



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALIĞI OLAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİYALİK
ASİT, ADENOZİN DEAMİNAZ, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ, ORNİTİN
VE LİPİD PEROKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

AHU SEYHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KAHRAMANMARAŞ
Şubat - 2007

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALIĞI OLAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİYALİK ASİT,
ADENOSİN DEAMİNAZ, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ, ORNİTİN VE LİPİD
PEROKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

AHU SEYHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kod No :

Bu Tez 09/02/2007 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oy Birliği ile Kabul Edilmiştir.

.....
Yrd. Doç. Dr.
Naciye KURTUL
DANIŞMAN

.....
Doç. Dr.
Mehmet TÜMER
ÜYE

.....
Doç. Dr.
Şana SUNGUR
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Özden GÖRÜCÜ
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin,
çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak göstermeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir
ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET	III
ABSTRACT.....	V
ÖNSÖZ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Migren Hakkında Genel Bilgi.....	1
1.1.1. Migrenin Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırılması	1
1.1.2. Migrenin Epidiyomolojisi	3
1.1.3. Migrenin Etiopatogenezi.....	4
1.1.4. Migrenin Tetikleyici Etmenleri.....	6
1.1.5. Migrenin Kişilik Özellikleri.....	6
1.2. Serbest Radikaller	6
1.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı, Oluşumu ve Etkileri.....	6
1.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Partikülleri.....	9
1.2.3. Süperoksit Radikali ($O_2 \cdot^-$).....	10
1.2.4. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$).....	11
1.2.5. Singlet Oksijen (1O_2).....	11
1.2.6. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	11
1.3. Nitrik Oksit Hakkında Genel Bilgi.....	12
1.3.1. Nitrik Oksidin Kimyası	12
1.3.2. Nitrik Oksidin Biyosentezi	13
1.3.3. Nitrik Oksidin Fizyolojik ve Patolojik etkileri.....	13
1.3.3.1. Nitrik Oksidin Sinir Sistemindeki Rolü.....	13
1.4. Lipid Peroksidasyonu Hakkında Genel Bilgi.....	14
1.4.1. Lipid Peroksidasyonu ve Etki Mekanizması	14
1.4.2. Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu.....	15
1.4.3. Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri.....	16
1.5. Adenozin Deaminaz (ADA).....	17
1.5.1 Adenozinin Sentezi, Salıverilmesi ve Yıkımı.....	17
1.5.2. Nitrik Oksit (NO) – Adenozin Etkileşimi.....	18
1.6. Sialik Asit Hakkında Genel Bilgi	18
1.6.1. Sialik Asitin Yapısı.....	18
1.6.2. Sialik Asidin Metabolizması.....	19
1.7. Arginaz Enzimi ve Özellikleri	20
1.8. Ornitin ve Özellikleri.....	21
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	23
3. MATERYAL VE METOT.....	25
3.1. Materyal.....	25
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	26

3.1.3. Kullanılan Çözeltiler.....	26
3.2. Metot	28
3.2.1. Serum Ayırma.....	28
3.2.2. Sialik Asit Tayini.....	28
3.2.3. Adenozin Deaminaz Tayini.....	29
3.2.4. Lipid peroksidasyonu Tayini.....	30
3.2.5. Arginaz Aktivitesinin Tayini.....	30
3.2.6. Ornitin Aktivitesinin Tayini.....	32
3.2.7. Nitrik Oksit Aktivitesinin Tayini.....	33
3.3. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	34
4.1. Gruplardaki Yaş, Hastalık Süreleri ile Serum Total Sialik Asit, Adenozin Deaminaz, Malondialdehit, Arginaz, Ornitin ve Nitrik Oksit Değerleri	34
4.2. Gruplardaki Total Sialik Asit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	35
4.3. Gruplardaki Adenozin Deaminaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	36
4.4. Gruplardaki Malondialdehit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	37
4.5. Gruplardaki Arginaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması	39
4.6. Gruplardaki Ornitin Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması	40
4.7. Gruplardaki Nitrik Oksit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	41
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ	59

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZET

MİGREN HASTALIĞI OLAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİYALİK ASİT,
ADENOSİN DEAMİNAZ, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ, ORNİTİN VE LİPİD
PEROKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

AHU SEYHAN

DANIŞMAN : Yrd. Doç. Dr. Naciye KURTUL

Yıl : 2007 Sayfa : 59

Jüri : Yrd. Doç. Dr. Naciye KURTUL
: Doç. Dr. Mehmet TÜMER
: Doç. Dr. Şana SUNGUR

Bu çalışma, migren hastalığı olan kişilerde serum total sialik asit (TSA), adenosin deaminaz (ADA), nitrik oksit (NO), arginaz, ornitin ve lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak malondialdehit (MDA) düzeylerini değerlendirmek amacıyla yapılmış olup, 26 migrenli hastayı ve sağlıklı 22 kişiyi kapsamıştır.

TSA değerleri, migrenli kişilerde kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

ADA aktivitesi, migrenli kişilerde kontrol grubundan yüksek olup, arasındaki fark istatistiki olarak çok önemli bulunmuştur ($p=0.001$).

NO değerleri, migrenli kişilerde kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

Arginaz ve ornitin değerlerinin gruplar arasında değişmediği tespit edilmiştir.

MDA değerleri, migrenli kişilerde kontrol grubundan yüksek olup, arasındaki fark istatistiki olarak çok önemli bulunmuştur ($p=0.001$).

Ölçülen parametrelerde auralı ve aurasız migren gruplarında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark tespit edilmemiştir.

Sonuçta migren hastalığının bu çalışmada değerlendirilen bazı parametrelerin serum düzeyini etkilediği görülmüştür. Ancak bu verilerin migrenle ilişkilendirilebilmesi için ilgili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Total Sialik Asit, Adenozin Deaminaz, Nitrik Oksit, Malondialdehit, Arginaz, Ornitin, Lipid Peroksidasyonu

UNIVERSITY OF KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

MSc THESIS

ABSTRACT

EVOLUATION THE TOTAL SIALIC ACID (SA), ADENOSINE
DEAMINASE (ADA), NITRIC OXIDE (NO), ARGINASE, ORNITHINE
AND LIPID PEROXIDATION LEVELS AT MIGRAINE PATIENTS

AHU SEYHAN

SUPERVISOR : Asst. Prof. Dr. Naciye KURTUL

Year: 2007 Pages: 59

Jury : Asst. Prof. Dr. Naciye KURTUL
: Assoc. Prof. Dr. Mehmet TÜMER
: Assoc. Prof. Dr. Şana SUNGUR

This research was carried out to determine total sialic acid (TSA), adenosine deaminase (ADA), nitric oxide (NO), arginase, ornithine and lipid peroxidation levels at migraine patients. This work included 26 migraine patients and a control group containing 22 healthy persons.

Even though migraine patients group had TSA values higher than that of control group's, this difference wasn't statistically important ($p>0.05$).

ADA activity were higher at patients group than that of control group's, and this difference was statistically very important ($p=0.001$).

Even though migraine patients group had NO values higher than that of control group's, this difference wasn't statistically important ($p>0.05$).

Arginase and ornithine values did not show any variation among the groups.

MDA values were higher at patients group than that of control group's, and this difference was statistically very important ($p=0.001$).

At these parameter there wasn't a stastically difference between migraine groups with aura and without aura.

As a result it was observed that migraine had effect on the levels of some parameters measured in serum. However in order to correlate with migraine the data obtained from this study needs to be supported by further studies.

Key words: Migraine, Total Sialic Acid, Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Malondialdehyde, Arginase, Ornithine, Lipid Peroxidation

ÖNSÖZ

Migren, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen, sık rastlanan ve ağrılı bir hastalıktır. Ülkemizde de her 100 kişiden 16'sında görülen, şiddetli baş ağrısı ve buna eşlik eden diğer bulgularla birlikte yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Eskiden sadece bir baş ağrısı tipi olarak görülen migren, artık başlı başına bir nörolojik hastalık olarak kabul edilmektedir. Bulantı, kusma, ışığa ve sese aşırı duyarlılık gibi belirtileri olan bu hastalık, migrenli kişi ve ailesi için genellikle çok sıkıntı vermektedir. Migren, ataklar sırasında kişinin tüm faaliyetlerini tamamen durdurabileceği gibi, ataklar arasındaki dönemde de yaşam kalitesini azaltabilmektedir.

Bu tez çalışmasında migren hastalığı olan kişilerde serum total sialik asit, adenozin deaminaz, nitrik oksit, arginaz, ornitin ve lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın yönlendirilmesinde ve devam etmesinde her türlü desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Naciye KURTUL hanımefendiye en içten saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Migren hastalığı olan kişilerden kan örnekleri alma konusunda yardımlarını gördüğüm Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Münife NEYAL hanımefendiye ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Aylin HENGİRMEN AKÇALI hanımefendiye en içten saygı ve teşekkürlerimi arz ederim. Ayrıca çalışmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm Kimya Anabilim Dalı öğretim elemanlarına, Yrd. Doç. Dr. Yaşar ÇİL'e, yüksek lisans arkadaşım Neslihan BALCI'ya, yüksek lisans eğitimim boyunca manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve çalışmamın değişik aşamalarında bana yardımcı olan herkese sonsuz teşekkür ederim.

KAHRAMANMARAŞ
Şubat, 2007

Ahu SEYHAN

ÇİZELGELER DİZİNİ

	SAYFA
Çizelge 1.1. Migren sınıflandırılması 2004.....	2
Çizelge 1.2. Migren sınıflaması tanımları.....	3
Çizelge 1.4. Migren atağını tetikleyen faktörler.....	6
Çizelge 1.5. Reaktif oksijen türlerinin simgeleri ve elektron yapıları.....	9
Çizelge 3.1. ADA ölçümünde işlem basamakları I.....	29
Çizelge 3.2. ADA ölçümünde işlem basamakları II	29
Çizelge 4.1. Gruplardaki yaş, hastalık süreleri ile serum TSA, MDA, arginaz, Ornitin ve NO Değerleri.....	34
Çizelge 4.2. Gruplardaki yaş, hastalık süreleri ile serum TSA, ADA, MDA, arginaz,ornitin ve NO'in istatistiksel sonuçları	34
Çizelge 4.3. Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması	35
Çizelge 4.4. Gruplardaki ADA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	36
Çizelge 4.5. Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması	37
Çizelge 4.6. Gruplardaki arginaz değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması	39
Çizelge 4.7. Gruplardaki ornitin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	40
Çizelge 4.8. Gruplardaki NO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1.1. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu.....	10
Şekil 1.2. Nitrik oksidin kimyasal reaksiyonları.....	12
Şekil 1.3. Nitrik oksidin L-argininden sentez reaksiyonu.....	13
Şekil 1.4. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları.....	15
Şekil 1.5. Lipid peroksidasyonunun kimyasal Yolu.....	16
Şekil 1.6. Adenozin yıkım reaksiyonu.....	18
Şekil 1.7. Sialik asitin lineer form molekül yapısı.....	19
Şekil 1.8. Argininin ornitin ve üreye dönüşüm reaksiyonu	21
Şekil 3.1. Hastalarda atak esnasında olan semptomlar.....	25
Şekil 3.2. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı.....	30

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µmol	: Mikromol
mmol	: Milimol
M	: Molar
mg	: Miligram
g	: Gram
kg	: Kilogram
nm	: Nanometre
cm	: Santimetre
m	: Metre
µL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
dL	: Desilitre
L	: Litre
cal	: Kalori
°C	: Santigrad Derece
Hb	: Hemoglobin
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
NANA	: N-Asetilnöraminik Asit
Cd	: Kadmiyum
CMP	: Sitozin Monofosfat
Gly	: Glisin
ROOH	: Lipid Hidroperoksit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
FAD	: Adenin Dinükleotid
FMN	: Flavin mononükleotid
cCMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
IHS	: Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği
5- HT	: 5 Hidroksi Triptamin (Serotonin)
EEG	: Elektroanseflografi
GBA	: Gerilim Baş Ağrısı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
TNC	: Trigemial Nükleus Kaudalis
DHE	: Dihidroergotamin
TMDU	: Tiyosemikarbazid Diasetil Monoksim Üre

1. GİRİŞ

Migren, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen, sık rastlanan ve ağrılı bir hastalıktır. Ülkemizde de her 100 kişiden 16'sında görülen, şiddetli baş ağrısının yanı sıra eşlik eden diğer bulgularla birlikte yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Eskiden sadece bir baş ağrısı tipi olarak görülen migren, artık başlı başına bir nörolojik hastalık olarak kabul edilmektedir. Bulantı, kusma, ışığa ve sese aşırı duyarlılık gibi belirtileri olan bu hastalık, migrenli kişi ve ailesi için genellikle çok sıkıntı vermektedir. Migren, ataklar sırasında kişinin tüm faaliyetlerini tamamen durdurabileceği gibi, ataklar arasındaki dönemde de yaşam kalitesini azaltabilmektedir (Anonim, 2007).

Migrene toplumda sık rastlanması ve günlük aktiviteleri engellemesinin yanı sıra gerek yapılan ilaç harcamaları ve gerekse iş gücü kaybı nedeniyle ortaya çıkan sosyal ve ekonomik sorunların toplumsal açıdan önem kazandığını ve üzerinde durulmasını gerektiren boyutlara ulaştığını vurgulamak gereklidir (Zenbilci, 1995).

Hastalıkların teşhis ve tedavisinde ve çeşitli biyokimyasal markırlardan yararlanılmaktadır. Bu nedenle hastalıklara yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi için de çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

Değişik araştırmacılar tarafından migrenin yol açtığı diğer sağlık problemlerini araştırmaktadır. Migrenli kişilerde migreni olmayan kişilere göre daha fazla kardiovasküler risk profilinin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir (Scher ve ark., 2005), serum TSA konsantrasyonları ile kardiovasküler hastalıklar nedeniyle ölümler arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Lingberg ve ark., 1991). Bunlardan başka migrene bağlı olarak plazma lipid peroksidasyonu ve NO düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (Yılmaz ve ark., 2005).

Bu tez çalışmasında migrenli hastalarda serum total sialik asit (TSA), adenzin deaminaz (ADA), nitrik oksit (NO), arginaz, ornitin ve lipit peroksidasyonunun değerlendirilerek migrenin bazı kardiovasküler ve inflamasyon markırları ile ilişkisinin araştırılması, bulguların hiçbir sağlık problemi olmayan kişilerdeki bulgularla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

1.1. Migren Hakkında Genel Bilgi

1.1.1. Migrenin Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırılması

Migren, şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve devam etme süresi çok değişken olan, periyodik, genellikle başın bir tarafına lokalize, nöbetlerde sıklıkla anoreksi, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği bir başağrısı tipidir. Migrenli hastalar, başağrısı polikliniklerine gelen hastaların çoğunluğunu oluşturmakta ve bu durum migrenin tanı ve tedavisinin önemini daha da artırmaktadır (Yılmaz ve ark., 2005).

Migren tanısı büyük oranda başağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlar gözönüne alınarak retrospektif olarak konur. Sonuçta genellikle medikal ve nörolojik muayeneler normaldir. Baş ağrısı çeken hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile beklenmedik ya da tesadüfi bazı anormalliklerin saptanma

sıklığı yüksektir. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri sıklıkla diğer sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır. Nörolojik muayenesi normal olan migrenli hastalarda kranial görüntüleme yöntemleriyle patoloji saptanma sıklığı değişik çalışmalarda % 0 ile % 3 arasında değişmektedir (Demirkıran, 2004).

Baş ağrıları ilk olarak 1962 yılında Ad-Hoc Committee tarafından (Ad Hoc Committee on Classification of Headache, 1962). Sınıflandırılmış olup daha sonra bu sınıflamanın da yetersiz kalması üzerine 1988 yılında Olesen'in başkanlığında oluşturulan Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından (IHS) tüm baş ağrılarını içeren sınıflama ve tanı ölçütleri yayınlanmıştır (International Headache Society, 1988). Ancak bu sınıflama da sadece bazı baş ağrılarını tanımlamakta ve yeni tanımlanan baş ağrılarını kapsamakta yetersiz kaldığı için 2004 yılında IHS tarafından yeni bir sınıflama yapılmış Çizelge 1.1'de gösterilmiş Çizelge 1.2'de de tanımları yapılmıştır (International Headache Society, 2004).

Çizelge 1.1. Migren Sınıflaması (International Headache Society, 2004).

1.	Aurasız Migren
2.	Auralı Migren A. Özgün Auralı Migren B. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı C. Baş Ağrısız Özgün Aura D. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM) E. Sporadik Hemiplejik Migren F. Baziler Migren
3.	Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları A. Tekrarlayıcı Kusma B. Abdominal Migren C. Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi
4.	Retinal Migren
5.	Migren Komplikasyonları A. Süreğen Migren B. Migren Statusu C. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura D. Migrene Bağlı İnfarktlar E. Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler
6.	Olası Migren A. Olası Aurasız Migren B. Olası Auralı Migren C. Olası Süreğen Migren

Çizelge 1.2. Migren Sınıflaması Tanımları (International Headache Society, 2004).

<p>1. Aurasız Migren</p> <p>Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır.</p> <p>Tanısı:</p> <p>A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı</p> <p>B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)</p> <p>C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımaktadır:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tek taraflı 2. Zonklayıcı özellikte 3. Orta ya da ağır şiddetli 4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi) <p>D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bulantı ve /veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi <p>E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı.</p>
<p>2 .Aurah Migren</p> <p>Tanımı: Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.</p> <p>Tanısı:</p> <p>A. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı</p> <p>B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması. 2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler. 3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli 4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir) <p>C. Organik hastalık işareti olmamalı</p>
<p>3. Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları</p> <p>Tanımı: Kısa süreli vertigo ile karakterize heterojen olasılıklı hastalıktır.</p>
<p>4. Retinal Migren</p> <p>Tanımı: Tekrarlayan ataklar şeklinde monooküler görsel bozukluk (skotom, körlük) ve eşlik eden migren baş ağrısı vardır.</p>
<p>5. Migren komplikasyonları</p> <p>Tanımı: Migrende semptomlar bir haftadan uzun sürer ya da görüntüleme yöntemleri ile inme saptanırsa 'migrenöz infarkt' olarak isimlendirilir. Migren durumunda ise baş ağrısı tedaviye rağmen 72 saatten daha uzun sürer ve aradaki baş ağrısız dönemler 4 saatten daha kısa olur.</p>

1.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi

Baş ağrılarına yönelik epidemiyolojik çalışmalar bu ağrılarının sıklığını ve yayılımını, etkilendikleri çeşitli yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum ve diğer etkenleri değerlendirerek, ağrının mekanizmasına, özelliklerine ve tedavisine yönelik anlayışımızın geliştirilmesine yaramaktadır. Klinik pratik ve epidemiyolojik araştırmalar açısından, hastalık durumunun net tanımlanması güvenilir ve geçerli bir tanıyı kolaylaştırır (Çağırıcı, 2005).

Epidemiyolojik çalışmalar sıklıkla prevalans veya insidansa odaklanır. Prevalans, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin oranı olarak tanımlanır. İnsidans ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanır. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan kavramlardan güvenilirlik, bağımsız tanı incelemelerinin tutarlı tanısal sonuç vermesini; geçerlilik ise uygun bulunan tanının hastalığın altında yatan biyoloji ile ilişkili olmasını ifade eder (Çağırıcı, 2005).

Gelişmiş ülkelerde benzer yöntemlerle yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda % 12-24; erkeklerde ise % 5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir (Hayran ve ark., 2000). Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli baş ağrısı çalışmasında, 15-55 yaş grublarında migren prevalansı % 16.4 oranında bulunmuş olup bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 dur. Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılmış çalışmalar ile uyumludur. Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Diğer yandan öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görünür iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve genelde sosyo-ekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermektedir. Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans % 11.4-14.7 arasında değişmekte, buna karşılık Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek değerlere çıkmaktadır (Siva ve Kaytaç, 1998).

Migren prevalansı büyük oranda yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Migren prevalansı 40 yaşına kadar artar ve 42 yaşından sonra azalır. Kadın-erkek oranı da yaşla değişir. Adet başlangıcından 42 yaşına kadar artar ve sonra azalır. 40 yaşından sonra migren prevalansı kadınlarda % 12.9- 17.6, erkeklerde % 3.4-6.1; cinsiyet oranı 2.5-3.8 olarak tespit edilmiştir (Stewart ve ark., 1994; Silberstein, 1995). Kadınlarda erkeklere göre migren iki kat daha fazla görülmektedir (Silberstein, 1995). Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat büyük olasılıkla kadınlardaki hormonların farklılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Peatfield ve Campbell, 2002). Migren prevalansının Amerika'da yaşayan Kafkas kökenli kadınlarda % 20.4, Afrikalı % 16.2 ya da Asyalı % 9.2 kadınlardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Stewart ve ark., 1996). Migren genellikle çocukluk veya ergenlik çağında başlar, yaş ilerledikçe sıklığı azalır. 40 yaşın üstünde yeni migren olgularının başlaması sık değildir. Çeşitli toplum çalışmalarında, migren başlangıcının çocukluk ve ergenlik döneminde arttığı ve daha sonra zamanla azaldığı gösterilmiştir. Nöbetler, erkeklerde kızlara göre daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir (Peatfield ve Campbell, 2002).

1.1.3. Migrenin Etiopatogenezi

Migrenin birincil nöronal bir süreç olduğu düşünülmektedir (Lewis, 2004; Silberstein, 2004). Esas itibarıyla migrenin altında yatan, aşırı uyarılabilir bir serebral korteksin varlığıdır. Muhtemelen birçok gen üzerindeki etkiler de nöronal iyon kanallarında bozukluklara sebep olmaktadır. Aşırı uyarılabilir serebral bir korteksin varlığıyla birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuç olarak yayılan kortikal depresyon dalgası (CSD) migrende aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (Silberstein, 2004).

Migrende ağrı dönemlerinde kafa içi ve kafa dışı damarlarda vazomotor bir reaksiyon söz konusudur. Ağrı öncesi fazda damarlarda daralma, ağrı döneminde ise damarlarda bir genişleme olmaktadır. Diğer taraftan baş ağrılarında vasodilatasyonun yanı sıra lokal enflamasyondan da söz edilmekte, enflamasyonun baş ağrılarının patogenezi ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (Friedman, 2004).

Migren, kraniyal damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Migren prodromunda veya aura döneminde temel fizyopatoloji, intrakraniyal arterioller bir daralma, yani intrakraniyal vazokonstriksiyondur. Bu durum genellikle unilateraldir. Vazokonstriksiyon serebral kan akışında bölgesel bir azalmayı da birlikte getirir. Bunu takiben beyinde meydana gelen iskemi aura fazındaki fokal nörolojik belirtileri açıklar. İskemi beyinde CO₂ birikimini artırır, bunun sonucunda arteriollerde genişlemeyle birlikte prodrom dönemi sonlanır ve eşlik eden nörolojik belirtiler kaybolur. Intrakraniyal vazodilatasyonun başlamasıyla beraber ekstrakraniyal vazodilatasyon da gelişir ve ağrı dönemine girilmiş olur. Bu dönemin başlamasından hemen önce ekstrakraniyal arteriollerde de kısa süreli bir vazokonstriksiyon olur. Arterioller vasokonstriksiyon sonucunda, derinin kan akımında azalma ve sonucunda doku iskemisi gelişir. Diğer taraftan, deriden daha derin dokularda arteriyovenöz (A-V) şantların oluştuğu ve bunun ekstrakraniyal kan akımını hızlandığı düşünülmektedir. Daha sonra, deri ve deri altı dokuda kısa süreli iskemi meydana gelir. Böylece doku iskemisiyle birlikte dokudan ve damardan dışarıya ağrı eşiğini düşüren ağrıya neden olan maddeler serbest hâle geçer. Ağrıya neden olan maddeler ve arteriyel daralmanın yarattığı mekanik tıkanma, daha geniş arter ve arteriollerde vasodilatasyona neden olur. Gerilme ve vasodilatasyon ağrı oluşturur ve ağrıya neden olan maddeler de ya ağrı oluşturur ya da ağrı olayını artırır. Sonuç olarak serbest kalan maddeler damarlarda ve damar evresinde ödem ve yangı meydana getirmiş olur. Her arter atımı ile damar içi kan basıncı değişimleri ağrıyı şiddetlendirir ve ağrıya zonklayıcı bir nitelik kazandırır (Ertekin, 1987).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1B/D reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1B/D reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir. Ergotamin, dihidroergotamin ve sumatriptan 5-HT_{1A} reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir. Migrende koruma tedavisinde kullanılan pizotifen, metiserjid ve siproheptadin de 5-HT₁ antagonisti olarak etkisini göstermektedir (Türkiye Klinikleri Nörolojisi, 2003).

Ağrı duyusu Trigeminal Nükleus Kaudalis (TNC)'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusta sonlanır, daha sonra birincil somatosensoryel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (Jensen, 1999).

Endotelial hücrelerin migrendeki rolü, bu hücrelerle başlıca perivasküler innervasyonlar tarafından oluşturulan maddeler ile kan elemanları arasındaki önemli etkileşimlere dayanır (Appenzeller, 1991).

Migrenli olguların beyinlerinin nitelik ve nicelik açısından migrenli olmayan olgulardan farklı olduğu düşünülmektedir. Migrenli hastalarda transkraniyal manyetik stimülasyonla yapılan çalışmalarda beyinin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu ve antiepileptik ilaçlardan valproatla bunun normale çevrildiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler özellikle auralı migrenlilerde daha belirgin saptanmıştır (Türkiye Klinikleri Nörolojisi, 2003).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaranların tetiklemeyle ve normalde duyuşal girdiyi düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının fonksiyon bozukluğu ile birlikte migren ağrısının ortaya çıktığı düşünülmektedir (Çağırıcı, 2005).

1.1.4. Migrenin Tetikleyici Etmenleri

Migrende, aşıldığı takdirde atak düzeneğini harekete geçiren fizyolojik bir eşik olduğuna inanılmaktadır. Migren eşiği, genetik yapı, yaş, cinsiyet, menstruasyon, gebelik, süregelen stres ve ilaç kullanımı gibi fizyolojik etkenlerden etkilenir. Eşiğe ulaşıldığında, parlak ışık, diyet, sıkıntı, travma, oksijen, kontrast madde ve vasodilatasyon uygulaması gibi etkenler migren atağını harekete geçirebilirler (Welch, 1994). Migren atağını tetikleyen faktörler Çizelge 1.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.4. Migren atağını tetikleyen faktörler (Ösün, 2001).

1.	Dışarıdan gelen duyuşal uyarılar (parlak ışık,yüksek ses ,keskin kokular)
2.	Yorgunluk
3.	Stres, üzüntü, sıkıntı
4.	Açlık
5.	Besinler (çikolata, deniz ürünleri, sakatat, beyaz peynir, yağlı yiyecekler, tatlı, çerez, karışık yemek)
6.	Alkol (şarap, bira)
7.	Aşırı ergotamin veya kafein alınışı
8.	Soğuk gıdalar
9.	Başa gelen ani travna
10.	Uykusuzluk
11.	Şiddetli egzersiz
12.	Oral Kontraseptifler, hormon tedavisi
13.	Hiperlipoproteinemi
14.	Vazodilatörler
15.	Yüksek basınç
16.	Mevsimler (İklim değişikliği)
17.	Bazı kan hastalıkları (polisternia vera, trombositopeni)

1.1.5. Migrenin Kişilik Özellikleri

Bir takım süre gelen hastalıklarda olduğu gibi, baş ağrıları özellikle migren ile belirli kişilik özellikleri arasında ilişki olduğu, ya da belirli kişilik özellikleri arasında ilişki olduğu yolundaki görüşler uzun zamandan beri tartışılmaktadır (Leijdekkers ve Pashcier, 1990; Kocabaş ve Çelebi., 1997).

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda anksiyete, depresyon ve nörotik eğilim düzeylerini kontrol grubuna oranla yüksek olarak saptanmış ve bu özellikleri migren grubunda, gerilim tipi baş ağrısı grubuna göre daha yüksek bulmuştur (Kocabaş ve Çelebi, 1997).

Primer baş ağrısı grubunda yer alan migren, gerilim tipi baş ağrısı (GBA) ve karışık baş ağrısı (KBA) olan hastalarda kendini gerçekleştirme, duygusal kararlılık, nevrotik eğilimler, psikolojik belirtiler, aile ilişkileri, sosyal ilişkiler, sosyal normlar, antisosyal eğilimler gibi kişilik özellikleri araştırıldığında baş ağrısı grubundaki bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmamasıyla birlikte kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Yalçın ve ark., 2003).

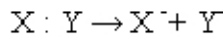
1.2. Serbest Radikaller

1.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı, Oluşumu ve Etkileri

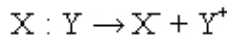
Dış orbitallerinde çiftlenmemiş elektron içeren atom veya moleküllere radikal adı verilir ve "R" ile gösterilir. Atomun üzerindeki nokta paylaşılmamış elektronu gösterir. Kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle oluşabilir. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (Del Maestro, 1980; Kehre, 1994; Uysal M, 1998).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995; Bast ve ark., 1997).

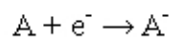
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi (Homolitik ayrılma ile radikal oluşumu):



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi (Heterolitik ayrılma ile iyon oluşumu):



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi veya transferi (Elektron transferi ile radikal oluşumu):



Diğer taraftan bazı atom kombinasyonları ise bir orbitalinde tek elektron bulduran dağılımları nedeniyle radikaldir. Örneğin önemli bir hava kirliliği etkeni olan nitrit dioksit (NO₂) endotel kaynaklı relaksan faktör olan nitrik oksit (NO) bu tip radikallerdir (Aslan, 1995).

Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler (Aslan, 1995). Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron konfigürasyonlarının yanı sıra, termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (Aslan ve ark., 1995; Byung, 1995).

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

- DNA'nın tahrip olması
- Nükleotid yapıları koenzimlerin yıkımı,
- Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi,
- Protein ve lipidlerle kovalent bağlantılar yapması,
- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler,
- Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- Proteinlerin tahrip olması ve proteinlerin "turnover"inin artması,
- Lipid peroksidasyonu, zar yapısının bozulması,
- Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozulması kapillerlerde atrofik değişikliklerin oluşması (Gülbayzar, 2006).

ROS'un aşırı üretilmesi halinde beyinde oluşabilecek etkiler:

- Membranın lipid peroksidasyonu ile hasarlanması,
- Membran proteinlerinin fonksiyonlarında değişiklikler,
- Tubulin oluşumunda değişiklik,
- Sinaptik transmitter iletilmesinde ve fonksiyonunda bozukluklar ile iyon fonksiyonlarında bozukluklar,
- Ekstrasellüler antiproteolitik enzimlerin ve nörotransmitterlerin parçalanması,
- Enflamasyon ile birlikte lökositlerin kemotaksisi,
- Ekstrasellüler antiproteolitik enzimlerin ve nörotransmitterlerin parçalanması (Akyol, 2004).

Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan lipid radikali (L[•]) dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle, molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşmaktadır. Daha sonra, lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksit radikali (LOO[•]) meydana gelmektedir. Bu lipid peroksit radikalleri de zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasını sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlere (LOOH) dönüşmektedir (Gülbayzar, 2006).

Serbest radikaller, hem indirgen, hem yükseltgen olarak ve bazen de her iki etkiyi birlikte göstererek hücre hasarına neden olurlar. DNA, hücre proteinleri ve lipidler üzerinde zararlı etkileri vardır. Aynı zamanda kalsiyum metabolizmasına etki ederek hücre

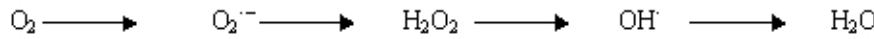
içi serbest kalsiyumun kontrolsüz yükselmesine ve dolayısıyla hücrenin zarar görmesine ya da ölmesine sebep olmaktadır (McCormick ve ark., 2000).

Serbest radikallerin en iyi bilinen zararlı etkisi; hücre membranı yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırması ve lipid peroksidasyonu olarak bilinen bir zincir reaksiyonunu başlatmalarıdır. Lipid peroksidasyonunun ürünleri ileriki aşamalarda membran proteinlerinde hasara yol açarak yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (Wu ve ark., 2003).

1.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Partikülleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşmuş radikallerdir (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995).

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (% 1-3) tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^{\cdot}) oluşur (Southorn, 1988).

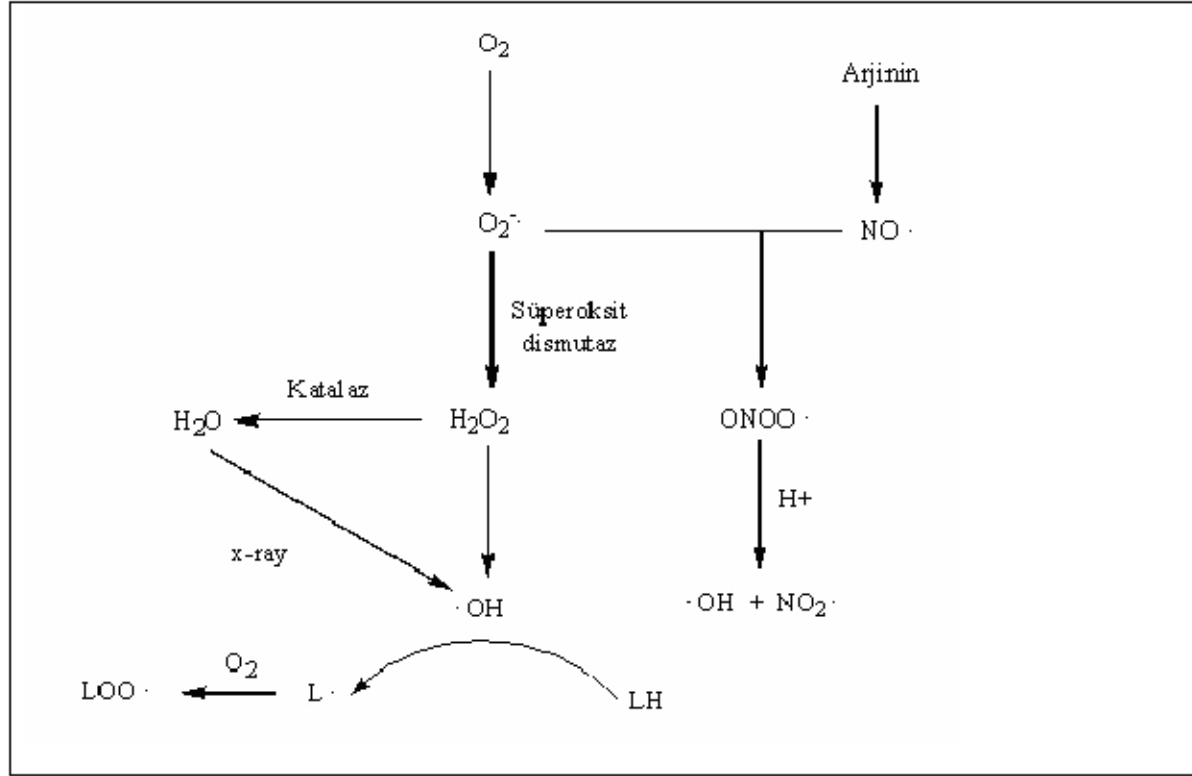


Reaktif oksijen türleri, maruz kalınan miktar ve süreye bağlı olarak hücre fonksiyonlarını bozarlar (Battal ve ark., 1995). Reaktif oksijen türlerinin simgeleri ve elektron yapıları Çizelge 1.4'de gösterilmiştir. Oksijen serbest radikali teriminin O_2 ve OH^{\cdot} gibi radikallerin yanında, H_2O_2 ve O_2 gibi reaktif, fakat radikal olmayan türleri ifade etmek içinde kullanılması doğru değildir; bunun yerine daha genel olan reaktif oksijen türleri teriminin kullanılması uygun olur. Oksidan terimi ise H_2O_2 , OH^{\cdot} ve $HOCl$ gibi moleküller için geçerlidir. Oysa O_2 hem oksidan, hem redüktandır (Di Mascio ve ark., 1991; Bast ve ark., 1997; Fırat, 1997; Yanbeyi, 1999).

Çizelge 1.4. Reaktif oksijen türlerinin simgeleri ve elektron yapıları (Stahl ve ark., 2002).

Reaktif Oksijen Türleri	Simgesi	Elektron Yapısı
Süperoksit radikali	$O_2^{\cdot-}$	$\left[\cdot\ddot{O}::\ddot{O} \right]^{-}$
Hidroksil radikali	$\cdot OH$	$\cdot\ddot{O}:H$
Peroksit radikali	$O_2^{\cdot-2}$	$\left[\cdot\ddot{O}::\ddot{O}\cdot \right]^{-2}$
Hidrojen peroksit	H_2O_2	$H:\ddot{O}::\ddot{O}:H$
Singlet oksijen	1O_2	$\cdot\ddot{O}::\ddot{O}\cdot$

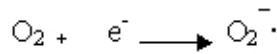
Moleküler oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati bir öneme sahiptir. Moleküler oksijenin toksik etkisi yoktur ancak aerobik hücre metabolizması sırasında moleküler oksijen, serbest oksijen radikallerine dönüşür. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu Şekil 1.1’de gösterilmiştir. Ayrıca enzim reaksiyonları da ROS oluşumuna neden olmaktadır (Stahl ve ark., 2002).



Şekil 1.1. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu (Stahl ve ark., 2002)

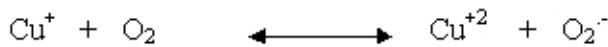
1.2.3. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır (Halliwell, 1991).



$O_2^{\cdot-}$ bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direk olarak fazla zarar vermez. Asıl önemi H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Klebanoff, 1980; Cheeseman, 1993).

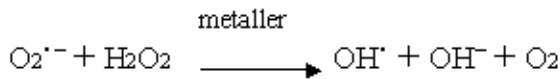
İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu da $O_2^{\cdot-}$ meydana getirebilir (Uzan, 2000).



1.2.4. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)

Hidroksil radikali, kimyada en aktif radikal olarak bilinir. Bu nedenle in vivo oluşan bir OH^\cdot radikali hemen her moleküle saldırır ve oluştuğu yerde de büyük hasara neden olur. Nonradikal biyolojik moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatır (Halliwell, 1987; Cheeseman ve Slater, 1993; Jialal ve Fuller, 1993; Akkuş, 1995; Yanbeyi, 1999).

Süperoksit, Cu gibi geçiş metalleri ve radikal türleriyle kolay reaksiyona girer ve H_2O_2 ile "Haber-Weiss" tepkimesini vererek oldukça toksik hidroksil radikalini oluşturur (Haber ve Weiss, 1934).



Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995; Fırat, 1997; Dikici, 1999).

Bir hidroksil radikali, yüzlerce yağ asidini ve yan zincirini lipid hidroperoksida çevirebilir. Bu oluşan hidroperoksitler birikerek membran bütünlüğünü bozar ve hücrenin kollabe olmasına neden olur. Ayrıca bu hidroperoksitlerden son ürün olarak toksik ve reaktif olan aldehitler de oluşabilir. Bunlardan en önemlilerden biri de MDA'dır (Uysal, 1998; Girotti, 1998; Dikici, 1999).

1.2.5. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Oksijenin eşleşmemiş elektronlardan birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur (Cross ve Halliwell, 1987; Ames ve ark., 1993; Fırat, 1997; Yanbeyi, 1999; Dikici, 1999).

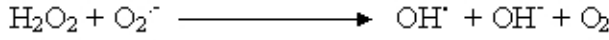
Singlet oksijen in vivo ortamda sitokrom P450, endoperoksit sentetaz ve miyel peroksidaz reaksiyonlarıyla oluştuğu gibi iyonize radyasyonlarda oluşabilir. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur (Di Mascio ve ark., 1991; Kuzuya ve ark., 1993; Akkuş, 1995; Yanbeyi, 1999).

1.2.6. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi (H_2O_2) oluşturur (Cross ve ark., 1987; Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995; Fırat, 1997).

Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturur. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Oksitleyici özelliği nedeniyle biyolojik sistemlerde oluşan H_2O_2 'nin derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz enzimleri yerine getirir (Halliwell, 1984).

H_2O_2 , membranlardan geçebilen uzun ömürlü oksidandır. Kendisi bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Geçiş metal iyonları varlığında daha da hızla gerçekleşen bir reaksiyonla süperoksit anyon radikali ile birlikte en reaktif radikal olan hidroksil radikali oluşturur (Bannister, 1980; Palmer, 1990; Akkuş, 1995; Gutteridge,1995; Dikici,1999).



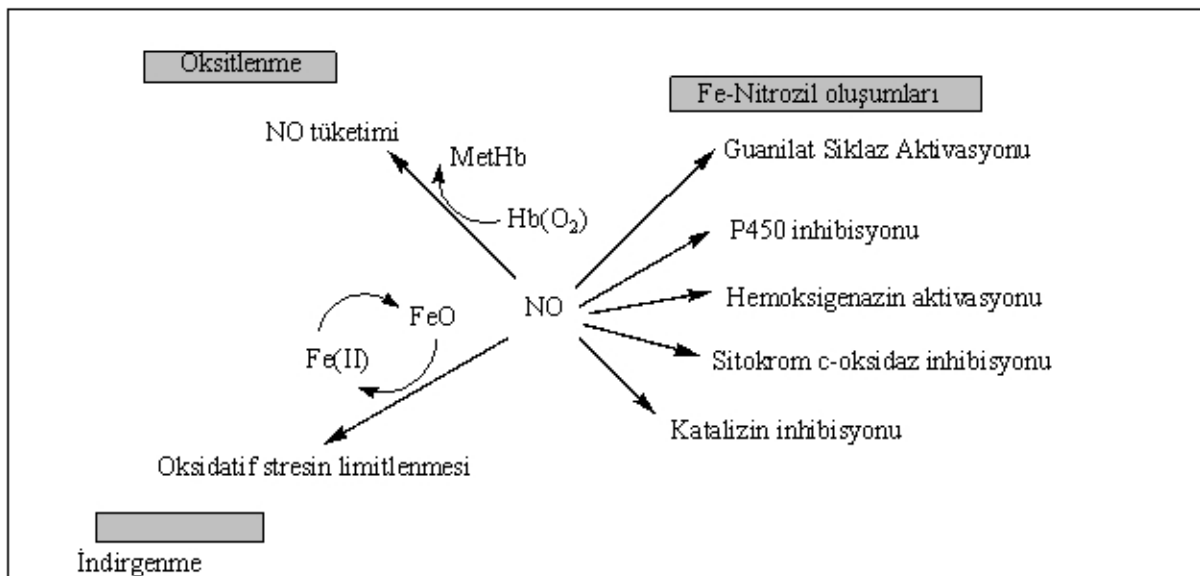
1.3. Nitrik Oksit Hakkında Genel Bilgi

1.3.1. Nitrik Oksidin Kimyası

Nitrik oksit (NO), tek bir azot ve oksijen atomunun kombinasyonu sonucu oluşan inorganik, renksiz, oksijen yokluğunda suda çözünebilen bir gazdır. Orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle radikal özelliğindedir ve oksijen, süperoksit radikalleri veya demir, bakır, kobalt, manganez gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girer (Stamler ve ark., 1992). Diğer radikallerden farklı olarak NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. Ancak yüksek miktarda NO hücreler üzerine zararlı etkiler göstermektedir. NO diğer serbest radikaller gibi kısa ömürlüdür (Steven, 1995). Oksijen varlığında hızla nitrite ve nitrata dönüşerek inaktive olur. Bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri yoksa da düzeyleri endojen NO düzeyi hakkında bilgi verir (Taha ve ark., 1992).

NO; diğer pek çok radikale oranla daha dengeli olmasına rağmen, oksijen, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek sırasıyla NO_2 , peroksi nitrit (ONOO) ve nitrat/nitrit (NO_3/NO_2) oluşturma eğilimine sahiptir (Henry ve ark, 1991).

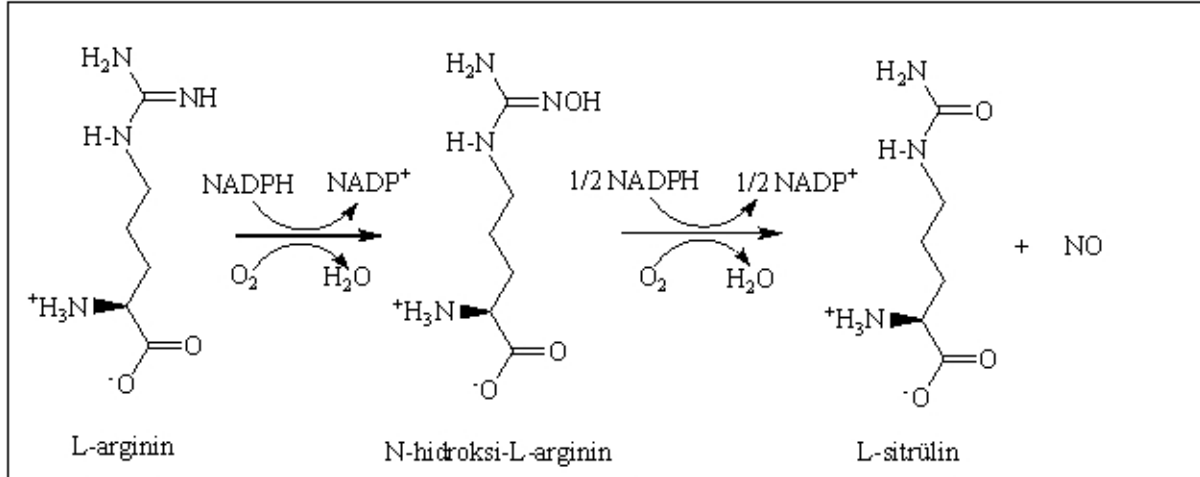
E vitaminin en önemli çeşiti olan α -Tokoferolde nitriti nitrik oksite indirgeyebilmektedir (Bartch ve ark, 1988). Nitrik oksidin kimyasal reaksiyonları Şekil 1.2'de gösterilmiştir (Matthew, 1999).



Şekil 1.2. Nitrik oksidin kimyasal reaksiyonları (Matthew, 1999).

1.3.2. Nitrik Oksidin Biyosentezi

NO, L-Arginin amino asitinin 2 guanido nitrojeninin birinden, Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile ve L-sitrullin (Şekil 1.3) oluşumu esnasında sentezlenir. Bu reaksiyonlarda NADPH kofaktör olarak rol oynar (Moncado, 1999).



Şekil 1.3. Nitrik oksidin L-argininden sentez reaksiyonu (Burgner, 1999).

1.3.3. Nitrik Oksidin Fizyolojik ve Patolojik Etkileri

NO, fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazoregülasyon ve hücrel toksiteyi gösteren bir biyoregülatör moleküldür (Kuyumcu ve ark., 2004). Bunun yanı sıra damar basıncının ayarlanmasından ve kan hücreleriyle endotel arasındaki etkileşimin düzenlenmesinden sorumludur (Palmer ve ark., 1993).

NO'in 'Endothelium Deriated Relaxing Factor' (EDRF) ile benzer bir kimyasal yapısı vardır ve bir intrasellüler mesajcı olarak, vasküler düz kaslarda EDRF gibi relaksasyona yol açar (Ösün, 2001).

1.3.3.1. Nitrik Oksidin Sinir Sistemindeki Rolü

Yapılan çalışmalar beyin dokusunda aktif çalışan arginin-NO yolunun varlığı ispatlanmıştır (Paakkari ve Lindsberg, 1995). NO beyindeki glutamat reseptörünü etkilemekte ve hücre içindeki cGMP konsantrasyonunu artırarak fizyolojik etki göstermektedir. Glutamat tarafından indüklenen sinirsel ileti işleminde NO'in bir nörotransmitter olarak rol oynadığı tam olarak ispat edilmiştir (Dawson, 1995). Hafıza oluşumu ile ilgili çalışmalar, öğrenme fonksiyonunun bozulduğu durumlarda NOS'ın inhibe olduğu ve NO düzeyinin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca NO koku alma, ağrı duyusu, görme işlevinde de fizyolojik olarak rol almaktadır (Olesen ve ark., 1994).

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 (Olesen ve ark., 1993; Çetin F, 1998).

Bugün için NO'nun vücutta bilinen birçok etkisi vardır ki, bunlardan bazıları migren patogenezinde yer alabilir. Serebrovasküler düzenlemede endotel kaynaklı, dolayısıyla NO aracılığı ile vazodilatasyon önemlidir. Ayrıca perivasküler sinirler aracılığıyla nörojenik vazodilatasyonda da NO'nun önemi büyüktür. Merkez sinir sisteminde ağrı iletimi için gerekli olan nörotransmisyonunda NO aracılık eder. NO trombosit kontrolüne katkıda bulunur. Fazla miktarda üretildiğinde nonspesifik immünite ve nörotoksisitede NO'nun etkisi gösterilmiştir. NO perivasküler sinir sonlarında "calcitonin gene related peptide" salınımına yol açar. Bu yüzden nörojenik inflamatuvar reaksiyonlarda da önemlidir (Yılmaz ve ark., 2005).

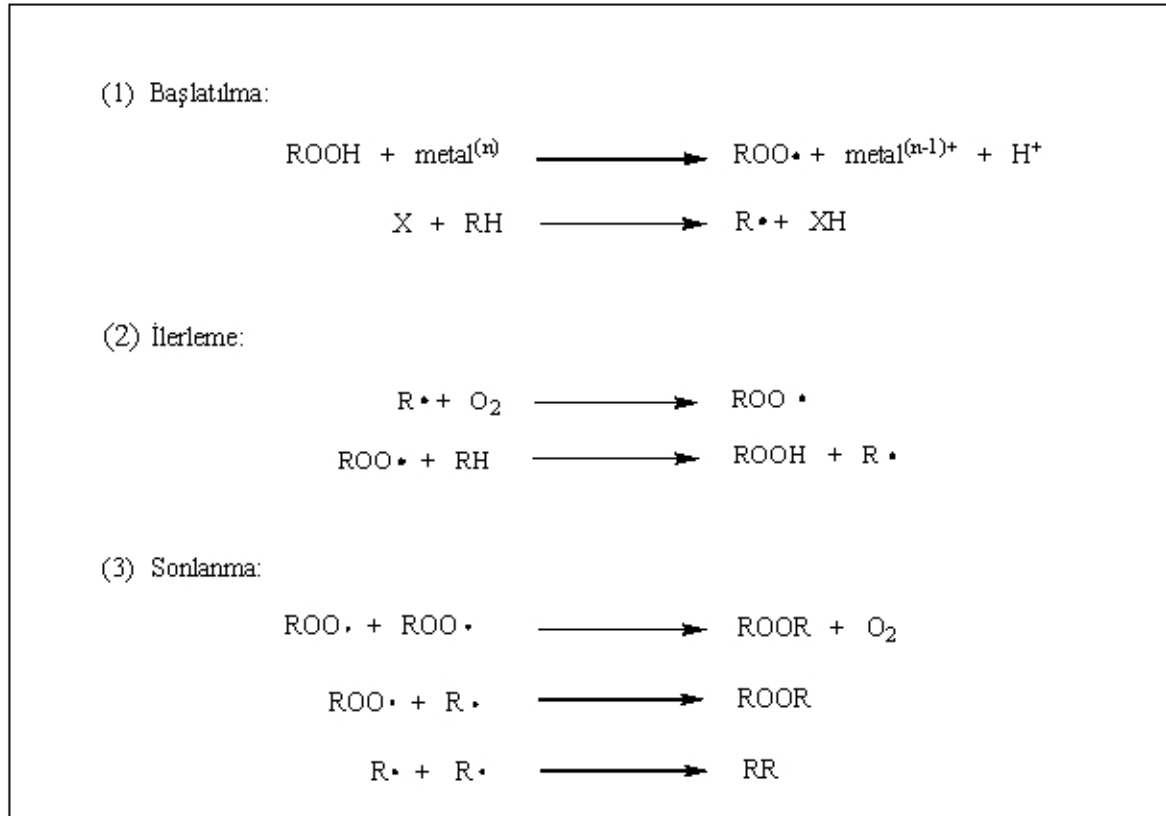
1.4. Lipid Peroksidasyonu Hakkında Genel Bilgi

1.4.1. Lipid Peroksidasyonu ve Etki Mekanizması

Lipid peroksidasyonu kimyasal bir proses olup serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile başlar (Canoruç ve ark., 2000). Lipid peroksidasyonu bir zincir tepkimesi şeklinde başlayıp, daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için kesintisiz bir kaynak oluşturur. Kendi kendini devam ettiren bu zincir reaksiyonların hücre membranına hasarı geri dönüşümsüzdür. Zincir reaksiyonlarının tamamı Şekil 1.4'de özetlenmiştir (Murray ve ark., 1996).

Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler, membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan çoklu doymamış uzun zincirli yağ asitleri (PUFA), özellikle araşidonik asit ve dekosohexaenoik asittir. Bu yüzden lipid peroksidasyonunun yol açtığı en önemli hasar hücre membranında gözlenir (Slater, 1984; Basağa, 1990).

Lipid peroksidasyonu otokatalitik zincir reaksiyonu ile hasar yapar. Kuvvetli bir oksidanın etkisiyle PUFA zincirindeki a-metilen grubundan bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla başlar ve lipid hidroperoksitlerin doymamış yağ asidi aldehytleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile etan, pentan gibi uçucu gazların oluşumu ile sonlanır. Bunlar da direkt olarak membran yapısına, indirekt olarak da hücre komponentlerine zarar verirler (Southorn, 1988; Cheeseman, 1993; Gutteridge, 1995).

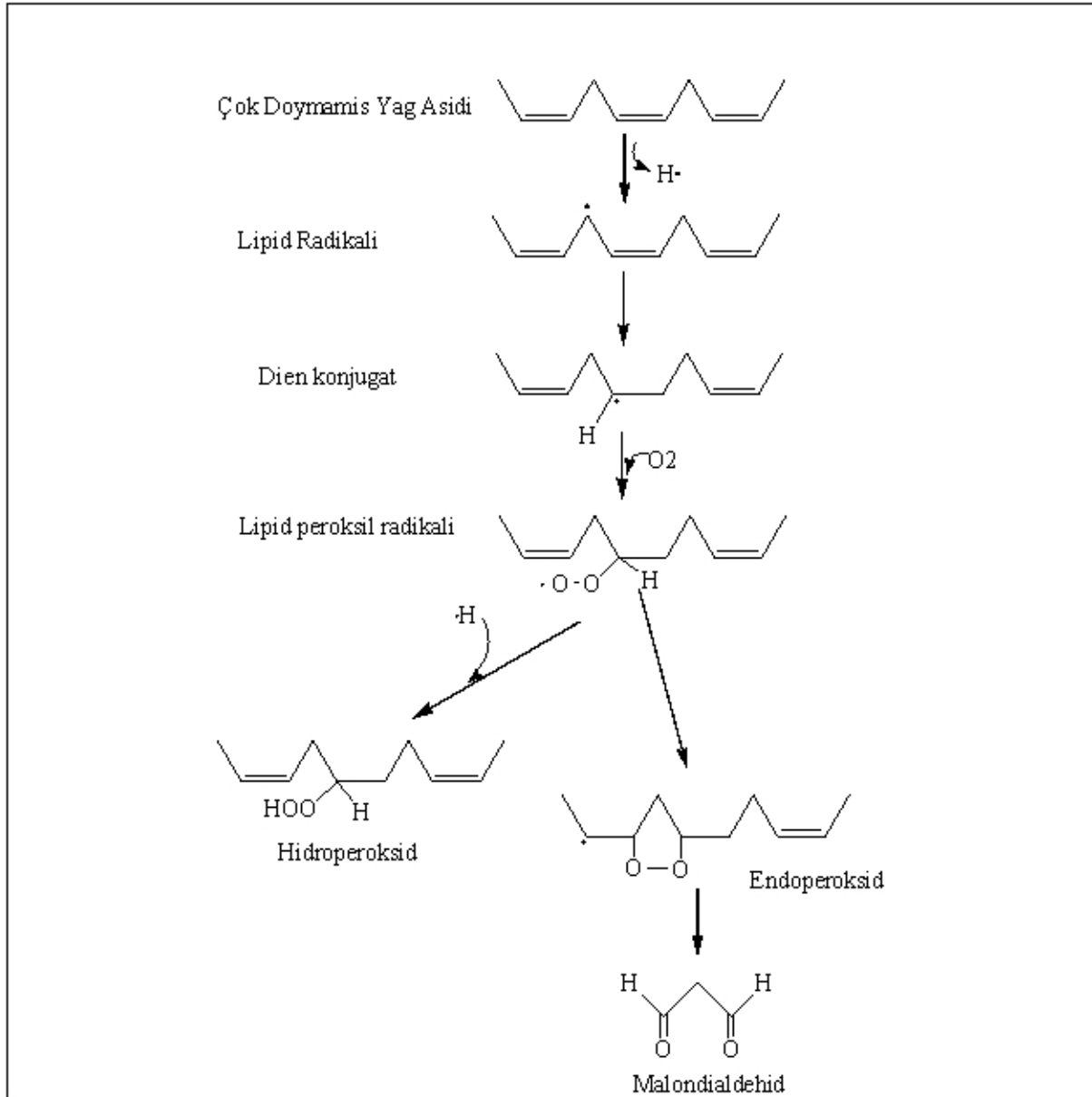


Şekil 1.4. Lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları (Murray ve ark., 1996).

1.4.2. Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu

Lipid hidroperoksitlerinin membranlarda birikimi sonucu, membran fonksiyonları bozulur ve hücre kollabe olur. Ayrıca lipid hidroperoksitleri geçiş metalleri katalizi ile yıkıldığında çoğu zararlı olan aldehitler oluşurlar. Lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri MDA ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. MDA ölçümü ile lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bu bileşikler ya hücrel olarak metabolize olurlar ya da başlangıçta etkili oldukları bölgeden diffüze olup hasarı hücrenin diğer bölümlerine yayarlar. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması dolayısı ile reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksil radikalleri ve aldehitler, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece membranlarda, reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri inaktive etmek suretiyle membran proteinlerinde de ciddi hasarlar meydana getirebilirler. İyon transportunu etkileyebilirler. Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler deoksidasyona uğrayabilirler. Okside lipoproteinler hücre fonksiyonlarının bozulmasına aracılık edebilirler (Nair ve ark., 1986; Rice-Evans ve ark., 1991; Akkuş, 1995; Dikici, 1999).

Plazma malondialdehit (MDA) konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonucu oluşur. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (Yalçın, 1998). Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu Şekil 1.5'de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Murray ve ark., 1996).

Lipid peroksidasyonu esnasında MDA dışında alkan aldehytler, alken aldehytler ve hidroksialken aldehytler de açığa çıkmaktadır (Slater, 1984).

1.4.3. Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri

Lipid peroksidasyonu tepkimeleri sonucunda başta aldehytler olmak üzere çok sayıda ürün oluşmaktadır. Oluşan bu aldehytler oksidatif hasarı artırmaktadırlar. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyo-moleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır (Rio ve ark., 2005). Bunun yanı sıra membran akıcılığının azalmasına, membran fonksiyonlarının yavaşlamasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktive olmasına ve Ca^{+2} iyonlarının membran geçişlerinin artmasına neden olmaktadır (Canoruç ve ark., 2001).

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyonu ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar. Lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I2 olup prostasiklin / tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombus oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu, migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal serebral hipoksiye neden olabilir (Yılmaz ve ark., 2005).

1.5. Adenozin Deaminaz

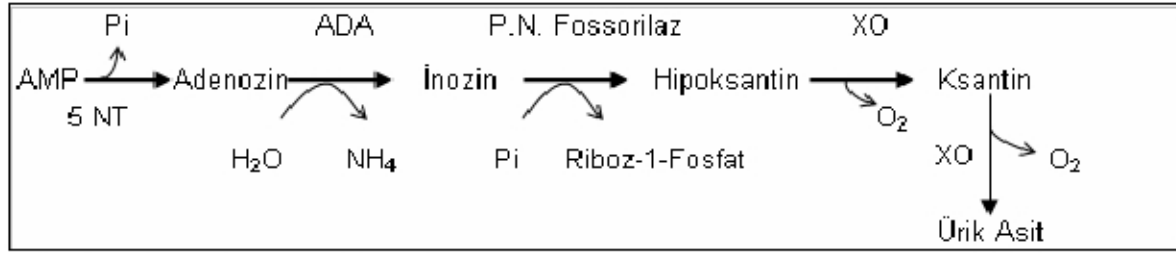
Adenozin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerinin katabolizmasında görev alan ve adenozinin inozine, deoksiadenozinin de deoksi inozine deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir. ADA enzimi özellikle lenfoid hücrelerin yüksek oranda bulunduğu dokularda yaygın bir şekilde dağılmıştır. ADA enziminin özellikle T lenfositlerin farklılaşması için gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca monosit ve makrofajların olgunlaşmasında rol aldığı için ADA hücre aracılı bağışıklığın bir komponenti olarak düşünülür. ADA'nın esas fizyolojik aktivitesi lenfoid çoğalma ve farklılaşma ile ilgilidir. Enzim aktivitesi lenfositlerin mutajenik ve antijenik cevabı esnasında belirgin bir şekilde artar ve buna karşılık lenfosit blastogenezi ADA inhibitörü ile inhibe edilir. ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi olmasına rağmen genellikle ADA aktivitesi izoenzimlere bakılmaksızın ölçülür (Gökbulut, 2000).

1.5.1. Adenozinin Sentezi, Saliverilmesi, Yıkımı ve Adenozin Deaminaz

Hücre adenozini sentezlemek için çeşitli yollar kullanır. En önemli adenozin kaynağı hücre içinde devamlı kullanılan adenozin trifosfat (ATP) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'dir. Bu iki nükleotid hücre içinde önce AMP'a yıkılır ve oluşan AMP hücresel 5'-nükleotidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal reaksiyon ile adenozine çevrilir. Organizmada diğer önemli bir adenozin kaynağı da katekolaminlerin ve histaminin katabolizması sırasında ortaya çıkan ve adenozine hidrolize edilebilen S-adenozil homosisteindir. Hücre dışında üretilen adenozinin de en önemli kaynağı ATP'dir. ATP presinaptik sinir uçlarındaki veziküllerde dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ile birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler saliverilirken hücre dışına çıkar. Hücre dışında önce AMP'ye sonra da ekto-5'-nükleotidaz enzimi aracılığı ile adenozine çevrilir. Hücre içi ATP'nin adenozine çevriminde % 1'lik bir artışın adenozin miktarında 100 kat artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür (Kayır ve Uzbay, 2004).

Hücre içinde ve dışında üretilen adenozin hücre membranında bulunan kendine özgü taşıyıcı moleküller aracılığıyla membranın içine ve dışına doğru iki yönlü olarak hareket edebilir. Üretilen ve saliverilen adenozinin katabolizmasında iki enzim rol oynar: Bunlar sadece hücre içinde bulunan "adenozin kinaz" ile hücrenin hem içinde, hem de dışında bulunan "ADA" dır. Fizyolojik koşullar altında adenozin hücre içine geri alınır ve hücre içi adenozinle birlikte adenozin kinaz tarafından AMP'ye fosforillenir. Adenozin gerilimini inhibe edildiğinde hücre dışında adenozin miktarının önemli ölçüde artması, buna karşın ADA inhibisyonunun hücre dışı adenozin miktarını etkilememesi adenozinin

uzaklaştırılmasında geri alımın (reuptake) daha önemli olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir (Kayır ve Uzbay, 2004). Adenozin yıkımı Şekil 1.6'da gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Adenozin yıkımı (Gökbulut, 2000).

Santral sinir sisteminde adenozin salınımını artıran etkenler: Fizyolojik etkiler; enerji kullanımının artması, hipoksi, eksitator aminoasitler, uykusuzluk, hipoglisemi, serbest radikallerin artması, K⁺ depolarizasyonu. Patolojik etkiler: hipoksi, anoksi, ateş, serbest radikaller, hipoglisemi, nöbet geçirme. Farmakolojik etkiler; adenozin kinaz inhibitörleri, lipopolisakkaritler, NO donörleri, çeşitli reseptörlerin aktive olması; glutamat, serotonin (Kayır ve Uzbay, 2004).

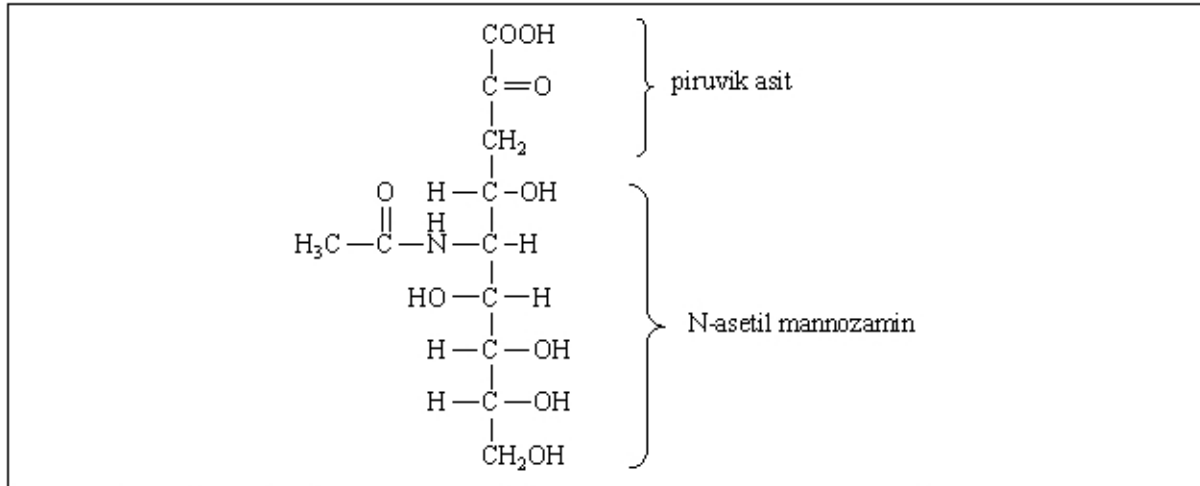
1.5.2. Nitrik Oksit (NO) – Adenozin Etkileşimi

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı adenozin salınımına NO aracılık eder. Ayrıca NO ATP hidrolizi yaparak ve adenozin kinazı inhibe ederek de hücre dışı adenozini artırabilir. Öte yandan adenozin reseptörlerinin özgül olmayan antagonisti olan kafeinin oluşturduğu lokomotor aktivite artışı, NO sentaz (NOS) inhibitörü bir ajan olan L-NAME tarafından engellenmekte ve bu etki NO prekürsörü L-Arginin varlığında geri çevrilebilmektedir. Bu veri adenozin sistemi ve NO arasında davranışsal düzeyde önemli bir etkileşmeye işaret etmekte beraber, konu ile ilişkili daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır (Kayır ve Uzbay, 2004).

1.6. Sialik Asit Hakkında Genel Bilgi

1.6.1. Sialik Asitin Yapısı

SA, nöraminik asitin N- ve O- açıl türevleri olup hem glikoproteinlerin hem de gangliyozidlerin yapı taşlarıdır. Nöraminik asit, mannozamin ve pirüvattan türeyen (Şekil 1.7) dokuz karbonlu bir şekerdir (Murray ve ark., 1996). N-asetilnöraminik asit (NeuAc) her biri değişik bölgelerinden asetillenmiş SA ailesinin bir üyesidir. Bu bileşikler genellikle glikoprotein, glikolipid veya daha nadiren glikozaminoglikanların oligosakkarid yan zincirlerinin terminal karbonhidrat kalıntıları olarak bulunurlar (Champe ve ark., 1997). İnsan dokularında bulunan başlıca SA, N-asetilnöraminik asittir (Murray ve ark., 1996).



Şekil 1.7. Sialik asitin lineer form molekül yapısı (Champe ve ark., 1997).

Serum SA miktarının büyük bir kısmı glikoproteine bağlıdır. Bunlar bazı enzimler, globulinler, lipoproteinler, hormonlar ve pıhtılaşma faktörleridir (Paula ve Elizabeth, 1992).

1.6.2. Sialik Asidin Metabolizması

Amino şekerler, glikozaminoglikan, glikoprotein, glikolipid ve bazı oligosakkaritlerin önemli yapı taşlarıdır. Bağ dokusunda amino şeker sentez yolu çok aktiftir, öyle ki glikozun % 20' si bu yolda kullanılır. Fruktoz-6-fosfat monosakkaridi N-asetil glikozamin ve N-asetilnöraminik asitin ön maddesidir (Champe ve ark., 1997). Amino grubu vericisi olarak glutaminin kullanılmasıyla fruktoz-6-fosfattan glikozamin-6-fosfat oluşur. Bu reaksiyon fruktoz-6-P aminotransferaz enzimi tarafından katalizlenir (Murray ve ark., 1996). Amino şekerler genelde N-asetillenmiş biçimde bulunur. Asetil verici asetil-KoA'dır. SA'lerin sentezi sitozolde meydana gelir. Glikozamin-6-P üç basamaklı bir enzimatik reaksiyon sonucu UDP-N-asetil glikozamine çevrilir.

SA biyosentezi UDP-N-asetilglikozaminin epimerizasyonu ile devam eder. Oluşan N-asetilmannozamin, N-asetilmannozamin kinaz enzimi ile N-asetilmannozamin-6-fosfata çevrilir. Bu enzimatik reaksiyon basamaklarını katalizleyen UDP-N-asetilglikozamin epimeraz ve N-asetilmannozamin kinaz enzimlerine insanlarda ve kemirgenlerde rastlanmış ve karakterize edilmiştir. N-asetilmannozamin-6-fosfat, aldol kondensasyonu ile fosfoenol piruvat ile birleşir ve N-asetilnöraminik asit-9-fosfatı oluşturur. Bu üründen fosfatın ayrılmasıyla N-asetilnöraminik asit meydana gelir (Schwarzkopf ve ark., 2002). N-asetilnöraminik asidin diğer tüm SA'lerin öncüsü olduğu bildirilmiştir (Schauer, 1982).

SA asitin çok çeşitli biyolojik fonksiyonlarda görev aldığı belirtilmiştir: hücre membranının önemli komponentlerinden biri olması, hücre membranlarının ve glikoproteinlerinin yapılarının korunması, hücre-hücre etkileşimleri, membran transportu, membran reseptörlerinde bağlayıcı molekül görevi, kan glikoproteinlerinin görev ve yapılarına etkisi, glomerüllerin bazal membranlarında geçirgenliğin düzenlenmesi, konakçı-patojen etkileşimlerinde tanınmayı belirleyici etkisi gibi görevleri vardır (Dadük, 2006).

SA güçlü karboksil gruplarından dolayı hücre yüzeyine net negatif yük kazandırır (Cook, 1976; Moss, 1984) bu nedenle trombosit, eritrosit ve kanser hücrelerinde görülen elektrostatik itmeden sorumludur (Jeanloz, 1976; Schauer, 1982).

Serum SA düzeylerindeki yükselmeden, hücre membran yüzeyinden SA saliverilmesi de sorumlu olabilir. Tümör hücresinden veya infarktüs sonrası miyokard hücresinden dolaşıma SA salıverilebileceği bildirilmiştir (Singhal, 1990; Süer, 2000).

Glikoproteinlerin ve glikolipidlerin sializasyon ve desializasyonunu etkileyen birçok faktör SA'nın serum, idrar veya diğer vücut sıvılarındaki düzeylerinde artma veya azalmaya yol açabilir (Paula ve Elizabeth, 1992).

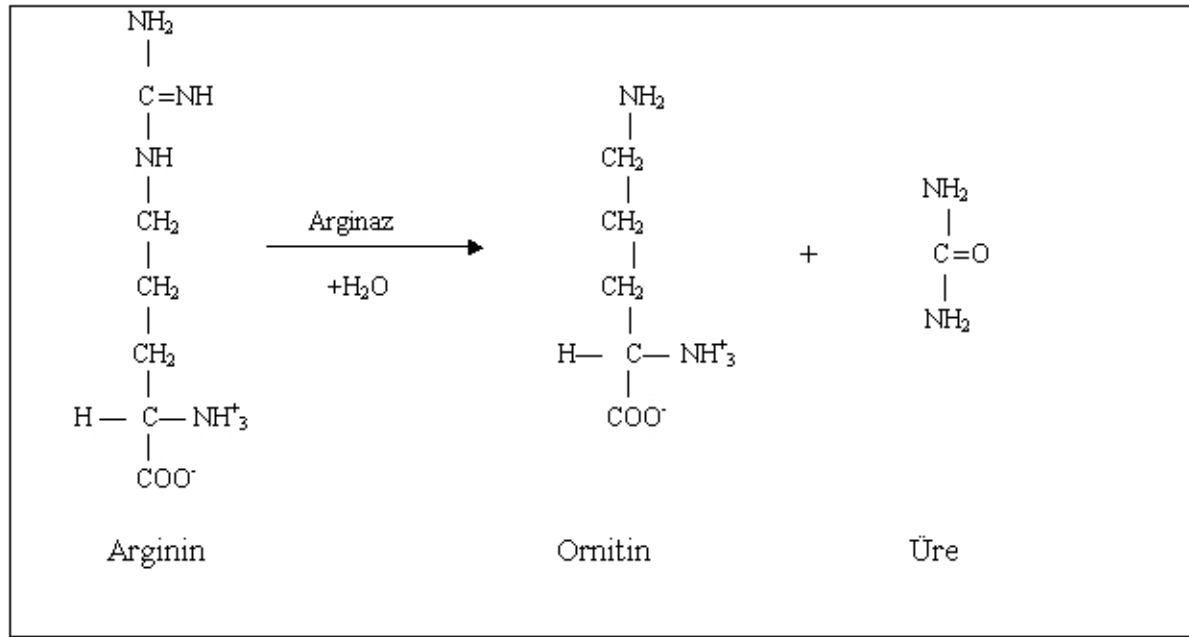
1.7. Arginaz Enzimi ve Özellikleri

Arginaz (L-arginin amidino hidrolaz, EC 3.5.3.1) üre döngüsünün son enzimi olup, L-arginini üre ve ornitine hidroliz eder (Murray ve ark, 1993). Reaksiyon mekanizması Şekil 1.7'de gösterilmiştir. Arginaz enziminin ana kaynağı üre döngüsünün de tüm enzimlerini içeren karaciğerdir. Enzime karaciğer dışındaki diğer dokularda da rastlanırsa da buralardaki aktivitesi oldukça düşüktür. Bu dokuların belli başlıları; eritrosit, lökosit, trombosit, iskelet ve kalp kası, beyin, bağırsak, böbrek, pankreas, akciğer, tiroid, tükürük bezleri, plasenta, deri, testisler ve fibroblastlardır (Jackson ve ark., 1986). Arginin, protein sentezinin arttığı gebelik dönemlerinde ve çocuklarda esansiyel bir amino asittir (Nikumb, 1987; Rodvell, 1993).

Arginaz enziminin katalize ettiği reaksiyonun iki ürünü vardır. Şekil 1.8 de görüldüğü gibi üre ve ornitindir. Üre böbrek yolu ile atılırken ornitin prolin ve poliaminlerin sentezinde rol oynamaktadır. İnsanlarda arginazın karaciğer dışındaki dokularda biyokimyasal ve biyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte üre döngüsü ile ilişkisinin olmadığı, protein veya poliamin sentezi için öncül molekül olan ornitini sentezlediği ileri sürülmüştür (Jackson, 1986; Konarska, 1986).

Arginaz enziminin kinetik özellikleri çeşitli dokularda birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Enzimin substrat olarak argininden başka kimyasal maddeleri de kullandığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, kan üre tayini esnasında, üreaz prepatındaki arginin ve L-kanavaninin eritrosit arginazına substrat görevi yaptığı belirtilmiş; başka bir çalışmada ise argininin analogu olan L-homoargininin insan karaciğer ve eritrosit arginazı için substrat olmadığı gösterilmiştir (Chinard, 1952; King, 1965).

Arginazın Mn^{+2} iyonları eşliğinde belirli derecelerdeki ısı ile preinkübasyonu enzimin aktivitesini artırmaktadır. Preinkübasyonun maksimum aktivite için gerekli olduğu ilk olarak Schimke tarafından karaciğer arginazında ortaya konmuştur. Preinkübasyon ortamına ilave edilen Mn^{+2} iyonlarının enzim-substrat arasında bir metal köprü kurduğu ve Enzim-Mn-Arginin kompleksinin oluşmasının enzimi aktive ettiği bildirilmektedir (Rather, 1955).



Şekil 1.8. Argininin üre ve ornitine dönüşüm reaksiyonu (Champe ve Harvey, 1997)

Arginazın, arginini hidrolize edebilmesi için optimal pH'nın 9.4-9.8 arasında olması gerekir (Spector, 1982; Nikumb, 1987). Enzim aktivitesi pH 7,4'te %10-30 oranında azalmakta, pH 7'nin altında ise enzimin aktivitesi kaybolmaktadır (Schimke, 1962). Mn^{+2} iyonları ile aktivasyonun karaciğer arginaz aktivitesinde 4-5 kat, eritrosit arginaz aktivitesinde 2-6 kat artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (Colombo ve Konarska, 1984).

Kalıtsal olarak arginaz enzim eksikliğine oldukça nadir rastlanır. Eksiklik hiperamonyemi atakları, lizin ve sistin kaynaklı aminoasidüri ile seyreder. Üre döngüsünün bazulmasına ve sonuç olarak hiperargininemiyeye yol açar. Hiperargininemik hastalarda 1. lokus tarafından tanımlanan enzim aktivitesi yoktur. Plazma arginin düzeyinde 5-10 kat artış olması ve eritrosit arginaz aktivitesindeki azalma hastalığın tanısına yardımcı olan bulgulardır. Amniyon sıvısında arginaz aktivitesi doğru olarak ölçülemediğinden hastalığın prenatal tanısı zordur (Konarska, 1986; Nakamura, 1990). Klinik bulgular arasında tekrarlayan kusmalar, zeka geriliği, gelişme bozuklukları, hipertonsite, hiperrefleksi, spastik parezi, konvülsiyon ve hepatomegali sayılabilir. Kalıtsal arginaz enzim eksikliğinde, karaciğer, eritrosit, lökosit ve tükürükte arginaz enzim eksikliği gözlenirken, böbrek arginaz aktivitesinde belirgin bir artış saptanmıştır (Konarska, 1986; Nakamura, 1990; Scheuerle, 1993).

1.8. Ornitin ve Özellikleri

L-argininin arginaz enzimi ile hidrolize olduktan sonra oluşan ürünlerden biri olan ornitin; prolin ve poliamin sentezi için önemli bir öncül maddedir. Bu nedenle meme bezleri ve beyin gibi üre döngüsünün olmadığı dokularda, arginazın primer fonksiyonunun; gerek prolin ve gerekse hücre bölünmesi ve farklılaşmasında rol oynayan poliaminlerin sentezi için gerekli öncül molekül olan ornitini sağlamak olduğu ileri sürülmüştür (Yip, 1972; Jenkinson, 1994).

Oluşan ornitin, ornitin dekarboksilaz enzimi vasıtası ile putressine dönüşmekte ve ara kademelerden geçerek spermin ve spermidin sentezine neden olmaktadır. Ornitin dekarboksilaz enzimi poliamin biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olup yüksek arginaz enzim konsantrasyonu, ornitin dekarboksilaz enzimini aktive eder. Poliarninler (putressin, spermin, spermidin) özellikle hücrelerin büyüme ve gelişmesi için önemli biyomoleküllerdir (Pegg, 1982; Konarska, 1986).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Welch (1987), oksidatif stresin migren atağının etkin bir tetikleyicisi olduğunu öne sürmüştür.

Lingberg ve ark. (1991), yaptıkları bir çalışma sonucunda, serum TSA konsantrasyonları ile kardiovasküler hastalıklar nedeniyle ölümler arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Matteis ve ark. (1993), aurasız migren hastalarında ataklar arası dönemdeki MDA düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Shimomura ve ark. (1994), özellikle auralı migren hastalarında oksidatif strese karşı duyarlılık olduğunu ve migren atağının ataklar arası fazının bozulmuş beyin enerji fosfat mekanizması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Olesan ve ark. (1995), migren ve diğer vasküler tip baş ağrılarında NO'nun anahtar bir molekül olduğunu ifade etmişlerdir.

Nattero ve ark. (1996), migren hastalarında NO ve endotelin-I düzeylerini ölçmüşler, yalnızca ataklar arası dönem ile atak dönemini karşılaştırmışlardır. Atak döneminde hafif bir yükselme tespit etmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Griffiths (1997), NO- migren ilişkisindeki genetik bağlantıların olduğunu belirtmiştir.

Mitchell ve ark. (1998), yaptıkları bir çalışmada migrenle vasküler hastalıklar ve bu arada miyokard infarktüsü arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir.

Ashina ve ark.(1999), NOS inhibisyonunun kronik gerilime bağlı baş ağrısına aneljezik bir etki yaptığını bildirmişlerdir.

D'Amico ve ark. (2002), plazma NO metabolitlerini ataklar arası dönemde ölçmüşlerdir. Ataklar arası dönemde nitrit düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, ancak auralı ve aurasız alt grup ayırımı yaptıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Ciancarelli ve ark. (2003), migrenlilerde tiyobarbitürik asid reaktif maddeler (TBARS) düzeylerini atak döneminde ataklar arası döneme göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Alt grup ayırımı yaptıklarında aurasız ve auralılar arasında anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir.

Friedman (2004), baş ağrılarında vasodilatasyonun yanı sıra lokal enflamasyondan da söz edilmekte, enflamasyonun baş ağrılarının patogenezi ile ilgili olabileceğini bildirmiştir.

Scher ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada migrenli kişilerde migreni olmayan kişilere göre daha fazla kardiovasküler risk profilinin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada migren hastalarında plazma MDA düzeylerini ölçmüşler, migren hastalarında ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ancak migren hastalarında atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır. Migren hastaları auralı ve aurasız olarak gruplandırıldığında plazma MDA düzeylerini, ataklar arası dönemde aurasız ve auralı migren hastalarında anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Auralı migren hastalarında atak döneminde MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark yokken, aurasız migrenli hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede farklılık olduğunu rapor etmişlerdir.

Erdal ve ark. (2005), migrenli kişilerde ataklar arası dönem ve atak TBARS değerlerini karşılaştırıp, atak döneminde ataklar arası döneme göre anlamlı olarak yüksek, her iki dönemde TBARS değerlerini kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Yılmaz ve ark., (2005), plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyini, migren hastalarında hem ataklar arası dönemde hem de atak döneminde kontrol grubuna göre yüksek, aradaki farkı istatistiksel olarak çok önemli bulmuşlardır. Ataklar arası dönem ile atak dönemi karşılaştırıldığında ise plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Migren alt grubu ayırımı yapıldığında da benzer sonuçlar bulmuşlardır. Hem aurasız hem de auralı migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri ataklar arası ve atak döneminde kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ataklar arası dönem ile atak dönemi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlam olmadığını bildirmişlerdir.

Geyik (2006), yaptığı bir çalışmada migrenli kişilerdeki atak dönemi serum NO değerlerini atak dışı ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmiştir. Atak dışı dönemdeki serum NO değerlerini kontrol grubundan yüksek bulmasına rağmen aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulamamıştır. Auralı ve aurasız migren olarak alt gruplara ayırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığını rapor etmiştir.

Kurth ve ark., (2006), yaptıkları bir çalışmada kadınlarda auralı migrenin iskemik inme, kardiyovasküler hastalıklar, iskemik kardiyovasküler hastalıklar sonucu oluşan ölümler ve kalp krizi için bir risk faktörü olduğunu, fakat aurasız migrenli kişilerde kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmadığını rapor etmişlerdir.

Kurth ve ark., (2007), yaptıkları bir başka çalışmada da migrenin erkeklerde kardiyovasküler hastalıklar ve kalp krizi için giderek artan bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

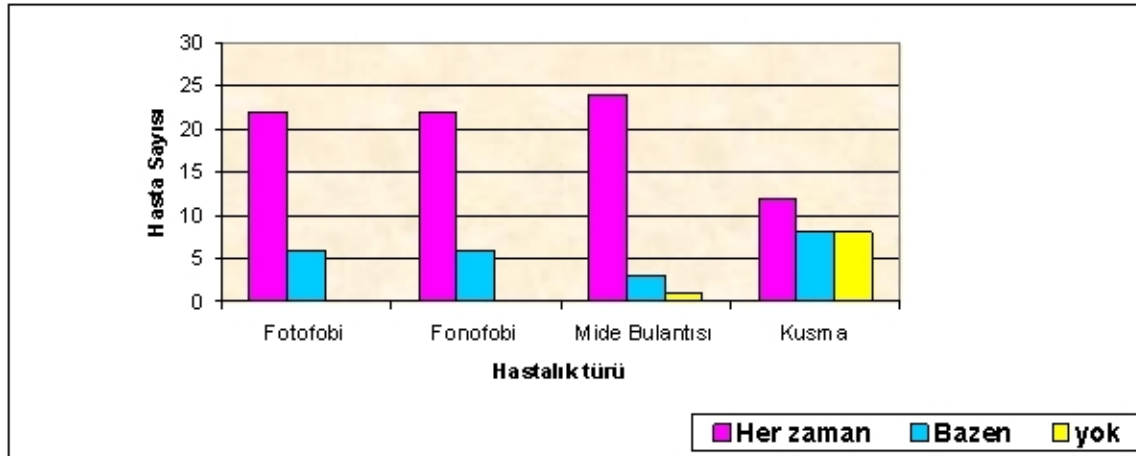
3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma, migrenin serum TSA, ADA, NO, lipid peroksidasyonu, arginaz ve ornitin değerlerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tanı kriterlerine uygun migrenli hastalardan alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi etik kurulundan onay alınmıştır (18.07.2006 tarihli, 2006-07-8 karar no ile). Hastalara sözlü ve yazılı bilgi verilerek onayları alınmıştır. Migren ve belirgin başka bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı, gönüllü kişiler kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya katılan tüm bireyler bayan olup; bu kişilerin bilinen ve tedavi gördükleri bir hastalıklarının olmamasına, bunun yanı sıra sigara, Maraş otu ve alkol gibi alışkanlıklarının bulunmamasına dikkat edilmiştir. Çalışmada yer alan bireyler şu şekilde gruplandırılmıştır:

Grup I	: Migren grubu
Grup II	: Auralı migren grubu
Grup III	: Aurasız migren grubu
Grup IV	: Kontrol grubu

Hastaların atak sırasında yaşadığı semptomlar şöyledir: 24 hastanın (% 92.3) tüm ataklarda, 2 hastanın (% 7.7) bazı ataklarda fotofobi semptomu, 24 hastada (% 92.3) tüm ataklarda, 2 hastada (% 7.7) bazı ataklarda fonofobi semptomu, 22 hastada (% 84.6) tüm ataklarda, 3 hastada (% 11.5) bazı ataklarda bulantı şikayeti mevcutken 1 hastada (% 3.8) bulantı şikayeti yoktu. 12 hastada (% 46.1) tüm ataklarda, 8 hastada (% 30.8) bazı ataklarda kusma şikayeti mevcutken 6 hastada (% 23.1) hiçbir atakda kusma şikayeti yoktu. Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Hastalarda atak esnasında olan semptomlar

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Periyodik asit (Merck)
- Sodyum tiyosülfat pentahidrat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)
- Tiyobarbütirik asit (TBA) (Merck)
- Bütan-1-ol (Carlo Erba)

- Hidroklorik asit (HCl) (Carlo Erba)
- N-asetilnöraminik asit (Sigma)
- Sodyum hidroksit (NaOH) (Merck)
- Trikloroasetik asit (TCA) (Sigma)
- Adenozin (Merck)
- Fenol (Merck)
- Amonyum sülfat (Merck)
- Nitroprussid (Merck)
- Disodyum fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck)
- Potasyum bifosfat (KH_2PO_4) (Sigma)
- Disodyum etilendiarnin tetra asetik asit (Na_2EDTA)
- Ürik asit (Merck)
- L-Arginin (Merck)
- Sodyum karbonat (Na_2CO_3) (Merck)
- Sodyum bikarbonat (NaHCO_3) (Merck)
- Mangan klorür dihidrat ($\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck)
- Demir klörür (FeCl_3)
- Fosforik asit (H_3PO_4) (Sigma)
- Tiosemikarbazid (TSC) (Merck)
- Diasetilmonoksim (DAM) (Merck)
- Üre (Merck)
- Benzoik asit (Merck)
- Ninhidrin (Merck)
- Glasiyel asetik asit (Merck)
- Ornitin (Merck)
- Nitrik Oksit Kiti (Assay Designs) (Catalog No: 917-010)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Spektrofotometre (UV-160-A, Shimadzu)
- Elektronik terazi (HR120, AND)
- Vorteks (NM 110, Nüvefuge)
- Santrifüj (Nüvefuge)
- Derin dondurucu (Arçelik)
- Otomatik pipetler (5 mL, 1 mL, 100 μL , 20 μL)
- Spektrofotometre (Plus 384, Microplate)

3.1.3. Kullanılan Çözeltiler

SA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 0.025 mol/L periyodik asit 0.25 mol/L HCl içinde çözünerek hazırlanır.
- 5 g/dL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi hazırlanır.
- 0.1 mol/L TBA pH = 5.5-7.0 olacak şekilde NaOH ile ayarlanır.
- 12 mol/L HCl bütan-1-ol içinde hazırlanır.
- SA standardı: Distile su kullanılarak 1 mg/mL N-asetil nöraminik asit çözeltisi hazırlanır. Hazırlanan bu çözelti distile su ile seyreltilerek belli konsantrasyonlardaki standart çözeltiler elde edilir.

MDA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- % 10'luk TCA çözeltisi hazırlanır.
- % 0.675'lik TBA çözeltisi hazırlanır.

ADA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- Fosfat Tamponu (50 mmol/L, pH= 6,5): 5,62 g Na₂ HPO₄.12H₂O ve 4,65 g KH₂ PO₄ alınır. Distile su ile 1 L'ye tamamlandı.
- Tamponlanmış adenozin çözeltisi (adenozin 21 mmol/L, fosfat tamponu 50mmol/L pH = 6,5): 50 mL balon jodede 280 mg adenozin üzerinde yaklaşık 30 mL fosfat tamponu ilave edildi. pH = 6,5'a ayarlanarak fosfat tamponu ile 50 mL'ye tamamlandı.
- Amonyum sülfat stok çözeltisi (15 mmol/L): 1,982 gr amonyum sülfat redistile suda çözülerek hacmi 1 L'ye tamamlandı.
- Amonyum sülfat standart çözeltisi (0,15 µmol/ml NH₃): 1mL amonyum sülfak stok çözeltisi fosfat tamponu ile 100 mL'ye dilüe edildi.
- Fenol/Nitroprussidçözeltisi (fenol 106 mmol/L, nitroprussid 0,17 mmol/L): 10 g fenol ve 50 mg sodyumnitroprussid 500 mL redistile suda çözülerek hacmi 1 L'ye tamamlandı.
- Alkali hipoklorit çözeltisi (NaOCl 11 mmol/L, NaOH 125 mmol/L): 10 g sodyum hidroksit ve 4,2 mL NaOCl (%20 lik piyasadan temin edildi.) karıştırılarak hacmi redistile su ile 1 L'ye tamamlandı.

Arginaz Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 50 mM arginin çözeltisi: 0.87 g L-Arginin bir miktar suda çözülür. 0.1 M HCl ile pH'sı 9.7'ye getirilir, üzeri 100 mL'ye tamamlanır.
- Karbonat tamponu pH 9.7, 100 mM CO₃²⁻/HCO₃⁻: 1.06 g Na₂CO₃ bir miktar suda çözülerek 100 mL'ye tamamlanır. 0.84 g NaHCO₃ bir miktar suda çözülerek 100 mL'ye tamamlanır. 100 mL 0.1 M Na₂CO₃ üzerine 0.1 M NaHCO₃ ilave edilerek pH 9.7'ye getirilir.
- MnCl₂ çözeltisi (9 mM): 1.456 g MnCl₂.2H₂O bir miktar su ile çözülerek 1000 mL'ye tamamlanır.
- Asit Karışımı:
 - a) 0.12 M FeCl₃ (% 56.7'lik H₃PO₄ içinde) ve 3.24 g FeCl₃.6H₂O bir miktar distile su ile çözülür, üzerine % 85'lik H₃PO₄'ten 66.7 mL eklenir. Üzeri distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.
 - b) Yukarıda hazırlanan çözeltiden 1.0 mL alınır ve üzerine 999 mL %20'lik (V/V) H₂SO₄'ten ilave edilir. Deney sırasında asit karışımı olarak bu çözelti kullanılır.
- Renk Ayıracı (0.0036 M TSC + 0.0617 M DAM): 6.238 g diasetilmonoksim ile 0.328 g tiosemikarbazid karıştırılarak bir miktar distile suyla çözülerek 1000 mL'ye tamamlanır.
- Üre Standardı (0.1 µ mol üre/mL): 3 mg üre, 100 mL 0.016 M benzoik asit içinde çözülür. Stok olarak kullanılan bu çözelti, deney esnasında 1/5 oranında sulandırılarak 0.1 µ mol üre/mL'lik üre standardı elde edilmiş olur. Bu çözelti +4 °C'de buzdolabında saklanmalıdır.

Ornitin Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- % 10'luk TCA çözeltisi: 10 g TCA tartılarak distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.
- Ninhidrin Ayıracağı: 2.5 g ninhidrin 40 mL, 6 N H₃PO₄ ve 60 mL glasiyel asetik asitin içinde çözülür.
- Glasiyel Asetik Asit: Deney tüpü sayısına göre glasiyel asetik asitten bir miktar alınır.
- Ornitin Standartı: 0.12 µM ornitin standartı hazırlandı

3.2. Metot

3.2.1. Serum Ayırma

Kan örnekleri santrifüj (4500 x g) edilerek serumu ayırdı. Elde edilen serumlar -20 °C'de çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklandı.

3.2.2. Sialik Asit Tayini

Prensib

Bu yöntemle serbest TSA ölçülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda serum örneklerinde TSA düzeylerini ölçmek için, örnekler önce H₂SO₄ ile hidroliz işlemine tabi tutulmuş, daha sonra TSA ölçümüne geçilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız, periyodik-tiyobarbütirik asit (TBA) yönteminde, asitli ortamda önce N-Asetil nöraminik asitin oksidasyona uğraması ile β-formil pirüvik asit oluşur. Reaksiyon, sodyum tiyosülfat tarafından durdurulur. Bunu takiben TBA ile olan reaksiyon sonucu 549 nm'de maksimum absorbans veren pembe renkli kromofor meydana gelir. Oluşan bu renkli ürünün absorbansı TSA miktarı ile doğru orantılıdır (Denny ve ark., 1983).

Metot

Numune önce H₂SO₄ çözeltisi ile 80°C'de bir saat hidroliz edildi ve sonra 0.025 mol/L periyodat çözeltisi eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Periyodik asit çözeltisinin fazlası sodyum tiyosülfat çözeltisi ile indirgenerek tüp içeriği kahverengi renk kaybolana kadar karıştırıldı. Reaksiyon karışımına TBA çözeltisi ilave edilerek kaynar su banyosunda 15 dakika bekletildi. Tüpler musluk suyu altında oda sıcaklığında soğutulduktan sonra bütanol çözeltisi eklenerek vorteks ile karıştırıldı. 3000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek alkol fazının üstte kalması sağlandı. Üstteki faz 549 nm'de n-bütanola karşı spektrofotometrede okundu. Kör tüpüne numune yerine distile su, standart tüpüne ise numune yerine N-asetilnöraminik asit standart çözeltisi konularak numune gibi çalışıldı (Denny ve ark., 1983).

Hesaplama; körün absorbansı numune ve standartın absorbansından çıkartılarak net absorbanslar bulundu. Standartın konsantrasyonundan yararlanılarak numunelerin serum TSA değerleri µg/mL cinsinden hesaplandı.

3.2.3. Adenozin Deaminaz Tayini

Prensib

Numune deneyde substrat olan adenozin ile 37°C'de bir saat inkube edilmekte ve oluşan amonyak alkali ortamda sodyum hipoklorit ile ve fenol ile mavi indofenol oluşturmaktadır. Amonyak konsantrasyonu direkt indofenolün absorbansıyla doğru orantılıdır (Giusti, 1974) .

Metot

Çizelge 3.1. ADA ölçümünde işlem basamakları I

Kullanılan çözeltiler	Hazırlanacak Deney Tüpleri				
	Reaktif Körü	Standart	Adenozin Körü	Numune Körü	Numune
Fosfat Tamponu	1 ml	-	-	1 ml	-
Adenozin	-	-	1 ml	-	1 ml
Amonyum Sülfat	-	1 ml	-	-	-
Numune	-	-	-	50 µl	50 µl
Distile Su	50 µl	50 µl	50 µl	-	-

Numune ve diğer tüpler Çizelge 3.1'de belirtildiği gibi hazırlanarak işlemler yapıldı. İşlemin sonunda deney tüpleri vortexlendi ve 37 °C'da 1 saat su banyosunda bekletildi ve Çizelge 3.2'de belirtildiği gibi aşağıdaki çözeltiler ilave edildi.

Çizelge 3.2. ADA ölçümünde işlem basamakları II

Kullanılan çözeltiler	Hazırlanacak Deney Tüpleri				
	Reaktif Körü	Standart	Adenozin Körü	Numune Körü	Numune
Fosfat Tamponu	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Distile Su	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml

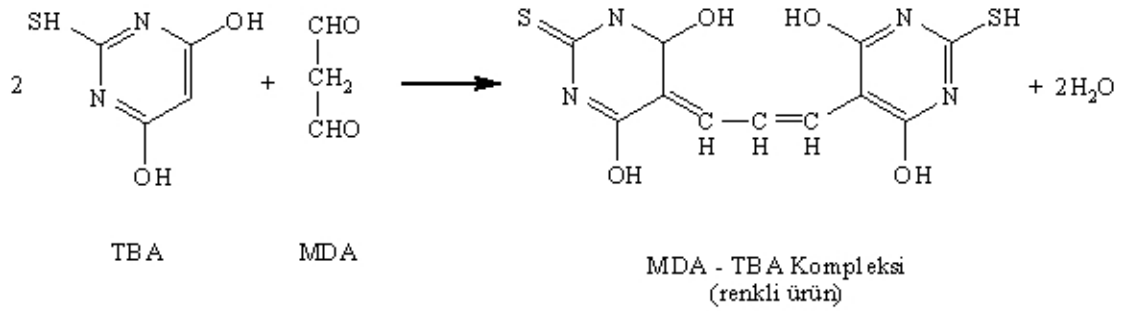
Tüpler, 37 °C'da 30 dakika su banyosunda bekletildikten sonra 625 nm'de distile suya karşı spektrofotometrede okundu.

Hesaplama; numune, adenozin ve reaktif körlerinin absorbansları dikkate alınarak numunenin net absorbansı hesaplandı. Standart konsantrasyonu ve dilüsyon faktörü de dikkate alınarak numunedeki enzim aktivitesi hesaplandı.

3.2.4. Lipid Peroksidasyonu Tayini

Prensib

Lipid peroksidasyonundaki bu yöntem çift kaynatma esasına dayanır. Birinci ısıtmada bağlı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülür, ikinci ısıtmada ise total MDA, TBA ile sıcak ve asidik ortamda renkli kompleks oluşturacak şekilde reaksiyona girer. TBA-MDA'nın oluşturduğu (Şekil 3.1) renkli kompleksin 532 nm'de verdiği absorbansıyla doğru orantılı olarak MDA'nın konsantrasyonu hesaplanmış olur (Drapper ve Hadley, 1990; Hammode ve ark 1995).



Şekil 3.2. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı

Metot

Kontrol ve numune tüplerine 2.5 mL TCA (%10) kondu. Numune tüpüne 0.5 mL serum, kontrol tüpüne ise 0.5 mL distile su eklendi. Tüplerin ağızları sıkıca kapatılarak önceden 90°C'ye kadar ısıtılmış su banyosu içinde 15 dakika bekletildi. Bekleme süresi sonunda tüpler su banyosundan çıkarılarak akan musluk suyu altında soğutuldu. 3.000 rpm. de 10 dakika çevrildi. Üstteki süpernatanttan 2'şer mL başka boş tüplere aktarıldı. Bu tüplerin üzerine 1 mL TBA çözeltisi (% 0.675) eklendi ve aynı şekilde ağızları sıkıca kapatılarak 90°C'lik su banyosunda 15 dakika bekletildi. Süre sonunda su banyosundan çıkarılan tüpler akan musluk suyunda soğutuldu. Spektrofotometrede 532 nm'de köre karşı numunenin absorbansı ölçüldü.

Hesaplama; körün absorbansı numunenin absorbansından çıkartılarak net absorbanslar bulundu. TBA-MDA kompleksinin 532 nm'deki molar ekstinksiyon katsayısı olan $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'den faydalanılarak ve dilüsyon faktörü de dikkate alınarak nmol/mL cinsinden MDA konsantrasyonları hesaplandı.

3.2.5. Arginaz Aktivitesinin Tayini

Prensib

Aktivite ölçümü; substrat olarak kullanılan arginin, arginazla hidrolizi sonucu oluşan ürünün miktarının TMDU (Tiyosemikarbazid Diasetil Monoksim Üre) yöntemi ile spektrofotometrik olarak saptanması ile gerçekleştirilmiştir. TMDU spektrofotometrik

olarak üre düzeyini ölçen bir yöntemdir (Geyer ve Dabich, 1986) ve Schimke metodundan (Schimke, 1962) daha hassastır. DAM, üre ile direkt olarak reaksiyona giremez.

İlk önce asitli ortamda ısının etkisi ile diasetil ve hidroksilamine hidrolize olur. Diasetil, asit solüsyonda üre ile kondanse olarak sarı rengi stabilize etmek için TSC ve Fe⁺⁺ iyonları kullanılır (Kaplan, 1989). Ortamdaki üre miktarı 0.3 µmol/mL'yi aştığı zaman doğrusallığını kaybetmesi ve Beer-Lambert kanunundan sapmalar olması bu yöntemin olumsuz bir yönüdür. Ancak, bu olumsuzluk yüksek absorbans değeri veren örneklerin sulandırıldıktan sonra ölçülmesi ile önlenbilir.

Metot

Enzim aktivitesi tayini amacıyla iki deney düzeneği kuruldu. Birinci düzeneğe numaralanmış deney tüpleri, ikinci düzeneğe ise kör (blank), standart ve sıfır zaman (zero time blank) tüpleri konuldu. Sıfır zaman tüplerini hazırlamaktaki amacımız, enzim kaynağındaki endojen ürenin arginaz aktivitesinin hesaplanması esnasında göz ardı edilebilmesidir.

Enzim kaynağı olarak kullanılan homojenattan sağlanan süpernatant 9 mM MnCl₂ ile 1/10 oranında dilüe edildi ve bu dilüe süpernatanta 55°C'lik su banyosunda 20 dakika preinkübasyon uygulandı.

Kör ve standart dışında kalan tüm tüplere (deney ve sıfır zaman), 0.4 mL 50 mM'lık arginin çözeltisi ve 0.4 mL 100 mM karbonat tamponu konuldu. Kör tüpüne 1 mL distile su ilave edildi. Standart tüpüne 0.1 µmol/mL'lik üre standardından 1 mL konuldu. Aynı zamanda, oda ısısında tutulan sıfır zaman tüplerinde de enzimatik reaksiyonu engellemek amacı ile 3'er mL asit karışımı konduktan sonra 0.2 mL enzim kaynağından ilave edildi ve vortex karıştırıcı ile iyice karıştırıldı. Standart ve kör tüplerine de 3 mL asit karışımı konuldu.

Bu süre sonunda; enzim kaynağı ve deney tüplerinin bulunduğu düzenekler 37°C'lik metabolik su banyosunda 3 dakika bekletilerek aynı ısıya gelmeleri sağlandı.

Daha sonra 37°C'ye gelen enzim kaynağından, deney tüplerinin 0.2 mL kondu, vortex karıştırıcı ile iyice karıştırıldı ve enzimatik reaksiyonun oluşması için sallantılı metabolik su banyosunda 37°C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

Inkübasyonda 15 dakika bekleyen deney düzeneğine sürenin sonunda, hemen 3'er mL asit karışımı ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

Her iki düzenekteki tüplere 2'şer mL renk ayırıcı ilave edildi, vortex karıştırıcı ile karıştırıldı, tüm tüplerin ağızları kapatıldı ve tüpler 10 dakika kaynar su banyosunda bırakılarak renk oluşumu sağlandı. Deney sonunda tüpler soğuk su içinde soğütularak 520 nm dalga boyunda köre karşı absorbansları okundu.

Hesaplama; her deney tüpünün absorbansından, kendi sıfır zaman (zero time blank) absorbansı çıkartılarak net absorbans elde edildi. Böylece enzim kaynağındaki endojen ürenin absorbansı hesabın dışında bırakılmış oldu.

Standart absorbanası, standarttaki üre miktarı ve sulandırma katsayılarından ortak bir faktör bulundu. Faktör hesaplanması şu şekilde yapıldı:

$$\frac{(0.1 \mu\text{mol üre /mL}) \times 10 \times 5 \times 4}{0.1 \mu\text{mol üre/mL'nin Absorbansı}} = \text{Faktör}$$

Serum için enzim aktivitesi; ünite olarak tanımlanmıştır. Bir ünite enzim aktivitesi, 1 saatte, 37°C'de, substrat olarak kullanılan L-Arginin'den 1 µmol üre oluşturan enzim aktivitesinin mg protein cinsinden ifadesidir. Enzim aktivitesinin hesaplanmasında net örnek absorbansları faktör ile çarpıldı. µmol üre/mL/saat olarak enzim aktiviteleri bulundu ve ünite olarak tanımlandı.

$$\text{Ünite} = \mu\text{mol üre/mL/saat}$$

3.2.6. Ornitin Aktivitesinin Tayini

Prensib

Bu yöntem ornitin ninhidrin ile oluşturduğu mor renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır (Chinard, 1952).

Metot

Çalışılacak serum önce su ile 1/1 oranında daha sonra %10'luk TCA ile de 1/1 oranında muamele edildi. Daha sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant alındı.

Numune ve kör olmak üzere iki grup halinde numaralandırılmış deney tüpleri hazırlandı. Deney tüplerinden 3'er adet, kör tüpünden ise 2'şer adet hazırlandı.

Önce numune tüpüne 0.5 mL süpernatant ve kör tüpüne 0.5 mL distile su kondu.

Daha sonra numune ve kör tüplerine sırasıyla 1.25 mL glasiyel asetik asit ve ninhidrin ayırıcından da 0.125'şer mL kondu.

Tüm tüpler vortex karıştırıcı ile iyice karıştırıldıktan sonra 30 dakika kaynar su banyosunda tutuldu.

Süre sonunda tüpler hızla soğutulularak 515 nm'de absorbansları ölçüldü.

Hesaplama:

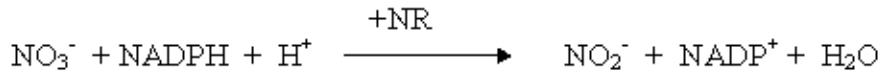
Ornitin miktarının hesaplanması için de şu formül kullanıldı:

$$\text{Ornitin } (\mu\text{mol/L}) = \frac{\text{Deney Absorbansı} \times 2 \times \text{Standart Konsantrasyonu}}{\text{Standart Ornitinin Absorbans Değeri}}$$

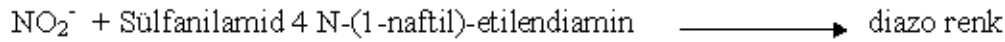
3.2.7. Nitrik Oksit Aktivitesinin Tayini

Prensib

Birçok çalışmada vücutta endojen olarak üretilen NO konsantrasyonu total nitrit ve nitrat cinsinden hesaplanır. Çünkü üretilen NO çok hızlı bir şekilde önce nitrite (NO_2^-) sonra da nitrate (NO_3^-) dönüşür. Bu nedenle NO belirlenirken NO_2^- ve NO_3^- miktarı ölçülmektedir. Özellikle NO_2^- 'nin Griess reaktifiyle etkileşmesi sonucunda oluşan rengin absorbansının belirlenmesi oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Mevcut NO_3^- 'te ya kadmiyum kolonu, ya da nitrat redüktazla (NR) NO_2^- 'e indirgendikten sonra ölçülmektedir. Numunede mevcut nitrat NO_3^- , NR' ın varlığında $\text{NADPH} + \text{H}^+$ la NO_2^- 'e indirgenir.



Oluşan NO_2^- , sülfanilamid, N-(1-naftil)-etilendiamin dihidroklorid (Griess Reaktifi) ile reaksiyona girerek kırmızı-menekşe renkli diazo boyası oluşturur.



Diazo boyasının 540 nm'deki absorbası ölçülerek NO konsantrasyonu tespit edilir.

Metot

Deproteinizasyon işlemi için 500 μL numune üzerine 2 mL ZnSO_4 eklendi ve vortekslendi. 2.5 mL NaOH çözeltisinden ilave edilip tekrar vortekslendi. 3500 x g hızda 10 dakika santrifüj yapıldı ve süpernatant numune olarak kullanıldı.

Nitrik oksit (nitrit + nitrat), serumdaki nitratın nitrat redüktaz enzimi ile nitrite dönüştürülmesi sonucu total nitrit olarak Assay Designs (Catalag No: 917-010) kit prosedürüne göre yapıldı. Sonuçlar standarta göre değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulgular istatistiki olarak değerlendirilerek, aritmetik ortalamaları (\bar{X}) ve standart sapmaları (SD) bulundu. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi yapıldı. İkili grupların kendi aralarında karşılaştırılması için de POST HOC testlerden Tukey HSD kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Bu istatistiki işlemler SPSS paket programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada migren hastalığı olan kişilerde TSA, ADA, NO, arginaz, ornitin ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak da MDA düzeyleri ölçülerek, elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

4.1. Gruplardaki Yaş, Hastalık Süreleri ile Serum Total Sialik Asit, Adenozin Deaminaz, Malondialdehit, Arginaz, Ornitin ve Nitrik Oksit Değerleri

Gruplardaki yaş, hastalık süreleri (HS) ile serum TSA, ADA, MDA, arginaz, ornitin ve NO değerleri Çizelge 4.1’de ve bu parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar da Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplardaki yaş, HS, serum TSA, ADA, MDA, arginaz, ornitin ve NO değerleri (X ± SD; Ortalama ± Standart Sapma)

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	26	6	20	22
Yaş (yıl)	31.21 ± 6.55	29.57 ± 4.46	31.76 ± 7.11	30.40 ± 6.28
HS (yıl)	6.45 ± 6.05	6.28 ± 2.98	6.51 ± 6.84	-
TSA (µg/mL)	573.89 ± 164.67	528.30 ± 86.88	589.70 ± 177.83	515.01 ± 104.80
ADA (U/L)	15.42 ± 1.75	15.51 ± 1.66	15.39 ± 1.82	13.34 ± 3.08
MDA (nmol/mL)	5.88 ± 1.75	6.31 ± 1.61	5.74 ± 1.81	3.63 ± 1.00
Arginaz (µmolüre/mL/saat)	1.93 ± 1.46	1.92 ± 1.05	1.93 ± 1.20	1.85 ± 0.82
Ornitin (µmol/L)	0.36 ± 0.08	0.34 ± 0.09	0.36 ± 0.07	0.37 ± 0.07
NO (µmol/L)	30.81 ± 10.38	30.61 ± 10.28	30.88 ± 10.71	27.74 ± 10.24

Yaş ortalamaları hasta grubunda 31.21 ± 6.55 ve kontrol grubunda 30.40 ± 6.28 yıl olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p>0.05).

Çizelge 4.2. Gruplardaki yaş, HS ile serum TSA, ADA, MDA, arginaz, ornitin ve NO’değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (p-değerleri)

Gruplar	Yaş	HS	TSA	ADA	MDA	Arginaz	Ornitin	NO
I- IV	0.709	-	0.323	0.001	0.000	0.962	0.704	0.549
II- III	0.594	0.335	0.672	0.873	0.301	0.952	0.657	0.973

4.2. Gruplardaki Total Sialik Asit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$; Ortalama \pm Standart Sapma)

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	26	6	20	19
TSA ($\mu\text{g/mL}$)	573.89 \pm 164.67	528.30 \pm 86.88	589.70 \pm 177.83	515.01 \pm 104.80
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri				
Grup I – Grup IV			Grup II – Grup III	
0.323			0.672	

TSA değerleri migren grubunda 573.89 \pm 168.36 $\mu\text{g/mL}$, kontrol grubunda 515.01 \pm 104.80 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Migrenli kişilerde TSA değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$). TSA değerleri aurasız migren grubunda 589.70 \pm 177.83 $\mu\text{g/mL}$, auralı migren grubunda 528.30 \pm 86.88 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Aurasız migren grubunda TSA değerleri auralı migren grubuna göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$).

Çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynayan SA, son zamanlarda kardiovasküler risk faktörü olarak gösterilmektedir. Serum TSA konsantrasyonları ile kardiovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Lindberg ve ark., 1991). Koroner hastalıklarda ve miyokard infarktüsünde serum SA düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (Allain, 1996; Süer, 2000). Güngör ve ark., yaptıkları çalışmada da miyokard infarktüslü hastaların serum TSA değerlerini, kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır (Güngör ve ark., 2004).

Diğer taraftan migrenli kişilerde migreni olmayan kişilere göre daha yüksek bir kardiovasküler risk profilinin söz konusu olduğu bildirilmiştir (Scher ve ark., 2005).

Kurth ve ark., yaptıkları bir çalışmada kadınlarda auralı migrenin iskemik inme, kardiovasküler hastalıklar, iskemik kardiovasküler hastalıklar sonucu oluşan ölümler ve kalp krizi için bir risk faktörü olduğunu, fakat aurasız migrenli kişilerde kardiovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmadığını rapor etmişlerdir (Kurth ve ark., 2006).

Kurth ve ark., yaptıkları bir başka çalışmada da migrenin erkeklerde kardiovasküler hastalıklar ve kalp krizi için giderek artan bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (Kurth ve ark., 2007).

Yaptığımız literatür araştırmamızda migrenli kişilerde serum TSA değerlerindeki değişimin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle karşılaştıramadık. Bizim bulduğumuz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da migren gruplarındaki TSA değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasının migrenin kardiovasküler sisteme olan olumsuz etkisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

4.3. Gruplardaki ADA Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki ADA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Gruplardaki ADA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (X ± SD; Ortalama ± Standart Sapma)

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	26	6	20	21
ADA (U/L)	15.42 ± 1.75	15.51 ± 1.66	15.39 ± 1.82	13.34 ± 3.08
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri				
Grup I – Grup IV			Grup II – Grup III	
0.001			0.873	

ADA değerleri migren grubunda 15.42 ± 1.75 U/L, kontrol grubunda 13.34 ± 3.08 U/L olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur ($p=0.001$). ADA değerleri auralı migren grubunda 15.51 ± 1.66 U/L, aurasız migren grubunda 15.39 ± 1.82 U/L olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$).

Kayır ve Uzbay, adenozin uykunun başlatılması ve sürdürülmesi, genel uyarılmışlık halinin kontrolü ve enerji ihtiyacına göre serebral kan akımının düzenlenmesi gibi fizyolojik görevlerinin yanı sıra iskemi ve hipoksi gibi patolojik koşullarda hücrenin korunmasına katkı sağladığını, ayrıca anksiyete, epilepsi, depresyon, şizofreni, parkinson ve madde bağımlılığının da aralarında bulunduğu çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde yer aldığını belirtmişlerdir (Kayır ve Uzbay, 2004).

ADA, pürin nükleotidlerinin katabolizmasında görev alan (Stocks ve ark.,1970) ve adenozinin inozine, deoksiadenozinin de deoksiinozine deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir (Yıldırım ve ark., 1999). ADA insan ve hayvan dokularında yaygın olarak bulunur. Dokularda hızla çoğalan hücreler, bölünmeyenlere oranla daha yüksek ADA aktivitesi içerirler (Severini, 1994). İnsanda normal hücre fonksiyonları için ADA aktivitesinin optimal düzeyi gereklidir. Enzim aktivite eksikliğinde adenin nükleotidlerinin hücre birikimi artmakta, fazlalığında ise azalmaktadır (Severini, 1994). Çeşitli hastalıklarda ADA eksikliği ya da fazlalığı bildirilmiştir (Fişekçi ve ark., 1991; Bhagavan, 1992; Rodwell, 1993).

Elgün ve ark., yaptıkları bir çalışmada major depresyonlu hastalarda serum ADA aktivitesinin azaldığını tespit etmişlerdir (Elgün ve ark., 1999). Yapılan başka bir çalışmada da adenozinin depresyonda olumlu etkilerinin yanı sıra farelerde depresyona benzer etki oluşturduğu bulunmuştur (Minor ve ark., 1994).

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda anksiyete, depresyon ve nörotik eğilim düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğu bulunmuştur ve bu özelliklerin migren grubunda, gerilim tipi baş ağrısı grubuna göre de daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kocabaş ve Çelebi, 1997).

Kayır ve Uzbay, adenozinin lokal antienflamatuvar etkisinin spinal kord arka boynuzda bulunan A₁ reseptörlerini uyararak antinosseptif etki oluşturduğundan dolayı adenozin agonistlerinin ağrı tedavisinde kullanılabileceği izlenimini verdiğini bildirmişlerdir (Kayır ve Uzbay, 2004).

Literatürde intravenöz adenozin uygulanmasının migren hastalarında krizleri hızlandırdığı bildirilmiştir (Guieu ve ark., 1998). Guieu ve ark.tarafından, migrenli hastalarda dolaşımdaki adenozin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada migren başağrısı sırasında dolaşımdaki adenozin düzeyinde %68'lik bir artış olduğu ve bu artışın başağrısı ile bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir (Guieu ve ark., 1998). Ancak, yaptığımız literatür araştırmasında migrenli kişilerde serum ADA aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle karşılaştıramadık. Bu konuda yeni araştırma sonuçlarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

4.3. Gruplardaki Malondialdehit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (X ± SD; Ortalama ± Standart Sapma)

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	26	6	20	20
MDA (nmol/mL)	5.88 ± 1.75	6.31 ± 1.61	5.74 ± 1.81	3.63 ± 1.00
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri				
Grup I – Grup IV			Grup II – Grup III	
0.000			0.301	

MDA değerleri migren grubunda 5.88 ± 1.75 nmol/mL, kontrol grubunda 3.63 ± 1.00 nmol/mL olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur (p=0.001). MDA değerleri auralı migren grubunda 6.31 ± 1.61 nmol/mL, aurasız migren

grubunda 5.74 ± 1.81 nmol/mL'dir. Auralı migren grubunda MDA değerleri aurasız migren grubundaki MDA değerlerinden yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$).

Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. Organizmada aşırı serbest radikal üretimi, özellikle hücre membranlarındaki lipidleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca proteinler, karbohidratlar ve DNA da serbest radikallere hedef olur. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stresin migren atakları açısından da önemli olabileceği öne sürülmüştür (Yılmaz ve ark., 2005). Oksidatif stresin migren atağının etkin bir tetikleyicisi olduğu öne sürülmüştür (Welch, 1987).

Hall ve Smitt'in yaptıkları bir çalışmada serbest radikallerin, migrenin aura fazında serebral hipoperfüzyonla indüklenen spreading depresyondan sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir (Hall ve Smitt, 1991). Erdal ve ark., oksidatif stresin migren patogenezinde etkili bir rolü olabileceğini düşünmüşlerdir (Erdal ve ark., 2005).

Lipid peroksidasyonunun trombosit fonksiyonlarında değişiklik, prostaglandin salınımı ve serebral kan akımı azalması ile bağlantılı olarak migren patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (Erdal ve ark., 2005).

Çeşitli araştırmacılar tarafından migrenli kişilerde MDA değerlerinin arttığı bildirilmiştir (Cicarelli ve ark., 2003; Yılmaz ve ark., 2005; Erdal ve ark., 2005).

Yılmaz ve ark., migren hastalarında ataklar arası dönemde plazma MDA düzeyini, kontrol grubuna göre yüksek, aradaki farkı istatistiksel olarak çok önemli bulmuşlardır. Ancak migren hastalarında atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır. Migren hastaları auralı ve aurasız olarak gruplandırdıklarında plazma MDA düzeylerini, ataklar arası dönemde aurasız ve auralı migren hastalarında kontrol grubuna yüksek, aradaki farkı istatistiksel olarak çok önemli bulmuşlardır. Auralı migren hastalarında atak döneminde MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark yokken, aurasız migrenli hastalarda kontrol grubuna daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Yılmaz ve ark., 2005).

Erdal ve ark., migrenli kişilerde ataklar arası dönem ve atak döneminde TBARS değerlerini kontrol grubundan yüksek, aradaki farkı istatistiksel olarak çok önemli olduğunu bildirmişlerdir. Ataklar arası dönem ve atak dönemi serum TBARS düzeylerini karşılaştırdıklarında, atak dönemdeki değerleri ataklar arası döneme göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Erdal ve ark., 2005).

Cicarelli ve ark., migrenli kişilerde ataklar arası dönemde MDA değerlerini kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Cicarelli ve ark., 1997).

Cicarelli ve ark., migrenli kişilerde TBARS düzeylerini atak döneminde ataklar arası döneme göre yüksek bulmuşlardır. Alt grup ayırımı yaptıklarında aurasız ve auralılar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır (Cicarelli ve ark., 2003).

Çalışmamızda lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA'yı migrenli kişilerde kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Bulgularımız oksidatif stresle migrenin ilişkili olduğunun belirtildiği literatür sonuçlarıncı desteklenmektedir.

4.4. Gruplardaki Arginaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki arginaz değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Gruplardaki arginaz değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$; Ortalama \pm Standart Sapma)

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	25	6	19	19
Arginaz ($\mu\text{mol/üre/mL/saat}$)	1.93 \pm 1.14	1.92 \pm 1.05	1.93 \pm 1.20	1.85 \pm 0.82
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri				
Grup I – Grup IV			Grup II – Grup III	
0.962			0.952	

Arginaz değerleri, migren grubunda 1.93 \pm 1.14 $\mu\text{mol/üre/mL/saat}$, kontrol grubunda 1.85 \pm 0.82 $\mu\text{mol/üre/mL/saat}$ olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p > 0.05$). Arginaz değerleri auralı migren grubunda 1.92 \pm 1.05 $\mu\text{mol/üre/mL/saat}$, aurasız migren grubunda 1.93 \pm 1.20 $\mu\text{mol/üre/mL/saat}$ olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

Arginaz üre döngüsünün son enzimi olup, arginini üre ve ornitine parçalar (Powears ve Meister, 1982). Arginazın bazı kanser türlerinde ve infarktüs gibi bazı hastalık gruplarında arttığı bildirilmiştir (Temel ve ark., 1994). Çeşitli araştırmacılar tarafından migrenin kalp hastalıkları için bir risk faktörü olabileceğini bildirilmiştir (Garcia-Albea, 1994; Scher, 2005; Kurth, 2007).

Bulgularımızın migrenin kalp–damar hastalıkları ile ilişkisini desteklediği düşünülebilirse de, bunu kesin olarak söylememiz mümkün değildir. Bu konuda yeni çalışmalara ve yeni verilere ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Yaptığımız literatür araştırmalarında da migrenin arginaz düzeylerine etkisinin incelendiği çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle tartışmamız mümkün olmamıştır.

4.5. Gruplardaki Ornitin Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki ornitin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Gruplardaki ornitin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$; Ortalama \pm Standart Sapma)

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	26	6	20	19
Ornitin ($\mu\text{mol/L}$)	0.36 ± 0.08	0.34 ± 0.09	0.36 ± 0.07	0.37 ± 0.07
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri				
Grup I – Grup II			Grup II – Grup III	
0.704			0.657	

Ornitin değerleri, migren grubunda $0.36 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $0.37 \pm 0.07 \mu\text{mol/L}$ olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ornitin değerleri, auralı migren grubunda $0.34 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$, aurasız migren grubunda 0.36 ± 0.07 olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p > 0.05$). Bu durumda çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle migrenin serum arginaz ve ornitin değerlerine etkisi olmadığı söylenebilir. Ornitin, arginazın katalizlediği reaksiyonun ürünüdür. Zaten, çalışmamızda arginaz değerlerindeki değişme istatistiki olarak önemli düzeyde değildir.

Diğer taraftan yaptığımız literatür araştırmasında migrenin ornitin düzeylerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle tartışmamız mümkün olmamıştır.

4.6. Gruplardaki Nitrik Oksit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki NO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Gruplardaki NO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$; Ortalama \pm Standart Sapma).

Grup özellikleri	GRUPLAR			
	Grup I (Migren)	Grup II (Auralı Migren)	Grup III (Aurasız Migren)	Grup IV (Kontrol Grubu)
n	24	6	18	19
NO ($\mu\text{mol/L}$)	30.81 \pm 10.38	30.61 \pm 10.28	30.88 \pm 10.71	27.74 \pm 10.24
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri				
Grup I – Grup IV			Grup II – Grup III	
0.549			0.973	

NO değerleri migren grubunda 30.81 \pm 10.38 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 27.74 \pm 10.24 $\mu\text{mol/L}$ ’dir. Migrenli kişilerde NO değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$). NO değerleri auralı migren grubunda 30.61 \pm 10.28 $\mu\text{mol/L}$ ve aurasız migren grubunda 30.88 \pm 10.71 $\mu\text{mol/L}$ olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$).

Olesan ve ark., migren ve diğer vasküler tip baş ağrılarında NO’nun anahtar bir molekül olduğunu ifade etmişlerdir (Olesan ve ark., 1995). Griffiths’de, NO migren ilişkisindeki genetik bağlantıları rapor etmiştir (Griffiths, 1997).

NO başlıca endotelden salgılanan, vasküler tonus ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan, güçlü antiagregan ve kas gevşetici özelliği bulunan endojen bir moleküldür. NO’nun nörotransmisyon ve nöronal dolaşımında rolü bulunmaktadır. Periferik nöronlarda sinir sonlarından duyuşal uyarı iletilmesinde de NO’nun önemli olduğu düşünülmektedir (D’Andrea ve ark., 1994).

NO trombositler üzerine inhibitör etki göstererek agregasyonu inhibe eder ve ayrıca vazodilatasyona neden olur (Kaledowsky ve Austin, 1975). NO’nun vazodilatasyona yol açarak migren atağını tetikleme olasılığı yüksektir. Bu olasılık NO öncülü olan gliseril trinitrat verilen migrenli hastalarda atağın başlamasıyla birlikte serebral arterlerdeki genişlemenin gösterilmesiyle desteklenmiştir (Iversen ve ark., 1989).

Migrenli hastalara ağrı esnasında uygulanan NOS inhibitörleri plasebo verilen hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak ağrıyı ve yakınmaları azaltmaktadır (Lassen ve ark., 1998).

Olesan ve ark., çeşitli nedenlere bağlı olarak, kan damarlarından, perivasküler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınan NO’in, spontan migren ağrısını

tetiklediğini ve bu etkinin olasılıkla nosiseptörlerin duyarlılığını arttırarak veya artiyel dilatasyon yaparak ortaya çıktığını ileri sürmektedir (Olesan ve ark., 1993).

Çeşitli araştırmacılar tarafından migrenli kişilerde NO değerlerinin arttığı bildirilmiştir (Shukla ve ark., 2001; D'Amico, 2002; Yılmaz ve ark., 2005; Geyik, 2006).

Geyik, migrenli kişilerdeki atak dönemindeki serum NO değerlerini atak dışı ve kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Ataksız dönemdeki serum NO değerlerini kontrol grubundan yüksek bulmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Auralı ve aurasız migren olarak alt grup arasında da istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığını belirtmiştir (Geyik, 2006).

Yılmaz ve ark., plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyini, migren hastalarında hem ataklar arası dönemde, hem de atak döneminde kontrol grubuna göre yüksek, aradaki farkıda istatistiksel olarak çok önemli bulmuşlardır. Ataklar arası dönem ile atak dönemi karşılaştırıldığında ise, plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Migren alt grubu ayırımı yapıldığında da benzer sonuçlar bulmuşlardır. Hem aurasız hem de auralı migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri ataklar arası ve atak döneminde kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ataklar arası dönem ile atak dönemi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlam olmadığını bildirmişlerdir (Yılmaz ve ark., 2005).

Shukla ve ark., yaptıkları bir çalışmada migrenli kişilerde plazma nitrit seviyelerini ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, aradaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Shukla ve ark., 2001).

D'Amico ve ark., yaptıkları bir çalışmada migrenli kişilerde plazma NO metabolitlerini ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre yüksek bulup, aradaki farkı istatistiksel olarak çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Auralı ve aurasız migren grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (D'Amico ve ark., 2002).

Bulgularımızın migren etkisinde NO üretiminin arttığının ifade edildiği literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Ancak, biz sadece ataklar arası dönemdeki serum NO düzeylerini ölçtük. Aynı zamanda atak döneminde de serum NO düzeylerinin değerlendirilmesi daha yararlı olacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Migrenin serumda bazı biyokimyasal parametrelere etkilerini araştırmak amacıyla migrenli kişilerde serum TSA, ADA, NO, arginaz, ornitin ve lipid peroksidasyonu düzeylerinin değerlendirildiği bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışma kapsamında toplam 48 kişiden kan örnekleri alınmıştır. Bunların 26'sı migrenli hasta (Grup I), 22'si de sağlıklı kontrol grubunu (Grup IV) oluşturmaktadır. Migrenli hastalar da 6'sı auralı (Grup II) ve 22'si de aurasız (Grup III) migren grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çalışmada yer alan kişilerin hepsi bayan olup, yaş ortalamaları grup I'de 31.21 ± 6.55 , grup II'de 29.57 ± 4.46 , grup III'te 31.76 ± 7.11 ve grup IV'te 30.40 ± 6.28 yıldır. Ortalama hastalık süreleri de grup I'de 6.45 ± 6.05 , grup II'de 6.28 ± 2.98 ve grup III'te 6.51 ± 6.84 yıldır. Gruplardaki kişilerin yaşları ve migrenli kişilerin hastalık süreleri arasında fark istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

2. Serum TSA değerleri grup I'de 573.89 ± 164.67 $\mu\text{g/mL}$, grup II'de 528.30 ± 86.88 $\mu\text{g/mL}$, grup III'te 589.70 ± 177.83 $\mu\text{g/mL}$ ve grup IV'te 515.01 ± 104.80 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Migren gruplarındaki TSA değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiki olarak önemli düzeyde fark tespit edilememiştir ($p>0.05$).

3. Serum ADA aktivite değerleri grup I'de 15.42 ± 1.75 U/L, grup II'de 15.51 ± 1.66 U/L, grup III'te 15.39 ± 1.82 U/L ve grup IV'te 13.34 ± 3.08 U/L olarak bulunmuştur. Migrenli hastalardaki ortalama ADA aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (Grup I-IV için; $p<0.001$).

4. Serum MDA değerleri grup I'de 5.88 ± 1.75 nmol/ml, grup II'de 6.31 ± 1.61 nmol/ml, grup III'te 5.74 ± 1.81 nmol/mL ve grup IV'te 3.63 ± 1.00 nmol/mL olarak bulunmuştur. Migrenli hastalardaki ortalama MDA değeri kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (Grup I-IV için; $p<0.001$).

5. Serum arginaz değerleri grup I'de 1.93 ± 1.14 $\mu\text{mol/öre/mL/saat}$, grup II'de 1.92 ± 1.05 $\mu\text{mol/öre/mL/saat}$, grup III'te 1.93 ± 1.20 $\mu\text{mol/öre/mL/saat}$ ve grup IV'te 1.85 ± 0.82 $\mu\text{mol/öre/mL/saat}$ olarak bulunmuştur. Gruplardaki ortalama arginaz değerleri birbirine çok yakın olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

6. Serum ornitin değerleri grup I'de 0.36 ± 0.08 $\mu\text{mol/L}$, grup II'de 0.34 ± 0.09 $\mu\text{mol/L}$, grup III'te 0.36 ± 0.07 $\mu\text{mol/L}$ ve grup IV'te 0.37 ± 0.07 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Gruplardaki ortalama ornitin değerleri birbirine çok yakın olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

7. Serum NO değerleri grup I'de 30.81 ± 10.38 $\mu\text{mol/L}$, grup II'de 30.61 ± 10.28 $\mu\text{mol/L}$, grup III'te 30.88 ± 10.71 $\mu\text{mol/L}$ ve grup IV'te 27.74 ± 10.24 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Bütün migren gruplarındaki NO değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

8. Ölçülen parametrelerde auralı ve aurasız migren gruplarında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark tespit edilememiştir.

Sonuç olarak, migrenli hastalarda bu çalışmada değerlendirilen ADA ve MDA gibi bazı parametrelerin serum düzeylerinin etkilendiğini gösteren veriler elde edilmiştir. Ancak, bunların migrenin patofizyolojisinde kullanılabilmesi için ilgili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu tez çalışması ölçülen bazı parametreler açısından bu konuda yapılan ilk araştırma niteliğinde olup, yeni verilere gereksinim vardır.

Bu konu ile ilgili olarak ileride yapılacak çalışmalarda örnek sayısının çoğaltılması daha yararlı olacaktır. Bunun yanı sıra ölçülecek parametrelerin migrenli kişilerden atak ve atak dışı dönemlerde kan örneği alınarak tekrarlanması da yararlı olacaktır.

Migren toplumda sık görülen bir hastalık olup kişiyi ve etrafındaki insanların yaşamlarını etkiler. Migrenin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle migrende hem ağrıya bağlı olarak işgücü kaybı, hem de sağlık harcamaları ve yaşam kalitesinin düşmesi nedeniyle migren patogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- AD HOC COMMITTEE ON CLASSIFICATION OF HEADACHE OF NINDB. 1962. JAMA, 179:127-128.
- ADAMS, R.D., VICTOR, M., 2001. Principles of Neurology. (MC GRAW HILL I. ed.) 7th Edition, Chapter, s.10.
- AKKUŞ, İ. 1995. Serbest Radikaller ve Fiziopatolojik Etkileri. Mirmoza Yayınları, Kuzucular Ofset, Konya, s. 106-111.
- AKYOL, Ö. 2004. Şizofrenide Oksidatif Stresin Önemi. Kocatepe Tıp Dergisi, 5:15-25.
- ALEXANDIA, J. 1998. Managing Migraines. Diabetes Forecast, 51(7):23.
- AMES, B.N., SHIGENAGA, M.K., HAGEN, T.M. 1993. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. Proc Natl Acad Sci Usa, 90(17):7915-22.
- ANONİM, 2007. Migren. <http://www.migren.net.htm> (10.02.2007).
- APPENZENLLER, O. 1991. Pathogenesis of Migraine. Med Clin North Am, 75(3):763-89.
- ASHINA, M., BENDTSEN, L., JENSEN, R., LASSEN, L.H., SAKAI, F., OLESEN J. 1999. Possible Mechanisms of Action of Nitric Oxide Synthase Inhibitors in Chronic Tension-Type Headache. Brain, 122:1629-35.
- ASLAN, R., ŞEKEROĞLU, M.R., BAYIROĞLU, F. 1995. Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hüresel Antioksidan Savunma. Sağlık Bil. Dergisi, 2:137-142.
- BANNISTER, W.H., BANNISTER, J.V. 1980. Biological and Clinical Aspects of Superoxide and Superoxide Dismutase. Proceedings of the Federation of European Biochemical Societies Symposium, 22(2):111-80.
- BARTCH, H., OHSIMO, H., PIGNATELLI, B. 1988. Inhibitörs of Endogenous Nitrosation Mechanisms and Implications in Human Cancer Prevention. Mutation Res, s. 202-324.
- BASAGA, H.S. 1990. Biochemical Aspects of Free Radicals. Biochem. Cell Biol, 68:989-998.
- BAST, A., HAENEN, G.R., DOELMAN C.J. 1991. Oxidants and Antioxidants: State of the Art. The American Journal of Medicine, 30:91(3):2-13.
- BECKMAN, J., TSAI, J.H. 1994. Reactions and Diffusion of Nitric Oxide and Peroxynitrite. The Biochemist, 16(5):8-10.

- BIC, Z., BLIX, G.G., HOPP, H.P., LESSLIE, F.M. 1998. In Search of the Treatment of Migraine Headache. *Med-Hypotheses*, 50(1):1-7.
- BOLAY, H., REUTER, U., DUNN, A., HUANG, Z., BOAS, D., MOSKOWITZ, A. 2002. Intrinsic Brain Activity Triggers Trigeminal Meningeal Afferents in a Migraine Model. *Nature Medicine*, 8(2):136-42.
- BREDT, D.S., HWANG, P.M., SYNDER, S.H. 1990. Localization of Nitric Oxide Synthase Indicating a Neuronal Role for Nitric Oxide. *Nature*, 347:768-770.
- BROCH, O.J., UELAND, P.M. 1980. Regional and Subcellular Distribution of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase in the Adult Rat Brain. *Neurochem*, 35:484-488
- BURGNER, D., ROCKETT, K., KWIATKOWSKI, D. 1999. Nitric Oxide and Infectious Diseases. *Arch Dis Child*, 81:185-188.
- BYUNG, P.Y. 1994. Cellular Defenses Against Damage From Reactive Oxygen Species. *Physiological Reviews*, 74 (1):139-172.
- CANORUÇ, N., ÇİÇEK, R., ATAMER, A., DURSUN, M., TURGUT, C., GÜNELİ, E., CANORUÇ, F. 2001. Protective Effects of Vitamin E Selenium and Allopurinol Against Stress-Induced Ulcer Formation in Rats. *Turk J Med Sci*, 31:199-203.
- CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F. 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *British Med Bulletin*, 49:481- 493.
- CHINARD, F.P. 1952. Photometric Estimation of Proline and Ornithine. *J Biol Chem*, 199:91-95.
- CIANCERELLI, I., TOZZI-CIANCERELLI, M.G., DI MASSIMO, C., MARINI, C., CAROLEI, A. 2003. Inary Nitric Oxide Metabolites and Lipid Peroxidation by-Products in Migraine. *Cephalalgia*, 23:39-42.
- COOK, G.M. 1976. Techniques for the Analysis of Membrane Carbohydrates. (MADDY A.H. ed), *Biochemical Analysis of Membranes*, 1st ed, London, Wiley & Sons, s. 287-92.
- CROSS, C.E., HALLIWELL, B., BORISH, E.T., PRYOR, W.A., AMES, B.N., SAUL, R.L., MCCORD, J.M., HARMAN, D. 1987. Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann Intern Med*, 7(4):526-45.
- ÇAĞIRICI, S. 2005. İstanbul İlinin Maltepe İlçesindeki Okul Çocuklarında Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısı Prevalansı ile Klinik Özellikleri. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 67s.
- ÇETİN, F. 1998. Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonunun ve Eksitasyonunun Sıçanlarda Beyin Nitrit Düzeyleri ve Spasiyal Öğrenme Üzerindeki Etkileri. *Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, 73s.

- DADÜK, Y. 2006. Mide Kanserinde Total Sialik Asit, Glutasyon, Malondialdehit seviyeleri ve Bu Parametrelerin Birbirleriyle ve Kansere Evresi ile İlişkisinin İncelenmesi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 58s.
- D'AMICO, D., FERRARIS, A., LEONE, M., CATANIA, A., CARLIN, A., GRAZZI, L. 2002. Increased Plasma Nitrite in Migraine and Cluster Headache Patients in Interictal Period: Basal Hyperactivity of L-Arginine-NO Pathway. *Cephalalgia*, 22: 33-36.
- DALESSIO, D.J. 1890. Pain Struche Within Cranium, In: Wolff's Hedache and Other Head Pain. New York, Oxford University, 24-57.
- DAWSON, V.L. 1995. Nitric Oxide: Role Neurotoxicity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 22(4): 305-8.
- DE MATTEIS, G., TOZZI-CIANCARELLI, M.G., CALISSE, P., TATORA, R., D'ANDREA, F., DI MASIMO, C. 1993. Prencipe Platelet Changes in Classic Migraine. *Ital J Neurol Sci*, 14: 207-10.8.
- DEL MAESTRO, R.F. 1980. An Approach to Free Radicals in Medicine. *Acta Physiol Scand*, 492:153-168.
- DEMİRKIRKAN, M.K. 2004. Migren Tanı ve Takibinde Kranial Görüntüleme. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5:59-62.
- DENNY, P.C., DENNY, P.A., ALLERTON, S.E. 1983. Determination of Sialic Acid Using 2-thiobarbituric Acid in the Absence of Hazardous Sodium Arsenite. *Clin. Chim. Acta*, 15:131(3):333-6.
- DI MASCIO, P., MURPHY, M.E., SIES, H. 1991. Antioxidant Defense Systems: the role of Carotenoids, Tocopherols, and Thiols. *Am J Clin Nutr*, 53(1 Suppl):194-200.
- DIAMOND, S. 1996. Managing Migraines in Active People. *The Physician Sportmedicine*, 12:24-12.
- DİKİCİ, İ. 1999. Akut Viral Hepatitlerle Interferon Tedavisi Görmüş Kronik Viral Hepatitlerde Oksidatif Stresin Araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 73s.
- DUNWIDDIE, T.V., MASINO, S.A. 2001. The Role and Regulation of Adenosine in the Central Nervous System. *Annu Rev Neurosci*, 24:31-55.
- DÜNDAR, Y., ASLAN, R. 2000. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. 1.Baskı Ankara, Uyum Ajans, s. 4-11.

- ELGÜN, S., KESKİNEGE, A., KUMBASAR, H. 1999. Dipeptidyl Peptidase 4 and Adenosine Deaminase Activity, Decrease Depression. *Psychoneuroendocrinology*, 24(8):823-32.
- ERDAL, N., ALTUNKAYNAK, Y., ALTUNKAYNAK, E., ÖZTÜRK, M., MUTLUAY, M., KÖKSAL, A., BAYBAŞ, S. 2005. Migrenli Hastalarda Oksidatif Stresin Göstergesi Olarak Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi. *Düşünen Adam*.
- ERTEKİN, C. 1987. Nöroloji'de Fizyopatoloji ve Tedavi. Bilgehan Matbaası, İzmir, s. 151-202.
- EVANS, R.M. 1998. Migraine and Other Headaches—A Patient Guide to Treatment. *Journal of the American Medical Association*, 1-2.
- FELDMAN, R.S., MEYER, J.S., QUENZER, L.F. 1997. Stimulants: Nicotine and Caffeine. *Principles of Neuropsychopharmacology*, Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates Inc, s. 616-624.
- FERNANDEZ, E., SHEFFIELD, J. 1996. Descriptive Features and Causal Attributions of Headache in Ana Australian Community. *Headache*, 36(4):246-50.
- FIRAT, S. 1997. Kobaylarda Radyasyonla Oluşan Akciğer Hasarında Doku Glutasyon, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon- S-Transferaz Düzeyleri ve N-asetil Sistein'in bu Sistem Üzerindeki Etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A.B.Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 95s.
- FİŞEKÇİ, F., HACİBEKİROĞLU, M., ÇIKIRIKÇIOĞLU, S. 1991. Plevral Sıvı Adenosine Deaminase Ölçümünün Tüberküloz Plörezilerde Tanı Değeri. *Solunum*, 16:524-531.
- FREDHOLM, B.B., FRIED, G., HEDQVIST, P. 1982. Origin of Adenosine Released From Rat Vas Deferens by Nerve Stimulation. *Eur J Pharmacol*, 79: 233-243.
- FRIEDMAN, M.H. 2004. Local Inflammation as a Mediator of Migraine and Tension-Type Headache. *Headache*, 44(8):767-71.
- GARTWAITE, J. 1993. Nitric Oxide Signalling in the Nervous System. *Neurosciences*, 5: 171-180.
- GEYER, J.W., DABICH, D. 1971. Rapid Method for Determination of Arginase Activity in Tissue Homogenates. *Anal Biochem*, 39:412-17.
- GEYİK, S. 2006. Migrenli Kişilerde Atak ve Ataklar Arası Dönemlerde Serum Adm ve No Düzeyleri. Gaziantep Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 50s.
- GIROTTI, A.W. 1998. Lipid Hydroperoxide Generation, Turnover and Effector Action in Biological Systems. *Lipid Res*, 39(8):1529-42.

- GIUSTI, G. 1974. Adenosine Deaminase Methods of Enzymatic Analysis. (BERGMEYER H.U. ed). New York, Academic Press, 2:1092-1099.
- GÖKBULUT, İ. 2000. Çeşitli Göğüs Hastalıklarında Bronşial Lavaj Sıvısı ve Plazmada Ksantin Oksidaz ve Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ile Nitrik Oksit ve Malondialdehit Seviyeleri. Yüksek Lisans Tezi, Malatya, 47s.
- GRIFFITHS, L.R. 1997. Migraine Association and Linkage Studies of an Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) Gene Polymorphism. *Neurology*, 49:614-617.
- GUIEU, R., DEVAUX, C., HENRY, H., BECHIS, G., POUGET, J., MALLET, D., SAMPIERI, F., JUIN, M., GOLA, R., ROCHAT, H. 1998. Adenosine and Migraine. *Can J Neurol Sci*, 25(1):55-8.
- GUTTERIDGE, J.M. 1995. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem*, 41(12):1819-28.
- GUTTERIDGE, J.M., HALLIWELL, B. 1990. The Measurement and Mechanism of Lipid Peroxidation in Biological Systems. *Trend Biochem Sci*, 15(4):129-135.
- GÜLBAYZAR, S. 2006. Yenidoğan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Göstergesi Olarak) Malondialdehit. İstanbul Üniversitesi Cerrah Paşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 53s.
- HABER, F., WEISS, J.J. 1934. The Catalytic Decomposition of Hydrogen Peroxide By Iron Salts. *Proc. R. Soc. Lond*, 147:332-351.
- HALL, ED., SMITH, SL.1991. The 21-Aminosteroid Antioxidant Tirilazad Mesylate, U-74006F, Blocks Cortical Hypoperfusion Following Spreading Depression. *Brain Res*, 553(2):243-248.
- HALLIWELL, B. 1987. Free Radicals and Metal Ions in Health and Disease. *Proc Nutr Soc*, 46(1):13-26.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M. 1984. Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage and Antioxidant Therapy. *Lancet*, 23: 1(8391):1396-7.
- HALLIWELL, B. 1991. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med*, 91:14-21.
- HALLIWELL, B. 1994. Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Curiosity, Cause, Consequence? *Lancet*, 344:721-4.
- HANINGTON, E., JONES, R.J., AMESS, J.A.L., WACHOWICZ, B. 1981. Migraine: a Platelet Disorder. *Lancet*, 2:720-723.
- HARIS, E.D. 1992. Regulation of Antioxidant Enzymes. *Faseb Jour*, 6:2675-2683.

- HAYRAN, O., ZARİFOĞLU, M., SİVA, A. 2000. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi. (ERDİNE S. ed.). Ağrı, s. 181-183.
- HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. 2004. The International Classification of Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia*, 24 (Suppl 1):16-151.
- HENRY., DUCROCQ, C., DRAPER, C., SERVENT, D., PELLAT, C., & GUISSINA, A. 1991. Nitric Oxide, a Biological Effector Electron Paramagnetic Resonance Detection of Nitrosyl-Iron-Protein Complexes in Whole Cells. *Eur Biophys*, 20(1):1-15.
- IGNARRO, L.J., BUGA, G.M., WOOD, K.S., BYNRS, R.E., CHAUDHURI, G. 1987. Endothelium-Derived Relaxing Factor Produced and Released From Artery Nitric Oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:9265-69.
- INDO, T., TAKAHASKI, A. 1990. Swimmer's Migraine. *Headache*, 30(8):485-87.
- INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. 1988. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgia and Facial Pain. *Cephalalgia*, 8:1-96.
- IVERSEN, H.K., HOLM, S., FRIBERG, L. 1989 Intracranial Hemodynamics During Intravenous Nitroglycerin Infusion. *Cephalalgia*, 11:183-188.
- JACKSON, J.M., BEAUDET, A.L., O'BRIEN, W.E. 1986. Mammalian Urea Cycle Enzymes. *Ann Rev Genet*, 20:431-464.
- JEANLOZ, R.W., CODINGTON, J.F. 1976. The Biological Role of Sialic Acid at the Surface of the Cell. (ROSENBERG, A., SCHENGRUND, C.L. ed.) *Biological Roles of Sialic Acid*. New York, Plenum Pres, s. 201-38.
- JENKINSON, C.P., GRIGOR, M.R. 1994. Rat Mammary Arginase, Isolation and Characterization. *Biochem Med and Met Biol*, 51(2):156-65.
- JENSEN, R. 1999. Pathophysiological Mechanisms of Tension Type Headache: a Review of Epidemiological and Experimental Study. *Cephalalgia*, 19(6):602-21.
- JIALAL, I., FULLER, C.J. 1993. Oxidized LDL and Antioxidants. *Clin Cardiol*, 16(4 Suppl 1):16-9.
- KAPLAN, L.A. 1989. Urea. (PESCE A.J., LOUIS, WASHINGTON D.C. ed.) *Methods in Clinical Chemistry*, Toronto, Mosby Company, s. 357-58.
- KAYIR, H., UZBAY, İ.T. 2004. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14(3):159-167
- KEHRE J.P., SMITH, J.V. 1994. Free Radicals in Biology: Sources, Reactivities and Roles in Etiology of Human Diseases. (FREI B. ed.) *Natural Antioxidants In Human Health and Disease*, San Diego, Academic Pres, s. 25-62.

- KING, J. 1965. Practical Clinical Enzymology. (VON D. ed). Nostrand Company London, s. 220-225.
- KLEBANOFF, S.J. 1980. Oxygen Metabolism and Toxic Properties of Phagocytes. Ann Int Med, 93:480-9.
- KOBAYASHI, F., IKEDA, T., MARUMO, F., SATO, C. 1993. Adenosine Deaminase Isoenzymes in Liver Disease. The American Journal of Gastroenterology, 88:266-271.
- KOCABAŞ, Z., ÇELEBİ, A. 1997. Migren ve Gerilim Baş Ağrılarında Anksiyete, Depresyon ve Nörotik Eğilim Düzeyleri. Düşünen Adam, 10(3):17-21.
- KONARSKA, L., TOMASZEWSKI, L. 1986. Studies on L-Arginase in Developing Rat Small Intestine, Brain and Kidney. II. Effect of Hydrocortisone and Thyroxine. Biochem. Med. and Med. Biol, 35(2):170-78.
- KRUGLAK, L., NATHAN, I., KORCZYN, AD., ZOLOTOV, Z., BERGINER, V., DVILANSKY, A. 1984. Platelet Aggregability, Disaggregability and Serotonin Uptake in migraine. Cephalalgia, 4(4):221-5.
- KURTH, T., GAZIONA, J.M., COOK, N.R., BUBES, V., LOGROSCINO, G., DIENER, H.C., BURING, J.E. 2006. Migraine and Risk of Cardiovascular in Women. JAMA, 19:296(3)293-91
- KURTH, T., GAZIONA, J.M., COOK, N.R., BUBES, V., LOGROSCINO, G., DIENER, H.C., BURING, J.E., 2007. Migraine and Risk of Cardiovascular in Men. Arch Intern Med, 23:167(8):795-807
- KUYUMCU, A., DÜZGÜN, A.P., ÖZMEN, M.M., BESLER, H.T. 2004. Travma ve Enfeksiyonda Nitrik Oksidin Rolü. Ulus Travma Dergisi, 10(3):149-159.
- KUZUYA, T., HOSHIDA, S., KIM, Y., OE, H., HORI, M., KAMADA, T., TADA, M. 1993. Free Radical Generation Coupled with Arachidonate Lipoxygenase Reaction Relates to Reoxygenation Induced Myocardial Cell Injury. Cardiovasc Res, 27(6):1056-60.
- LASSEN, LH., CRISTANSEN, I., OLESEN, J., ASHINA, M., ULDRICH, V. 1998. Nitric Oxide Synthase Inhibition in the Treatment of Migraine Attacks. Cephalalgia, 18:27-9.
- LELDEKKERS, M.L.A., PASCHIER, J. 1990. Prediction of Migraine Using Psychophysiological and a Personality Measures. Headache, 30:445-53.
- LEWIS, D.W. 2004. Toward the Definition of Childhood Migraine. Curr Opin Pediatr, 16:628-636.

- LINDBERG, G., EKLUND, G.A., GULLBERG, B. 1991. Serum Sialic Acid Concentration and Cardiovascular Mortality. *BMJ*, 302:143-146.
- LIANG, X.H., Yi, B. 2003. Detection of Serum Sialic Acid in Three Kinds of Malignant Tumor and it's Clinical Significance, *Hunan Yi Ke Da Xue BaO*, 28(1):65-6.
- LÜLECİ, A. 2004. Maltepe İlçesi Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Migren Prevalansının Araştırılması. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D, Uzmanlık Tezi, 58s.
- MATTHEW, B.G. JOURD'HEUIL, D., WINK, D.A. 1999. Nitric Oxide I. Physiological Chemistry of Nitric Oxide and it's Metabolites. Implications in Inflammation. *Am. J.Physiol*, 276:315-321.
- MCCORMICK, M., DENNING, G.M., RESZKA, G.M., BILSKI, P., BUETTNER, G.R., RASMUSSEN, G.T., RAILSBACK, M.A, BRITIGAN, B.E. 2000. Biological Effects of Menadione Photochemistry: Effects of Menadione on Biological Systems may not Involve Classical Oxidant Production. *Biochem J*, 350:797-804.
- MEYER. J.S, HATA T, IMAI A. 1987. Evidence Supporting a Vascular Pathogenesis of Migraine and Cluster Headache. (BLAU J.N ed.) *Migraine, Clinical and Research Aspects*, Baltimore, Chapman and Hall Ltd, s. 265-302.
- MITCHELL, P., WANG, JJ., CURRIE, J, GUMMING, RG., SMITH, W. 1998. Prevalence and Vascular Associations with Migraine in Older Australians. *Aust N Z J Med*, 28(5):627-32.
- MONCADA, S., HIGGS, A. 1993. The L-Arginine Pathway. *N Eng J Med*, 329:2002-12.
- MOSS, D.W. 1984. Post-Translationally Modified Forms of Enzymes of Diagnostic Importance. In: Werner M, Goldberg DM, editors. *Selected Topics in Clinical Enzymology*. 1st ed. Berlin: De Gruyter, s. 515-33.
- MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, R.A, RODWELL, V.W. 1996. Fizyolojik öneme sahip lipidler. *Harper'in Biyokimyası*, 24. baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.
- MURRAY, R.K. MAYES, P.A, GRANNER, D.K. ve RODVELL, V.W. 1993a. Proteinlerin ve Aminoasit Azotunun Katabolizması. (MENTEŞ G., ESÖZ B. ed.) *Harper'in Biyokimyası*, A Lange Medical Book, 22. Baskı, Barış Kitabevi, İzmir, s. 382-394.
- MURRAY, R.K. MAYES, P.A, GRANNER, D.K. ve RODVELL, V.W. 1993b. Proteinlerin ve Aminoasit Azotunun Katabolizması. (MENTEŞ G., ESÖZ B. ed.) *Harper'in Biyokimyası*, A Lange Medical Book, 22. Baskı, Barış Kitabevi, İzmir, s. 340-353.

- NAIR, V., COOPER, C.S., VIETTI, D.E., TURNER, G.A. 1986. The Chemistry of Lipid Peroxidation Metabolites: Crosslinking Reactions of Malondialdehyde. *Lipids*, 21(1):6-10.
- NAKAMURA, H., SAHEKI, T., NAKAGAWA, S. 1990. Differential Cellular Localization of Enzymes of L-Arginin Metabolism in the Rat Brain. *Brain Res*, 530:108-112.
- NATTERO, G. 1996. Nitric Oxide, Endothelin-1 and Transcranial Doppler in Migraine. Findings in Interiktal Conditions and During Migraine Attack. *Headache*, 36:307-311.
- NIKUMB, S.K., SANTHAMAN, K., RAMA, K., RAO, M.V. 1987. Hepatic and Serum Arginase and Ornithine Transcarbonylase Activites of Rats Maintained on Diets of Different Protein Quality. *Ann. Nut. Metab*, 31:387-394.
- NISHIYAMA, Y., IKEDA, H., HARAMAKI, N. 1998. Oxidative Stress is Related to Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure. *Am Heart J*, 135:115.
- OLESAN, J., LARSEN, B., LAURITZEN, M. 1981. Focal Hyperemia Followed by Spreading Oligemia and Impaired Activation of Rcbf in Classic Migraine. *Ann Neurolog*, 9(4):344-52.
- OLESEN, J., IVERSEN, H., THOMSEN, L. 1993. Nitric Oxide Supersensitivity a Possible Molecular Mechanism of Migraine Pain. *Neuroreport*, 4:1027-1030.
- OLESEN, J., THOMSEN, L.L., LASSEN, L.H., OLESEN, I.J. 1995. The Nitric Oxide Hypothesis of Migraine and Other Vascular Headaches. *Cephalalgia*, 15(2):94-100.
- OOSTHUIZEN, H.M., UNGERER, J.P.J., BISSBORT, S.H. 1993. Kinetic Determination of Serum Adenosine Deaminase. *Clin. Chem*, 39(10):2182-2185.
- OYANAGUI, Y. 1991. Active Oxygen Research of Today Future. *The Journal of Toxicological Sciences*, 16(Supp II):65-69.
- OZAN, S., GÜLEN, Ş. 1987. Fasciola Hepatica Enfeksiyonu Sonucu Oluşan Sirotik Sığır Karaciğer ve Plazmalarında Bazı Aminoasit Metabolizması Enzim Düzeyleri Üzerinde Çalışmalar. *Fırat Üniversitesi Dergisi (Sağlık Bilimleri)* 1, (1-A): 113-126.
- ÖSÜN, S. 2001. Migren Tipi Başağrısında Aerobik Egzersiz Tedavisinin Etkileri ve Kan Nitrik Oksit Düzeyleri ile İlişkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D. Doktora Tezi, İzmir*, 83s.
- ÖRE, Ö. 2003. Auralı ve Aurasız Migrenli Hastalarda Görsel Uyarılmış Potansiyeller. *İstanbul PTT Sanatoryum Hastahanesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nöroloji A.D. Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 50s.

- ÖZTÜRK, M., ZEYNEL, T., KÖKSAL, A. 1996. Baş Ağrılı Hastalarda MMPI Profili. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 243-45.
- PAKKARI, I., LINDSBERG, P. 1995. Nitric Oxide in the Central Nervous System. *Ann Med*, 27(3):369-77.
- PALMER, R.M.J., ASHTON, D.S., MONCADA, S. 1988. Vascular endothelial Cells Synthesize Nitric Oxide from L-Arginine. *Nature*, 333:664-66.
- PALMER, R.M.J., FERRIGE, A.G., MONCADA, S., 1993. Nitric Oxide Release Accounts For the Biological Activity of Endothelium-Derived Relaxing factor. *Nature*, 327:524-6.
- PEGG, A.E., PETER, M.C. 1982. Polyamine Metabolism and Function. *Am J Physiol*, 243:212-21.
- RATHER, S. 1955. Enzymatic Synthesis of Arginase (Condensing and Splitting Enzymes). In *Methods in Enzymology*. Academic Press Inc, 2:359-364.
- RIO, D.D., STEWART, A.J., PELLEGRINI, N. 2005. A Review of Recent Studies on Malondialdehyde as Toxic Molecule and Biological Marker of Oxidative Stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 15:316-328.
- RODWELL, W.V. 1993. Structures and Functions of Proteins and Enzymes. (MURRAY R.K. MAYES P.A. GRANNER D.K. AND RODWELL W.V. ed). Harper's Biochemistry, A Lange Medical Book, Twenty-Second Ed, Middle East Ed, s. 21-31.
- SARGENT, J.D., LAWSON, R.C., SOLBACH, P. 1979. Use of CT Scans in an Out-Patient Headache Population: an Evaluation. *Headache*, 19:388-390.
- SARGENT, J.D., SOLBACH, P. 1983. Medical Evaluation of Migraineurs: Review of the Value of Laboratory and Radiologic Tests. *Headache*, 23:62-65.
- SCHAUER, R. 1982. Chemistry, Metabolism and Biological Functions of Sialic Acids. (STUART, T., HORTON, D. ed.) *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, New York, Academic Press Inc, s. 131-134.
- SCHER, A.I. TERWINDT, G.M., PICAUVET, H.S., VERSCHUREN, W.M., FERRARI, M.D., LAUNER, L.J. 2005. Cardiovascular Risk Factors and Migraine: the GEM Population-Based Study. *Neurology*, 22:64(4):614-20.
- SCHEUERLE, A.E., Mc, R., BEAUDET, A.L., SHAPIRE, S.K. 1993. Arginase Deficiency Presenting as Cerebral Palsy. *Pediatrics*, s. 995-96.
- SCHULMAN, E. A., SILBERSTEIN, S.D. 2002. Symptomatic and Prophylactic Treatment of Migraine and Tension-Type Headache. *Neurology*, 42(3 Suppl 2):16-21 .

- SELMAJ, K., D EBELLOROCHE, J., CLIFFORD, R. 1988. Leukotriene B Generation by Polymorphonuclear Leukocytes: Possible Involvement in the Pathogenesis of Headache. *Headache*, 26:460-464.
- SEVERINI, G. 1994. Uremic Toxins and Adenosine Deaminase Activity. *Clinical Biochemistry*, 27:273-276.
- SHIMKE, R.T. 1962. Adaptive Characteristics of Urea Cycle Enzymes in the Rat. *J Biol Chem*, 237(2):459-467.
- SHIMKE, R.T. 1974. Arginase Rat Liver. (TABOR H. and TABOR C.W. ed.). *Methods in Enzymology*, New York, Academic Pres, s. 313-15.
- SILBERSTEIN, S., LIPTON, R. 1994. Overview of Diagnosis and Treatment of Migraine. *Neurolog*, 44(10 Suppl 7):6-16.
- SILBERSTEIN, S.D. 1995. Migraine and Women. *Syndrome*, 7(9):37-42.
- SILBERSTEIN, S.D. 2004. Migraine. *Lancet*, 31:381-391.
- SINGHAL, A., HAKOMOR, S. 1990. Molecular Changes in Carbohydrate Antigens Associated with Cancer. *Bioassays*, 12:223-30.
- SIVA, A. 1998. Baş Ağrısı Dünya ve Türkiye de Görülme Sıklığı, Kişiy ve Topluma getirdiği. (SIVA A., KAYTAZ A. ed.). *Baş ağrıları & Baş dönmeleri İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Yayınları*, İstanbul, s. 1055-77.
- SIVA, A. 2002. Migren. (OĞUL E. ed). *Klinik Nöroloji*, Nobel&Güneş Kitabevi, Bursa s. 107-20.
- SLATER, T.F., 1984a. Free-Radical Mechanisims in Tissue Injury. *Biochem J*, 222:1-15.
- SLATER, T.F. 1984b. Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation. *Methods Enzymol*, 5:283-305.
- SOUTHORN, P.A. 1988a. Free Radicals in Medicine. Chemical Nature and Biological reactions. *Mayo Clin Proc*, 53:381-389.
- SOUTHORN, P.A. 1988b. Free Radicals in Medicine. Involvement in Human Disease. *Mayo Clin Proc*, 63:390-408.
- SPECTOR, E.B., RICE, S.C.H., MOEDJONO, S., BERNARD, B., CEDERBAUM, S.D. 1982. Biochemical Properties of Arginase in Human Adult and Fetal Tissue. *Biomedical Medicine*, 28:165-175.
- STAMLER, J.S., SINGEL, D.J., LOSCALZO, J. 1992. Biochemistry of Nitric Oxide and its Redox-Activated forms. *Science*, 258:1898-1902.

- STEVEN, S. 1995. Nitric oxide: Pathophysiological Mechanisms. *Annu. Rev. Physiol*, 57: 737-769.
- STEWART, W.F., LINET, M.S., CELENTANO, D.D., VAN NATTA, M., ZIEGLER, D. 1993. Age and Sex Specific Incidence Rates of Migraine with and without Visual Aura. *Am J Epidemiol*, 34:11-20.
- STEWART, W.F., LIPTON, R.B., LIBERMAN, J. 1996. Variation in Migraine Prevalence by Race. *Neurology*, 47:52-59.
- STEWART, W.F., SHECHTER, A., RASMUSSEN, B.K. 1994. Migraine Prevalence: a Review of Populationbased Studies. *Neurology*, 44 (suppl 4) 17-23.
- STOCKS, J., DORMANDY, T.L. 1970. A Direct Thiobarbituricacid-Reacting Chromogen in Human Red Blood Cell. *Clin. Chim. Acta*, 27:117-120.
- SÜER, G.S., KILIÇLI, G., ÖZÇELİK, F.G. 2000. Serum Total and Lipid-Bound Sialic acid Levels Following Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem Lab Med*, 38(12), 1249-55.
- SWAIN, R. A., KAPLAN, B. 1997. Diagnosis, Probhylaxis and Treatment of Headce in the Athlete. *South Med J*, 90 (9):878-88.
- TAHA, Z., KIECHLE, F., MALINSKI, T. 1992. Oxidation of Nitric Oxide by Oxygen in Biological Systems Monitored by Porphyrinic Sensor. *Biochem Biophys Res Commun*, 188: 734-739
- TOZZI-CIANCARELLI, M.G., DE MATTEIS, G., DI MASSIMO, C., MARINI, C., CIANCARELLI, I., CAROLEI, A. 1997. Oxidative Stress and Platelet Responsiveness in Migraine. *Cephalalgia*, 17(5):580-584.
- TÜRKİYE KLİNİKLERİ NÖROLOJİSİ, 2003. Cilt:1, Sayı:2.
- UGARASHI, H., SAKAI, F., KAN, S. 1991. Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Patients with Migraine. *Cephalalgia*, 11:69-74.
- UNGERER, J.P.J., OOSTHUIZEN, H.M, RETIEF, J.H., BISSBORT, S.H. 1994. Significance of Adenosine Deaminase Isoenzymes for Diagnosis. *Chest*, 106(1):33-37.
- UYSAL, M. 1998. Serbest Radikaller, Lipid Peroksitleri ve Organizmada Prooksidanantioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. *Klinik Gelişim*, 11:336-341.
- UZAN, M. 2000. Medulla Spinalis Yaralanmalarında Fizyopatolojisi. (HANCI M. ed). *Medulla Spinalis Yaralanmaları*, s. 152-161.

- VALENCE, M.M., VALENCE, L.P., MENEZES, T.L. 2002. Computed Tomography Scan of the Head in Patients with Scan of the Head in Patients with Migraine or Tension-type Headache. *Arq Neuropsiquiatr*, 60:542-7.
- WEI, E. P., MOSKOWITZ, M.A., BACALINI, P., KONTOS, H.A. 1992. Calcitonin Gene-related Peptide Mediates Nitroglycerin and Sodium Nitroprusside Induced Vazodilation in Feline Cerebral Arterioles. *Circ. Res*, 70:1313-1390.
- WELCH, K.M.A. 1987. Migraine: A Biobehavioral Disorder. *Arch Neurol*, 44: 323-327.
- WELCH, K.M.A. 1994. Relationship of Stroke and Migraine. *Neurology*, 44 (suppl 7): 33-36.
- WILLIAMS, S.J., NUKADA, H. 1994. Sport and Exercise Headache:Part 2. Diagnosis and Classification. *Br J Sports Med*, 28 (2):96-100.
- WU, D., CEDERBAUM, A.I. 2003. Alcohol, Oksidative Stres and Free Radical Damage. *Alcohol Research & Health*, 27(4):277-284.
- YALÇIN, A.S. 1998. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, 11:342-346.
- YALÇIN, E., TOROS, F., UĞUZ, Ş., EVLİCE, Y.E. 2003. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1:19:29.
- YALTKAYA, K., BALKAN, S., OĞUZ, Y. 1994. Nöroloji Ders Kitabı, Palme Yayıncılık, Ankara, s. 251-68.
- YANBEYİ, S. 1999. Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'un Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 88s.
- YILDIRIM, Z., HASANOĞLU, H.C., AKYOL, Ö., GÖKIRMAK, M.,KÖKSAL, N. 1999. Serum Adenozine Deaminase Activites in Lung Cancer and Mesothelioma. *Clin Biochem*, 32:283-285.
- YILMAZ, G., SÜER, H., ÜÇLER, S., İNAN, L., YÜCEL, D. 2004. Auralı ve Aurasız Migrende Plazma Malondialdehit Düzeyleri. *T. Klin. J. Med Sci*, 24:309-315.
- YILMAZ, G., SÜER, H., ÜÇLER, S., İNAN, L., YÜCEL, D. 2005 . Auralı ve Aurasız Migrende Plazma Nitrik Oksit Metabolitleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 30(3):236-240.
- YIP, M.C., KNOX W.E. 1972. Function of Arginase in Lactating Mammary Gland. *Biochem J*, 127:893-95.

ZENBİLCİ, N. 1995. Sınır Sistemi Hastalıkları. 3. Baskı, Sanal matbaacılık, İstanbul, 480-492.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Gaziantep'te doğdum. İlköğrenimimi 1993 senesinde Bahattin Kayalı İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimi 1996 senesinde Org. Kenan Evren İlköğretim Okulu'nda, liseyi 1999 senesinde İstanbul Bahçelievler Yenibosna Lisesi'nde tamamladım. 1999 senesinde kazandığım Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2003 senesinde mezun oldum. 2004 yılında Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Yüksek Lisansa başladım. Halen Yüksek Lisans eğitimime devam etmekteyim.