soğuk kompres
- . Başını yıkama

Nöroinflamasyonun belirgin olduğu ve vasküler dilatasyonla şekillenen vasküler komponentin ön plana çıktığı ağrı döneminde, migren için tipik olarak kabul edilen diğer bir özellik ağrının zonklayıcı olmasıdır. Zonklayıcı ağrı her migren atağında görülmeyebilir. Bazen basınç tarzında, künt ve bıçak batar tarzda ağrılar görülebilmektedir.

Ağrının sonlanma evresinde, ağrı giderek hafifler ve şekil değiştirir. Zonklayıcı şiddetli ağrı yerini hafif künt bir ağrıya bırakır. Hasta ağrının hafiflemesiyle rahatlayarak uyku uyumayı tercih eder (11).

Postdrom dönemde migren atağının yükü kaybolarak yerini bir rahatlama hissine bırakmaktadır. Bu dönemde hastalar kendilerini yorgun, bitkin ve bezgin hissedebilirler. İştahsızlık yerini giderek bir acıkma hissine bırakır ve bazılarında tatlı yeme isteği belirir. Kişiler bu dönemde sık idrara çıkma isteği duyabilirler. Bu dönem genellikle kişinin kendini iyi hissettiği bir dönemdir.

2.1.4. Migrenin Genetiği

Migrenin ailesel kümelenme gösterebildiğine ilk kez 1870'de Tissot tarafından dikkat çekilmiştir (9). Önceki familyal migren çalışmaları açık bir mendelyan kalıtım paterni göstermemesine rağmen son genetik epidemiyolojik çalışmalar ve poligenik multifaktöriyel model kullanılan ikiz çalışmaları genetik katkı hipotezini güçlendirmektedir (17). Yapılan gen çalışmalarında; FHM (Familyal Hemiplejik Migren)'in genetik lokusu kromozom 19p13 üzerinde bulundu. Test edilen ailelerin %50'si bu genomik

bölgeyle bağlantı göstermekteydi (18). Beyin-spesifik p/Q-tip kalsiyum kanal alfa1-subunit genindeki (CACNL1A4) mutasyonlar FHM aile ağacıyla ilgili bulundu. Bu gen kromozom 19p13'te yer alıyordu (19).

FHM auralı migrenin nadir bir genetik alt tipi olmasına rağmen auralı veya aurasız tipik migrenle klinik benzerlikleri, en azından aynı fizyopatoloji ile ortaya çıkmaları olasılığını akla getirmektedir ve dolayısıyla moleküler genetik çalışmalara ilgiyi artırdı.

Son yıllarda migrendeki genetik yatkınlığı ortaya koymak için katekol-O-metiltransferaz (COMT), dopamin, serotonin (5-HT), Tümör Nekroz Faktör (TNF), Interlökin-6 (IL-6) ile ilgili çeşitli genetik araştırmalar yapılmıştır. Serotonin transport gen polimorfizmleri ihtilafli sonuçlar üretmiştir. 5-hidroksitriptamin transporter gen regülatör (5-HTTLPR) bölge polimorfizm çalışmalarında ise serum 5-HT düzeylerinin düşük olduğu ve bu düşüklüğün migrenlilerde ki düşük trombosit 5-HT ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (20,21). COMT genotipleri, indüklenmiş nitrik oksit sentetaz (iNOS) geni, dopamin reseptör genleri (DRD), apolipoprotein e(APOE) gen polimorfizmleri ve interlökin-6 (IL-6) gen polimorfizmleri ile migren arasında anlamlı ilişkiler bildirilmemiştir (22,23). 5-HT_{2A} reseptör genlerinde CC genotipi ile auralı migren, CT ve TT genotipleri ile aurasız migren arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (24). TNF B1 ve B2 allellerinin aurasız migrenlilerde daha sık olduğu ve benzer şekilde glutatyon S transferaz M1(GSTM1) allelinin de aurasız migrenlilerde daha sık olduğu ileri sürülmüştür (25,26).

Ancak çalışmaların ortak sonuçlar göstermemesi ve FHM dışındaki tiplerinde genetik bir lokus bulunamaması; yatkınlığın genetik bozukluktan çok nörokimyasal son ürünlerdeki farklılıklara bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

2.1.5. Migrenin Patofizyolojisi

Migrende intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarlarda anormal vasküler reaktivite klinik gözlemler ve deneylerle gösterilmiştir. Radyoaktif Xenon ile yapılan serebral kan akımı çalışmalarında, auralı migrenin aura döneminde bölgesel kortikal akımın belirgin derecede azaldığı görülmüştür (27).

Gözlemler yayılan oligemiyle migrende nöronal teorilerin yeniden başlamasına yol açtı. Kısaca, oligemi fazının aura sırasında, oksipital lobda başladığı ve aynı taraf hemisferde yaklaşık 3-4 mm/dk hızında yayıldığı gösterilmiştir. Azalan serebral kan akımı bölgesi serebral arterlerin dağılımlarına uymaz ve vazokonstriksiyona bağlı olması pek mümkün değildir. Bu yavaş, ölçülebilir oligemi dalgaları akla iki eski gözlemi getirmektedir. Lashley, 1941'de, kendi puslu skotomu üzerinde çalışırken teorik olarak oksipital kortekste dakikada 3 mm olarak bir değişim akımı olduğunu bulmuştur (28). 1944'de Leao hayvanlar üzerinde epilepsi çalışmaları yaparken bir tavşanın açığa çıkarılmış beyin kesimine zararlı bir uyarın verildiğinde korteks elektrik aktivitesinde 2-3 mm/dakika hızla ilerleyen bir depresyon ortaya çıktığını göstermiştir (16). Yayılan depresyon insan korteksinde gösterilememiştir; ancak, Leao ve Lashley'in gözlemleri, bu yayılan depresyonun migrenin aurasının nöronal bir olay olabileceği hipotezini doğurmuştur.

Migren hastalarında beyin ve ekstrasnöral dokularda enerji metabolizma bozukluğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Bunlar beyin enerji metabolizmasındaki defektlerin, anormal mitokondrilerin oksidatif fosforilasyonuna bağlı olabileceğini düşündürmüştür (29). Migrenli hastaların kas ve trombositlerinden alınan örneklerde mitokondrial respiratuar zincir ve matriks enzim aktivitelerinde anormallikler olduğunun gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir (30).

Ek olarak migrenlilerde sistemik ve beyin magnezyum defektleri bildirilmiştir (32,33). Magnezyum normalde mitokondrial oksidatif fosforilasyonla bağlantı içerisindedir. Magnezyum, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinde önemli rol oynar. Dolayısıyla magnezyum defisiti mitokondriyal oksidatif fosforilasyon defisitlerine neden olabilir. NMDA reseptör fonksiyonu üzerinde de değişiklikler yapar. Dolayısıyla nöronal polarizasyonu instabil hale getirir ve iyonik homeostazisi bozar. Bu da nöronal hipereksitabiliteye yol açar ve spontan depolarizasyonun eşliğini düşürür (32,33).

Yayılan depresyon yayılan aktivasyon şeklinde de tanımlanabilir. Pozitif

vizüel sintilasyon gözlemini bu fikir destekler. Pozitif vizüel sintilasyon sonrası negatif skotom veya pozitif sensoriyel parestezi semptomları oluşur. Bu teori aynı zamanda yayılan oligeminin neden fokal hiperemi öncesi oluştuğunu açıklar. Bu bulgular hep birlikte ele alındıklarında kan damar çapı değişiklikleri ve kan akımı değişikliklerinin primer nöronal bir olaya sekonder olarak geliştiğini ve bu değişikliklerin nöronal eksitabilitenin artmasıyla desteklendiklerini düşündürür. Aynı zamanda spontan depolarizasyona olan bu eğilim değişiklikleri artırır. Ve bu sonuç olarak hipermetabolizmaya yol açar. Bunun sebebi de mitokondriyal disfonksiyona sekonder gelişen enerji metabolizmasındaki değişikliklerdir. Bu hipotez hidrojen-1 MRS ile yapılan çalışmalarda artmış interiktal laktat seviyeleriyle desteklenmiştir (34).

Migren aurasının primer bir nöronal olay olduğuna dair teori son yıllarda yapılan bir çalışmayla da desteklenmiştir. Bu çalışmada migren aurası sırasındaki serebral kan akımının bölgesel azalmasına rağmen perfüzyon-diffüzyon ağırlıklı MRG'de difüzyon koeffisitesinde değişiklik gösterilememiştir. Diffüzyon ağırlıklı MRG, doku iskemisi tespitinde çok hassas olduğu için serebral kan akımındaki azalmanın doku iskemisi doğuracak kadar şiddetli olmadığı sonucuna varılmıştır (35).

Migrenin nörofarmakolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise; pek çok kanıt serotonin ve migren arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. Migren atağı esnasında idrarda serotoninin başlıca metaboliti olan 5-hidroksiindolaasetik asit atılımının arttığı ayrıca trombositlerdeki 5-HT düzeyinin hızla düştüğü de bilinmektedir (30). Dahası, 5-HT düzeyinin azalması migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5-HT ile akut migren atağı sonlandırılabilir. Ancak, trombositlerin biyokimyasal değişikliklerde direkt bir rolü yoktur ve migren patogenezinde etkileri tam olarak bilinmemektedir (31).

Serotonin geniş damarlarda vazokonstriktör, arteriol ve kapillerlerde vazodilatatör ve daha önemlisi bir nörotransmitterdir. Özellikle beyin sapında konsantre olmuştur. Ancak diğer nöronal merkezlerde ve serebral kapillerlerde de yaygın olarak bulunur(36). Beyin sapının, migrendeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, beyin sapında spesifik antimigren

ilaçların reseptörlerinin varlığı ve migren atağı sırasında beyin sapının aktive olduğu gösterilmiştir (37).

Lokus sereleus ve dorsal rafe nukleusları gibi aminerjik beyin sapı nukleusları serebral kan akımını düzenlemekte, kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol edebilmektedirler. Bu yapıların etkisiyle trigeminovasküler sistemin dolaylı veya doğrudan etkilenmesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği kuvvetli bir olasılık olarak görünmektedir. Nitekim ağrının bazı migrenlilerde bir baş yarımında hissedilmesi trigeminovasküler yapıların tek taraflı etkilenmesi ile açıklanabilir. Trigeminal kontrol altında olduğu kabul edilen ekstrakraniyal ağırlıklı nörojenik inflamasyon ve vasküler bir dilatasyonun ortaya çıkışı ile birlikte merkezi ağrı iletim sistemlerinin baskılanmasında bir yetersizlik ve ağrı eşiğinde düşme ağrının periferik ve merkezi mekanizmaları arasında kabul gören görüşlerdir (9,10).

Hayvan modellerinde yayılan depresyonun kritik beyin sapı bölgelerini aktive ettiği gösterilmiştir. Bu beyin bölgelerinden biri trigeminal nukleus kaudalistir (TNK). Bu kritik yapı nörojenik inflamasyonu oluşturabilir. Bu inflamasyon, meningeal kan damarlarını innerve eden nosiseptif trigeminal sinir liflerinin akson terminalinden nöropeptitlerin salınışıyla oluşmaktadır. TNK, trigeminal vasküler afferentlerden uyarılar alır. Bu impulslar, steril perivasküler nörojenik inflamasyon tarafından aktive edilir. Bu iki yönlü sistem migren baş ağrısından sorumludur. Bu da vasküler sistemden ya da kortikal yayılan depresyon-aktivasyon mekanizmasından kaynaklanır (29).

Sonuç olarak günümüzde, migren patogenezinde tek bir birleştirilmiş hipotez yoktur. Yukarıda anlatılan bilgilerin tümü aslında bütünün parçaları olarak kabul edilmelidir. Ancak yapılan nöroradyolojik çalışmalarda migrenin patogenezinde vasküler hipotezden uzaklaşmış olup migren hastalarında tespit edilen artmış veya azalmış nöropeptidler, ortaya çıkan nörojenik inflamasyon migrenin nörojenik kaynaklı bir hastalık olduğunu desteklemekle birlikte tedavi amaçlı çalışmaları bu yöne kaydırmıştır.

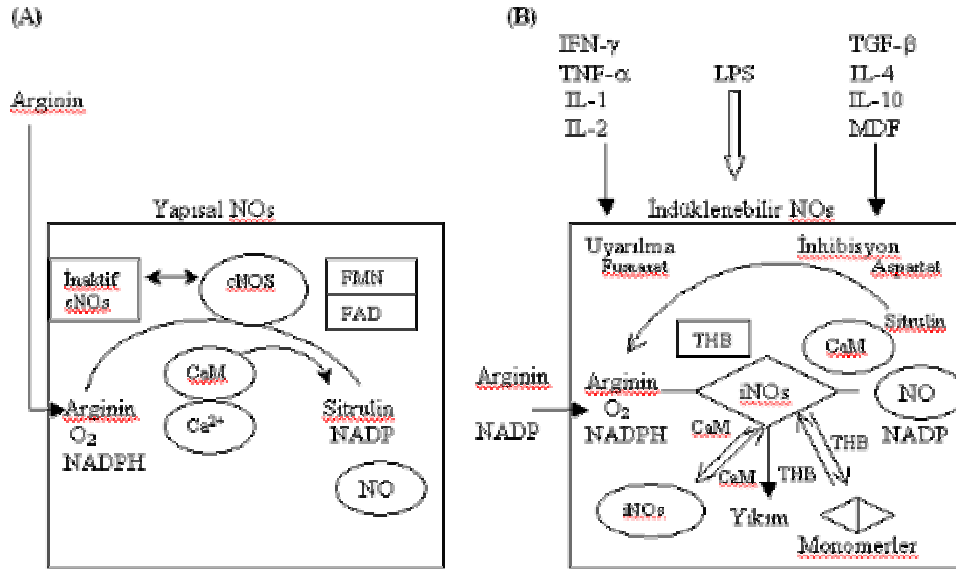
2.2. Nitrik Oksit

1935'de Humprey Davy, gülme gazı olan 'Nitrous Oxide'i (NO) keşfetti ve bunu solumaya çalışırken az daha ölüyordu. Özellikle 1980'lerden sonraki çalışmalarla güncelleşen NO, serbest radikal özelliği taşıyan, kimyasal yapısı basit, toksik bir gazdır. Hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde bir nöronal mesajcı olarak, görev yapar(38).

NO'in 'Endothelium Derivated Relaxing Factor' (EDRF) ile benzer bir kimyasal yapısı vardır ve bir intrasellüler mesajcı olarak, vasküler düz kaslarda EDRF gibi relaksasyona yol açar. Her iki maddenin de yarı ömürleri çok kısa, 4sn. kadar olup; bunlar hemoglobin ile inhibe edilmektedir (39).

NO, makrofajların tümör hücrelerinde oluşturduğu sitotoksitede, nonadrenerjik, nonkolinerjik intestinal relaksasyonda penil ereksiyonda, nöroplastisite ve nörotoksitede rol oynar (38).

NO, L-Arginin amino asitinin 2 guanido nitrojeninin birinden, Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile ve L citrullin oluşumu esnasında sentezlenir. Bu reaksiyonlarda NADPH, FAD ve tetrahidrobiopterin kofaktör olarak rol oynar (38).



Resim 1. Nitrik oksit sentezi ve indükleyen moleküller (38)

MSS'de NOS içeren bölgeler, en çok serebellum ve bulbus olfaktorius olmak üzere, hippokampus, korteks, korpus striatum, beyin sapı, az düzeylerde bulbusdur. NO superoksit ile reaksiyona girerek, 'peroksinitrit' anyonlarını oluşturur. Bu da yüksek derecede reaktif ve hasar yapıcı radikaller olan hidroksil anyonunu ve nitrojendioksiti oluşturur. Esasen bu radikaller makrofaj ve nörofillerin bakterisidal, tümorosidal etkilerini ortaya çıkarır. Ayrıca NO, sitrik asit siklusu ve DNA sentezinde enzimlerin Fe-Sülfür merkezlerine bağlanarak, sitotoksik etkilerini oluşturur (4).

NO hücrede 'soluble guanylate cyclase' üzerinden etki ederek, hücre içi cGMP'yi artırır.

Beyinde nöromodulatör görevi yapar. Öğrenme ve hafızanın oluşmasında 'long term potentiation' (LTP) mekanizmasında rol oynayarak, nöral plastisiteyi etkiler (40).

Pek çok araştırmacı ekstrasellüler olarak uygulanan Nitro arginin metil ester (L-NAME), hemoglobin gibi kompetatif NOS inhibitörlerinin beyinde tetanik frekansla oluşturulan LTP'yi önlediğini göstermişlerdir(40).

Bazı araştırmacılarda NOS inhibitörleri ile engellenen LTP'nin, NOS prekürsörü olan L-Arg'in yüksek dozları ile geri döndürülebildiğini gösterilmiştir. Ancak LTP bir kere oluştuktan 20-30 dk sonra NOS inhibitörlerinin uygulanması LTP'yi bloke etmemektedir (41). Retrograd sinyalin postsinaptik hücrede olduğu düşünülmektedir. Hb ile LTP'nin azaltılması, NO'nun bir intersellüler mesajcı görevi yaptığını kanıtlar. Ancak NO'nun ve donörlerinin eksojen uygulanması LTP'yi ve presinaptik nörotransmitter salınışını arttırmaz. Çünkü NO son derece labil ve yarılanma ömrü kısa bir maddedir. Dokuların derinliklerinde yeterli konsantrasyonlara ulaşması zordur (41).

Ancak Böhme ve ark. 1992'de 2 NO donörü ile, Na Nitroprusside ve Hydroxylamine'i ekstrasellüler olarak uygulamışlar ve sinaptik iletide LTP'ye benzer bir potansiyel elde etmişlerdir. Hipokampal hücre nöronlarında da NO'ın direkt uygulanması sinaptik iletici kuvvetlendirmektedir. Araştırmacılar NO'ın oluşturduğu potensiyasyon için hücrenin yüksek frekans ile uyarılması gerektiğini ileri sürmektedirler (40).

Migren tipi baş ağısına, nörojenik bir inflamasyon ve buna bağılı olarak dura mater'de ortaya çıkan plazma ektravazasyonun yol açtığı düşünölmektedir. Eksojen NO donörleri ve vasköler endoteliumdan NO serbestleştiren histamin infüzyonundan sonra elde edilen sonuçlara göre; NO migren etyolojisinde anahtar rolü oynamakta olabilir (42). Bazı araştırmacılar, çeşitli nedenlere bağılı olarak, kan damarlarından perivasköler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınan NO'in, spontan migren ağrısını tetiklediğı ve bu etkinin olasılıkla perivasköler nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak veya arteriyel dilatasyon yaparak ortaya çıktığını ileri sürmektedir (3,5,6,43,44).

NO, presinaptik terminalde oluşumu ve postsinaptik nöronlar üzerindeki etki mekanizmaları bakımından diğör küçük moleküllu nöromodölatörlerden farklıdır. Diğör nöromodölatörler gibi, presinaptik terminaldeki veziköllerde önceden sentezlenip depo edilemez. Aksine NO, gerek duyulduğunda sentezlenir ve veziköllerden serbestleşmek yerine, birkaç saniye içinde presinaptik terminallerden dışarı difüzyon yoluyla yayılır. Daha sonra komşu postsinaptik nörona olduğı kadar, çevredeki diğör postsinaptik nöronlara da difüze olur. Postsinaptik nörona, membran potansiyelini fazla değıştirmez, ancak bunun yerine saniyeler, dakikalar ve belki daha uzun bir süre için nöronun uyarılabilirliğini modifiye eden hücre içi metabolik fonksiyonları değıştirir (5).

NO, sitrik asit siklusunda ve DNA sentezinde etkisi olan enzimlerin demir sülfür merkezine çok güçlü bir şekilde bağılanır. 1980 yılında Furchgott ve Zawadski'nin EDRF'yi bulması, bunu takiben 1987'de vasköler endotel hücrelerinde EDRF'nin biyolojik özelliklerini taşıyan bir haberci olan NO varlığının kanıtlanması ile yeni araştırma alanları açılmıştır (45). Santral sinir sisteminde retrograd bir haberci olarak NO tarafından oynanan rol, yakın zamanlarda literatürde vurgulanmış ve Journal of Neuroscience tarafından 1992 yılının moleküllu olduğı ilan edilmiştir.

NO, beyinde 4 farklı kaynaktan orjin alabilir:

- Serebral damarların endotelyal hücreleri
- İmmunostimule mikrogliya hücreleri

- Serebral arterleri innerve eden sinir lifleri
- Reseptörlerin stimülasyonu

NO, Santral sinir sisteminde birçok fonksiyonda etkilidir. NO'in; Alzheimer hastalığında, Huntington hastalığında, serebral iskemi nöro-toksitesinde, alkolün sebep olduğu beyin hasarında, serebral inmede ve AIDS hastalığında görülen nöropatolojilerde etkili olduğu düşünülmektedir (3,46).

NO'in 2 önemli fonksiyonundan birisi LTP (bu hafıza ve öğrenmede önemlidir); diğeri de serebrovasküler sistemdeki regulasyon etkisidir. Bunlardan başka NO'in uykusuzluğun ve gece gündüz (sirkadyen) ritmin modülasyonu, nosisepsiyona aracılık etme, koku duygusu, besin ve sıvı alımı, nörotransmitter salınımının düzenlenmesi (noradrenalin, dopamin)ve anksiyetenin hafifletilmesi gibi değişik ve bir çok fonksiyonlarda rol aldığı gösterilmiştir (45). Ayrıca NO oluşumu; doğal konak savunmasında, tümörlerin yok edilmesinde ve intrasellüler patojenlerde de önem taşımaktadır.

NO'in neden olduğu toksisite; güçlü ve toksik bir oksidan olan peroksinitriti (ONOO^-) oluşturmak için NO'in süperoksit (O_2^-) ile girdiği reaksiyon sonucu meydana gelmektedir.

NO'in vazomotor tonusun düzenlenmesindeki rolü, iskelet kasının egzersizinde ve istirahatta araştırılmış ve aktif hipereminin sürdürülmesinde veya başlatılmasında NO'in gerekli olmadığı ancak istirahatta egzersiz sonrası toparlanma fazında destekleyici olduğu bulunmuştur (4,47).

Endojen NO, üç ayrı kalmodülin-bağımlı NO sentaz enzimleri tarafından oluşmaktadır. Endotelial hücre (eNOS) ve nöron (nNOS)' lardan kaynaklanan NOS'un her ikisi de yapısal olarak eksprese edilen enzimlerdir ve bunların aktiviteleri hücre içi artan kalsiyum tarafından stimule edilir (45).

Otonomik sinir sisteminde NO, non-adrenerjik non-kolinergik (NANC) nörotransmitter olarak görev alır ki; bu serebral dolaşımdaki, gastrointestinal, ürogenital ve solunum yollarındaki düz kasların relaksasyonunda önemli rol oynar (45).

Otonomik sinirlerde NOS aktivitesinin düzenlenmesindeki bozukluk migren baş ağrısı, hipertrofik pilorik stenozda ve erkeklerde erektil

disfonksiyon açığa çıkan patofizyolojik şartlarda büyük role sahiptir. Ayrıca endojen NO düz kas relaksasyonunda mediatör olarak rol almaktadır (4,47).

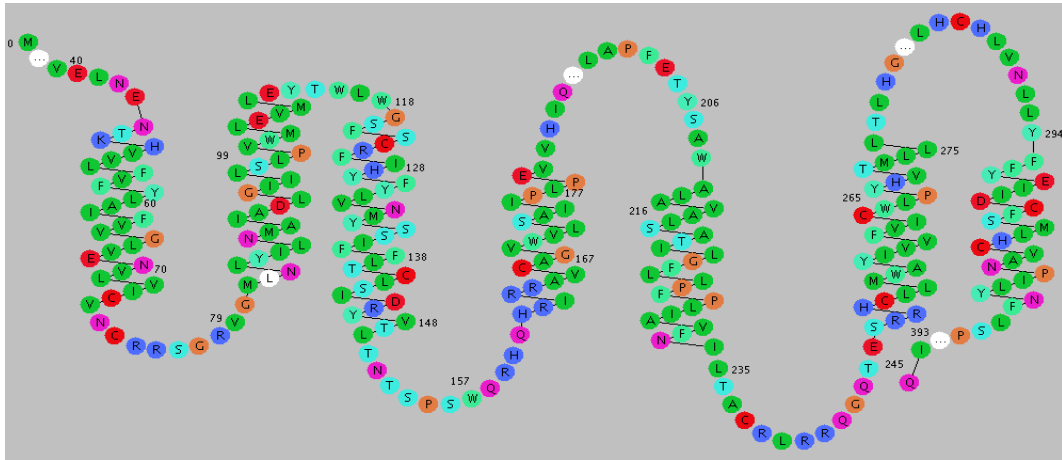
NOS'nin inhibisyonu; kronik baş ağrısında, dorsal kolonda trigeminal nükleustaki merkezi duyarlılığın azaltılmasına bağlı olarak bir analjezi oluşturmakta ve akut migren ağrı tedavisinde, spesifik migren mekanizmasıyla birleşiminden dolayı etkili olmaktadır (4,42)

2.3. Adrenomedullin

Japonya'da bir grup bilim adamı feokromasitmadan izole ettikleri peptidleri incelerken platelet cAMP düzeyini artıran düzenleyici yeni bir peptid buldular. Adrenal medulladan izole edildiği için bu maddeye "adrenomedullin" (AM) ismi verildi (48).

İnsan AM'i 52 aminoasit içerir. 16. ve 21. aminoasitler arasında bir disülfid bağı ve tirozine bağlı karboksi terminaline sahiptir. 'Calsitonin gene related peptid' (CGRP) ile kimyasal benzerliğinden dolayı kalsitonin/CGRP/amilin ailesine katılmıştır.

Adrenomedullin geni 11. kromozomda yerleşmiştir, 4 exon ve 3 intron bölgesi içerir. Önce 185 aminoasitten oluşmuş, 21. aminoasitine bağlı N-terminaline sahip büyük bir prekürsör molekül "preproadrenomedullin" sentezlenir. Kalan 21 N-terminalden sinyal peptidi ayrılır ve 164 aminoasit içeren proadrenomedullin (proAM) peptidi oluşur. ProAM' den immatür ve inaktif AM (AM-Gly) ve eş zamanlı plazmada AM-Gly'den enzimatik amidasyon ile AM meydana gelir. ProAM' in N terminal bölgesinde amidasyon sinyalinin bulunduğu proadrenomedullin N- terminal 20 peptid (PAMP) oluşur ki PAMP biyolojik aktif bir peptid olmasına rağmen AM' den daha az potenttir. AM 'i 4. exon , PAMP' ı ise 2. ve 3. exonlar kodlar (7).



Resim 1. Adrenomedullin molekülü (7)

Adrenomedullin geninde TATA, CAAT ve GC içeren alanlar transkripsiyonda rol oynar. Örneğin TATA bölgesi RNA polimeraz II' ye bağlanır. Ayrıca gen iki ardışık alan, nükleer faktör-interlökin6 (NF-IL6) ve aktivatör

protein-2 (AP-2) nükleotidleri de içerir. AP-2 bağlanma alanları protein kinaz-C ve cAMP aktivasyonunda rol oynar (49).

NF-IL6 bölgesi ise akut faz proteinlerinin örneğin C-reaktif protein, haptoglobulinin bağlandığı bölgedir. IL1 α ve β , TNF α ve β gibi sitokinler ve lipopolisakkaridler ile AM üretiminin uyarılması NF-IL6 bölgesine bağlıdır. Böylece inflamasyon ve infeksiyöz bölgelerde kan akımı artışı sağlar (50).

İlk feokromasitomadan izole edilmiş olmasına karşın yapılan çalışmalar ile normal adrenal medulladan ve hatta adrenal medulladan daha fazla miktarda çeşitli dokulardan (kalp, böbrek akciğer ve daha çok endotelden salgılandığı gösterilmiştir (48,50). Ek olarak çoğu tümör hücrelerinde de AM geni veya sentezi gösterilmiştir. Plazma AM'in %85'i inaktif ve immatür AM'dir (51) ve plazmada adrenomedullin binding protein-1'e (AMBP-1) bağlanır (52).

Plazmaya ek olarak idrar, süt, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük, amnion sıvısı, ter ve umbilikal vande de ölçülebilir. BOS adrenomedullini plazmaya göre düşüktür. Gebelerde yapılan bir çalışmada plazma AM düzeyi yükselirken BOS düzeyinde değişiklik olmamıştır. Bu da iki kompartmandaki adrenomedullin regulasyonunun birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir (53). İdrar ve ter içinde plazmadan daha yüksek konsantrasyonda olması böbrek ve deride AM üretimini göstermektedir. Hemen her dokuda bulunması multipl biyolojik aktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir (54). Sepsiste ve kardiyovasküler hastalıklarda dolaşımdaki AM düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (54). Ayrıca inflamatuvar mediatörlere karşı damar permeabilitesini düzenlediği (55) ve kan-beyin bariyerinde rol aldığı (72) da bildirilmiştir. CGRP ile aynı reseptörlere bağlanıyor olması ve deride de bulunması periferik ağrı mekanizmalarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Santral ağrı mekanizmalarıyla ilişkili olup olmadığı konusunda ise herhangi bir bilginiz yoktur.

Metabolizması ve klirensi halen bilinmemekle birlikte büyük kısmının akciğerlerden atıldığı düşünülmektedir (54). Muhtemelen akut miyokard enfaktüsü sırasında plazma ve idrarda birbirine paralel yükselmesiyle beraber idrarda 15 kat yüksek saptanması üzerine vücuttan idrar yoluyla da atıldığı öne sürülmüştür (56).

İlk yapılan farmakolojik çalışmalar, adrenomedullinin vasküler etkilerinin

tamamen CGRP1 reseptör mekanizması ile karakterize olduğunu düşündürüyordu (7,57). Fakat daha sonraları AM spesifik reseptörleri üzerinde durulmaya başlandı. İlk olarak rat vasküler düz kas hücresinde 120 ve 70 kDalton ağırlığında iki spesifik adrenomedullin reseptörü Eguchi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (58).

Adrenomedullin' in biyolojik etkisini 'kalsitonin reseptörüne benzeyen reseptör' (calcitonin receptor like receptor – CL) ve spesifik AM reseptörleri (AM1,2) aracılığı ile gösterdiği bilinmektedir. Spesifik ADM reseptör antagonisti (AM22-52) kullanılarak insan AM' in reseptör alt tipleri tanımlanmıştır; AM1 ve AM2 (58) . CGRP reseptörlerinin adrenomedullinin etkileri CGRP₈₋₃₇ (CGRF reseptör antagonisti) ile bloke olabilir, fakat AM22-52 ile antogonize olduğu gösterilmemiştir (59). AM1 reseptörleri AM₂₂₋₅₂ ile CGRF₈₋₃₇'ye göre daha güçlü antagonize olur. G-protein-coupled reseptör (GPCR), CRLR ve reseptör aktivitesini modifiye eden proteinler (receptor activity modifying proteins- RAMP) ailesi adrenomedullinin sinyal sisteminin ayrılmaz parçalarıdır.

CRLR, mikrovasküler endotelde, saçlı deride ve gastrointestinal immün sistemde yoğun olarak bulunur ve aktive modifiye eden proteinler (RAMP1,2,3) tarafından düzenlenir (60). RAMP transmembran bir protein olup CRLR'in hücre yüzeyine transferi, reseptör spesifitesi, ligand afinitesi ve kimyasal stümülasyonlara karşı reseptör desensitizasyonu regüle eder. Örneğin CRLR ile RAMP-1 kombinasyonu CGRP1 reseptörü olarak tanımlanırken CRLR' nin RAMP-2 veya RAMP-3 ile kombinasyonu AM reseptörü olarak görev yapar. Reseptör RAMP kompleksi oluştuğunda CGRP reseptörleri tamamen glikolize olurken AM spesifik reseptörlerinin sadece merkezinde glikolizasyon gerçekleşir. Oluşan glikolizasyon reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olur. Reseptörde meydana gelen değişiklik peptidlerin bağlanmasını kolaylaştırır. AM1 ve AM2 reseptörlerinde meydana gelen konfarmosyonel değişiklik sonucunda guanilat siklaz, adenil siklaz ve protein kinaz A stimule olur ve sonuçta intrasellüler cAMP seviyesi artar (8,60).

Reseptör ailesinin üyelerinden GPCR ise agonist etki ile CGRP1, AM1 ve

AM2 reseptörlerine bağlanır. Birleşme sonucu guanilat siklaz stimule olur, intrasellüler cAMP artar. cAMP artışı hücre içi kalsiyum miktarının yükselmesi ile sonuçlanır (59).

AM; cAMP artışı ile yada cAMP'den bağımsız hücre içi kalsiyum artışına yada azalışına yol açar, ayrıca cAMP'den bağımsız NO artışına yol açarak vazodilatasyon yapar (54). Prostaglandinler ve EDHF (endotelium-derived hyperpolarizing factor) aracılığı ile de vazodilatasyona neden olur (7).

2.3.1. AM' nin Santral Sinir Sistemi Etkileri

Adrenomedullin ve reseptörleri; SSS ve hücrelerinde özellikle serebral korteks, pons, medulla oblongata, koroid pleksus, talamus, hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir (61,62). Serebral korteks ve diğer alanlardaki geniş dağılımıyla hem nörotransmitter hem nöromodülatör hem de nörohormon rolündedir. Nörotransmitter fonksiyonu hipotalamus ve area postrema'da gösterilmiştir. Hipotalamusun paraventriküler, supraoptik ve infundibuler nükleusunda oksitosin ve vazopressinle beraber salgılanır (63). Ayrıca area postrema'da kan-beyin bariyerinin olmaması sistemik değişikliklere karşı SSS'nin cevabını gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (64). Fakat area postremaya AM enjeksiyonu sonucu kalp hızında ve kan basıncında artış saptanması periferik olayların tersi bir bulgudur ve bu etkinin AM'in beyindeki otonomik yolakta önemli bir transmitter olarak görev almasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Dolayısıyla periferde ortaya çıkan etkilerin çoğunun santral fonksiyonu yansıtmadığı düşünülmektedir (64,65). Fakat kalsitonin ailesinin diğer peptitleri ve atrial natriüretik faktör gibi çoğu vasoaktif peptidlerin, SSS'deki natriüretik ve diüretik etkilerinin sayesinde su ve yiyecek alımının azalması gibi periferik etkileri ortaya çıkar (66). Intracerebroventriküler uygulanan AM su alımını Anjiyotensin II'yi uyararak veya hiperosmolarite ile azaltır, hipovolemi ile tuz alımı isteğini azaltır (7,67). AM'nin ventrikül içine verilmesi ratlarda CGRP reseptörleri ile doza bağımlı bir şekilde iştahı azaltmıştır (68). Düşük dozlarda verildiğinde iştahı azaltır fakat yüksek dozlarda iştah ve su alımının azalmasından çok hipertansiyona yol açar (69). SSS'de hem lokal üretimi hem de sirkulasyondaki AM

otonomik nöronların katılımıyla kardiovasküler sistem üzerinde de etkilidir .

2.3.2. Serebral Sirkulasyon Ve AM

Adrenomedullin serebral endotelial hücrelerde, serebral damarların diğer elementlerinde örneğin vasküler düz kas hücresi, astrosit ve nöronlardan orjin alır. Tüm bu hücreler serebral sirkulasyonu etkileyen AM kaynağıdır. Sitokinler, bakteriyel lipopolisakkarid ve trombin AM'in periferel endotelial hücrelerde salınımının uyarıcısıdır (70). Buna karşın serebral endotelial hücrelerde endotelin-1 AM salınımına neden olur (71). Serebral sirkulasyonda ölçülmesi çok zordur. Serebral endotelial hücreler, vasküler düz kas hücresi gibi serebral damarların elementlerinde, astrosit, nöronlar ve koroid pleksusdan salınan AM' in, BOS içinde plazmadan daha düşük seviyede olması iki kompartman arasındaki üretimin birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (53). Adrenomedullin periferel kandan beyine albuminden daha hızlı geçer fakat BOS içine verildikten sonra kana albuminden daha uzun sürede geçer. Adrenomedullinin BOS içinden kana albuminden daha yavaş geçmesinin sebebinin serebral endotelial hücrelerden (örneğin vasküler düz kas hücresinden) endotelin-1 gibi AM inhibitörlerinin salınmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (72).

AM serebral damarlarda vazodilatötör etkiyle serebral kan akımını artırır. Damar çapının büyüklüğüyle adrenomedullin resptörlerine bağlı oluşan cevabın farklı olabileceği düşünülmektedir. Buna göre büyük serebral damarlarda kan akımının regülasyonu için adrenomedullinin efektör hücresi vasküler düz kas hücresidir. AM vasküler düz kas hücrelerinde iki mekanizma ile vazodilatasyona neden olur; birincisi cAMP'nin doğrudan artışı, ikincisi ise NO sentaz aktivitesiyle indirekt NO üretiminin artışı (70,73).

Serebral mikrosirkulasyonun düzenlenmesinde AM'nin hedef hücresi alfa düz kas aktine sahip perisitlerdir. Perisitler CRLR, RAMP2 ve RAMP3 reseptörlerini bulundurlar. Perisitler alfa düz kas aktin sayesinde kapiller yatakta vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyona yol açma yeteneğine sahiptir. Boado ve Pardridge göre pre ve postkapiller perisitlerin (arteriol ve venüllerin) düz kasları spesifik aktin formu içermektedir, bu nedenle pre ve postkapiller

perisitler yukarıda bahsedilen fonksiyondan yoksundur (74).

Wimalawansa ve arkadaşlarına göre serebral vazodilatasyon CGRP8-37 (CGRP antagonisti) ile inhibe olur ve AM verilmesinden önce CGRP8-37 verilmesi sonucu adrenomedulline bağlı dilatasyon engellenmektedir. Bu da AM'nin beyinde diğer reseptörlere göre daha yaygın ve bol miktarda bulunan CGRP reseptörleri aracılığıyla fonksiyonunu gösterdiğinin bir kanıtıdır (75,76).

Serebral endotelial hücrelerdeki üretimi diğer endotelial hücrelere göre daha fazladır ve serebral sirkulasyondaki konsantrasyonu istirahat sırasındaki dolaşıma göre daha yüksektir. Kis ve arkadaşlarına göre AM serebral transendotelial elektriksel rezistansı artırır, endotel permeabilitesini azaltır ve endotelial hücrelerde cAMP artışına yol açarak kan- beyin-bariyerinin regülasyonunda rol oynar (77).

Doğan ve arkadaşları spontan hipertansif ratlarda AM infüzyonunun MCA oklüzyonu sonrası bölgesel kan akımını arttırdığını ve iskemik beyin hasarını azalttığını bildirmişlerdir. Doğan ve arkadaşlarına göre AM kollateral sirkulasyonu artırarak iskemik beyin hasarından koruyucu rol oynar (78).

Serrano ve arkadaşlarına göre iskemi/reperfüzyon cevabında adrenomedullin başlıca iki tip nöronda üretilir. Birincisi küçük nöronlarda organel şişmesinin başlamasıyla erken dönemde artar. İkincisi ise piramidal hücrelerde reperfüzyondan 8 saat sonra başlar. Piramidal hücrelerin özellikle apikal dendritlerinde bulunur, nöromodülatördür (79). Buna karşın sık görülen fokal beyin iskemisinde oluşan hasarın mekanizmasında rolü olduğu da düşünülmektedir. MCA oklüzyonlu rat fokal inme modelinde Wang ve arkadaşları iskemik kortekste AMmRNA yapımının arttığını göstermişlerdir. MCA oklüzyonundan 3 saat sonra düzey artmıştır ve 15 gün yüksek seviyede kalmıştır. Aynı çalışmacılar MCA oklüzyonu öncesi ve sonrası AM infüzyonunun fokal beyin hasarını arttırdığını bildirmişlerdir (80). Serrano ve arkadaşlarına göre dışarıdan direkt AM verilmesiyle kan damarlarındaki reseptörlerine bağlanır, vazodilatasyon oluşur, perfüzyon artar ve sonuçta hasar artar. Buna karşın internal AM üretimi kesin bilinmeyen mekanizma ile nöronlarda apoptoz inhibisyonuna yol açar ve iyi bir prognoza sahiptir (81).

Şu ana kadar adrenomedullinin migren patogenezinde rol oynadığına

dair kesin bir kanıt yoktur fakat tartışılması gereken bazı gerçekler vardır. CGRP perivasküler nosiseptif aferent liflerden salınır kendine ait reseptörlere etki ederek vazodilatasyona neden olur ve baş ağrısı yaratır (8).

- 1) AM ve CGRP aynı reseptörlere etki eder ve benzer etkiyi oluştururlar.
- 2) AM reseptörleri beyin damarlarının hem endotel tabakasından hemde düz kas tabakasından eksprese olur, CGRP reseptörü endotel tabakadan zayıf, düz kas tabakasından ise normal seviyede eksprese olur.
- 3) CGRP perivasküler duysal sinir fibrillerinde bulunur fakat serebral endotel hücrelerinde eksprese edilmez oysaki AM perivasküler sinir hücrelerinde bulunmaz fakat beyin damar endotelinde büyük miktarda salınır.
- 4) CGRP'nin serebral damarların istirahat tonusunu ayarlamakta önemli bir rolü olmamasına karşın lokal beyin kan akımını nosiseptif sinyallerden sorumlu olarak ayarlar. Buna karşın yüksek düzeyde AM serebral damarların istirahat tonusunu ayarlamakta önemli bir role sahip olabilir (8).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi Ve Örnek Alınması

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına baş ağrısı yakınması ile başvuran ve IHS tanı kriterlerine göre auralı veya aurasız migren tanısı konmuş olan 26 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 26, toplam 52 kişi çalışmaya alındı.

•Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) IHS tanı kriterlerine göre tanı konulmuş olması
- 2) 18- 50 yaşları arasında olması
- 3) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması(Ek-1)
- 4) Dışlanma kriterlerinin olmaması

•Dışlama kriterleri:

- 1) Dahil edilme kriterlerinde belirtilen yaşlar arasında olmaması
- 2) Aşağıda belirtilen hastalıklarının bulunması

HT (anamnez ve TA ölçülmesi)

Böbrek fonksiyon bozukluğu (böbrek fonksiyon testleri)

Endokrinolojik ve romatolojik hastalıklar (kan glukoz düzeyi, anamnez, eritrosit sedimentasyon hızı)

Enfeksiyon (CRP, sedim, tam kan)

Baş ağrısı şikâyeti ile başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. IHS tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız migren tanısı konulan hastaların şikâyetleri, yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, ağrı özellikleri, ilaç kullanım özellikleri, ağrıya eşlik eden bulguları soruldu. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun tümüne arteriyel tansiyon ölçümü, fizik muayene ve nörolojik muayene yapıldıktan sonra her iki gruptanda tam kan, biyokimya, sedimentasyon, CRP sonuçlarına bakılması için kan alındı. IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı konulan hastaların bilgileri önceden hazırlanmış bir forma kaydedildi (Ek-2).

Dışlanma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma için migrenli hastalardan atak sırasında o gün içerisinde herhangi bir ilaç almadan, aynı hastalardan şikayetlerinin olmadığı ataksız dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubundaki hastalardan cubital venden 10 ml kan örneği alınarak içerisinde 0,6 TIU/ml aprotinin bulunan tüplere kondu. Tüpler antikoagülasyon için nazikçe birkaç kez sallanarak 15 dakika bekletildikten sonra 1600g/dk hızda 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri çalışılincaya kadar -20°C 'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Kan örnekleri çalışılacağı gün koruyucu kaplara çevresine 24 saat süre ile ısısını korumak amacı ile soğuk buz ile birlikte konuldu. Kan örneklerinde NO çalışmak üzere İzmit Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'na, AM çalışılmak üzere Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'na gönderildi.

3.2. NO Çalışma Tekniği

Serum örnekleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'na ulaştıktan sonra koruyucu kaptan çıkarıldı. Serumda kalan eritrositler dipten süzülerek alındı 10 kat yoğun izotonikle (9.0 gL NaCL) yıkandı. RBC sedimenti buzlu soğuk deiyonize suyun katılmasıyla yıkıma uğradı. Zarsız hemolizat, 10 000 x g'de 5 dakika santrifüje edilerek elde edilmiştir. Hemoglobin konsantrasyonu ve bazı hematolojik parametreler otoanalizör (Coulter STKS, Coulter Electronics Ltd, Luton, UK).kullanılarak rutin labaratuvar teknikleri ile çalışıldı. SOD, CAT, GSH-Px aktiviteleri saptanana kadar hemolizat 500 µl'lik tıpatıp birbirine eşit parçalar -70°C 'de dondurularak hazırlandı.

Enzimler, Kimyasallar ve aletler: ZnSO_4 , NaOH, Nitrat redüktaz, glisin, sülfanamid, N-(1-Naftil) etilenamid, NADPH, FAD, LDH, piruvat, kloroform, etanol, ksantin, ksantin oksidaz, nitroblue tetrazolium (NBT) Sigma Kimya Co (St Louis, MO, USA) tarafından sağlanmıştır. CuCl_2 sığır serum albumini, H_2O_2 , EDTA, Na_2CO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ NaCl, KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , NaN_3 (sodyum azid), glutatyon redüktaz Merck (Darmstadt, Germany) 'den sağlanmıştır. Manuel tahliller 1 cm uzunluğundakuvvars küvetler kullanılarak Shimadzu (Shimadzu UV mini-1240 Kyoto JAPAN) spektrometre üzerinde taşınmıştır.

NO'in çok labil bir molekül olması nedeni ile biyolojik örneklerdeki ölçümü çok zordur. NO moleküler oksijenle reaksiyon verir ve plazmada nitrit ve nitrat iyonları olarak birikir. Bu nedenle; NO, nitrit(NO₂) ve nitrat(NO₃)'ın stabil oksidasyon son ürünleri, biyolojik sıvılarda kolayca ölçülebilir ve NO ürünlerinin indikatörü olarak in vitro- in vivo olarak kullanılabilir (82).NO₃' ü NO₂' ye dönüştürmek için E. Coli nitrat redüktaz ile supernatant inkubasyonu sonrası, Greiss reaksiyonu ile total nitrit ölçüldü. Greiss ayracı (%1 sülfanamid, %2,5 H₃PO₄ içinde %1' lik naftil etilendiamid dihidroklorid) sonra 1 ml supernatant eklendi. 30 dakika inkubasyon sonrası absorpsiyon 545 nm'de okundu (Shimadzu UV mini-1240 Kyoto JAPAN). NaNO₃' ün redükiyonundan elde edilen NaNO₂' nin standart grafisi ile absorbanlar karşılaştırıldı. Reaksiyon, 0,25' den 100µmol/l' ye kadar lineer seyretti (83).

Denemenin doğruluğunu iki yolla kontrol ettik. Varyasyonun denemeler arası ve denemeler içi emsalleri söylendiği sıraya göre %7,52 ve %4,61' idi. Nitratın nitrite dönüşümünü kontrol etmek için kontrol plazma örneklerine bilinen miktarda nitrate eklendi, bu örnekler yukardaki gibi, deproteinize edilip redükte olmuştur. Nitratın iyileşme oranları %98,3±7,09.

3.3. AM Çalışma Tekniği

Serum örnekleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'na ulaştıktan sonra koruyucu kaptan çıkarıldı. Serumda kalan eritrositler dipten süzülerek alındı 10 kat yoğun izotonikle (9.0 gL NaCL) yıkandı. RBC sedimenti buzlu soğuk deiyonize suyun katılmasıyla yıkıma uğradı. Zarsız hemolizat, 10 000 x g'de 5 dakika santrifüje edilerek elde edilmiştir. Plazma AM seviyesi High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ile pikomol/lt cinsinden ölçüldü. Elde edilen ifrazat Super Coil C18 kolonlarına (Cecil 1000 HPLC, Super co, Cambridge UK) uygulandı. Uygulanan materyal 0,1% trifluoaraetic acid içinde %60 acetonitrile ile karıştırıldı.

Rat AM (1-50 pm/ml) (Phoenix Pharmaceuticals Mountain View CA, USA) standart AM seviyelerinin belirlenmesinde kullanıldı (84).

3.4. İstatistiksel Analiz

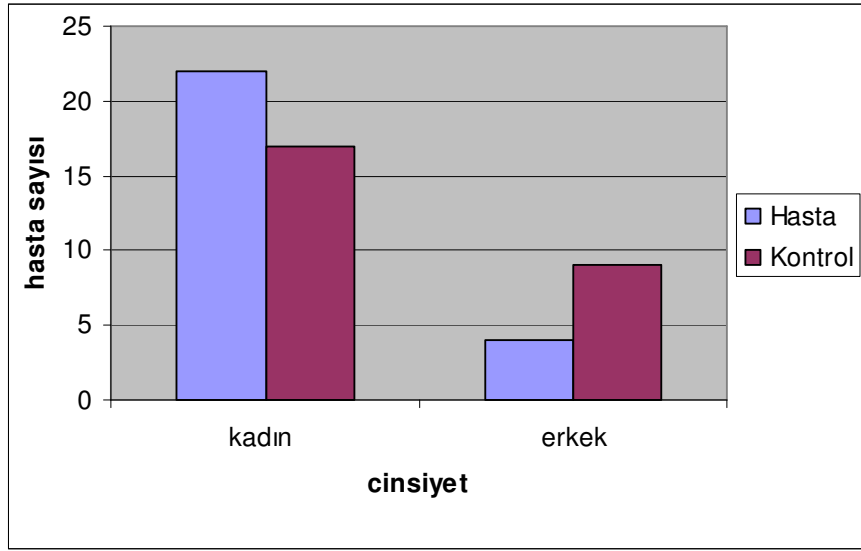
Veriler SPSS 10.0 programı ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri basit dağılım olarak verilmiştir. Hasta ve kontroller arasındaki sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılmasında ise ki kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Yaş dağılımı gibi nicelik değişkenlerin hasta ve kontroller arasındaki ilişkisine Student T testi ile bakılmıştır. İkili değişkenler ile NO ve AM seviyeleri arası ilişki Mann-Whitney U testi ile çoklu değişkenler ile NO ve AM seviyeleri arası ilişki ise Kruskal Wallis ile değerlendirilmiştir. Labarotuvan değerleri ile AM ve NO seviyeleri arası ilişkinin incelemesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Bulgular bölümünde sütun, pasta ve boxplot türünde grafikler kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1.Sosyodemografik Özellikler

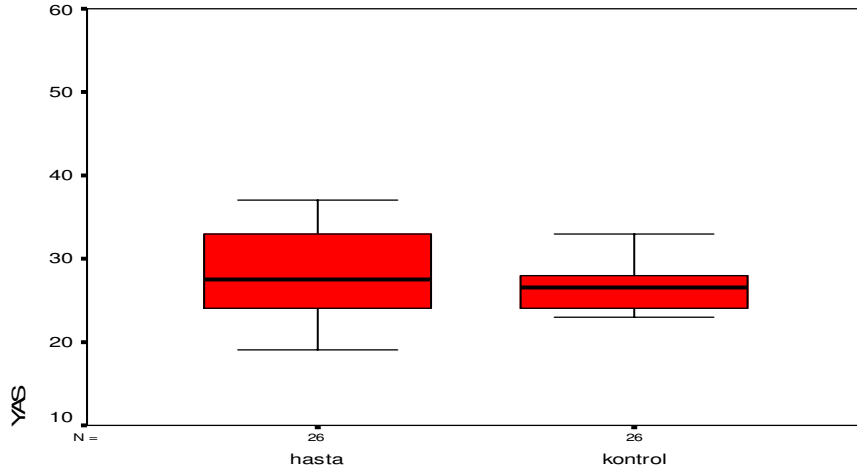
Çalışmaya; migren tanısı alan 26 hasta ile, kontrol grubunu oluşturan 26 sağlıklı birey olmak üzere toplam 52 kişi alındı.

Migren hastalarının; 22' si kadın (%84.6), 4' ü erkek (%15.6) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise 17' si kadın(%65.4), 9' u erkek (%34.6) olarak belirlendi. Hasta grubunda ve kontrol grubunda anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı (p=0.349).



Şekil 1. Cinsiyet dağılımı

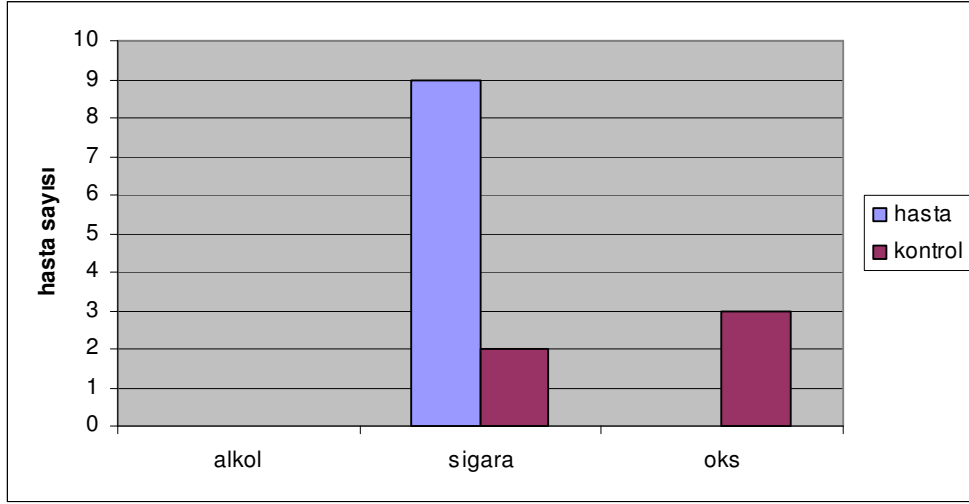
Hasta grubunun yaş ortalaması 28.65 ± 5.87 (19-47) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 28.12 ± 5.89 (18-48) yıl idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.472).



Şekil 2. Hasta ve kontrol grupları yaş dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumu incelendiğinde; hasta grubunda 3'ü (%11) ilköğretim mezunu, 6'sı (%23.1) lise mezunu, 17'si (%65.4) yüksekokul mezunu idi. Kontrol grubunda ise; 2'si (%7.7) ilköğretim mezunu, 7'si (%26.9) lise mezunu, 17'si (%65.4) yüksekokul mezunu olarak belirlendi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0.859$). Hasta ve kontrol grubunun medeni durumu incelendiğinde; hasta grubunda 16'sı (%61.5) evli, 10'u (%38.5) bekâr olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 15'i (%57.7) evli, 11'i (%42.3) bekâr olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.500$).

Her iki grupta da alkol kullanan hasta saptanmadı. Hasta grubunda 9 hasta (%34.6) günlük düzenli olarak sigara kullanırken, 17 hasta (%65.4) sigara içmiyor olarak saptandı. Kontrol grubunda 2 hasta (%7.7) sigara kullanırken, 24 hasta (%92) sigara kullanmıyor olarak saptandı. Sigara içiminde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Hasta grubunda oral kontraseptif kullanan kişi yokken kontrol grubunda 3 kişi (%11.5) oral kontraseptif kullanıyordu ancak her iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.235$).



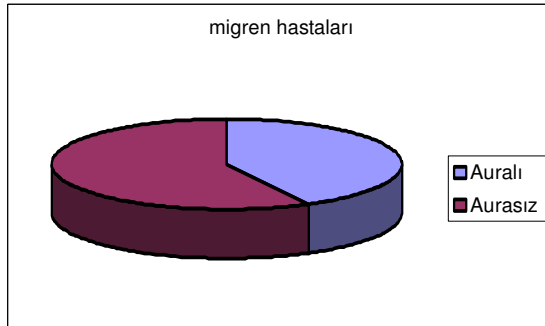
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu sigara, alkol, oks kullanımı

Hasta grubunda 1 kişinin peptik ulcus, bir kişininde Tbc öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda da sadece bir kişinin nefrolitiazis öyküsü mevcuttu.

Hasta grubunda 8 kişinin (%30.8) soygeçmişinde bir özellik yoktu, 7 kişinin (%29.6) sadece major damar hastalığı, 5 kişinin (%19.2) major damar hastalığı+DM, 3 kişinin (%11.5) ise soy geçmişinde migren olduğu saptandı. Kontrol grubunda 14 kişinin (%53.8) soy geçmişinde özellik yoktu, 7 kişinin (%26.9) major damar hastalığı, 1 kişinin (%3.8) migreni varken, 3 kişinin (%11.5) soy geçmişinde diğer sistemik hastalıklar mevcuttu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.2. Hasta Grubunun Baş Ağrısı Özellikleri

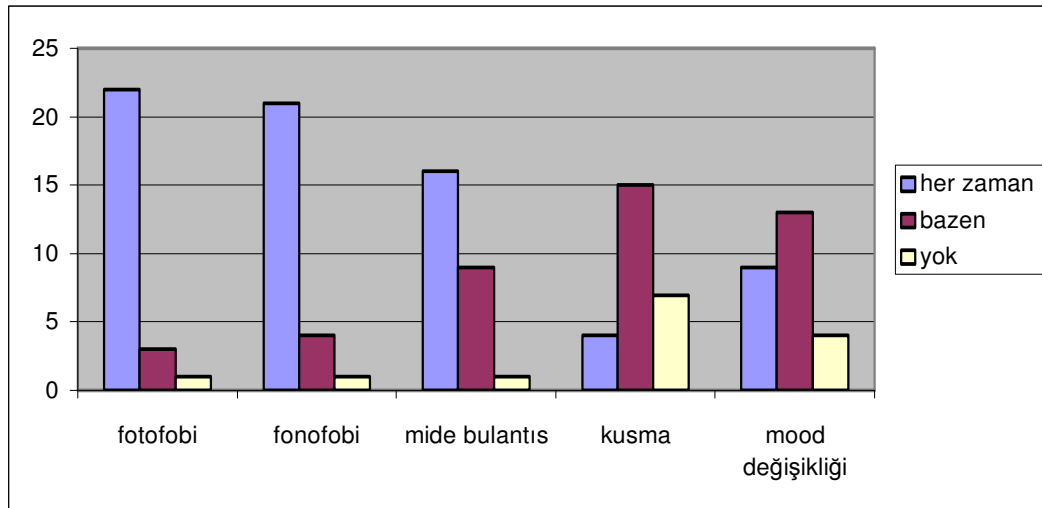
Hasta grubundaki toplam 26 migren hastasının 11'inde (42.3) auralı migren, 15'inde (%57.7) aurasız migren tespit edildi.



Şekil 4. Hasta grubunda baş ağrısı tipleri

Migrenli hastaların baş ağrısı şiddeti sorgulandığında ise 15 hastada (%57.7) genellikle çok şiddetli, 11 hastada (%42.3) şiddetliydi. Hastalarda baş ağrısı sıklığı sorgulandığında 7 hastada (%26.9) haftada bir atak, 14 hastada (%55.8) ayda bir-iki atak, 5 hastada (%19.2) ise 2-3 ayda bir-iki atak oluyordu.

Hastaların atak sırasında yaşadığı semptomlar sorgulandığında; 22 hastanın (%84.6) tüm ataklarda, 3 hastanın (%11.5) bazı ataklarda fotofobi semptomu mevcuttu, 1 hastanın (%3.8) ise fotofobi semptomu yoktu. 21 hastada (%61.5) tüm ataklarda, 9 hastada (%34.6) bazı ataklarda fonofobi semptomu mevcutken, 1 hastada (%3.8) fonofobi şikayeti yoktu. 16 hastada (%61.5) tüm ataklarda, 9 hastada (%34.6) bazı ataklarda bulantı şikayeti mevcutken 1 hastada (%3.8) bulantı şikayeti yoktu. 4 hastada (%15.4) tüm ataklarda, 15 hastada (%57.7) bazı ataklarda kusma şikayeti mevcutken 7 hastada (%26.9) hiçbir atakda kusma şikayeti yoktu. 9 hastada (%34.6) tüm ataklarda duygu durum değişikliği şikayeti mevcutken, 13 hastada (%50) bazı ataklarda duygu durum değişikliği oluyordu. 4 hastada (%15.4) ise hiçbir atakda duygu durum değişikliği olmadığı belirlendi.

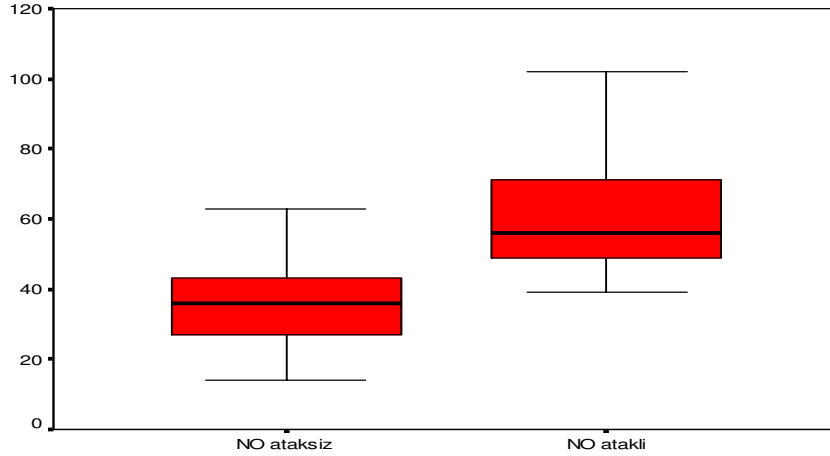


Şekil 5. Hastalarda atak esnasında olan semptomlar

4.3. Serum Nitrik Oksit Değerleri

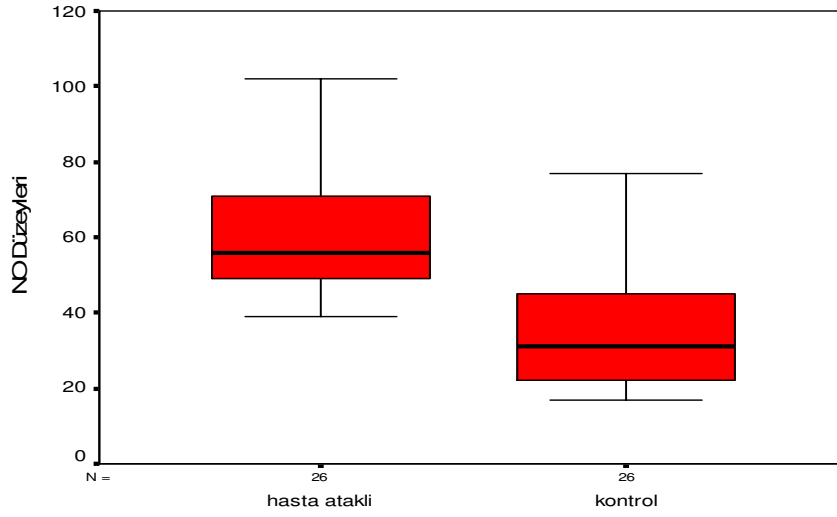
Çalışmaya alınan hastalarda atak ve ataksız dönemde ve kontrol grubunda serum Nitrik Oksit değerlerine bakıldı.

Migrenli hastaların ataksız dönem'deki en düşük değeri 14 mikromol/lit en yüksek değeri 100 mikromol/lit idi. Ortalama serum NO seviyesi 27,81 mikromol/lit olarak hesaplandı. Migrenli hastalarda atak dönemde alınan serum örneklerinde en düşük değer 17 mikromol/lit, en yüksek değer 102 mikromol/lit idi. Ortalama serum NO seviyesi 36,5 mikromol/lit olarak hesaplandı. Migrenli hastaların atak sırasındaki serum NO düzeyleri ataksız döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek bulundu. ($p=0.001$).

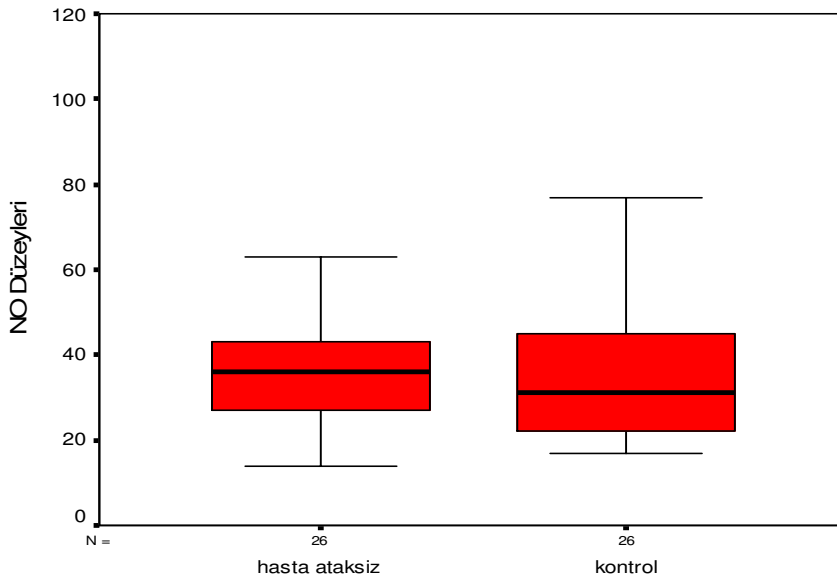


Şekil 6. Hastalarda atak ve ataksız dönemde serum NO değerleri ($z=-4.128$, $p=0.001$)

Kontrol grubundan alınan örneklerde en düşük serum NO değeri 17 mikromol/lit, en yüksek değer 77 mikromol/lit idi. Ortalama serum NO seviyesi 25,19 mikromol/lit olarak hesaplandı. Migren grubunun ataksız dönem serum NO değerleri ile kontrol grubu serum NO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.534$); migren grubunun atak serum NO değerleri kontrol grubunun serum NO seviyesinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$).



Şekil 7. Migren ataklı ve kontrol grubu serum NO düzeyleri ($z=-4.76$, $p=0.001$)

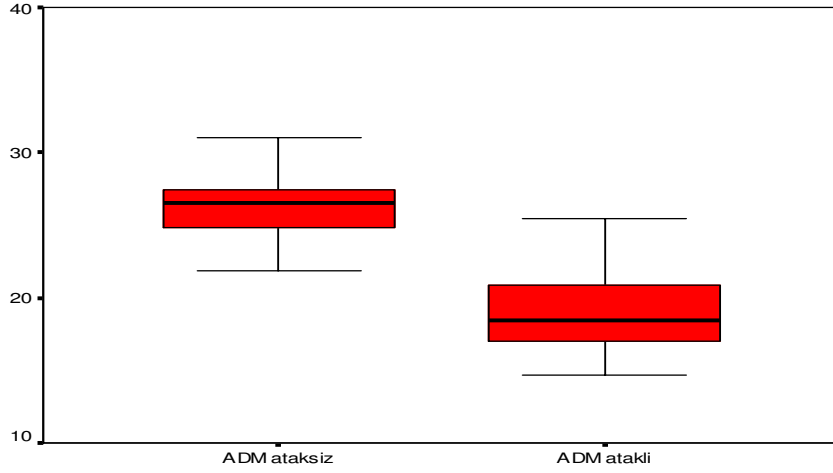


Şekil 8. Migren ataksiz ve kontrol grubu serum NO düzeyleri ($z=-0.62$, $p=0.534$)

4.4. Serum AM Değerleri

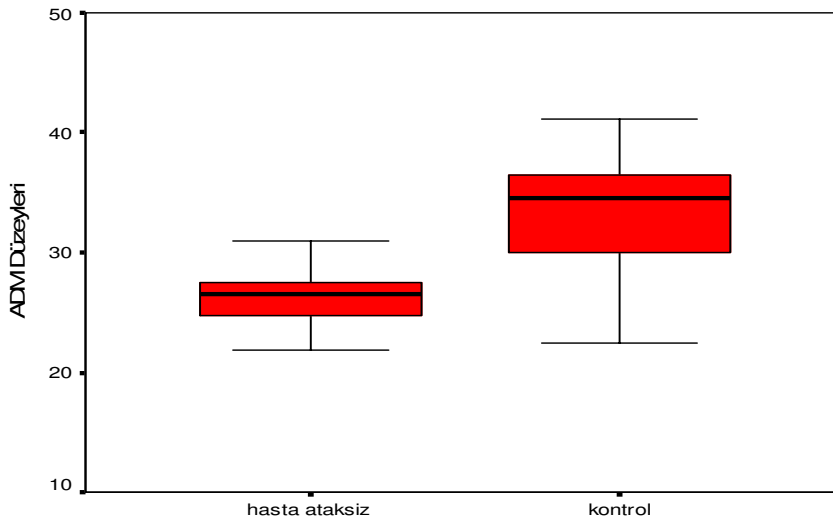
Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda serum adrenomedullin değerlerine bakıldı. Migrenli hastaların ataksiz dönem'deki en düşük değeri 20,08 pikomol/lit, en yüksek değeri 30,98 pikomol/lit idi. Ortalama serum AM düzeyi 25,23 pikomol/lit olarak hesaplandı. Migrenli hastalarda atak döneminde alınan serum örneklerinde en düşük değer 14,65 pikomol/lit, en

yüksek değer 25,48 pikomol/lit idi. Ortalama serum AM seviyesi 19 pikomol/lit olarak hesaplandı. Migrenli hastaların atak sırasındaki serum AM düzeyleri ataksız döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.001$).

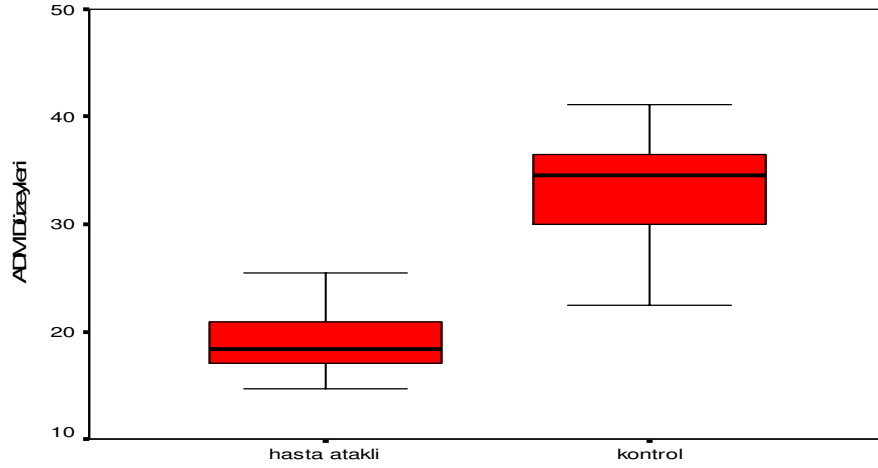


Şekil 9. Hastalarda atak ve ataksız dönemde serum AM düzeyleri ($z=-4.305$, $p=0.001$)

Kontrol grubundan alınan örneklerde en düşük serum AM değeri 22,47 pikomol/lit, en yüksek değer 41,09 pikomol/lit idi. Ortalama serum AM seviyesi 33 pikomol/lit olarak hesaplandı. Migren grubunun hem atak sırasında hem de ataksız dönemde tespit edilen serum AM değerleri kontrol grubu serum AM değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$).



Şekil 10: Migren ataksız ve kontrol grubu serum AM düzeyleri ($z=-5.36$ $p=0.001$)



Şekil 11. Migren atak ve kontrol grubu serum AM düzeyleri ($z=-6.2$ $p=0.001$)

4.5. Baş Ağrısı Özelliklerine Göre Serum NO Ve AM Düzeyleri

Hasta grubundaki toplam 26 migren hastasının 11'inde (%42.3) auralı migren, 15' inde (%57.7) aurasız migren tespit edildi.

Hasta grubunu auralı ve aurasız migreni olanlar şeklinde sınıflandırıp serum NO ve AM düzeylerini bu iki grup arasında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo. 8).

Tablo 8. Auralı ve Aurasız migren hastalarında serum NO, AM düzeyleri

	Auralı(ortalama)	Aurasız(ortalama)	p değeri
NO ($\mu\text{mol/L}$) ataksız	11 (10,45)	15 (15,73)	$p=0,087$
NO ($\mu\text{mol/L}$) atak	11 (12,09)	15 (14,53)	$p=0,433$
AM (pmol/L) ataksız	11 (12,64)	15 (14,13)	$p=0,646$
AM (pmol/L) atak	11 (12,64)	15 (14,13)	$p=0,646$

4.6. Semptomlara Göre Serum NO Ve AM Düzeyleri

Çalışmaya alınan tüm hastaların baş ağrısı atağı esnasında fotofobi, fonofobi, duygu durum değişikliği semptomları olup olmadığı sorgulandı. Buna göre fotofobi ve fonofobi şikâyeti olan hastaların serum NO ve AM değerleri bu semptomları olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Duygu durum değişikliği hastalarda üç alt grupta incelendi (semptomu olmayanlar, bazen olanlar ve her zaman olanlar). Duygu durum değişikliği semptomuna göre ataklı ve ataksız dönemdeki NO ve AM değerleri karşılaştırıldı. Atak döneminde NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.045$).

Tablo 9. Duygu durum değişikliği semptomuna göre serum NO ve AM değerleri

	Yok (ortalama)	Bazen var (ortalama)	Her zaman var (ortalama)	P değeri
NO ($\mu\text{mol/L}$) ataksız	4 (10,0)	13 (12,12)	9 (17,06)	$p=0,201$
NO ($\mu\text{mol/L}$) atak	4 (7,25)	13 (12,27)	9 (18,06)	$p=0,045^*$
AM (pmol/L) ataksız	4 (19,00)	13 (12,77)	9 (12,11)	$p=0,289$
AM (pmol/L) atak	4 (14,13)	13 (12,85)	9 (14,17)	$p=0,909$

5. TARTIŞMA

Baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorun, ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları olan ve tek bir basit mekanizma ile anlaşılması güç olan ortak bir insan deneyimidir (9). Migren, farklı nörolojik, belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif veya prospektif olarak bildirilmesine dayanır (11). Migren ataklarının büyük bölümü spontan olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte atakların başlamasında uyku düzeninde sapmalar, açlık, bazı besinler, şiddetli kokular, güçlü ışık vs. gibi bazı internal ve/veya eksternal stimulusların da rol oynayabileceği bilinmektedir (2). Migren sadece bir ağrı dönemi değildir. Migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan semptomlar kompleksi olarak ele almak gereklidir (11).

Aura döneminde Radyoaktif Xenon ile yapılan çalışmalarda kortikal akımın belirgin derecede azaldığı görülmüştür (27). Oligemi fazının aura sırasında, oksipital lobda başladığı ve aynı taraf hemisferde yaklaşık 3-4 mm/dk hızında yayıldığı gösterilmiştir. Azalan serebral kan akımı bölgesi serebral arterlerin dağılımlarına uymaz (28). Yayılan depresyon insan korteksinde gösterilememiştir; ancak, Leao ve Lashley'in gözlemleri, bu yayılan depresyonun migrenin aurasının nöronal bir olay olabileceği hipotezini doğurmuştur (16,28).

Migrenli hastaların kas ve trombositlerinden alınan örneklerde mitokondrial respiratuar zincir ve matriks enzim aktivitelerinde anormallikler olduğunun gösterilmesi migren hastalarında beyin ve ekstraserebral dokularda enerji metabolizma bozukluğuna dair kanıtlar olarak düşünülmüştür (30).

Ayrıca migrenlilerde sistemik ve beyin magnezyum defektleri bildirilmiştir (32,33). Magnezyum eksikliği nöranal polarizasyonu instabil hale getirerek

iyonik homeostazisi bozar. Bu da nöronal hipereksitabiliteye yol açar ve spontan depolarizasyonun eşiğini düşürür (32,33).

Migren aurasının primer bir nöronal olay olduğuna dair teori son yıllarda yapılan bir çalışmayla da desteklenmiştir. Bu çalışmada migren aurası sırasındaki serebral kan akımının bölgesel azalmasına rağmen perfüzyon-diffüzyon ağırlıklı MRG'de difüzyon koeffisitesinde değişiklik gösterilememiştir. Diffüzyon ağırlıklı MRG, doku iskemisi tespitinde çok hassas olduğu için serebral kan akımındaki azalmanın doku iskemisi doğuracak kadar şiddetli olmadığı sonucuna varılmıştır (35).

Yine etyolojiye yönelik yapılan diğer çalışmalarda migren atağının başlangıcında plazma seratoninin düzeyinde artış görülmüştür. Serotonin geniş damarlarda vazokonstriktör, arteriol ve kapillerlerde vazodilatatör ve daha önemlisi bir nörotransmitterdir (30).

Migren toplumun büyük bölümünü etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, migrenin etkin ve tam olarak tedavisinin önemini arttırmaktadır. Ancak migren tedavisi bugün için henüz istenilen düzeyde değildir. Bu yüzden migren hala ekonomik ve sosyal boyutları olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu sorunun aşılması ancak migren patogenezinin tam olarak aydınlatılması ve bu bilginin ışığında migrenin tanı ve etkin tedavisinin sağlanması ile olacaktır.

Migren tipi baş ağısına, nörojenik bir inflamasyon ve buna bağlı olarak dura mater'de ortaya çıkan plazma ektravazasyonun yol açtığı görüşü de, migrenin en azından bazı belirtileri açısından önemini sürdüren bir yaklaşımdır.

Özellikle son 20 yılda yapılan çalışmalarda nitrik oksitin migren patogenezinde önemli role sahip olduğu konusunda kanıtlar mevcuttur. Nitrik oksit başlıca endotelden salınan, vasküler tonus ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan, güçlü antiagregan ve kas gevşetici özelliği bulunan endojen bir moleküldür. MSS'de NOS içeren bölgeler, en çok serebellum ve bulbus olfaktorius olmak üzere, hippokampus, korteks, korpus striatum, beyin sapı, az düzeylerde bulbusdur.

Nitrik oksitin migren patofizyolojisindeki rolü hakkında bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar şu şekilde sınıflandırılabilir.

- 1) cGMP aracılığı ile damarlarda vazodilatasyona neden olması (43,47).
- 2) Nitrogliserin (NO donörü) uygulanan migrenli hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık baş ağrısına yakalanmaları(3).
- 3) Migren hastalarının nitrik oksite karşı baş ağrısı olmayan hastalara göre artmış arteriyel reaktiviteye sahip olması (3,5).
- 4) Migrenli hastalara ağrı esnasında uygulanan NOS inhibitörlerinin plasebo verilen hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak ağrıyı ve yakınmaları azalttığı (6).

Bazı araştırmacılar çeşitli nedenlere bağlı olarak, kan damarlarından, perivasküler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınan NO'in, spontan migren ağrısını tetiklediği ve bu etkinin olasılıkla perivasküler nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak veya arteriyel dilatasyon yaparak ortaya çıktığını ileri sürmektedir (3,5).

Migren NO ilişkisi ilk kez 1993 yılında Olesen tarafından ortaya çıkarılmıştır. Migrenlilere, gerilim tipi baş ağrısı olanlara ve normal bireylere nitrogliserin infüzyonu verildiğinde 0,015 µg/kg/dak üstündeki dozlarda baş ağrısı oluştuğunun ve oluşan baş ağrısı şiddetinin migrenli hastalarda diğer gruplara göre çok daha fazla olduğunun tespit edilmesi de bu görüşü desteklemiştir. Diğer önemli bir farklılık ise nitrogliserin infüzyona bağlı ortaya çıkan baş ağrısının süresinde görülmüştür. İnfüzyonun durdurulmasından bir saat sonra gerilim tipi baş ağrısı olanlarda ve normal bireylerde baş ağrısının azaldığı ve infüzyon öncesi duruma döndüğü ancak migren hastalarında şiddetli şekilde devam ettiği gözlenmiştir. Sonuçta, kan damarlarından NO salınımının, perivasküler sinir sonlanmalarında veya beyin dokusunda spontan migren ağrısını tetikleyen moleküler mekanizmayı ortaya çıkarttığını öne sürülmüştür (3).

Lassen ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çift kör bir çalışmada migren atağının NOS inhibitörü ile durdurulması planlanmıştır. Bu çalışmada 18 aurasız migren hastasına ağrı başladıktan 15 dakika sonra L-NGmethylarginine hydrochloride (546C88 6 mg/kg) veya plasebo (%5 dekstroz) uygulanmış ve 2 saat sonra 546C88 uygulanan hastaların plasebo uygulananlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (p=0.001). Ayrıca ağrıya eşlik eden

semptomlarda da (fotofobi, fonofobi, mide bulantısı, kusma) 546C88 alan hastalarda anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir.

Nattero ve arkadaşları (44) migren hastalarında NO ve endotelin-I düzeylerini ölçmüşler, yalnızca ataklar arası dönem ile atak dönemini karşılaştırmışlardır. Bu gruplarda ataklar döneminde hafif bir yükselme tespit etmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamamışlardır.

Bu çalışmada NO ölçümleri 26 migrenli hastanın ataklar arası ve atak döneminde ve 26 sağlıklı kişide çalışılmıştır. Karşılaştırma hem migrenli hastaların ataklı ve ataksız dönemleri arasında hem de her iki dönem için kontrol grubuna göre yapılmıştır.

Migren hastalarında plazma nitrik oksit düzeyleri atak döneminde, ataksız döneme ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$). Migren ataksız dönem plazma nitrik oksit düzeyi ortalama değer olarak kontrol grubuna göre daha yüksek ölçülse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.534$). Alt grup ayrımı yaptığımızda, auralı migren hastaları ile aurasız migren hastaları arasında atak esnasında da ($p=0.087$) ataklar arası dönemde de ($p=0,433$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Atağa eşlik eden semptomlara (fotofobi, fonofobi, mide bulantısı, kusma, mood değişikliği) göre değerlendirdiğimizde ise; atak döneminde mood (duygu durum) değişikliği hastalarda üç alt grupta incelenmiş (semptomu olmayanlar, bazen olanlar ve her zaman olanlar), NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.045$). Bugüne kadar literatürde migren hastaları semptomlara göre alt sınıfa ayrılarak nitrik oksit düzeyleri ölçülmemiştir. Fakat son yıllarda oldukça popüler olan NO psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinden sorumlu tutulmuştur. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D' da yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk manik epizod da ve şizofrenide serum NO seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunurken depresif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (85,86). NO yolunun aktivasyonu cGMP aracılığı ile damarlarda vazodilatasyona neden olması (16), artmış arteriyel reaktiviteye neden olması (61), serbest radikal özeliğinden dolayı oksidatif etkisi nedeni ile baş ağrısı

mekanizmasında yer aldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızın NO ile ilgili sonuçları da NO' in migren patogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmekte ve tedavide NOS inhibitörlerinin kullanılmasının faydalı olabileceği konusunda umut vermektedir.

Birçok farklı hastalık durumunda AM değişiklikleri araştırılmış ve önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmaların en fazla yoğunlaştığı alanlardan biri de AM' nin vasküler biyolojideki rolü ve vasküler olaylardaki değişiklikleridir. Adrenomedullin serebral damarlarda vazodilatatör etkiyle serebral kan akımını artırır. Vazodilatasyon yapıcı etkisini; cAMP' yi arttırarak, NO, prostaglandinler ve EDHF aracılığı ile gösteriyor olabilir (7). Beyin damarlarındaki vazodilatasyon etkisinden adenil siklaz mekanizması sorumlu olabilir (54).

Kedi beyin parankimindeki mikrodamar üzerinde yapılan bir çalışmada AM anlamlı bir beyin kan hacmi artışına neden olurken damar tonusu üzerinde etkili olmamıştır. Bu etki CGRP8-37 ile engellenmezken AM22-52 ile engellenmiştir (87). Yakın zamanda Lang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AM pial arter dilatasyonunu takiflaksi ile değilde Ca^{++} a bağlı K^+ kanalı aracılığı ile yapmaktadır (88).

Birçok hastalıkta serum adrenomedulin düzeyi ölçülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklarda AM düzeyi yüksek olarak saptanmış ve kan basıncını kompanse etmek amacı ile yükseldiği düşünülmüştür (7,54). Preeklantik gebelerle serum AM düzeyi normal gebelerden anlamlı düşük bulunmuş ve düşük AM seviyesinin preeklamsinin patolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (89). AM septik şokta da anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve septik şoktaki hipotansiyondan sorumlu olabileceği öngörülmüştür (54).

Adrenomedullin ve kalsitonin gen ilişkili peptid (calcitonin gene-related peptid – CGRP) aynı reseptöre bağlanan, bazıları benzer, bazıları farklı farmakolojik özelliklere sahip iki peptiddir. Kalsitonin peptid ailesinin bilinen 6 üyesi vardır: kalsitonin gen ilişkili peptid- α , kalsitonin gen ilişkili peptid- β , adrenomedullin, kalsitonin, amilin ve intermedin. Kalsitonin reseptörüne benzeyen reseptör (calcitonin receptor like receptor – CL) hem CGRP hem de AM reseptörü olarak fonksiyon görebilir. CL'nin hangi ligandı bağlayacağını 'reseptör aktivitesini değiştiren protein' (receptor activity modifying protein -

RAMP) belirler. Bugüne kadar 3 tip RAMP tanımlanmıştır; RAMP1, RAMP2, RAMP3. RAMP1 CL'yi CGRP bağlayabilir hale dönüştürürken, RAMP2 ve RAMP3 AM bağlayabilir hale dönüştürür. RAMP'lar terminal glikosilasyon, hücre yüzeyine yönelme ve CL'nin ligand bağlama özelliğinin belirlenmesi için gereklidir (90). Terminal glikasyon reseptör fonksiyonlarının sürdürülmesi için hayati role sahiptir (60). Her ne kadar aynı peptid ailesinden olsalar ve aynı reseptörü kullansalar da, bu iki peptidin kendi aralarındaki dengeleri, fonksiyonlarının benzer/karşıt olup olmadığı, insanlarda hastalık durumlarında nasıl değişiklik gösterdikleri, bu değişikliklerin her fonksiyonları için benzer yada farklı olup olmadığı, ve hastalık durumlarında regülasyonlarının değiştirilmesinin yeni tedavi seçenekleri yaratıp yaratmayacağı son senelerde giderek artan sayıda çalışmada araştırılmış ancak henüz elimizde yeterli bilgi toplanmamıştır.

CGRP' nin migren patofizyolojisindeki rolü birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (91-94). Ayrıca CGRP antagonistlerinin migren atağını durdurabileceği de öne sürülmüştür. Bir çalışmada ise atak sırasında sumatriptan alan hastaların önemli bir kısmında migren belirtilerindeki azalmaya paralel olarak serum CGRP düzeylerinin de düştüğü bildirilmiştir (95). CGRP ile benzerlikleri nedeniyle AM' nin de migren patofizyolojisinde rolü olabileceği öngörülmüştür (8) ancak bildiğimiz kadarıyla henüz migrende ADM değişiklikleri ile ilgili bir klinik çalışma yayınlanmamıştır. Ancak son aylarda yapılan deneysel çalışmalardan biri önemli bilgiler sağlamıştır (96). Bu çalışmada mikrovasküler endotelial hücre kültüründe endotelial endoCL reseptörlerinin ortama AM, CGRP ve bunların antagonistlerinin eklendiğinde nasıl davranacakları araştırılmış ve AM eklenmesi ile oluşan endoCL internalizasyonunun hem AM hem de CGRP antagonistleri (AM_{22-52} , ve $CGRP_{8-37}$) ile bloke edilebildiği ve AM ile bağlanarak desensitize olan reseptörün aynı zamanda CGRP' ye karşı da desensitize olduğu gösterilmiştir. Ortama CGRP eklenmesi ise reseptör internalizasyonuna neden olmasa da reseptörü hem CGRP hem de AM' e karşı desensitize etmiştir. Yani reseptör bu iki peptidten hangisi ile karşılaşır karşılaşırsa diğerine karşı da desensitize olmaktadır. Bu durum bu iki peptid arasındaki dengenin bozulduğu ve birinin miktarının arttığı ya da azaldığı durumlarda klinik belirtilerin çıkması olasılığını akla getirmektedir.

Çalışmamızda AM düzeyleri ataksız dönemdeki migrenlilerde normallere göre çok anlamlı düşük bulunmuştur. Ataklı dönemde ise daha da düşmüştür. Bu durum CGRP' nin etkinliğinin artmasına neden oluyor olabilir. Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar serum CGRP düzeyiyle AM düzeyi arasında karşılıklı artış- düşüş şeklinde bir etkileşim bildirilmemiştir. Yani çalışmamızda serum CGRP düzeyleri bakılmamış olmasına rağmen, serum AM düzeyinin düşük bulunmasının CGRP ile ilişkilendirilmesi gerektiğini düşündürecek bir bilgi yoktur. Kaldı ki çalışmamızda migren grubunun ataksız döneminde serum NO düzeyleri kontrol grubundakine benzer seviyelere dönerken, AM düzeylerinin düşük kalması hastaların AM düzeylerinin zaten normalden düşük olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu çalışmada serum CGRP düzeylerinin bilinmemesinin bir karışıklık yaratacağını düşünmek için bir neden yoktur. Ancak yine de bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu iki peptidin aynı hasta grubunda eş zamanlı olarak çalışılmasının planlanması düşünülebilir.

Ayrıca AM' nin hem damar tonusunun düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu hem de inflamatuvar cevabın kontrol edilmesinde rol aldığı düşünülürse, migren patofizyolojisinde birden fazla açıdan etki gösteriyor olabilir. Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ve sensitizasyonu baş ağrısının yanı sıra eşlik eden semptomlardan sorumlu tutulmaktadır. Nörovasküler bileşkede meydana gelen iki değişiklik; dural kan damarlarının vazodilatasyonu ve nörojenik inflamatuvar reaksiyon, sinir sonlanmalarını uyararak CGRP, P maddesi ve nörokinin A gibi vazoaktif peptidlerin salınımına ve sonuçta damarların daha çok genişlemesine plazma ekstravazyonu ve perivasküler alanda mast hücresi değişikliklerinden oluşan hızlı bir inflamatuvar yanıtı neden olarak en azından şiddetli ağrıyı oluşturuyor olabilir.

Sonuç olarak, migren hastalarında AM değişiklikleri ile ilgili bir çalışma olmaması nedeniyle çalışma sonuçlarımızı diğer gruplarla karşılaştırma imkanımız olmamıştır. Ancak bu çalışmanın sonuçları AM' in sadece baş ağrısı hastalarında değil, diğer ağrılı durumlarda da çalışılmaya geçecek bir peptid olduğunu ve bilgiler toplandıkça patofizyolojik rolünün daha iyi değerlendirilebileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Migren toplumun büyük bölümünü etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, migrenin etkin ve tam olarak tedavisinin önemini arttırmaktadır.
2. Son yıllarda patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalarla vasküler hipotezden uzaklaşmış olup, ağrının nörojenik bir inflamasyon ve buna bağlı değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür.
3. Nitrik oksit başlıca endotelden salınan, vasküler tonus ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan, güçlü antiagregan ve kas gevşetici özelliği bulunan, hem merkezi hemde periferik sinir sisteminde nöronal mesajcı olarak görev yapan, serbest radikal özelliği bulunan endojen bir moleküldür.
4. MSS'de NOS içeren bölgeler, en çok serebellum ve bulbus olfaktorius olmak üzere, hippokampus, korteks, korpus striatum, beyin sapı, az düzeylerde bulbusdur.
5. NO' in kan damarlarından, perivasküler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınarak spontan migren ağrısını tetiklediği ve bu etkinin olasılıkla perivasküler nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak veya arteryel dilatasyon yaparak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.
6. Bizim çalışmamızda plazma NO düzeyleri migren hastalarında ataklı, ataksız ve kontrol grubunda sırasıyla; 36,5 mikromol/lit, 27,8 mikromol/lit ve 25,19 mikromol/lit bulundu.
7. Migren atak dönemindeki serum NO değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$).
8. Migren ataksız dönemdeki serum NO değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.534$).
9. Migren ataklı dönem ile ataklar arası serum NO değerleri karşılaştırıldığında atak dönemindeki serum NO değeri anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$).

10. Bu sonuçlara göre migren hastalarında serum NO değerleri sağlıklı bireylere göre yüksek tespit edilirken özellikle atak esnasındaki yüksekliği, atağın patofizyolojisinde NO' in rol oynayabileceğini düşündürmüştür.
11. AM migren patofizyolojisindeki rolü kanıtlanmış olan CGRP' ye benzerliği ile bilinen birçok fizyolojik ve patolojik süreçte tespit edilen 52 aa' lik bir peptiddir.
12. Günümüzde AM' in etki gösterdiği reseptörler birçok çalışmanın konusudur.
13. Adrenomedulin ve reseptörleri; SSS ve hücrelerinde özellikle serebral korteks, pons, medulla oblongata, koroid pleksus, talamus, hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir.
14. Plazma AM düzeyleri migren hastalarında ataklı, ataksız ve kontrol grubunda sırasıyla; 19 pikomol/lit, 25,23 pikomol/lit ve 33 pikomol/lit olarak bulundu.
15. Migren hastalarında ataklı dönemde serum AM düzeyi kontrol grubuna göre ve ataklar arası döneme göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.001$).
16. Migren hastalarında ataklar arası dönem serum AM düzeyi sağlıklı bireylere göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.001$).
17. Bu sonuçlara göre özellikle vasküler tonusu korumakta önemli bir role sahip olduğu düşünülen AM eksikliğinin migrenin patogenezinde rol oynayabileceği düşünüldü.
18. CGRP ile AM birbirlerine benzerlikleri ile bilinen iki molekül olup CGRP' nin migren atakları esnasındaki yüksekliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Her iki molekülün aynı reseptörler üzerinden etki etmeleri birbirlerinin etkisini ve plazmadaki düzeyini değiştirebileceği bu çalışmada aklımıza gelen sorulardan olup son yıllarda bu reseptörler üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Andrew J Dowson. The diagnosis of migraine and the other primer headaches. In: Andrew J Dowson. Your Questions answered migraine and other headaches (1st ed), London, Churchill Livingstone. 2003;60-77.
2. Zarifođlu M, Siva A. Baş Ağrıları.In: Ođul E. Klinik Nöroloji, İstanbul, Nobel&Güneş Kitabevi, No: 1, 2002: 107-121.
3. Olesen J, Iversen H, Thomsen L. Nitric oxide supersensitivity a possible moleculer mechanism of migraine pain. Neuroreport. 1993; 4:1027-1030.
4. Radegan G, Saltin B. Nitric Oxide in the Regulation of Vazomotor Tone in Human Skeletal Muscle. Am J of Physiology 1999 June; 276: 1951-60.
5. Nikos K, Gorgias MD, Panagiota GM, Anna T, Zaralidau MD. An appreciation of the role of nitric oxide in pain pathophysiology. The Greek Journal of Perioperative medicine. 2003;1:1-13.
6. Lassen LH, Cristiansen I, Olesen J, Ashina M, Uldrich V. Nitric oxide synthase inhibition in the treatment of migrain attacks. Cephalalgia 1998;18:27-9.
7. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin-what do we know 10 years since its discovery? Pol J Pharmacol. 2004; 56:5-27
8. Bela K, Csongor AS, Deli MA, Ueta Y. Adrenomedullin and migraine. Headache 2002; 42(10):1064-5.
9. Stephan D Silberstein, Richard B Lipton, Peter J Goadsby. The pathophysiology of primer headache. In: Clinical Practice of Headache. (2nd ed) Oxford, Martin Dunitz, 2002: 47-60.

10. M. Gür, M. Neyal. Migrende ACE-D allel polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (2003)s:33-37.
11. Swanson WJ, Dodick WD, Capobianco JD. Headache and other craniofacial Pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. Neurology in Clinical Practice (third ed.), London, Butterworth-Heinemann, 2000: 73: 1829-1878
12. Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8:3-39.
13. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalance of migraine headaches in the United States Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. JAMA. 1992; 267: 64-66.
14. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalance by race. Neurology 1996; 47: 52.
15. Liv GT, Schatz NJ, Galetta SL, Farror JT, Raps EC. Persistent positive visual phenomena in migraine. Neurology 1995; 45: 664-669.
16. Leao APP. Spreading depressin of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol. 1944; 7: 259-265.
17. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. Headache 1995; 35: 70-78
18. Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet. 1993; 5: 40-45.
19. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. Neurology 1998; 50: 1428-1432.

20. Juhász G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi G, Sotonyi P et al. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variant. *Neurosci Lett*. 2003; 350: 56-60.
21. Kotani K, Shimomura T, Shimomura F, Ikawa S, Nanba E. A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks. *Headache* 2002; 42: 893-895.
22. Emin Erdal M, Herken H, Yılmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 94 (1-2):193-196.
23. Rainero I, Salani G, Valfre W, Savi L, Rivoiro C, Ferrero M et al. Absence of linkage between the interleukin-6-gene (-174G/C) polymorphism and migraine. *Neurosci Lett* 2003; 343 (3):155-158.
24. Erdal ME, Herken H, Yılmaz M, Bayazit YA. Association of the T102C polymorphism of 5-HT_{2A} receptor gene with aura in migraine. *Neurol Sci* 2001; 188(1): 99-101.
25. Kusumi M, Ishizaki K, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F et al. Glutathione-S-transferase polymorphism: susceptibility to migraine without aura. *Eur Neurol*. 2003; 49: 218-222.
26. Trabace S, Brioli G, Lulli P, Morellini M, Giacobuzzo M, Cicciarelli O et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache* 2002; 42 (5): 341-345.
27. Skyhoj Olsen T, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity during attacks of classic migraine—limitations of the Xe-133 intraarterial technique. *Headache* 1989 Jan; 29: 15-20.
28. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*, 1941; 46: 331.

- 29.** Swanson WJ, Dodick WD, and Capobianco JD. Headache and other craniofacial pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. Neurology in Clinical Practice (third ed.). Butterworth-Heinemann, 2000: 73: 1829-1878.
- 30.** De Bellerocche J, Joseph R, D' Andrea G. Platelets and migraine. In: J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (eds), The Headaches. New York, Raven, 1993: 185-191.
- 31.** Antony M, Hinterberger H, Lance JW, Plasma serotonin in migraine and stress. *Arc. Neurol.* 1967; 16: 544-92.
- 32.** Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, Abbritti G. Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalalgia* 1993;13 (2): 84-91
- 33.** Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J. Neurol Sci.* 1995; 134 (1-2): 9-14.
- 34.** Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T. Elevation of cerebral lactate detected by localized H-Magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology* 1996; 47: 1093-1095.
- 35.** Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskopf RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migraineous aura. *Ann Neurol.* 1998; 43: 25-31.
- 36.** Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Manaesri S, Srikiakachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression and trigeminal nociception. *Headache* 2006 Jan; 46: 34-9.
- 37.** Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med.* 1995; 1: 658-660.
- 38.** Moncada S. Nitric Oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med.* 1999;92:164-169.

39. Ösün S. Migren Tipi Başağrısında aerobik egzersiz tedavisinin etkileri ve kan nitrik oksit düzeyleri ile ilişkisi. Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D. 2000 s(21-23).
40. Böhme GA, Bon C, Stutzman J, Doble A. Possible Involvement of Nitric Oxide in Long Term Potentiation. *Eur J Pharmacol.* 1991; 199(3):379-81.
41. Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. *Ann. Rev.* 1994; 17:153-59.
42. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type of headache. *Brain* 1999; 122:1629-1635.
43. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitor can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide dilation of dural meningeal vessels. *Br J Pharmacol.* 2002; 137:62-68.
44. Nattero G. Nitric oxide, endothelin-1 and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during migraine attack. *Headache* 1996; 36:307-311.
45. Erbaş D. Nitric Oxide. *Gazi Medikal Journal* 1998; 9:1-11
46. Çetin F. Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonunun ve Eksitasyonunun Sıçanlarda Beyin Nitrit Düzeyleri ve Spasial Öğrenme Üzerindeki Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara; 1998:17-21.
47. Bredt DS. Endogenous Nitric Oxide Synthesis: Biological Functions and Pathophysiology. *Free Radic Res.* 1999; 31(6): 577-96.
48. Kitamura K, Kangawa K, Kawanamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matusuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192:553-560.

49. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matusuo H, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 203:631-639.
50. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Hino J, Matusuo H. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cell: augmented production by tumor necrosis factor alpha. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 203:719-726.
51. Yamaga J, Hashida S, Kitamura K, Tokashiki M, Aoki T, Inatsu H, Ishikawa N, Kangawa K, Morishita K, Eto T. Direct measurement of glycine-extended adrenomedullin in plasma and tissue using an ultrasensitive immune complex transfer enzyme immunoassay in rats. *Hypertens Res.* 2003; 3:603-608.
52. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoccea JA, Zipfel PF, Cittura F. Complement Factor H is a serum binding protein for adrenomedullin and the resulting complex modulates the bioactivities of both parties. *J Biol Chem.* 2001; 276:12292-12300.
53. Nagata N, Kato J, Kitamura K, Kawamoto M, Tanaka N. Dissociation of adrenomedullin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:611-614.
54. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocrine Reviews.* 2000;21:138-167.
55. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N, Robledo G, Delgado M. Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response. *Am J Pathol.* 2006;168:1921-30.
56. Asakawa H, Nishikimi T, Suzuki T, Hara S, Tsubokou Y, Yagi H, Yabe A, Horinaka S, Kangawa K, Matsuoka H. Elevation of two molecular forms of adrenomedullin in plasma and urine in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Clin Sci.* 2001;100:117-126.

57. Brain SD, Cambridge H. Calcitonin gene related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their pathophysiological significance. *Pharmacol Rev.* 1996; 48:253-288.
58. Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanebe TX, Nakajima K, Maruma F. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth cells. *FEBS Lett.* 1994; 48:253-288.
59. Kuwasoka K, Cao Y, Nagoshi Y, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin receptors: pharmacological features and possible pathophysiological roles. *Peptides* 2004; 25:2003-2012.
60. Nikitenko LL, Blucher N, Fox SB, Bicknell R, Smith DM, Rees MC. Adrenomedullin and CGRP interact with endogenous calcitonin-receptor-like receptor in endothelial cells and induce its desensitisation by different mechanisms. *J Cell Sci.* 2006;119:910-22.
61. Serrano J, Alonso D, Encinas JM, Lopez JC, Fernandez AP, Castro-Blanco S, Fernandez-Vizarra P, Richard A, Bentura ML, Santacana M. Adrenomedullin expression is up-regulated by ischemia-reperfusion in the cerebral cortex of the adult rat. *Neuroscience* 2002;109:717-731.
62. Sone M, Takahashi K, Satoh F, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Sasano H, Ito H, Mouri T. Specific adrenomedullin binding sites in the human brain. *Peptides* 1997; 18:1125-1129.
63. Satoh F, Takahashi , Murakami O, Totsuno K, Sone M, Ohneda M, Sasano H, Mouri T. Immunocytochemical localization of adrenomedullin-like immunoreactivity in the human hypothalamus and the adrenal gland. *Neurosci. Lett.* 1996; 203:207-210.
64. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain mechanism for homeostasis. *Regul Pept.* 2003;112:33-40.
65. Allen MA, Smith PM, Ferguson AV. Adrenomedullin microinjection into the area postrema increases blood pressure. *Am J Physiol.* 1997; 272:1698-1703.

66. Samson WK. Cardiovascular hormones. In: Conn PM, Melmed S(eds). Endocrinology, Basic and Clinical Principles (1st ed). Totawa,NJ. 1997: 361-376.
67. Samson WK, Murphy TC, Schell DA. Anovel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release. Endocrinology 1995; 136:2349-2352 .
68. Taylor GM, Meran K, O'Shea D, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR. Adrenomedullin inhibits feeding in the rat by a mechanism involving calcitonin gene related peptide receptors. Endocrinology 1996;137:3260-3264.
69. Parkes DG, May CN. ACTH-suppressive and vasodilator actions of adrenomedullin in conscious sheep. J Neuroendocrinol 1995; 7:923-929.
70. Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 1994; 200:642-646.
71. Dehouck M-P, Vigne P, Torpier G, Breitmayer JP, Cecchelli R, Frelin C. Endothelin-I as amediator of endothelial cell-pericyte interactions in bovine brain capilleries. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17:19-25.
72. Kastin AJ, Akerstom V, Hackler L, Pan W. Adrenomedullin and the blood-brain barrier. Horm Metab Res. 2201; 33:19-25
73. Hirata Y, Hayakawa H, Suziki Y, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kitamura K, Eto T, Mohri M, Omata M. Mechanism of adrenomedullin-induced vazodilation in the rat kidney. Hypertension 1995; 25:790-795.
74. Boado RJ, Pardrdge WM. Differential expression of a α -actin m RNA andimmunoreactive protein in brainmicrovascular pericytes and smooth muscle cells. J Neurosci Res. 1994; 39:430-435.
75. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors:molecular genetics, physiology, patophysiology and therapeutic potentials. Endocr Rev. 1996; 17:533-585.

76. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene related peptide, calcitonin and adrenomedullin: a peptid superfamily. *Crit Rev Neurobiol.* 1997; 11:167-239.
77. Kis B, Abraham S, Deli M, Kobayashi H, Wada A, Niwa M, Yamashita M, Ueta Y, Adrenomedullin in the cerebral circulation. *Peptides* 2001; 22:1825-1834
78. Doğan A, Suziki Y, Koketsi N, Osuka K, Saito K, Takayasu M, Shiboya M, Yoshida J. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17:19-25.
79. Encinas J-M, Serrano J, Alonso D, Fernandez AP, Rodrigo J. Adrenomedullin over expression in the caudate-putamen of the adult brain after ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett.* 2002; 329:197-200.
80. Feurstein GZ, Wang XK. Use of differential display reverse transcription-polymerase chain reaction for discovery of induced adrenomedullin gene expression in focal stroke. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997; 75:731-734.
81. Serrano J, Uttenhal LO, Martinez A, Fernandez AP, Martinez de Velasco J, Alonso D, Bentura ML, Santacana M. Distribution of adrenomedullin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by light and electron microscopy. *Brain Res.* 2000; 853:245-268.
82. Rhodes PM, Leone AM, Francis PL, Struthers AD and Moncada S. The L-arginine:nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 590-6
83. Granger DL, Taintor RR, Bookvar KS, Hibbs JB. Measurement of nitrite and nitrate in biological samples using nitrate reductase and Greiss reaction. *Methods Enzymol.* 1996;268:142-51.
84. Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Özkaya Ö, Bakkaloğlu S. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with acute pyelonephritis. *Nephrology* 2005; 10:487-493.

- 85.** Savaş HA, Herken H, Yürekli M. et al. Possible pathopsychological rol of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:57-61.
- 86.** Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, et al. Possible role if nitric okside and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2002; 36:309-315
- 87.** Takao M, Tornita M, Tanahashi N, Kabari M, Fukuuchi Y. 1999 Transient vasoditary effects of adrenomedullin on cerebral parencymal microvessels in cats. *Neurosci Lett.* 268: 147-150.
- 88.** Lang MG, Paterno R, Farci FM, Heistad DD. 1997 Mechanisms of adrenomedullin-induced dilatation of cerebral arterioles. *Stroke* 1997;28:181-185.
- 89.** Li H, Dakour J, Kaufman S, Guilbert JL, Lowen WB, Morrish DW. Adrenomedullin Is Decreased in Preeclmssia Because of Failed Response to Epidermal Growth Factor and Impaired Syncntialization. *Hypertension* 2003; 42:895-901.
- 90.** McLatchie L. M, Fraser N. J, Main M. J, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee M. G, and Foord S. M. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998; 393: 333-339.
- 91.** Bergerot A, Holland PR, Akerman S, Bartsch T, Ahn AH, MaassenVanDenBrink A, Reuter U, Tassorelli C, Schoenen J, Mitsikostas DD, van den Maagdenberg AM, Goadsby PJ. Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder. *Eur J Neurosci.* 2006;24(6):1517-34.
- 92.** Edvinsson L. Neuronal Signal Substances as Biomarkers of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2006; 46:1088-94.
- 93.** Edvinsson L. Future Preventive Therapy: Are There Promising Drug Targets? *Headache Currents* 2006;3:101.

- 94.** Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*. 2006;46 Suppl 1:S3-8.
- 95.** Nikitenko LL, Blucher N, Fox SB, Bicknell R, Smith DM, Rees MC. Adrenomedullin and CGRP interact with endogenous calcitonin-receptor-like receptor in endothelial cells and induce its desensitisation by different mechanisms. *J Cell Sci*. 2006;119:910-22.
- 96.** Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005;25:179-83.

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR(RIZA) FORMU

Migrende atak sırasında ve ataksız dönemde serum nitrik oksit, adrenomedulin, ürotensin II düzeylerinin karşılaştırılması ve NOS Gen fenotipinin belirlenmesi isimli klinik çalışmasının migren oluş biçiminin ve nedenlerinin aydınlatılabilmesi amacıyla yapıldığı, tedavime herhangi bir etkisi olmayacağı, çalışmaya katıldığım takdirde benden iki kez kan alınacağı anlatıldı. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ
Adı Soyadı
Tel.
Adres

ARAŞTIRMACI
Adı Soyadı
Tel.
Adres

TANIK
Adı Soyadı
Tel.
Adres

Tarih:

Dosya no:

Form no:

Ad-soyad:			
Yazışma adresi:		Tel no(ev-iş-cep):	
Cins: 1-K	2-E	Medeni durum: 1- evli	2-bekar
Yaşı: (Yaşını yazın ve aşağıdakilerden kodlayın) 1-15-20 2-21-25 3-26-30 4-31-35 5-36-40 6-41-45 7-46-50 8-51-55 9-56-60 10-61-65 11-66-70 12-71-75 13-76-80 14- 80↑			
Eğitim durumu: 1-yok 2-okur-yazar 3-ilkokul 4-ortaokul 5-lise 6-YO			
Alkol kullanımı: 1- E miktar/gün		2-H	Sigara kullanımı: 1- E miktar/gün
		2-E	2-H
Oral kontraseptif kullanımı var mı? 1-H 2-E hangi preparatı/kaç yıldır			
ÖZGEÇMİŞ Bilinen hastalığı var mı?			
1. yok			
		İlaç kullanıyor mu? İsimleri	
2. HT			
3. KAH			
4. Böbrek hastalığı			
5. DM			
6. İnfeksiyon hastalığı			
7. Strok			
8. Endokrin hastalık (DM dışında)			
9. Diğer			
10. Diğer			
SOYGEÇMİŞ (bilinen hastalıklar)			
1. yok (Kimlerde)			
2. HT			
3. KAH			
4. Böbrek hastalığı			
5. DM			
6. migren			
7. Strok			
8. Endokrin hastalık (DM dışında)			
9. Diğer			
Migren için önceden ilaç kullanıyor mu? Şu anda kesmiş olsa bile son altı ay içinde kullanmış olduğu bütün ilaçlar			
1- hayır			
İsim	Doz	Başlama zamanı	Kesme zamanı
2- naproksen grubu			
3- amitriptilin			
4- maklobemid			

5- sitalopram			
6- beta blokör			
7- valproat			
8- Ca kanal blokörü			
9- profen grubu			
10- siproheptadin			
11- triptan preparatları			
12- ergo preparatları			
13- diğer			
Baş ağrısının tipi: 1- auralı migren 2- aurasız migren 3-auralı migren +gerilim 4-aurasız migren +gerilim			
Baş ağrısı atakları: 1- genellikle çok şiddetli 2-genellikle şiddetli 3- genellikle dayanılabilir 4-genellikle hafif 5-belli olmaz			
Migren atakları için sıklık(son 6 ayı sorun) 1-haftada 2-3 2-haftada 1 3-onbeş günde 1 4-ayda 1-2 5-2-3 ayda 1-2 6-daha seyrek			
Tipik baş ağrısı ataklarının başlama yaşı: 1-15-20 2-21-25 3-26-30 4-31-35 5-36-40 6-41-45 7-46-50 8- diğer(belirtin)			
Provake eden faktör		Çocukluk döneminde migren eşdeğeri var mı? (araç tutması, karın ağrısı atakları, paroksizmal otonomik disfonksiyon belirtileri vb)	
1- yok 2- sinirlenme 3- üzülmeye 4- uyku düzen değişikliği	5- yorgunluk 6- menstrüasyon 7- beslenme 8- diğer	1- yok 2- var	
Baş ağrısı ataklarına eşlik eden otonomik bulgu			
1- yok 2- sıcak basması 3- terleme, üşüme 7- diğer		4- diyare 5- karın ağrısı 6- çarpıntı 8- diğer	
Ataklar sırasında ses rahatsızlığı 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var		Ataklar sırasında bulantı 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var	
Ataklar sırasında ışık rahatsızlığı 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var		Ataklar sırasında kusma 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var	
Baş ağrısı ataklarında mood değişikliği (sinirlilik, sevinç, umutsuzluk, bedbinlik, öfke vb)- burada ağrı nedeniyle duyulan sıkıntı ayırt edilmeli; sorulan şey ağrıdan bağımsız ve ağrı şiddetiyle uyumsuz duygudurum değişiklikleri 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var			
FM:		TA:	
NM:			
LAB:			
KŞ		BK	
BUN		ESR	
Kreatin		CRP	

ÖZGEÇMİŞ

SIRMA GEYİK

ADRES: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
TELEFON: Ev- 342- 3210348
İş- 342- 3606060-77340
CİNSİYET: Kadın
DOĞUM YERİ-YILI: İSTANBUL-1977
MİLLİYET: T.C.
MEDENİ DURUM: Evli

EĞİTİM DURUMU

1995-2001 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Balçova-İZMİR
1988-1995 Gaziantep Anadolu Lisesi
Şehitkamil-GAZİANTEP
1983-1988 Akyol ilkokulu
GAZİANTEP

LİSANS ÜSTÜ EĞİTİM

Haziran 2002- Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji A.D. GAZİANTEP

GÖREV YERLERİ:

Haziran 2002-Kasım 2006: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D Arş. Gör.Dr.

