

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İp. perfum  
- PG 4  
- Endotelin

İLÂÇ KÖTÜ KULLANIMI BAŞ AĞRISI OLGULARINDA  
GLİSERİL TRİNİTRATLA OLUŞTURULAN DENEYSEL BAŞ  
AĞRISI

UZMANLIK TEZİ

Dr. CEM ORTAÇBAYRAM

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. TANER ÖZBENLİ

SAMSUN- 2004

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamda beni her konuda destekleyen Nöroloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Nöroloji Anabilim Dalının öğretim üyelerine, incelemelerin yapılmasında özveriyle alıőan Biyokimya ve Nükleer Tıp Anabilim Dalları araştırma görevlileri ve öğretim üyelerine teőekkürü bir borç bilirim.

Dr. Cem Ortabayram

## İÇİNDEKİLER

<b>Tablo Listesi</b>	<b>II</b>
<b>Şekil Listesi</b>	<b>III</b>
<b>Özet</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract</b>	<b>VI</b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b>	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler</b>	<b>2</b>
<b>3. Hastalar ve Yöntem</b>	<b>16</b>
<b>4. Bulgular</b>	<b>22</b>
<b>5. Tartışma</b>	<b>33</b>
<b>6. Sonuçlar</b>	<b>39</b>
<b>7. Kaynaklar</b>	<b>40</b>

## TABLO LİSTESİ

- Tablo I** : İlaç kötü kullanımı baş ağrısı tanı kriterleri
- Tablo II** : Hasta grubunun özellikleri
- Tablo III** : SPECT kesitlerinin içerdiği alanlar
- Tablo IV** : GTN infüzyonundan sonra oluşan baş ağrısı şiddeti
- Tablo V** : GTN infüzyonundan sonra oluşan baş ağrısının yerleşimi
- Tablo VI** : GTN infüzyonundan sonra oluşan baş ağrısına eşlik eden belirtiler
- TabloVII** : GTN infüzyonundan sonra hasta grubunda oluşan yan etkiler
- Tablo VIII** : GTN infüzyonundan sonra kontrol grubunda oluşan yan etkiler
- Tablo IX** : Hasta grubunda GTN öncesi ve sonrası serebral kan akımı değerleri
- Tablo X** : GTN infüzyonu yapılan hasta ve kontrol grubu serebral kan akımı değerleri
- Tablo XI** : GTN infüzyonu öncesi ve sonrasında sAMP-sGMP değerleri
- Tablo XII** : GTN infüzyonu öncesi ve sonrasında nitrat-nitrit değerleri
- Tablo XIII** : GTN ve plasebo infüzyonu öncesi ve sonrasında CGRP değerleri

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : Beyin SPECT görüntülerinin kesitleri
- Şekil 2** : Hasta GTN grubunda baş ağrısı şiddeti
- Şekil 3** : Hasta plasebo grubunda baş ağrısı şiddeti
- Şekil 4** : GTN infüzyonu yapılan hastalarda görülen hipoperfüzyon
- Şekil 5** : GTN infüzyonu yapılan hastalarda hemisferler arası perfüzyon farkları
- Şekil 6** : Hasta ve kontrol gruplarında GTN infüzyonu öncesi ve sonrasında serebral kan akımı
- Şekil 7** : GTN infüzyonu sonrası sGMP değerleri
- Şekil 8** : Hasta ve kontrol grubunda nitrat-nitrit değerleri
- Şekil 9** : GTN infüzyonu öncesi ve sonrasında nitrat-nitrit değerleri
- Şekil 10** : Hasta ve kontrol grubunda CGRP değerleri

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, ilaç kötü kullanımı baş ağrısı (İKKBA) olgularında gliseril trinitrat (GTN) infüzyonu ile oluşturulan deneysel baş ağrısında nitrik oksit (NO)-siklik guanozin monofosfat (sGMP) yolu, vazoaaktif peptit calcitonin gene-related peptide (CGRP) ve serebral perfüzyonun araştırılması ile İKKBA patofizyolojik mekanizmalarını aydınlatmaya çalışmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmaya İKKBA tanısı almış parasetamol kullanan 11 hasta (8 K, 3 E) alındı. Hastaların yaş ortalaması  $36,30 \pm 5,35$  tir. Hasta grubunun özelliklerine uygun, baş ağrısı sorunu bulunmayan beş birey (3 K, 2 E) kontrol grubunu oluşturdu. GTN ve plasebo infüzyonundan önce ve sonra siklik adenosin monofosfat (sAMP), sGMP, nitrat-nitrit ve CGRP ölçümü için kan örnekleri alındı. İnfüzyon öncesi ve sonrası beyin SPECT incelemeleri gerçekleştirildi ve bölgesel serebral kan akımı (bSKA) oranları hesaplandı. GTN infüzyonu 0,015 - 0,030 - 0,25 ve 0,5  $\mu\text{gr/kg/dk}$  dozlarda yapıldı. Baş ağrısı şiddeti sözel skala kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta grubunda GTN ve plasebo infüzyonu uygulanan iki erkek hasta dışında tüm hastalarda baş ağrısı oluştu. Dört hastanın baş ağrısı şiddetli olarak tanımlandı. GTN infüzyonundan önce altı bölgede hipoperfüzyon saptandı. GTN infüzyonundan sonra görülen frontal hipoperfüzyon anlamlı olarak değerlendirildi ( $p \leq 0,05$ ). GTN infüzyonundan sonra nitrat-nitrit, sGMP ve CGRP düzeyleri yüksek bulundu ( $p \leq 0,05$ ).

**Sonuç:** İKKBA olgularında GTN'ye bağlı geç baş ağrısının olmaması, İKKBA'nın farklı bir mekanizma ile oluştuğunu gösterebilir. İKKBA olgularında GTN'ye bağlı deneysel baş ağrısı modeli de NO-sGMP yolunun aktifleşmesine dayanır. CGRP'nin, migrende olduğu gibi, İKKBA oluşumunda da temel bir rolü vardır.

**Anahtar sözcükler:** Kronik günlük baş ağrısı, nitrik oksit, serebral kan akımı, vazoaaktif peptit.

## ABSTRACT

**Aim :** The aim of the study is to investigate mechanisms involved in drug abuse headache by means of an experimental model elicited with glyceryl trinitrate (GTN) infusion in patients suffering from drug abuse headache.

**Patients and method :** Eleven patients (8 female , 3 male) were randomised in this double blind , placebo controlled study. Mean age of the patients were  $36.30 \pm 5.35$  years. Five healthy individuals matching patient group regarding age and sex were used as controls. Venouse blood samples were taken before and after GTN infusion for cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), nitrate -nitrite and calcitonin gene-related peptide (CGRP) measurements. Brain SPECT were done before and after GTN infusion and regional cerebral blood flow ratios were calculated. GTN infusion were given at doses of 0,015 - 0,030 - 0,25 -0.5  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ . Headache severity was assessed by using verbal scale.

**Results :** In the patient group all except 2 male patients had headache after GTN infusion. Four patients had severe headache. Hypoperfusion was found at 6 brain regions. Frontal hypoperfusion after GTN infusion was significant ( $p \leq 0,05$ ). Nitrate- nitrite , cGMP and CGRP levels were significantly high after GTN infusion ( $p \leq 0,05$ ).

**Conclusion :** The absence of delayed headache in drug abuse patients after GTN suggests that drug abuse headache may originate from a different mechanism. In drug abuse patients experimental headache evoked by GTN depends on the activation of NO-cGMP pathway. CGRP has a fundamental role in the formation of drug abuse headache as in migraine.



**Keywords :** Chronic daily headache, nitric oxide , cerebral blood flow, vasoactive peptide.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İKKBA'nın patofizyolojik mekanizmaları açık değildir. Baş ağrısının kronikleşmesindeki olası mekanizma, ağrıya karşı santral duyarlılığın artmasıdır.

İnsanda deneysel baş ağrısı modelleri, primer baş ağrılarının mekanizmaları hakkında önemli katkılar sağlamıştır. İnsan modellerinde baş ağrısı oluştururken NO yolunun kullanıldığını gösteren kanıtlar vardır. NO yolunun araştırılması, migren dışındaki baş ağrılarının nedenlerini ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir.

Migrenin baş ağrısı evresinde vazoaktif peptitlerin aşırı salındığı bilinmektedir. İKKBA olgularında oluşturulacak deneysel baş ağrısı modelinde CGRP'nin değerlendirilmesi, sensoriyal sinir uçlarında gelişen süreçleri anlamamızı sağlayabilir.

Migren atağında ve baş ağrısız dönemde serebral kan akımını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. İKKBA'da serebral hemodinamiklerde oluşan değişiklikleri açıklayabilmek için veriler yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, İKKBA olgularında GTN infüzyonu ile oluşturulan deneysel baş ağrısı modelinde NO yolunu, vazoaktif peptidleri ve serebral perfüzyonun durumunu araştırmak ve analjezik aşırı kullanımının neden olduğu kronik günlük baş ağrısı mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Deneysel modeller pek çok hastalıkta kullanılır. Bunların en bilinen örnekleri epilepsi ve inmedir. Primer baş ağrılarında deneysel model oluşturma ender başvurulan bir araştırma yöntemidir. Deneysel model oluşturma gereksinimi çoğu kez, bir mekanizmanın anlaşılmasından kaynaklanır. Baş ağrısı ataklarındaki fizyolojik bozukluklar son yıllarda tanımlanmıştır. Baş ağrısı alanındaki insan çalışmaları daha çok migrene odaklanmış ve nörojenik inflamasyon modelinin migren atakları ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (49). Nosiseptif sistemler ile ilgili gelişmiş yöntemle, perivasküler sinir uçlarının ve santral bağlantıların özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Migren atakları ile ilgili bilgilerimizin artışı, yeni insan ve hayvan modellerinin geliştirilmesinin kapısını açmıştır.

İnsan baş ağrısı modellerinin farklı kategorileri vardır. En çok başvurulan çalışma tipleri, baş ağrısı hastalarında ya da baş ağrısı sorunu bulunmayan sağlıklı bireylerde, gerçek baş ağrısı atakları oluşturmaktır. Baş ağrısı oluşturmada da vasküler, miyojenik ve ilişkili diğer mekanizmalar ile ilgili modeller kurgulanabilir. İnsanda deneysel baş ağrısı modellerinin çoğu, baş ağrısı mekanizmalarını anlamaya ya da yeni ilâçların etkilerini ortaya çıkarmaya yönelmiştir.

İnsanda deneysel baş ağrısı oluşturma'nın ilk örneği, duyarlı aurasız migrenli hastalara kırmızı şarap içirmektir (50). NO yolunu etkileyen maddelerin kullanımı ile daha iyi deneysel modellerin oluşturulabilmesi başarılmıştır. Migren, gerilim ve küme baş ağrısı ataklarının oluşturulmasının yanında diğer baş ağrısı modellerinin çalışılması da önemlidir. Herhangi bir maddenin infüzyonu ile başlayan baş ağrısı, migren ya da başka tür bir baş ağrısının tüm özelliklerini taşımasa da, bazı üstünlüklere de sahiptir. Bu tür bir madde infüzyonu, iyi tanımlanmış kimyasal mekanizmalar nedeniyle çalışmayı basitleştirir.

Deneysel olarak oluşturulmuş baş ağrısında mekanizmayı anlamak için pek çok yöntem kullanılır. Arteriyel değişiklikleri ortaya çıkarmak bSKA ve

Transkraniyal Doppler (TKD) ultrasonografi çalışmaları ile olasıdır. Ağrı sürecinde oluşan biyokimyasal değişiklikleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) özelliklerini değerlendirmek, baş ağrısı mekanizmaları hakkında yorum yapma olanağı sağlar.

İnsanda baş ağrısı oluşturabilecek maddeler belirli özellikleri taşımaktadır. Bu maddelerin kısa yarı ömre sahip olmaları, aktif başka metabolitlerinin bulunmaması ve farmakolojilerinin iyi bilinmesi gerekir. Dayanılamayacak kadar şiddetli baş ağrısı oluşturan maddeler etik nedenlerle kullanılamaz. Çalışmada kullanılan maddelerin pahalı olmaması da tercih nedenidir. Tüm özellikler değerlendirildiğinde, GTN ve histamin, deneysel baş ağrısı oluşturmada en uygun seçeneklerdir.

Son yıllarda vasküler ve nörojenik baş ağrısı mekanizmaları ile ilgili bilgilerimizin çoğalması, deneysel hayvan baş ağrısı modellerinin kurulmasına da olanak sağlamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında en basit yaklaşım, vasküler yapılar, hücre kültürleri ve reseptörler üzerinden model oluşturmaktır. Bunların dışında, nörojenik inflamasyon, subaraknoid kanama ve perivasküler stimülasyon yaratarak da, deneysel hayvan baş ağrısı modeli ortaya çıkarılabilir. Şimdiye kadar insan migreni ile özdeş bir modelin oluşturulamadığı kuşkusuzdur. Deneysel hayvan modelleri, baş ağrısının temel nörobiyolojik özellikleri hakkındaki bilgilerimizi genişletmenin yanında, yeni ilaçların geçerlilikleri ve etkilerinin araştırılmasında önemli katkılar sağlayabilir. Bununla birlikte, deneysel hayvan baş ağrısı modelleri, insanlarda oluşturulan gerçek migren ataklarının önemini azaltmaz.

## **2.1 Baş ağrısının insan modelleri**

Migren atakları pek çok faktörle çağrılabilir. Temel güçlüklerden biri, migren atağı oluşturması beklenen maddelerin her zaman baş ağrısı oluşturmamasıdır. Ayrıca, atak oluşturması beklenen maddelerin ciddi yan etkileri kullanımlarını sınırlar (31).

## 2.2 GTN ile oluşturulan deneysel insan baş ağrısı modeli

GTN, insanda deneysel baş ağrısı oluşturmada istenebilecek çok sayıda özelliği taşır. GTN, iyi tolere edilen ve çok kısa yarı ömrü olan eski bir ilâçtır. Kan-beyin engeli ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer (71). Sıcaklık duygusu, nazal konjesyon ve gözlerde ağrı gibi yan etkileri vardır (30). GTN'ye bağlı hipotansiyon enderdir.

GTN, sitoplazmik guanilat siklazı aktive ederek hücre içi sGMP ve kalsiyumu artırır (25). GTN, NO yolunu etkileyerek vazodilatasyona yol açar (44).

GTN ile migren öyküsü olmayan sağlıklı bireylerde oluşturulan baş ağrısı doza bağlıdır (30). Sağlıklı bireylerde GTN infüzyonundan sonra oluşan baş ağrısı hafif veya orta şiddettedir. Baş ağrısının yerleşimi genellikle bilateraldir.

Küçük yüzeyel arter çaplarını ölçme olanağı veren yüksek frekanslı ultrasonografi tekniği ile yapılan bir çalışma, temporal arterdeki dilatasyonun da doza bağlı olduğunu göstermiştir (28). TKD ve bSKA çalışmaları, GTN infüzyonu ile büyük arterlerde ve venöz sistemde dilatasyon olurken arteriollerin etkilenmediğini göstermiştir (26). GTN'nin bu etkisi, CGRP gibi perivasküler vazodilatör peptitlerin salınımına bağlı olabilir (9).

GTN'nin oluşturduğu, genellikle hafif-orta şiddette ve bilateral yerleşimli baş ağrısı migren baş ağrısından farklıdır. GTN'ye bağlı baş ağrısı kalitesi pulzatildir ve günlük fiziksel aktivite ile artar. Buna karşılık, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi migren baş ağrılarında eşlik eden belirtiler seyrek olarak görülür. GTN baş ağrısı ile aurasız migren baş ağrısındaki hemodinamik değişiklikler oldukça benzerdir. Her iki baş ağrısında da bSKA değişmemekte ve büyük arterler etkilenmektedir (12, 26, 28, 29, 64). GTN infüzyonuna bağlı baş ağrısında CGRP'nin juguler ven plazma düzeyleri değişmezken migren baş ağrısında ağrının olduğu tarafta CGRP düzeyi artar (19, 27).

Migrenlilerde yapılan GTN infüzyonları, sağlıklı bireylerdekilere karşılaştırıldığında, migren ataklarına daha çok benzeyen baş ağrısına yol açar (57, 65). Bu durum, migrende ve GTN infüzyonunda baş ağrısının başlamasında NO'nun oynadığı rol ile açıklanabilir.

### 2.3 Diğer deneysel insan baş agrısı modelleri

Baş agrısına yol açan pek ęok madde vardır. GTN'den başka, histamin, reserpin ve meta-klorfenilpiperazinin bir tek dozları plasebodan anlamlı düzeyde daha fazla baş agrısı oluşturur (51).

Histaminin neden olduğu zonklayıcı baş agrısı migrenlilerde daha yksek şiddete ulaşır. Intravenöz ya da subkutan yapılan histamin enjeksiyonları hızla baş agrısı oluşturur. Histaminin yol ağtığı baş agrısı kısa srede yatışır ve serebral hemodinamiklerin araştırılmasına ve agrının ozelliklerinin belirlenmesine izin vermez. Tek bir enjeksiyonun kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkisini değerlendirmek guctur. Bu nedenlerle, bir model oluşturmak için histaminin sreklı infuzyonu gerekir (34). Histamin infuzyonu yapılan hastaların hemen tmdnde yzde sıcaklık duygusu ve ęarpıntı yakınmaları ortaya ęıkar. Bu yan etkiler pek ęok durumda infuzyonun sona erdirilmesini gerektirmez. Histamin sreklı verildiğinde kan basıncını hafifęe duserebilir ve kalp hızını artırabilir.

Histamin infuzyonlarından hemen sonra gorulen baş agrısının yatışmasını izleyen 5. saatte de baş agrısı gorulebilir. Histamin infuzyonuna bağlı geç baş agrısı, olguların ęogunda, Uluslararası Baş Agrısı Derneği migren tanı kriterlerine uyan ozellikler gosterir. Histamin baş agrısının, orta serebral arter akım hızlarında belirgin azalmaya neden olduğu gosterilmiştir (33).

Histamin, intrakraniyal endotel H<sub>1</sub> reseptorlerini aktive ederek NO oluşumuna yol açar. GTN ile birlikte NO yolundan işleyen iki modelden biri olan histaminin, gelecekte yapılacak insan ve hayvan ęalıřmalarındaki rolunu sudurmesi beklenebilir.

Meta-klorfenilpiperazin oral yoldan kullanıldığında migren benzeri baş agrısı oluşturabilir. Meta-klorfenilpiperazin alımından sonra plazma kortizol yanıtı ve baş agrısı gelişmesi arasında anlamlı korelasyon olması, baş agrısının hipofiz-adrenal aksının aktivasyonu ile ortaya ęıktıęını gosterir. Meta-klorfenilpiperazin molekuler düzeyde 5-HT<sub>2c</sub> reseptorlerini etkiler. Serotoninin NO oluşumundaki rolü, 5-HT<sub>2c</sub> reseptorlerinin NO sentazı (NOS) aktive etmesi ile ilişkilidir (48). Meta-klorfenilpiperazinin migrenli olan ve olmayan bireylerde

baş ağrısı oluşturma potansiyelinin benzer olması, bu modelin güçlüklerinden biridir.

Reserpin, intravenöz ya da intramuskuler uygulandığında migren hastalarının çoğunda baş ağrısı oluşturur. Reserpinin bu etkisi, trombosit serotonin kapsamının azalması ile ilişkilidir (11). Reserpine bağlı baş ağrısı sıklıkla tipik migren atağına benzer özellikler taşır. Reserpinin pek çok etkisinin bulunması, baş ağrısı oluşturma mekanizmasının tam olarak belirlenmesini zorlaştırır. İstenmeyen pek çok yan etkisinin varlığı, reserpin modelinin uygun bir model olmadığı görüşünü destekler.

Baş ağrısı oluşturmada kullanılmaya aday başka maddeler de vardır. Fenfluramin, oral alımından 1-3 saat sonra baş ağrısı oluşturur (66). Serotonin salınımına neden olarak baş ağrısına yol açan fenfluraminin bu etkisi, migren hastalarında daha belirgindir. Vazodilatör özellikleri olan prostasiklin bilateral baş ağrısı yapar (54). Prostrasikline bağlı yüzde kızarma ve abdominal kramp gibi yan etkiler görülebilir.

#### **2.4 Baş ağrısı deneysel modellerinin geleceği**

Baş ağrısının insan deneysel modelleri, özellikle migren ve küme baş ağrılarının altında yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamada önemlidir. Herhangi bir madde kullanımı ile ortaya çıkan baş ağrısının incelenmesi, spontan ataklarda görülen patolojik olayları aydınlatılabilir. NO yolunun, deneysel baş ağrısında ortak bir mekanizma olma olasılığı yüksektir. Bu bilgi, baş ağrısı patofizyolojisinde NO yolunun daha çok araştırılmasının gerektiğini vurgular.

Deneysel modeller, baş ağrısının akut ve profilaktik tedavisinde kullanılacak yeni ilâçların denenmesinde de yarar sağlayabilir. Gerilim baş ağrısının uygun bir insan modeli henüz geliştirilememiştir. Gelecekte farklı baş ağrısı tipleri için oluşturulacak yeni modellerin, baş ağrısı patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizin sınırlarını genişleteceği kuşkusuzdur.

## 2.5 Baş ağrısında NO

NO, L-arjinin guanidin nitrojen terminalinden üretilir ve NOS tarafından katalizlenir (32). NOS aktivitesi endotel, beyin, periferik sinirler, vasküler düz kas, miyokard, makrofajlar ve nötrofillerde saptanmıştır. NOS'un, kalsiyum/kalmodulin bağımlı (kNOS), endotelden NO salgılatan (eNOS) ve nöronlardan NO salgılatan (nNOS) üç izoformu vardır. eNOS hücre içi kalsiyum artışı ile uyarılır. NO endotelden düz kas hücrelerine yayılır ve guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz aktivasyonu sGMP artışına yol açar. Buna bağlı olarak kalsiyum hücre dışına çıkar ve düz kas gevşemesi ile vazodilatasyon oluşur.

Santral sinir sisteminde NO ilişkili nörotransmisyon ağrı algılamasında önemlidir. NO'nun perivasküler sinir uçlarından CGRP salınımına yol açarak nörojenik inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynaması olasıdır. Tanımlanan bu özellikler, NO'nun migren baş ağrısında temel bir role sahip olduğunu düşündürür. Deneysel insan baş ağrısı modellerinde, son moleküler ortak yolun NO yolunun aktivasyonu olduğunu destekleyen kanıtlar vardır (67).

GTN infüzyonu NO salınımına yol açarak baş ağrısı oluşturur. Migrenliler, GTN ile oluşturulan baş ağrısına daha duyarlıdır. Bu durum, migren hastalarında ağrıya genel olarak artmış duyarlılıkla açıklanabilir. GTN infüzyonundan sonra görülen orta serebral arter çapında artış da migrenlilerde daha fazladır.

Histamin infüzyonunun migren hastalarında daha şiddetli baş ağrısına neden olması, endotel H<sub>1</sub> reseptörlerinin endojen NO formasyonunu artırması ile ilişkili olabilir.

Reserpin modelinde baş ağrısına yol açan mekanizma serotonin salınımı ile ilgilidir. 5-HT<sub>2B</sub> reseptör aktivasyonuna vasküler yanıt NO artışı ile ilişkilidir. Meta-klorfenilpiperazin de 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri üzerinden NO artışına neden olur. Prostatiklin doğrudan düz kas hücre reseptörlerini etkiler. Prostatiklinin serebral damarlar üzerine etkisi, olasılıkla NO serbest kalışı ile ilgilidir. Migren baş ağrısının iyi bilinen tetikleri hormonlar, alkol ve çukolata beyinde ve kanda NO oluşumunu artırıcı etki yapar.



NO yolunun aktivasyonu, migren aurasındaki nörojenik mekanizma olan Leao'nun yayılan depresyonuna da yol açabilir. Elektron paramanyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan bir çalışma, migren ataklarında NO artışı olduğunu göstermiştir (45).

Hayvan çalışmaları, NO'nun serebral arterioller çevresindeki sinir uçlarından CGRP salınımına neden olduğunu ortaya koymuştur (72). Ağrı oluşturan peptitlerin salınması uzamış vazodilatasyonu ve olasılıkla perivasküler nosiseptörlerin duyarlılaşmasını açıklar. Deneysel hayvan modellerinden gelen veriler, nosisepsiyonun santral modülasyonunda ve hiperaljezide NO'nun rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.

## **2.6 CGRP**

Kraniyal venöz nöropeptit çalışmaları, nörovasküler baş ağrılarında trigeminovasküler sistem aktivasyonu ile ilgili yararlı bilgiler sağlamıştır. Kedilerde ve insanlarda trigeminal ganglion stimülasyonu, P maddesi ve CGRP artışına yol açar (18). Migren atağında eksternal juguler ven kanında CGRP artışı gözlenir. Vazoaktif nöropeptitlerin baş ağrısı fizyopatolojisi ile ilgili olduğu hayvan ve insan çalışmaları ile gösterilmiştir. Baş ağrısındaki nöropeptit artışının daha çok juguler ven kanında olması, değişikliklerin kraniyovasküler yapılara özel olduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık, baş ağrısı fazında periferik venöz kanda CGRP ve nörokinin A artışı da bildirilmiştir (20). Periferik plazma konsantrasyonlarında artış, özellikle migren ataklarının erken evresi için geçerlidir (18). CGRP'nin migren için işaretleyici olma olasılığı vardır. CGRP antagonistlerinin migrenin akut tedavisindeki etkinlikleri araştırılmaktadır.

## **2.7 sAMP / sGMP**

Serebral enerji metabolizması ve nörotransmisyonla ilgili olan sAMP, migren ataklarında BOS'ta artar (73). sAMP ve sGMP'nin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (42). Trombosit

agregasyonuna inhibitör etkisi olan sAMP düzeylerinin migrende artması, iskemi ya da kortikal yayılan depresyon mekanizmaları ile açıklanabilir.

Primer baş ağrılarında inflamatuvar mediatörlerin rolü uzun süredir bilinmektedir. Eksitator inflamatuvar mediatörler primer aferent terminallere doğrudan ya da dolaylı olarak etki yapabilir. Prostaglandin E<sub>2</sub> ve diğer arazidonic asit metabolitleri kutanoz ve visseral aferentleri uyarır (43). Prostaglandin E<sub>2</sub>'nin oluşturduğu duyarlılık, sAMP artışı ile ilgili olabilir.

Doku zedelenmesi durumunda adenozin trifosfatın (ATP) serbest kaldığı ve P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> reseptörü üzerinden duyusal nöronları uyardığı gösterilmiştir (55). ATP'nin yıkım ürünü olan adenozinin ağrı ve hiperaljeziye yol açan etkisi A<sub>2</sub> adenozin reseptöründe sAMP bağımlı bir reaksiyon ile gerçekleşir (61).

sGMP'nin trombositler üzerine etkisi açık değildir. Sitokinlerin vazokonstriksiyonu azaltıcı etkisinin, tavşan aortunda düz kas hücrelerinde sGMP düzey artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (42). Trombosit sGMP'si migren ve gerilim baş ağrısı olgularında azalmış olabilir.

## 2.8 İKKBA

Migreni ya da gerilim baş ağrısı bulunan hastaların analjezik, ergotamin, triptan ya da opioidleri sık kullanmaları durumunda kronik günlük baş ağrısı gelişebileceği bilinmektedir. İKKBA olguları ile ilgili araştırmalar daha çok klinik özellikler ve tedavi stratejilerine yönelmiştir. İKKBA alanında çok az deneysel çalışma vardır.

### 2.8.1 Epidemiyoloji

Kronik ilaç alımına bağlı günlük baş ağrılarının gerçek prevalans ve insidansı bilinmemektedir. Baş ağrısı merkezlerine başvuran hastaların % 5-10 kadarının İKKBA tanısı aldığını bildiren çalışmalar vardır (1, 22). Ülkemizde baş ağrısı polikliniklerine başvuran hastalar arasında bu oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Baş ağrısını gidermek amacı ile kullanılan ilaçların ciddi yan

etkileri göz önüne alındığında, İKKBA'nın önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu yorumu yapılabilir.

### 2.8.2 Patofizyoloji

Baş ağrısı olmayan populasyonda dihidroergotamin ya da nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ender olarak günlük baş ağrısıyla sonuçlanır. Migren ve gerilim baş ağrısı, İKKBA oluşumunda yüksek potansiyel taşıyan tanılardır. Buna karşılık, kronik günlük baş ağrısı, aşırı ilaç kullanımı olmadan da gelişebilir.

Kodein ve diğer opioidler baş ağrısı hastalarında fiziksel bağımlılık yapabilir. Kafeinin, performans ve ruhsal durum üzerine olan olumlu etkileri, hastaların sık kullanımına ve kafein kesilmesi baş ağrılarına neden olabilir.

Ergotamin fiziksel bağımlılık yapabilen başka bir baş ağrısı ilacıdır. Periferik reseptörler üzerine etkili aspirin ve parasetamolün kronik baş ağrısına yol açma mekanizmalarını açıklamak güçtür. Her iki ilacın da, trigeminal liflerden aferent bilgi akışını kronik olarak baskılaması ve santral ağrı eşliğini değiştirmesi olasıdır (8).

İKKBA'nın patofizyolojisi belirsizdir. Analjezik tepki fenomeni biçiminde ortaya çıkan baş ağrısı paradoksal bir yanıttır. Bu paradoksal yanıtın, nazal dekonjestanların konjesyonu daha da artırması ya da laksatiflerin konstipasyon oluşturması gibi pek çok örneği vardır.

Değişik analjeziklerin kronik kullanımıyla İKKBA ortaya çıkabilir. İKKBA'ya götüren süreçte analjeziklerin farklı etki mekanizmalarının belirleyici olmadığı gözlenmektedir.

İKKBA olgularında kan serotonin düzeyi düşüktür. Kronik olarak kullanılan analjezik kesilince serotonin düzeyleri de normale gelir (24). Serotonin düzeylerinde artış, baş ağrısı frekansında anlamlı azalma ile birlikte. İKKBA hastaları, analjezik aşırı kullanımı olmayan migrenliler ile karşılaştırıldığında, daha düşük bazal trombosit kapsamına sahiptir (59, 60). Kronik analjezik kullanımının intrensek ağrı düzenleyici sistem üzerine etkisinin, serotonin düzeyinin azalması ile ortaya çıkması olasıdır. Santral ağrı

düzenleyici mekanizmadaki değişiklik, ağrıların süreklilik kazanmasından sorumlu olabilir.

Kronik baş ağrıları ile morfin kesilmesi sendromu arasındaki kimyasal benzerlikler çarpıcıdır. Her iki durumda da santral serotonin ve dopamin sistemleri etkilenir. Baş ağrısı, otonomik belirtiler ve hipernosisepsiyon, her iki tablonun temel özelliklerini oluşturur. Analjeziklerin kronik kullanımı, antinosiseptif opioidlerin baskılanmasına yol açabilir.

Kronik baş ağrısı oluşumundaki temel nörofizyolojik mekanizma, ağrıya karşı santral duyarlılığın artmasıdır. Aşırı ilâç kullanımı ile postsinaptik reseptör yoğunluk ve fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklik, santral duyarlılığın artmasını açıklayabilir. Bu sırada, ventral medial medulladaki "on" hücreler gibi nosiseptif fasilitatör sistemlerin aktivasyonu söz konusu olabilir. İnhibitör modulasyonun kaybı, kronik baş ağrısının nörofizyolojik mekanizmalarının tamamlayıcısıdır. Kronik baş ağrılarında bir başka olası açıklama, epilepsidekine benzer bir ateşleme fenomeninin oluşmasıdır.

### 2.8.3 Klinik Belirtiler

İKKBA olgularının pek çoğunda primer baş ağrısı öyküsü vardır. İKKBA'da baş ağrısının şiddeti ve yerleşimi günden güne değişir. Primer baş ağrısı evresinde baş ağrısı ile sonuçlanmayan hafif fiziksel ya da entelektüel yükler baş ağrısına neden olur. Baş ağrılarında bulantı, huzursuzluk, anksiyete, bellek sorunları, konsantrasyon güçlükleri ve depresyon belirtileri eşlik edebilir.

Baş ağrıları ilâç kullanımına bağlı tipik bir ritm gösterir. İKKBA hastası, sabaha karşı erken bir saatte baş ağrısı ile uykusundan uyanabilir ya da sabah kalktığında baş ağrısı tanımlayabilir. Kronik olarak kullanılan ilâç alındığında, yakınmaların çoğu tipik olarak azalır. Aşırı kullanılan ilâcın kesilmesi, ilk günlerde ağrı sıklığında artışa neden olabilir. İlâcın kesilmesi ile, haftalar içinde kronik günlük baş ağrılarının kaybolması beklenir.

İKKBA tanısında Silberstein'in (58) önerdiği kriterler yaygın biçimde kullanılmaktadır (Tablo I).

## Tablo I – Migrenden DönüŖen İKKBA Tanı Kriterleri

- A. Bir aydan uzun süren günlük ya da hemen hemen günlük (ayda 15 günden çok) baş ağrısı
- B. Bir günde ortalama süresi 4 saatten çok olan baş ağrısı
- C. Öyküde Uluslararası Baş Ağrısı Derneği kriterlerini taşıyan epizodik migren
- D. Süre dışında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği migren kriterlerine uyan baş ağrısı
- E. AŖađıdakilerden en az biri:
  - 1. Organik neden düŖündürecekt bulgunun yokluğu
  - 2. Organik neden kuŖkusu varsa uygun araŖtırma yöntemleri ile dışlanması
  - 3. Böyle bir neden varsa ilk migren atakları ile yakın zamansal iliŖki içinde ortaya çıkmaması

İKKBA olgularında davranıŖsal ve psikiyatrik hastalık birlikteliği dikkati çekecek sıklıktadır. Epizodik migren ile depresyon, bipolar hastalık, anksiyete ve panik ataklar arasındaki birliktelik bilinmektedir (41). Kronik günlük baş ağrısı olan hastalar epizodik migrenle karşılaŖtırıldıklarında, anlamlı düzeyde yüksek depresyon skorlarına sahiptir. İKKBA olgularında Tip A davranıŖ özelliklerine de daha sık rastlanmaktadır (38).

Migren ve papil ödemsiz idyopatik intrakraniyal hipertansiyon birlikteliği kronik günlük baş ağrısı ile sonuçlanabilir (37). Her iki durumda baş ağrısının klinik özellikleri önemli benzerlik gösterir. Migrenöz belirtileri olan dirençli kronik günlük baş ağrısı olgularında BOS basıncının ölçülmesi tanının aydınlatılmasını sağlar. Kronik günlük baş ağrısı ile birlikteliği anlamlı olan bir başka hastalık uyku apnesidir .

#### 2.8.4 Yaklaşım

İKKBA tanısı konan hastada atılması gereken ilk adım, günlük baş ağrılarının nedeninin kronik ilâç kullanımı olduğunu hastaya anlatmaktır. Davranışsal ve psikiyatrik sorunların bulunması danışma gerektirebilir.

İKKBA olgularında baş ağrısı döngüsünün kırılabilmesi için aşırı kullanılan ilâç kesilmelidir. Kronik kullanımı olan ilâcın alımının durdurulması ile ortaya çıkması beklenen baş ağrıları ile başa çıkmada uygun atak tedavisi planlanır. Uygun atak tedavisinde, hastanın önceden kullanmadığı nonsteroid analjezik ya da triptanlardan yararlanılabilir. Baş ağrısı döngüsünün kırılması bazı olgularda yatırılarak tedaviyi gerektirir. Yatırılarak tedaviye karar verilen olgularda intravenöz dihidroergotamin ile yapılan detoksifikasyon tedavisinin başarı oranı yüksektir. Analjezik, ergotamin ya da triptan aşırı kullanımı olan hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile tam kan sayımının değerlendirilmesi, ilâçların neden olabileceği sorunların gözden kaçmasını önler.

İKKBA olgularının pek çoğu profilaktik tedaviye gereksinim duyar. Migren profilaktik tedavi yaklaşımı İKKBA'da yeterli olabilir. İKKBA olgularında profilaktik ilâç seçiminde bireysel özelliklere göre karar verilmesi ve gereken durumlarda kombinasyon yaklaşımları önerilmektedir. Depresyon ve anksiyetenin varlığında, beta blokür ya da sodyum valproata ek olarak antidepresif veya anksiyolitik ilâçlardan yararlanılabilir. İKKBA'da, iki hafta parenteral deksametazondan sonra amitriptilin tedavisinin altı ay sürdürülmesinin başarılı olabileceği bildirilmiştir (3).

İKKBA'da davranışsal tedavi ve fiziksel egzersiz programlarının olumlu etkileri olabilir. Hastanın eğitimi bütün tedavi yaklaşımlarının temelidir.

#### 2.8.5 Prognoz

Kronik kullanılan ilâcın kesilmesi ve diğer yaklaşımlarla, kısa dönemde İKKBA olgularında baş ağrısı sıklığının azalma olasılığı yüksektir. Uzun dönemli izlem çalışmaları, gelecekte baş ağrısı döngüsünün tekrar ortaya çıkabileceğini

göstermiştir (36). İKKBA olgularının bir bölümü tüm yaklaşımlara direnç gösterebilir. Bu gruptaki tedavi başarısızlığı, ağrı kontrol sistemlerindeki kalıcı bozukluk ile açıklanabilir.

## 2.9 Baş Ağrısında Serebral Hemodinamikler

Serebral kan akımı çalışmaları baş ağrısında serebrovasküler regülasyonun bozulduğunu ortaya koymuştur. Migrenin aura fazında bSKA azalması olduğu tartışmasız bir bulgudur. Serebral kan akımındaki fokal azalma, genellikle Brodmann'ın 7. alanının arka tarafında ve 19. alanının üst bölümündedir. Fokal frontal oligemi görsel aurası olmayan olgularda da ender olarak bildirilmiştir (17). Migrendeki serebral hemodinamik değişiklikler SPECT, PET ve perfüzyon ağırlıklı MRG incelemeleri ile gösterilmiştir (5, 35, 74). Oligeminin korteks boyunca ilerlemesi, arteriyel bölgelerle uyum içinde değildir. Migrenlilerde oligemi fazını fokal hiperemi izler (14, 46). Baş ağrısının serebral kan akımındaki azalma döneminde başlaması, vazodilatasyonun ağrıdan sorumlu olduğu şeklindeki görüşün değişmesine yol açmıştır.

Auralı migren SPECT çalışmaları, olguların yaklaşık yarısında interiktal asimetriyi ortaya koymuştur (13). Spontan aurasız migren atağını inceleyen PET çalışması, bilateral hipoperfüzyonun varlığını göstermiştir (47). TKD ultrasonografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, baş ağrısı tarafında orta serebral arter akım hızında anlamlı azalma bulunmuştur (12).

Küme baş ağrısı serebral kan akımı çalışmalarının çoğu SPECT yöntemiyle yapılmıştır. Spontan ve GTN ile uyarılmış küme baş ağrısı atak çalışmaları, orta serebral arter akım hızlarında bilateral azalma olduğunu göstermiştir (7, 62).

Nörovasküler baş ağrısı hastalarında kan akımı çalışmaları, arter çaplarında önemli bir değişiklik ortaya koymamıştır. Migren atakları sırasında yapılan anjiyografik incelemeler, intrakarotid enjeksiyonlardan sonra baziler arter dolma defekti dışında patolojik bir bulgu göstermemiştir (47). Arteriyel stenoz migrende ender rastlanan bir bulgudur ve olasılıkla baş ağrısıyla ilişkisiz bir epifenomen olarak kabul edilmelidir.

İKKBA olgularında SPECT yöntemiyle yapılan bir bSKA çalışması, kronik baş ağrılarının sürdüğü dönemde asimetri göstermezken tedavi sonrası iki olguda belirgin hipoperfüzyonun varlığını ortaya koymuştur (53).



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu randomize, plasebo kontrollü, çift kör ve prospektif çalışmaya Haziran - 2003 ile Ağustos-2003 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş Ağrısı Polikliniğine başvuran ve İKKBA tanısı alan 11 hasta (8 K, 3 E) alındı. Tümü parasetamol aşırı kullanıcısı olan hastalara İKKBA tanısı, Silberstein'in (58) önerdiği kriterlere göre konuldu. Hastaların yaş ortalaması  $36.30 \pm 5.35$  ve yaş aralığı 29 – 46'dır. Hasta grubunun özellikleri Tablo II'de belirtilmiştir. Hasta grubunun özelliklerine uygun, baş ağrısı sorunu bulunmayan, sağlıklı ve gönüllü üçü kadın beş birey, kontrol grubunu oluşturdu. Hastalar ve kontrol grubu üyelerine yapılacak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra aydınlanmış onam belgeleri imzalandı.

**Tablo II. Hasta Grubunun Özellikleri**

HASTALAR	CİNS	YAŞ	BAŞ AĞRISI AİLE ÖYKÜSÜ	BAŞ AĞRISI SÜRESİ	İLÂÇ AŞIRI KULLANIM SÜRESİ	İLÂÇ ALMA SIKLIĞI
HASTA 1	KADIN	31	+	5 YIL	2 YIL	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 2	KADIN	29	+	2 YIL	6 AY	Hemen her gün 2-3 tablet
HASTA 3	KADIN	36	-	15 YIL	3 AY	İki günde 1-2 tablet
HASTA 4	KADIN	30	+	3 YIL	1 YIL	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 5	KADIN	33	-	11 YIL	2 YIL	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 6	KADIN	46	+	10 YIL	6 AY	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 7	ERKEK	38	+	10 YIL	5-6 YIL	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 8	ERKEK	42	+	4-5 YIL	3 YIL	İki günde 1-2 tablet
HASTA 9	KADIN	36	-	15 YIL	3 AY	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 10	KADIN	38	-	18 YIL	3-4 YIL	Hemen her gün 1-2 tablet
HASTA 11	ERKEK	41	+	1 YIL	6 AY	İki günde 1-2 tablet

Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin sistemik ve nörolojik bakıları, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testleri, ekokardiyografi ve kraniyal MRG incelemeleri yapıldı. İncelemelerde normal dışı bulgusu olan ve kardiyak sorunu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ve kontrol grubundaki bireylere bir hafta arayla iki kez beyin SPECT incelemesi gerçekleştirildi. Birinci SPECT incelemesi, hastaların ortanın üzerinde şiddette baş ağrısı tanımlamadıkları bir günde yapıldı. İkinci SPECT öncesi hastalara ve kontrol grubuna GTN veya serum fizyolojik ile plasebo infüzyonu uygulandı. Sekiz hastaya (6 K, 2 E) ve kontrol grubundaki üç kişiye (2 K, 1 E) GTN infüzyonu yapıldı. Üç hastaya (2 K, 1 E) ve kontrol grubundaki iki kişiye (1 K, 1 E) serum fizyolojik verildi. GTN ve plasebo infüzyonu sırasında oluşan baş ağrısı şiddeti, baş ağrısına eşlik eden belirtiler ve yan etkiler değerlendirildi. GTN ve plasebo infüzyonundan önce ve sonra sAMP, sGMP, nitrat-nitrit ve CGRP çalışılması için hastalar ve kontrol grubunda bulunan bireylerden kan örnekleri alındı.

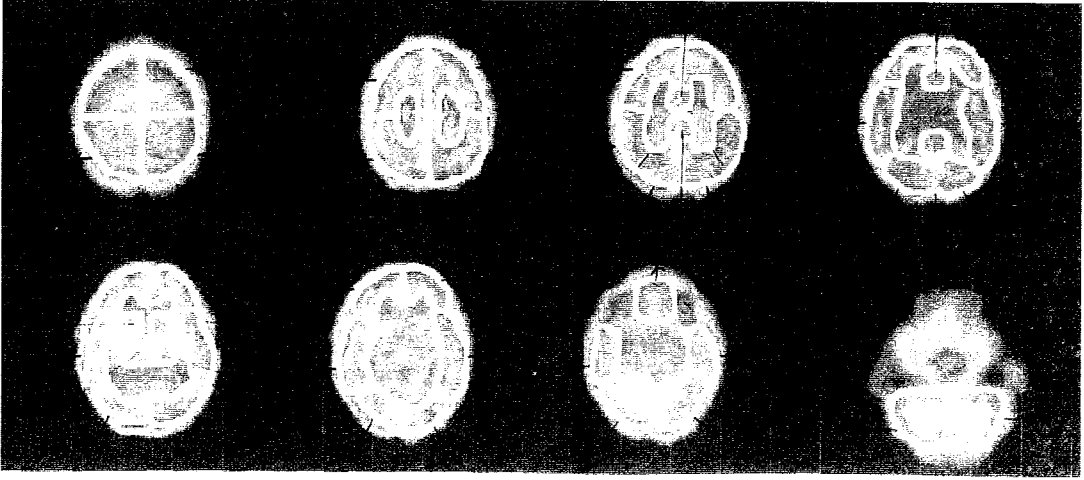
GTN infüzyonu 15 dakikalık sürelerle, sırasıyla 0,015-0,030-0,25 ve 0,5 µg/kg/dk dozlarda yapıldı. Baş ağrısı şiddeti sözel skala kullanılarak değerlendirildi (0-3: Hafif, 4-6: Orta, 7-10: Şiddetli). Baş ağrısının karakteri (pulzatil, künt, sıkıştırıcı ya da batıcı) ve yerleşimi kaydedildi. Eşlik eden belirtiler (bulantı, kusma, taşikardi, baş dönmesi, bulantı, korku, huzursuzluk, fasikülasyon, çarpıntı, retrosternal rahatsızlık vb.) yan etki izleme formuna yazıldı. GTN infüzyonunun her hangi bir aşamasında çok şiddetli baş ağrısı geliştiğinde, diğer aşamalara geçilmeyerek infüzyon durduruldu.

### 3.1 SPECT

SPECT, General Electric Starcam 4000 i gama kamera kullanılarak çekildi. Hastalara gözleri kapalı iken, sakin bir ortamda 555 µBq (15 mCi) Tc-99m Hexomethyl propylen amine oxine (HMPAO) intravenöz olarak verildi. Enjeksiyon yapıldıktan 30 dakika sonra hastalar çalışmaya alındı. Düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak, 64x64 matrikste 30 saniyelik 60 görüntü elde edildi. Çalışmanın bitiminde bilgisayar ortamında görüntülerin rekonstrüksiyonu yapılarak transaksiyal, koronal ve sagittal görüntüler elde

edildi. Transaksiyal görüntülerin üzerine ilgi alanları çizildi ve alınan sayımlar kaydedildi.

Beyin SPECT görüntüleri konveksiteden aşağı doğru sekiz kesit olarak alındı (Şekil-1). Her bir kesit alanına giren loblar, sağ ve sol hemisfer olarak ikiye ayrıldı. Serebellumdan geçen kesit aktivitesi diğer yedi kesitteki aktivite ile karşılaştırıldı (Tablo-III). Hemisferlerdeki değerler, ipsilateral serebellum ve ortalama serebellum aktivitelerine göre ayrı olarak hesaplandı.



### Şekil 1 - Beyin SPECT görüntülerinin kesitleri

1-sF1, 2-SF2, 3-sPT1, 4-SPT1, 5-sF2, 6-SF2, 7-sPT2, 8-SPT2, 9-sF3, 10-SF3, 11-sPT3, 12-SPT3, 13-sO3, 14-SO3, 15-GS ön 3, 16-GS arka 3, 17-sF4, 18-SF4, 19-sPT4, 20-SPT4, 21-sO4, 22-SO4, 23- GS ön 4, 24-GS arka 4, 25-sF5, 26-SF5, 27-sT5, 28-ST5, 29-sO5, 30-SO5, 31-sBG5, 32-SBG5, 33-sTL5, 34-STL5, 35-sF6, 36-SF6, 37-sT6, 38-ST6, 39-sO6, 40-SO6, 41-GR7, 42-sT7, 43-ST7, 44-sO7, 45-SO7, 46-sC8, 47-SC8

sF : Sol frontal, SF : Sağ frontal, sPT : Sol pariyetal, SPT : Sağ pariyetal, sO : Sol oksipital, SO : Sağ oksipital, sT : Sol temporal, ST : Sağ temporal, GS ön : Girus singuli ön, GS arka : Girus singuli arka, sBG : Sol bazal ganglion, SBG : Sağ bazal ganglion, sTL : Sol talamus, STL : Sağ talamus, GR : Girus rektus

Girus Singuli Ön (GS ön), Girus Singuli Arka (GS Arka) ve Girus Rektustan (GR) geçen kesitlerde sağ ve sol hemisfer ayrımı yapılamadığı için, bu bölgelere ait kan akımları ortalama serebelluma göre değerlendirildi.

**Tablo III- SPECT Kesitlerinin İçerdiği Alanlar**

Kesit 1	SF1-SF1-sPT1-SPT1
Kesit 2	SF2-SF2-sPT2-SPT2
Kesit 3	SF3-SF3-sPT3-SPT3-sO3-SO3-GSön3-GSarka3
Kesit 4	SF4-SF4-sPT4-SPT4-sO4-SO4-GCön4-GCarka4
Kesit 5	SF5-SF5-St5-ST5-sO5-SO5-sBG5-SBG5-sTL5-STL5
Kesit 6	SF6-SF6-sT6-ST6-sO6-SO6
Kesit 7	GR7-sT7-ST7-sO7-SO7

sF : Sol frontal, SF : Sağ frontal, sPT : Sol pariyetal, SPT : Sağ pariyetal,  
sO : Sol oksipital, SO : Sağ oksipital, sT : Sol temporal, ST : Sağ temporal,  
GS ön : Girus singuli ön, GS arka : Girus singuli arka, sBG : Sol bazal ganglion,  
SBG : Sağ bazal ganglion, sTL : Sol talamus, STL : Sağ talamus, GR : Girus rektus

### 3.2 Biyokimyasal Değerlendirme

sAMP, sGMP, nitrat-nitrit ve CGRP değerlendirmesi için antekubital venden EDTA'lı BD vacutainer tüplere kan alındı. Alınan kanlar 3000 devir/dk'da santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmalar – 40 °C'de saklandı.

#### 3.2.1 sAMP

sAMP incelemesi, Cayman Chemical (Katolog No: 581001) EIA (Enzim Immünoassay) kiti ile yapıldı. Bu ölçümde, sınırlı sayıda sAMP-spesifik tavşan antikoru bağlayıcı bölgeler için, serbest sAMP ve sAMP işaretleyicisi sAMP-asetilkolinesteraz konjugatı arasındaki yarışma ilkesi kullanıldı. Bağlanmayan reaktifler yıkamayla uzaklaştırıldı ve içinde asetilkolinesteraz substratı bulunan Ellman reaktifi kuyucuklara eklendi. Enzimatik reaksiyon sonucunda 412 nanometrede (nm) maksimum absorpsiyon veren sarı renkli ürünün yoğunluğu Dragon Teknika-Microwell System aygıtında, Reader 530'da 420 nm ve 620 nm referans titrelerde okundu. Ölçüm aralığı 2,3 – 300,0 pmol/ml olan Cayman Chemical sAMP EIA kitinin spesifitesi, asetillenmiş sAMP örnekleri için %100, asetillenmemiş sAMP örnekleri için %3 olarak değerlendirildi.

### 3.2.2 sGMP

sGMP incelemesi, Cayman Chemical (Katalog No: 581021) sGMP EIA kiti ile yapıldı. sAMP incelemesindeki ilkeye dayanan bu yöntemde, bağlanmayan reaktifler yıkama ile uzaklaştırılarak asetilkolinesteraz substratı içeren Ellman reaktifi kuyucuklara eklendi. Enzimatik reaksiyon sonucunda 412 nm'de maksimum absorpsiyon veren sarı renkli ürünün yoğunluğu Dragon Teknika-Microwell System aygıtında, Reader 530'da 420 nm ve 620 nm referans filtrede okundu. Ölçüm aralığı sGMP için 0,23 – 30,00 pmol/ml olan Cayman Chemical sGMP EIA için, ölçüm içi ve ölçümler arası tekrarlayan hata payı (CV)  $\leq$  %10 olarak kabul edildi.

### 3.2.3 Nitrat - nitrit

Nitrat-nitrit incelemesi için Cayman Chemical Nitrat-Nitrit kolorometri kiti (Katalog no: 78001) kullanıldı. İlk adımda nitrat redüktaz ile nitratın nitrite dönüşmesi sağlandıktan sonra Gries reaktifi eklendi. Koyu mor azo bileşiğine dönüşen nitrit, Dragon Teknika-Microwell System aygıtında Reader 530'da 540 nm ve 620 nm referanslarda okundu ve fotometrik ölçüm ile NO<sub>2</sub> konsantrasyonu belirlendi. Nitrit ölçümünde alt sınır olarak 2,0 µmol kabul edilen çalışmada, 0 µmol standart için CV % 26,1 ve 35 µmol standart için CV % 5,4 olarak değerlendirildi.

### 3.2.4 CGRP

CGRP incelemesi, SPI-BIO Human CGRP EIA kiti (Katalog no : A05481) ile yapıldı. Çift-antikor sandviç tekniğine dayanan yöntemde, CGRP molekülünün farklı epitopuna selektif olarak bağlanan asetilkolinesteraz-Fab konjugatı kuyucuklara eklendi. Bağlanmayan reaktifler yıkama sonrası uzaklaştırıldı ve Ellman reaktifinde asetilkolinesterazın enzim aktivitesine bağlı CGRP konsantrasyonu belirlendi. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan sarı renkli bileşiğin yoğunluğu, Dragon Teknika-Microwell System aygıtında Reader

530'da 420 nm ve 620 nm referanslarda okundu. Ölçülebilir aralığı 7,81-1000,00 pg/ml olan yöntemde, ölçüm CV % 3.4-25 ve ölçümler arası CV % 0,7-16,6 olarak kabul edildi.

### **3.3 İstatistik**

İstatistiksel değerlendirmede grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Ranks Testi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanıldı.

Wilcoxon Signed Ranks Testi ile hasta-GTN, hasta-plasebo, kontrol-GTN ve kontrol-plasebo gruplarında, sağ ve sol hemisferlerde infüzyon öncesi ve sonrası serebral aktiviteler karşılaştırıldı. Buna ek olarak, her iki hemisferdeki serebral aktivite, ortalama serebellum ve ipsilateral serebellum değerlerine göre birbirleriyle kıyaslandı.

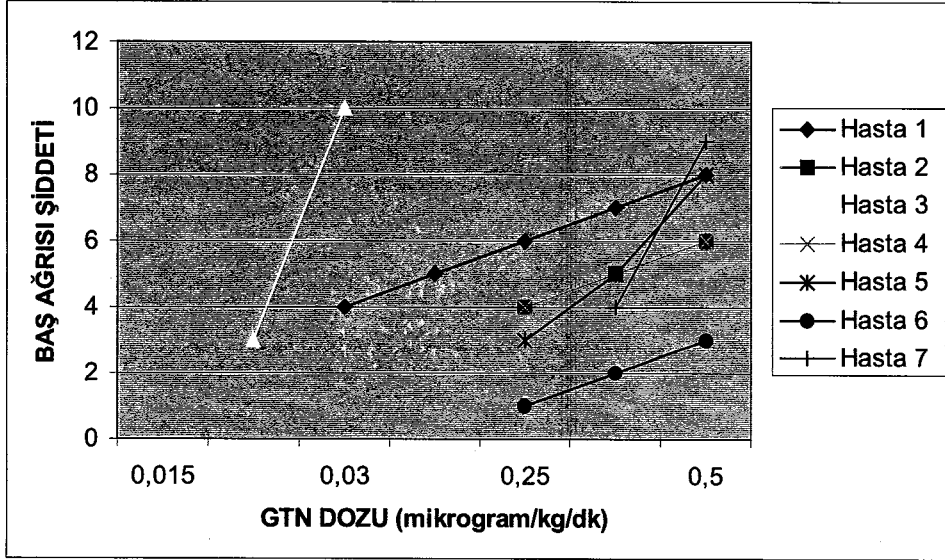
Mann-Whitney Testi ile, GTN verilen hastalar (no:8) GTN verilen kontrol grubu bireyleri (no:3) ile, GTN verilen hastalar (no:8) plasebo verilen hastalarla (no:3), hasta grubunda GTN verilen kadınlar (no:6) kontrol grubunda GTN verilen kadınlarla (no:2), hasta grubunda GTN verilen kadınlar (no:3) hasta grubunda plasebo verilen kadınlarla (no:2), kontrol grubunda GTN verilenler (no:3) kontrol grubunda plasebo verilenlerle (no:2) ve hasta plasebo grubu (no:3) kontrol plasebo grubu (no: 2) ile karşılaştırıldı.

Biyokimyasal parametrelerde grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon Signed Ranks Testi ve gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney Testi ile yapıldı.

#### 4. BULGULAR

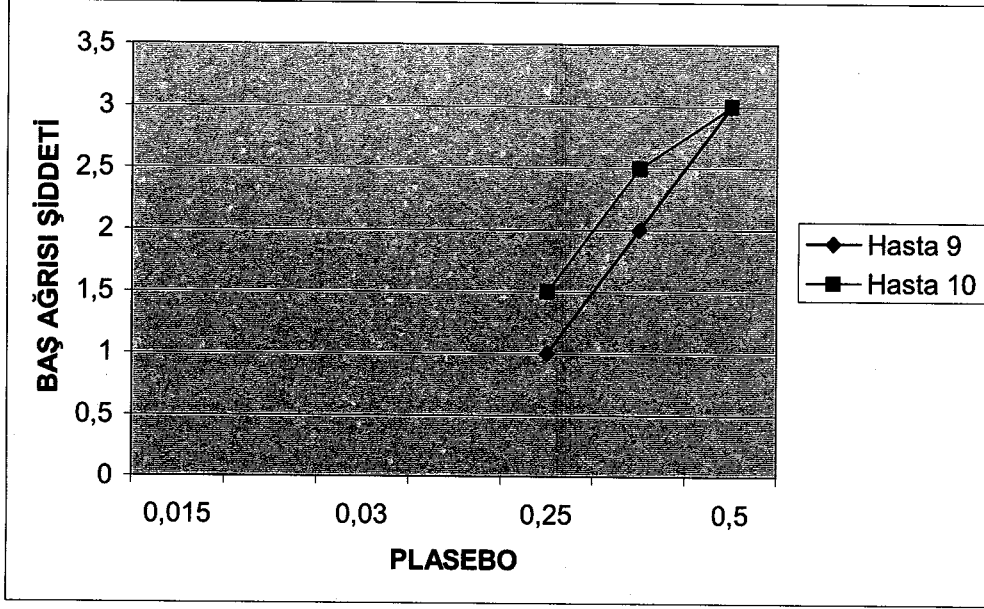
Çalışmaya alınan 11 hastanın ortalama baş ağrısı süresi  $103,00 \pm 70,20$  ay, parasetamol aşırı kullanım süresi  $20,70 \pm 20,28$  ay ve aylık kullanılan tablet sayısı  $39,30 \pm 14,11$  olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunda GTN ya da plasebo uygulanan bireylerin hiçbiri baş ağrısı tanımlamadı. Hasta grubunda GTN ve plasebo infüzyonu uygulanan iki erkek hasta dışında tüm hastalar baş ağrısı bildirdi. Baş ağrısı iki hastada  $0,030 \mu\text{g/kg/dk}$ , altı hastada  $0,25 \mu\text{g/kg/dk}$  ve bir hastada  $0,5 \mu\text{g/kg/dk}$  infüzyon dozunda başladı (Şekil-2)



Şekil 2 - Hasta GTN Grubunda Baş Ağrısı Şiddeti

Hasta grubunda plasebo uygulanan iki kadın hasta hafif şiddette baş ağrısı tanımladı (Şekil-3).



**Şekil 3 – Hasta Plasebo Grubunda Baş Ağrısı Şiddeti**

GTN infüzyonu yapılan iki kadın hastada çok şiddetli baş ağrısı nedeniyle infüzyon kesildi. Bu hastalardan birinde baş ağrısı 0,25 µg/kg/dk dozunda başladı ve 0,5 µg/kg/dk infüzyon dozunun 8. dakikasında infüzyon durduruldu. Çok şiddetli baş ağrısı olan diğer hastada baş ağrısı 0,030 µg/kg/dk infüzyon dozunda ortaya çıktı ve 15. dakikada infüzyon kesildi.

Baş ağrısı, hastaların üçünde hafif şiddette, ikisinde orta şiddette ve dördünde şiddetli olarak tanımlandı (Tablo-IV). Hafif şiddette baş ağrısı bildiren üç hasta kadındı ve ikisine plasebo, birine GTN verilmişti. Orta şiddette baş ağrısı bildiren iki hasta da kadındı ve ikisine de GTN infüzyonu uygulanmıştı. Şiddetli baş ağrısı bildiren dört hastanın üçü kadındı ve hastaların tümüne GTN infüzyonu yapılmıştı.

**Tablo IV – GTN İnfüzyonundan Sonra Oluşan Baş Ağrısı Şiddeti**

Baş Ağrısı Şiddeti	Hasta Sayısı
Hafif	3
Orta	2
Şiddetli	4



Baş ağrısının niteliği dört hastada künt-pulzatil, iki hastada pulzatil, iki hastada sıkıştırıcı ve bir hastada künt-sıkıştırıcı olarak belirtildi.

Baş ağrısı yerleşimi dört hastada bifrontotemporal, iki hastada bifrontotemporopariyetal, bir hastada bitemporoooksipital, bir hastada bitemporal ve bir hastada ise sol frontal bölge olarak tanımlandı (Tablo-V).

**Tablo V – GTN İnfüzyonundan Sonra Oluşan Baş Ağrısının Yerleşimi**

Baş Ağrısı Yerleşimi	Hasta Sayısı
Bifrontotemporal	4
Bifrontotemporopariyetal	2
Bitemporoooksipital	1
Bitemporal	1
Sol frontal	1

Baş ağrısına üç hastada bulantı-fotofobi, iki hastada fono-fotofobi ve bir hastada sadece bulantının eşlik ettiği öğrenildi (Tablo-VI). Üç hastada baş ağrısına eşlik eden semptom tanımlanmadı.

**Tablo VI – GTN İnfüzyonundan Sonra Oluşan Baş Ağrısına Eşlik Eden Semptomlar**

Eşlik Eden Semptom	Hasta Sayısı
Bulantı-Fotofobi	3
Fono-fotofobi	2
Bulantı	1

Hasta grubunda beş ve kontrol grubunda dört kişi yan etki bildirdi. Hasta grubunda baş dönmesi, bulantı, huzursuzluk, retrosternal rahatsızlık duygusu, yüzde kızarma, korku ve çarpıntı gibi yan etkiler gözlemlendi (Tablo-VII).

**Tablo VII – GTN İnfüzyonundan Sonra Hasta Grubunda Oluşan Yan Etkiler**

Yan Etki	Hasta Sayısı
Baş Dönmesi	1
Bulantı	1
Huzursuzluk	3
Retrosternal rahatsızlık	1
Yüzde kızarma	2
Korku	2
Çarpıntı	1

Kontrol grubunda huzursuzluk, ağız kuruluğu, başta ve göz kapaklarında ağırlık duygusu gibi yan etkiler ortaya çıktı (Tablo-VIII).

**Tablo VIII – GTN İnfüzyonundan Sonra Kontrol Grubunda Oluşan Yan Etkiler**

Yan Etki	Hasta Sayısı
Huzursuzluk	1
Ağız kuruluğu	2
Baş ve göz kapaklarında ağırlık	3

#### **4.1 Serebral Kan Akımı**

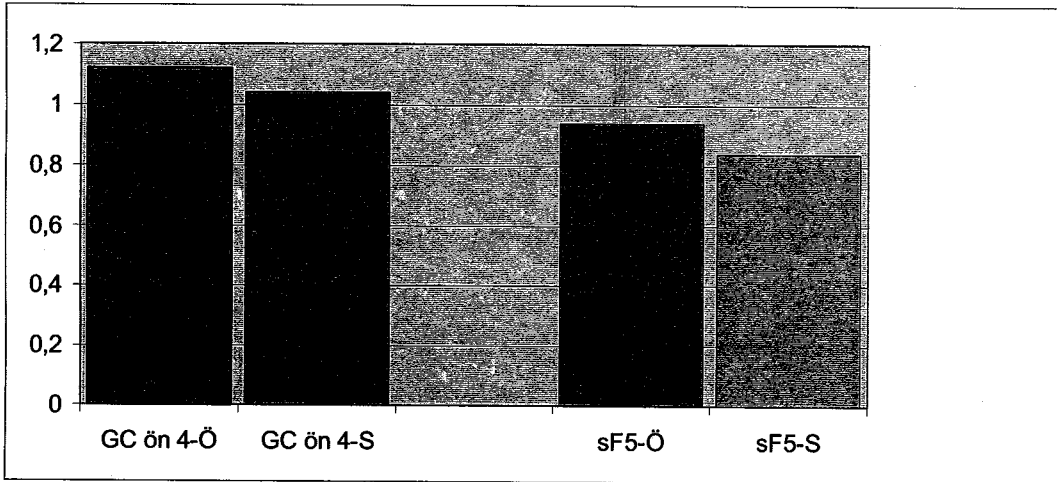
Ortalama serebellum aktivitesine göre hasta-GTN grubunda GS ön 4 ve sF5 bölgelerinde infüzyon sonrasında anlamlı hipoperfüzyon saptandı ( $p \leq 0.05$ ) (Şekil-4). Diğer grupların karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık görülmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo-IX).

**Tablo IX – Hasta Grubunda GTN Öncesi Ve Sonrası Serebral Kan Akımı Değerleri**

BÖLGE	GTN-Ö	GTN-S	BÖLGE	GTN-Ö	GTN-S	BÖLGE	GTN-Ö	GTN-S
sF1	0,90	0,89	GS arka3	1,03	1,00	sBG5	1,07*	0,97
SF1	0,88	0,86	sF4	0,91	0,85	SBG5	1,13*	1,06
SPT1	0,98	0,93	SF4	0,91	0,90	sTL5	1,09	1,03
SPT1	0,95	0,96	sPT4	1,00	0,93	STL5	1,14	1,06
sF2	0,98	0,96*	SPT4	0,97	0,95	sF6	0,87*	0,83
SF2	0,99	0,93*	sO4	1,03	1,01	SF6	0,83*	0,83
SPT2	1,03	0,99	SO4	1,01	1,03	sT6	1,00	0,95*
SPT2	0,99	1,00	GS ön4	1,11*	1,02*	ST6	1,02	1,01*
sF3	0,98	0,91	GS arka4	1,07	1,04	sO6	1,13	1,13
SF3	0,96	0,91	sF5	0,92*	0,85*	SO6	1,12	1,13
SPT3	0,94	0,91	SF5	0,89	0,84	GR7	0,87	0,81
SPT3	0,98	0,95	sT5	1,01	0,94	sT7	0,94	0,88
sO3	1,01	0,98*	ST5	0,99	1,00	ST7	0,97	0,96
SO3	1,03	1,02*	sO5	1,04	1,04	sO7	1,18	1,13
GS ön3	1,08	0,95	SO5	1,03	1,05	SO7	1,15	1,13

sF : Sol frontal, SF : Sağ frontal, sPT : Sol pariyetal, SPT : Sağ pariyetal,  
sO : Sol oksipital, SO : Sağ oksipital, sT : Sol temporal, ST : Sağ temporal,  
GS ön : Girus singuli ön, GS arka : Girus singuli arka, sBG : Sol bazal ganglion, SBG :  
Sağ bazal ganglion, sTL : Sol talamus, STL : Sağ talamus  
GR : Girus rektus, GTN-Ö : GTN infüzyonu öncesi, GTN-S : GTN infüzyonu sonrası,  
s : Sol, S : Sağ

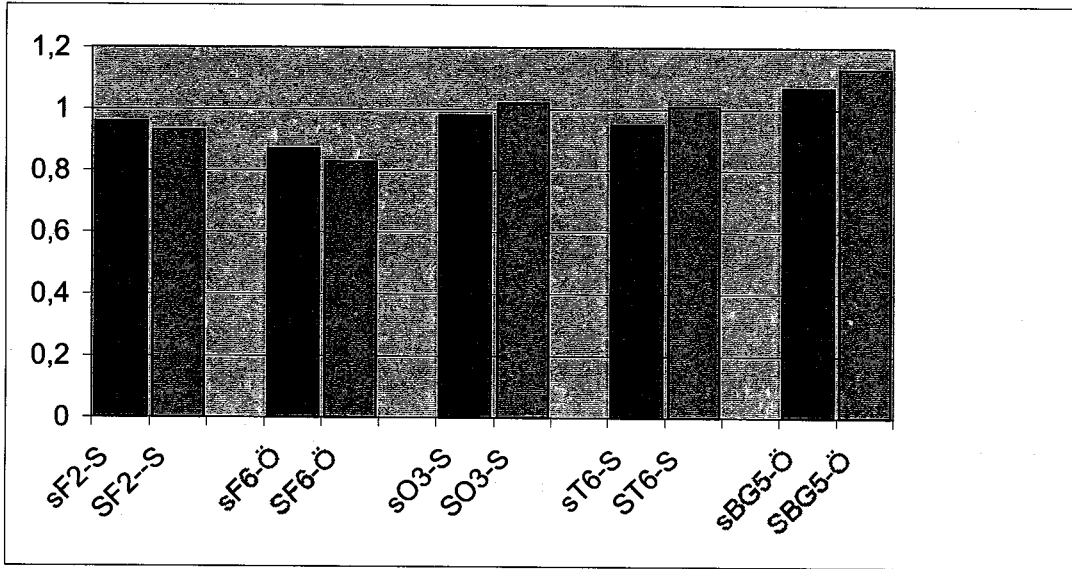
\*p ≤ 0,05



**Şekil 4 – GTN infüzyonu Yapılan Hastalarda Görülen Hipoperfüzyon**

GS ön : Girus singuli ön, sF : Sol frontal, Ö : Önce, S : Sonra

GTN infüzyonu yapılan hastalarda, infüzyon sonrası serebral kan akımı, SF2 bölgesinde, sF2 bölgesine göre anlamlı perfüzyon azalması gösterdi ( $p \leq 0,05$ ). Infüzyon öncesi serebral kan akımı, SF6 bölgesi sF6 bölgesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı hipoperfüzyon görüldü ( $p \leq 0,05$ ). GTN infüzyonu sonrası SO3 bölgesinde sO3 bölgesine göre ve ST6 bölgesinde sT6 bölgesine göre anlamlı perfüzyon artışı saptandı ( $p \leq 0,05$ ). GTN infüzyonu öncesi SBG5 bölgesinde sBG5 bölgesine göre anlamlı düzeyde hiperperfüzyon bulundu ( $p \leq 0,05$ ) (Tablo-9) (Şekil-5). Kalitatif değerlendirmede her iki SPECT incelemesi arasında fark gözlenmedi.



**Şekil 5 – GTN İnfüzyonu Yapılan Hastalarda Hemisferler Arası Perfüzyon Farkları**

sF : Sol frontal, SF : Sağ frontal, sO : Sol oksipital, SO : Sağ oksipital,  
sT : Sol temporal, ST : Sağ temporal, sBG : Sol bazal ganglion,  
SBG : Sağ bazal ganglion, Ö : Önce, S : Sonra

Ortalama serebellum aktivitesine göre GTN infüzyonu yapılan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, altı bölgede infüzyon öncesi saptanan hiperperfüzyon anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo-X) (Şekil-6).

**Tablo X – GTN İnfüzyonu Yapılan Hasta Ve Kontrol Grubu Serebral Kan Akımı Değerleri**

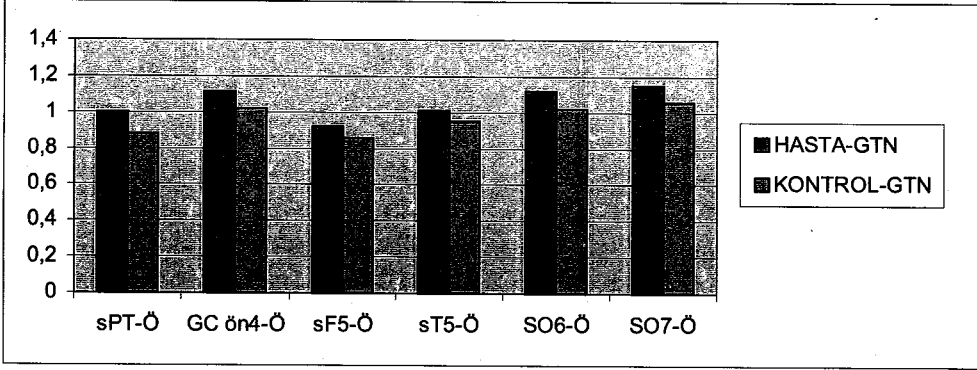
BÖLGE	H-GTN	K-GTN	BÖLGE	H-GTN	K-GTN	BÖLGE	H-GTN	K-GTN
sF1-Ö	0,90	0,88	GSarka3-Ö	1,03	1,01	sBG5-Ö	1,07	1,01
sF1-S	0,89	0,93	GSarka3-S	1,00	1,08	sBG5-S	0,97	1,05
SF1-Ö	0,88	0,82	sF4-Ö	0,91	0,83	sBG5-Ö	1,13	1,06
SF1-S	0,86	0,94	sF4-S	0,85	0,84	sBG5-S	1,06	1,01
sPT1-Ö	0,98	0,97	SF4-Ö	0,91	0,83	sTL5-Ö	1,09	1,00
sPT1-S	0,93	1,04	SF4-S	0,90	0,81	sTL5-S	1,03	1,02
SPT1-Ö	0,95	0,98	sPT4-Ö	<b>1,00*</b>	<b>0,88*</b>	STL5-Ö	1,14	1,05
SPT1-S	0,96	1,08	sPT4-S	0,93	0,98	STL5-S	1,06	1,00
sF2-Ö	0,98	0,97	SPT4-Ö	0,97	0,93	sF6-Ö	0,87	0,85
sF2-S	0,96	0,99	SPT4-S	0,95	0,99	sF6-S	0,83	0,83
SF2-Ö	0,99	0,94	sO4-Ö	1,03	0,96	SF6-Ö	0,83	0,77
SF2-S	0,93	0,94	sO4-S	1,01	1,05	SF6-S	0,83	0,94
sPT2-Ö	1,03	0,98	SO4-Ö	1,01	0,97	sT6-Ö	1,00	0,95
sPT2-S	0,99	1,11	SO4-S	1,03	1,04	sT6-S	0,95	1,00
SPT2-Ö	0,99	0,99	GSön4-Ö	<b>1,11*</b>	<b>1,02*</b>	ST6-Ö	1,02	0,97
SPT2-S	1,00	1,07	GSön4-S	1,02	1,01	ST6-S	1,01	0,98
sF3-Ö	0,98	0,89	GSarka4-Ö	1,07	0,99	sO6-Ö	1,13	1,09
sF3-S	0,91	0,93	GSarka4-S	1,04	1,11	sO6-S	1,13	1,11
SF3-Ö	0,96	0,90	sF5-Ö	<b>0,92*</b>	<b>0,86*</b>	SO6-Ö	<b>1,12*</b>	<b>1,02*</b>
SF3-S	0,91	0,94	sF5-S	0,85	0,86	SO6-S	1,13	1,08
sPT3-Ö	0,94	0,89	SF5-Ö	0,89	0,76	GR7-Ö	0,87	0,83
sPT3-S	0,91	1,01	SF5-S	0,84	0,86	GR7-S	0,81	0,89
SPT3-Ö	0,98	0,94	sT5-Ö	<b>1,01*</b>	<b>0,95*</b>	sT7-Ö	0,94	0,93
SPT3-S	0,95	0,96	sT5-S	0,94	1,02	sT7-S	0,88	0,93
sO3-Ö	1,01	0,98	ST5-Ö	0,99	0,94	ST7-Ö	0,97	0,99
sO3-S	0,98	1,07	ST5-S	1,00	0,98	ST7-S	0,96	0,95
SO3-Ö	1,03	0,95	sO5-Ö	1,04	0,94	sO7-Ö	1,18	1,08
SO3-S	1,02	1,12	sO5-S	1,04	1,03	sO7-S	1,13	1,18
GS ön3-Ö	1,08	0,96	SO5-Ö	1,03	1,01	SO7-Ö	<b>1,15*</b>	<b>1,06*</b>
GS ön3-S	0,95	1,04	SO5-S	1,05	1,03	SO7-S	1,13	1,16

H-GTN : GTN infüzyonu yapılan hastalar

K-GTN : GTN infüzyonu yapılan kontrol grubu bireyleri

sF : Sol frontal, SF : Sağ frontal, sPT : Sol pariyetal,  
SPT : Sağ pariyetal, sO : Sol oksipital, SO : Sağ oksipital,  
sT : Sol temporal, ST : Sağ temporal, GS ön : Girus singuli ön,  
GS arka : Girus singuli arka, sBG : Sol bazal ganglion,  
SBG : Sağ bazal ganglion, sTL : Sol talamus, STL : Sağ talamus  
GR : Girus rektus

\*p ≤ 0,05



**Şekil 6 – Hasta Ve Kontrol Gruplarında GTN İnfüzyonu Öncesi Ve Sonrasında Serebral Kan Akımı**

Hasta GTN : GTN infüzyonu yapılan hastalar,

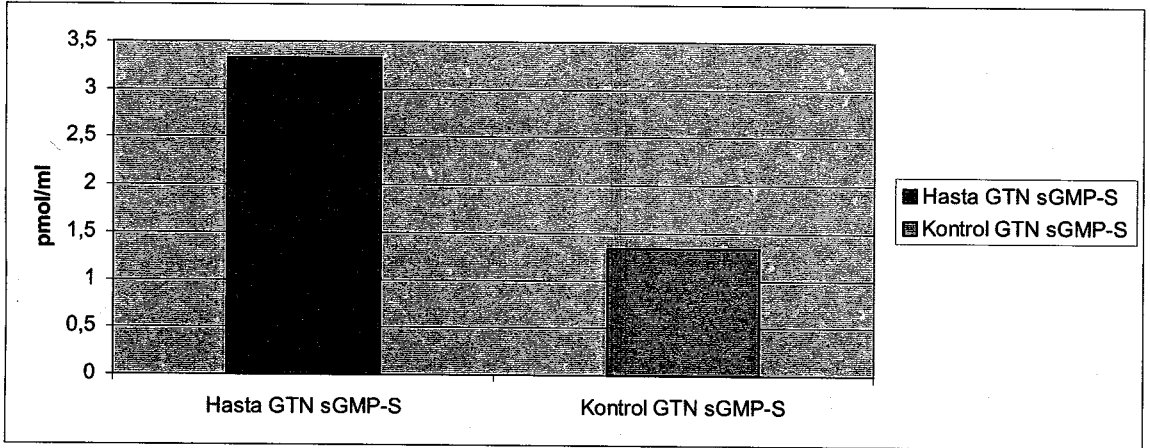
Kontrol GTN : GTN infüzyonu yapılan kontrol grubu bireyleri

sPT : Sol pariyetal, GC ön : Girus singuli ön, sF : Sol frontal,

sT : Sol temporal, SO : Sağ oksipital, Ö : Önce, S : Sonra

Dokuz hastada (7 GTN, 2 plasebo infüzyonu) baş ağrısı gelişti. GTN infüzyonu yapılan ve baş ağrısı gelişen yedi hastanın serebral kan akımı ile plasebo infüzyonu yapılan iki hastanın perfüzyon değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

GTN infüzyonu yapılan hasta grubunda sGMP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p \leq 0,05$ ) ( Şekil-7) (Tablo XI).



**Şekil 7 – GTN İnfüzyonu Sonrası sGMP Değerleri**

Hasta GTN : GTN infüzyonu yapılan hastalar, Kontrol GTN : GTN infüzyonu yapılan

kontrol grubu bireyleri, sGMP-S : GTN infüzyonu sonrası sGMP değeri

**Tablo XI- GTN İnfüzyonu Öncesi Ve Sonrasında sAMP-sGMP Değerleri**

GRUP	CİNS	YAŞ	GTN	BAŞ AĞRISI	sAMP-Ö (pmol/ml)	sAMP-S (pmol/ml)	sGMP-Ö (pmol/ml)	sGMP-S (pmol/ml)
HASTA 1	KADIN	31	+	+	48,91	14,48	8,53	1,33
HASTA 2	KADIN	29	+	+	41,85	39,48	2,05	2,33
HASTA 3	KADIN	36	+	+	20,56	8,48	1,67	2,86
HASTA 4	KADIN	30	+	+	12,88	30,06	3,17	5,2
HASTA 5	KADIN	33	+	+	7,18	20,36	6,97	4,86
HASTA 6	KADIN	46	+	+	23,33	29,48	6,91	6,09
HASTA 7	ERKEK	38	+	+	7,25	15,81	2,17	3,8
HASTA 8	ERKEK	42	+	-	3,39	17,94	0,6	2,48
HASTA 9	KADIN	36	-	+	30,06	14,06	5,73	6,04
HASTA 10	KADIN	38	-	+	21,38	26,23	5,05	2,77
HASTA 11	ERKEK	41	-	-	15,05	17,59	3,47	2,17
KONTROL 1	KADIN	25	+	-	8,64	20,36	2,05	1,55
KONTROL 2	KADIN	25	+	-	34,45	13,93	6,32	1,32
KONTROL 3	ERKEK	33	+	-	8,31	3,53	1,49	1,33
KONTROL 4	KADIN	23	-	-	16,27	8,56	0,26	2,69
KONTROL 5	ERKEK	29	-	-	26,23	9,43	6,61	6,56

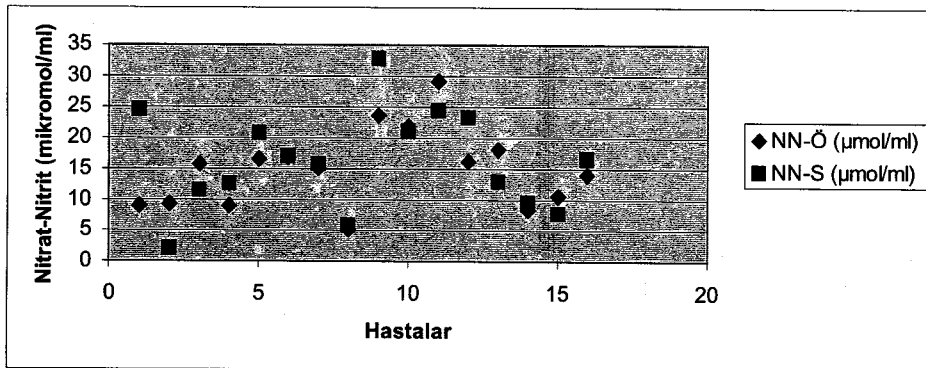
sAMP-Ö : GTN infüzyonu öncesi sAMP değeri

sAMP-S : GTN infüzyonu sonrası sAMP değeri

sGMP-Ö: GTN infüzyonu öncesi sGMP değeri

sGMP-S: GTN infüzyonu sonrası sGMP değeri

Nitrat-nitrit değerleri, GTN infüzyonu öncesi ve sonrası plasebo alan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p \leq 0,05$ ) (Tablo 12) (Şekil 8-9).



**Şekil 8 - Hasta Ve Kontrol Grubunda Nitrat-Nitrit Değerleri**

NN-Ö: GTN infüzyonu öncesi nitrat-nitrit değeri

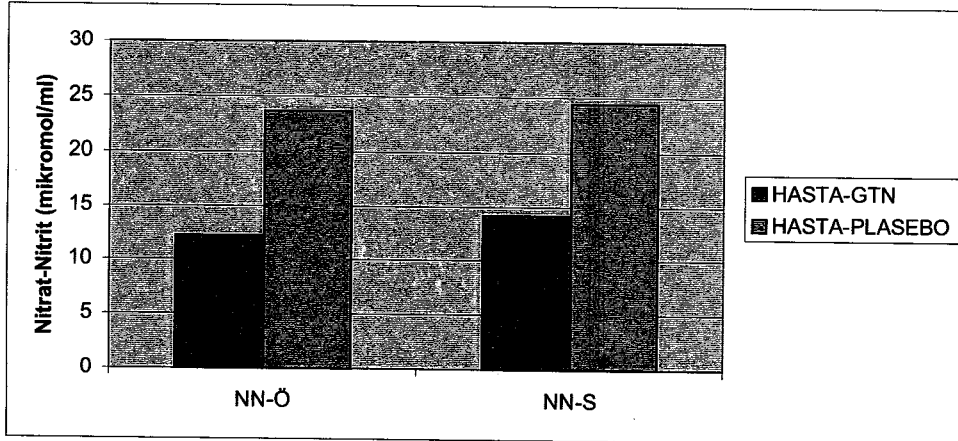
NN-S: GTN infüzyonu sonrası nitrat-nitrit değeri

**Tablo XII- GTN İnfüzyonu Öncesi Ve Sonrasında Nitrat-Nitrit Değerleri**

GRUP	CİNS	YAŞ	GTN	BAŞ AĞRISI	NN-Ö (µmol/ml)	NN-S (µmol/ml)
HASTA 1	KADIN	31	+	+	8,97	24,63
HASTA 2	KADIN	29	+	+	9,25	2,1
HASTA 3	KADIN	36	+	+	15,75	11,54
HASTA 4	KADIN	30	+	+	9,06	12,54
HASTA 5	KADIN	33	+	+	16,57	20,79
HASTA 6	KADIN	46	+	+	16,94	17,03
HASTA 7	ERKEK	38	+	+	15,2	15,75
HASTA 8	ERKEK	42	+	-	5,13	5,77
HASTA 9	KADIN	36	-	+	23,63	32,78
HASTA 10	KADIN	38	-	+	21,98	21,15
HASTA 11	ERKEK	41	-	-	29,21	24,45
KONTROL 1	KADIN	25	+	-	16,3	23,35
KONTROL 2	KADIN	25	+	-	18,13	12,91
KONTROL 3	ERKEK	33	+	-	8,33	9,52
KONTROL 4	KADIN	23	-	-	10,53	7,78
KONTROL 5	ERKEK	29	-	-	14,1	16,57

NN-Ö: GTN infüzyonu öncesi nitrat-nitrit değeri

NN-S: GTN infüzyonu sonrası nitrat-nitrit değeri



**Şekil 9 – GTN İnfüzyonu Öncesi ve Sonrasında Nitrat-Nitrit Değerleri**

HASTA GTN : GTN infüzyonu yapılan hastalar

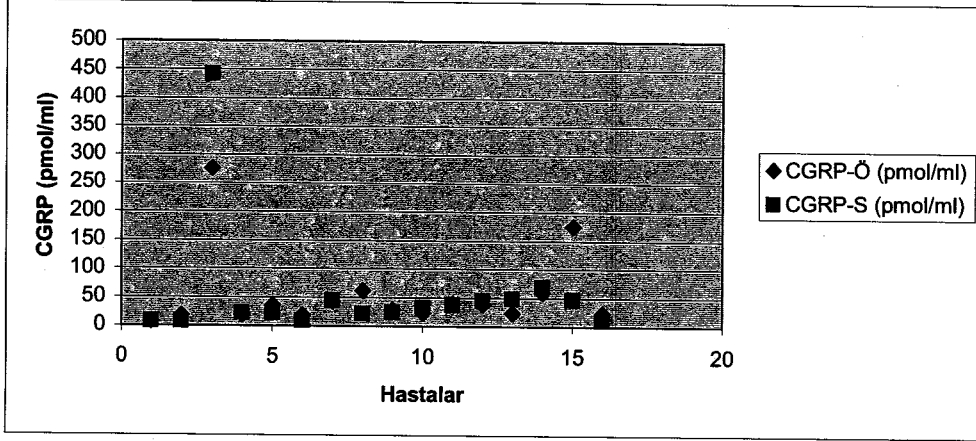
HASTA PLASEBO : Plasebo verilen hastalar

NN-Ö: GTN infüzyonu öncesi nitrat-nitrit değeri

NN-S: GTN infüzyonu sonrası nitrat-nitrit değeri



GTN infüzyonundan sonra CGRP değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) ( Şekil 10) (Tablo XIII).



**Şekil 10 - Hasta ve Kontrol Grubunda CGRP Değerleri**

CGRP-Ö: GTN infüzyonu öncesi CGRP değeri

CGRP-S: GTN infüzyonu sonrası CGRP değeri

**Tablo XIII- GTN ve Plasebo İnfüzyonu Öncesi Ve Sonrasında CGRP Değerleri**

GRUP	CİNS	YAŞ	GTN	BAŞ AĞRISI	CGRP-Ö (pmol/ml)	CGRP-S (pmol/ml)
HASTA 1	KADIN	31	+	+	7,75	8,59
HASTA 2	KADIN	29	+	+	17,31	8,59
HASTA 3	KADIN	36	+	+	275,52	442,60
HASTA 4	KADIN	30	+	+	18,72	22,94
HASTA 5	KADIN	33	+	+	35,60	22,38
HASTA 6	KADIN	46	+	+	18,44	8,87
HASTA 7	ERKEK	38	+	+	43,47	44,88
HASTA 8	ERKEK	42	+	-	62,04	21,81
HASTA 9	KADIN	36	-	+	27,72	24,06
HASTA 10	KADIN	38	-	+	23,22	33,35
HASTA 11	ERKEK	41	-	-	39,81	38,13
KONTROL 1	KADIN	25	+	-	37,85	45,72
KONTROL 2	KADIN	25	+	-	22,38	49,10
KONTROL 3	ERKEK	33	+	-	59,22	69,35
KONTROL 4	KADIN	23	-	-	175,39	47,41
KONTROL 5	ERKEK	29	-	-	22,66	11,41

CGRP-Ö: GTN infüzyonu öncesi CGRP değeri

CGRP-S: GTN infüzyonu sonrası CGRP değeri

## 5. TARTIŞMA

NO yolunun, bütün primer baş ağrılarında temel patofizyolojik mekanizma olduğu konusunda güçlü kanıtlar vardır. İnsanda oluşturulan deneysel baş ağrısı modelinin de bu temel mekanizmayı paylaştığı düşünülür. NO yolu tam olarak bilinmemektedir. NO, baş ağrısına neden olan vazodilatasyondan santral ve periferik düzeyde sorumlu olabilir. Migrenlilerin NO salınmasına aşırı yanıt verdikleri gösterilmiştir.

NO yolunu aktive ederek baş ağrısı oluşturan GTN'nin insandaki etki mekanizması açık değildir. GTN infüzyonu, çalışmaya alınan İKKBA olgularının biri dışında hepsinde baş ağrısına neden olmuştur. İKKBA tanısı alan olgularımızda GTN infüzyonu ile baş ağrısı oluşma oranı 7/8'dir ve bu oran migren hastalarındaki deneysel model sonuçlarına oldukça yakındır. Olgularımızda GTN infüzyonu ile oluşan baş ağrısı şiddeti, migren modeline göre daha düşük düzeydedir. İKKBA'da GTN infüzyonu, üç olguda Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin tanı kriterlerine uyan migren ataklarına neden olmuştur. Bu sonuç, migrenlilerdeki GTN modelinden farklıdır.

İKKBA olgularının GTN infüzyonuna verdiği yanıt farklılıklarının anlamı açık değildir. Tümü de aurasız migrenden dönüşen olguların, NO yolunun uyarılmasına farklı yanıt vermesi önemli bir sonuçtur. Migren kanal bozukluğu ile tanınan bir hastalık ise, aşırı ilaç kullanımının neden olduğu yeni baş ağrısı tipi, farmakolojik stimülasyonu nasıl farklı bir klinik sonuçla karşılayabilir? Bu sorunun tartışılması bizi, her iki baş ağrısının farklı mekanizmalar ile gelişebileceği varsayımına götürür. Bu noktada Goadsby'nin, migrenli beyinin normal populasyondan önemli farklılıklar göstermediği biçimindeki görüşünü anımsamak yararlı olacaktır (21).

Olgularımızdaki GTN baş ağrılarının çoğunlukla bilateral olması, önceki deneysel model çalışmalarındakine benzer bir sonuçtur. Bilateral yerleşim, GTN ile oluşturulan baş ağrısının sık görülen özelliklerinden biridir. Çalışmamızda bazı olgularda gözlenen GTN baş ağrılarının başka bir özelliği, pulzatil olmayan niteliğidir. Bu bulgu, İKKBA'nın klinik özellikleri ile tutarlıdır. İKKBA'da, yıllarca

süren migrenin tipik klinik özelliklerinin giderek silindiği bilinmektedir. Bununla birlikte, İKKBA olguları arada tipik migren atakları da geçirirler. İKKBA'da aşırı ilâç kullanımına tepki ile oluşan günlük baş ağrıları sürerken tipik migren ataklarının hangi süreçleri izleyerek oluştuğu belirsizdir.

Migren hastalarında GTN infüzyonu ile oluşan baş ağrılarının tanımlayıcı özelliklerinden biri de, genellikle 5,5 saat sonra ortaya çıkan geç baş ağrısıdır. Çalışmamızdaki İKKBA olgularının GTN infüzyonundan sonra hiçbirinde geç baş ağrısının gözlenmemesi en ilgi çekici sonuçlarımızdan biridir. Bu sonuç, İKKBA'nın farklı süreçlerle oluştuğunun bir göstergesi olabilir. Migrenlilerde GTN infüzyonuna olan bifazik yanıt, NO-sGMP yolunun aşırı duyarlılığına bağlıdır. İKKBA olgularında GTN infüzyonunun monofazik baş ağrısı oluşturması, NO-sGMP yolunda aurasız migren döneminde olduğu varsayılan aşırı duyarlılığın giderek kaybolması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda GTN infüzyonunun neden olduğu hemodinamik değişiklikler oldukça heterojen bir görünümde dir. GTN infüzyonundan önce hasta grubunda sol pariyetal, sol frontal, sol temporal, sağ oksipital ve girus singuli ön bölümde, toplam altı farklı kesit alanında anlamlı hiperperfüzyon bulunmuştur. GTN infüzyonu sonrası sağ frontalde iki kesit alanındaki perfüzyon azalması anlamlıdır. GTN infüzyonundan sonra sağ oksipitalde iki kesit alanında hiperperfüzyon görülmüştür. GTN baş ağrısının homojen bir hiperperfüzyon göstermemesi, bu baş ağrısının basit bir serebral arteriyel dilatasyon olmadığını düşündürür. NO yolunun aktivasyonu ile ortaya çıkan bir baş ağrısının sadece vasküler mekanizma ile oluşmadığını göstermek önemlidir. Bu bulgumuz, GTN baş ağrısında santral ağrı süreçlerinin de etkilenmiş olabileceği yorumunu yapmamıza olanak vermektedir.

Migren hastalarında ağrılı ve ağrısız evrelerde serebral hemodinamikler oldukça iyi araştırılmıştır. Auralı ve aurasız migrende interiktal asimetri dikkati çeken bulgulardan biridir. Aurasız migrende hiperemi özellikle anterior bölümlerde belirgindir ve yamalı karakterde görünüm sık görülür. Auralı migrende frontal ve posterior hiperemi bildirilmiştir. Auralı migrende ve hemiplejik migrende atak sırasında gösterilen hipoperfüzyon klinik bulgular ile uyum içindedir. Migren hastalarında bSKA değişiklikleri beklenen bir sonuçtur.

Serebral kan akımında azalma iskemik düzeye varmadan baş ağrısı ortaya çıkar (2). Migren sıklığı arttıkça serebral kan akımı değişiklikleri de çoğalmaktadır. Olgularımızda aurasız migren öyküsünün eskiliği ile serebral hemodinamikler arasında ilişki gözlenmemiştir.

İKKBA'da serebral hemodinamikler ile ilgili daha az çalışma vardır. Migren hastalarından farklı olarak İKKBA'da interiktal asimetri tipik bir bulgu değildir. İKKBA olgularında aşırı kullanılan ilâç kesildikten sonra, baş ağrılarının azaldığı dönemde yapılan serebral kan akımı çalışmaları frontal hipoperfüzyonun görülebileceğini ortaya koymuştur (53). İKKBA'da günlük baş ağrılarının tedavi ile kaybolduğu dönemde saptanan hipoperfüzyonun anlamı belirsizdir. İKKBA olgularındaki serebral hemodinami özelliklerinin migrenlilerden açık biçimde farklı olduğu söylenebilir. İKKBA olgularının serebral hemodinamik özellikleri, gerilim baş ağrısına daha çok benzeyen bir model ortaya koymaktadır.

İKKBA olgularında yapılan bir PET çalışması, aşırı ilâç kullanımının olduğu dönemde bilateral talamus, insula, ventral siriatum, sağ inferior parietal lobül ve anterior singulat korteksin daha az aktif olduğunu göstermiştir (15). Aynı hastalarda aşırı kullanılan ilâç kesildikten sonra, sayılan bütün alanlarda fonksiyonların normale döndüğü ve bilateral orbitofrontal korteksin daha az aktif olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, ağrı fazında serebral alanlarda gözlenen metabolik değişikliklerin, ilâç kullanımının neden olduğu adaptif davranış ile açıklanabilir. Olgularımızda GTN infüzyonundan sonra oluşan baş ağrısı sırasındaki hemodinamik değişiklikler, daha çok serebral perfüzyon azalması yönündedir. Bu sonuç, kafein kesilmesi baş ağrısında görülen hemodinamik özelliklere benzemektedir ve baş ağrılarının kronikleşmesi ile ortaya çıkan bir fenomen olarak kabul edilebilir.

Baş ağrısı olmayan sağlıklı bireylerde NO yolunun uyarılmasına dayanan deneysel modeller arteriollerde akım değişikliklerinin olmadığını göstermiştir (28). Bu modellerde ortaya çıkan baş ağrısına büyük arterler ve venlerde dilatasyon eşlik etmektedir. GTN infüzyonundan sonra baş ağrısı gelişmeyen kontrol grubu bireylerinin serebral hemodinamiklerinde değişiklik

saptanmamıştır. Bu bulgumuza dayanarak, GTN infüzyonunun baş ağrısına duyarlı bireylerde serebral kan akımını etkilediği görüşü ileri sürülebilir.

Yıllarca süren migren baş ağrılarının, aşırı ilâç kullanımına bağlı olarak kronikleşmesinin mekanizması açık değildir. Baş ağrılarının sıklığının artmasının nedenini araştıran az sayıda biyokimyasal çalışma vardır. Bu çalışmalar daha çok, serotonerjik yollarda bir bozukluk olduğu ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktiflediğini gösteren sonuçlar bildirmiştir (56). Buna ek olarak, ilâç aşırı kullanımının trombositlerde polifosfoinozitol sisteminde azalmış yanıtı yol açması olasıdır (23). Hücrel modellerden gelen verilerin santral sinir sistemini kapsayacak biçimde yorumlanmasının doğruluğu kuşkuludur.

Primer baş ağrılarında ve baş ağrısının insan modellerinde yapılan çalışmalar, baş ağrılarının kronikleşmesinde NO ile ilişkili hücrel mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. NO, santral sinir sisteminde ağrı algılanmasından sorumlu nörotransmisyonla ilgili bir maddedir. Hayvan çalışmaları, NO'nun ağrıyı düzenleyici bir işlevi olduğunu göstermiştir (69). NO'nun perivasküler sinir uçlarından ağrı oluşturan nöromediatörlerin salınmasına neden olduğu bilinmektedir. Vazoaktif peptitlerin salınımı ile başlayan perivasküler nörojenik inflamasyon, baş ağrısının patofizyolojik temellerinden biridir.

NO'nun biyolojik etkilerinin çoğu guanilat siklaz ve sGMP üzerinden gerçekleşir. sGMP'nin moleküler hedefleri içinde protein kinazların aktivasyonu, inozitol trifosfat üretiminin ve kalsiyum girişinin inhibisyonu vardır. sGMP ayrıca, kalsiyum kanallarını açar. Serebral kortekste anormal NO üretimi nöronal glutamat salınımını ve hipereksitabilitiyi artırarak kortikal yayılan depresyona neden olabilir (6). Aynı mekanizma, migren aurasının temelini oluşturan nörofizyolojik süreçleri açıklayabilir.

Trigeminal nöronlarda bulunan P maddesi, nörokinin A ve CGRP açık vazodilatör etkileri olan maddelerdir. İnsanda trigeminal ganglionun uyarılması eksternal juguler venden P maddesi ve CGRP salınımına neden olur (17). Antekubital venden alınan örneklerde CGRP ve P maddesi değişiklikleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Eksternal juguler vendeki CGRP konsantrasyonları periferik kandan daha büyüktür. Buna karşılık, periferik kanda yapılan

ölçümlerde, CGRP düzeylerindeki artışın, atağın ikinci saatinde maksimum olduğu gösterilmiştir (16). Migren ataklarında gastrointestinal sistem gibi beyin dışı dokulardan da CGRP salınımı olabilir. Çalışmamızda kullanılan CGRP ölçüm tekniği, juguler ven kanından alınan örneklerle göre daha az duyarlı olabilir.

Güçlü vazodilatör peptid CGRP, migren atağının baş ağrısı fazında artar. CGRP düzeyindeki artış auralı migren olgularında daha belirgindir. Olgularımızda GTN infüzyonu sonrasında CGRP düzeyleri yüksek bulundu. Bu bulgumuz, CGRP'nin migrende olduğu gibi, İKKBA'da da temel bir role sahip olabileceğini düşündürür.

Trigeminal ganglion, serebral vasküler yapıların sensoriyal sinir liflerinin temel kaynağıdır. Migren baş ağrılarında CGRP'nin orta serebral arteri genişletici etkileri gösterilmiştir (10). CGRP, pial venler üzerine herhangi bir etkide bulunmaz. Bu özelliği ile CGRP, P maddesi ve nörokininden ayrılır. Serebrovasküler CGRP nöronal sistemi, serebral doku perfüzyonunun azalmasına karşı bir önlem olarak çalışır. Organizmanın acil durumlara karşı geliştirdiği bu koruyucu mekanizmanın, günlük baş ağrıları gibi bir sorunun varlığında da işlemesi, mantığa uygun bir açıklamadır.

Çalışmamızda İKKBA olgularında GTN infüzyonundan hemen sonra başlayan baş ağrıları, patofizyolojik süreçler için bir model ileri sürmeye olanak vermektedir. NO'ya karşı artmış duyarlılığı olan bireylerde NO üretimi başlangıç tetiğini oluşturur. Tetik çekildikten sonra, eş zamanlı olarak, perivasküler sensoriyal sinir liflerinin duyarlılaşması, santral ağrı sürecini başlatabilir. Bu evrede, pulzasyona bağlı ılımlı arteriyel dilatasyonlar bile baş ağrısı ile sonuçlanır. Bu açıklama, hastalarda baş ağrıları kronikleşmeden önce, aurasız migren döneminde ağrı oluşturmayacak çevresel ya da internal etkilerin baş ağrısına yol açtığını destekleyen klinik gözlemler ile uyum içindedir.

Hayvan çalışmaları, nosisepsiyonun santral modülasyonunda ve hiperaleji oluşumunda NO'nun temel bir rol oynayabileceğini göstermiştir (39, 40). NO'nun insanda nosiseptif düzenlemedeki işlevi belirsizdir. Migren aurasını açıklayan kortikal fenomen, ratlarda serebral endotel hücrelerde NOS'da artışa neden olmaktadır (4). Gelecekte NO'nun sitotoksik etkilerinin araştırılması, baş

ağrısı sürecinin başlamasına yol açan mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayabilir.

Spontan migren atakları sırasında oluşan intrakraniyal arteriyel dilatasyonun bir başka olası açıklaması, arterlerin çevresini saran sempatik sinirlerin aktivasyonudur (70). Migrenlilerdeki sempatik aktivasyonun durumu kardiyovasküler testler, periferik vazomotor yanıtlar, farmakolojik testler ve sempatik nörotransmitterlerin plazma ve idrardaki düzeyinin değerlendirilmesi ile araştırılmıştır (68). Çalışmaların analizi, migrende artmış, azalmış ve normal sempatik sistem yanıtlarının olabileceğini göstermiştir (63, 68). Migrende atak aralarında gözlenen perfüzyon değişiklikleri otonomik sinir sistemi tutulumu ile ilgili olabilir. GTN infüzyonuna bağlı baş ağrısı tanımlayan olgularımızda kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu bulgu, İKKBA oluşumunda otonomik etkilerin, migrene göre daha sınırlı düzeyde olduğunu düşündürülebilir.

## 6. SONUÇLAR

1- İKKBA olgularında GTN ile oluşturulan deneysel baş ağrısı da NO-sGMP yolunun aktivasyonuna dayanır.

2- İKKBA olgularında oluşturulan deneysel baş ağrısı modelinin temel farklarından biri, geç baş ağrısının olmamasıdır. Bu sonuç, İKKBA'nın farklı bir mekanizma ile oluştuğunun göstergesi olabilir.

3- İKKBA olguları da, migrende olduğu gibi, NO salınımına baş ağrısı ile yanıt verir, ancak oluşan baş ağrısı daha hafif şiddettedir. GTN infüzyonunun İKKBA olgularında oluşturduğu baş ağrısının tipik migren ataklarına benzeme sıklığı düşüktür. Bu sonuçlar, eğer varsa, migren üretim merkezinin aktifleşme yeteneğinin giderek azalması ile ilgili olabilir.

4- İKKBA olgularında GTN ile oluşturulan baş ağrılarında, hemisferler arasında perfüzyon asimetrisi bulunabilir. İKKBA olgularındaki deneysel baş ağrısında görülen hemodinamik değişikliklerin homojen olmaması, günlük baş ağrılarının basit arteriyel dilatasyon ile açıklanamayacağını düşündürür.

5- İKKBA'daki GTN modelinde baş ağrısı fazında serebral hipoperfüzyon dikkati çeken bir bulgudur. Hipoperfüzyon, baş ağrılarının kronikleşmesi ile ilgili bir fenomen olabilir.

6- İKKBA olgularında GTN infüzyonundan sonra perifer kanında CGRP anlamlı düzeyde yüksektir. Bu durum, NO tetiği çekildikten sonra, perivasküler sensoriyal sinir uçlarından vazodilatör peptit salınımına yol açan santral ağrı süreçleri ile açıklanabilir. Günlük baş ağrılarında CGRP nöronal sisteminin çalışması, serebral iskemiden koruyan bir mekanizma olabilir.

7- CGRP, migrende olduğu gibi, İKKBA'da da temel bir role sahiptir.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Ala-Hurula V, Myllylä V, Hokkanen E. Ergotamine abuse: results of ergotamine discontinuation, with special reference to the plasma concentrations. *Cephalalgia* 1982; 2:189-195.
- 2- Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
- 3- Bonuccelli U, Nuti A, Lucetti C, et al. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia* 1996; 16:197-200.
- 4- Chopp M, Chen Q, Zhang ZG, Bodzin G and Welch KMA. Nitric oxide synthase is induced in cerebral endothelial cells by spreading depression. *Cephalalgia* 1993; 13: suppl 13:117.
- 5- Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998; 43:25-31.
- 6- D'Andrea G, Cananzi AR, Perini F, Alecci M et al. Decreased collagen-induced platelet aggregation and increased platelet arginine levels in migraine: a possible link with the NO pathway. *Cephalalgia* 1994; 14:352-356.
- 7- Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, et al. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia* 1990; 10:87-94.
- 8- Diener HC, Dahlfö CGH. Headache associated with chronic use of substances. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 871-877.
- 9- Edvinsson L, MacKenzie ET, McCulloch J, Uddmann R. Basic mechanisms of headache. Amsterdam, Elsevier, 1988; 129-144.
- 10-Edvinsson L, Olesen IJ, Kingman TA, McCulloch J and Uddman R. Modification of vasoconstrictor responses in cerebral blood vessels by

lesioning of the trigeminal nerve: possible involvement of CGRP. *Cephalalgia* 1995; 15:373-383.

**11-**Fog-Moller F, Bryndum B, Dalsgaard-Nielsen F, Kemp Genefke I, Nattero G. Therapeutic effect of reserpine on migraine syndrome: relationship to blood amine levels. *Headache* 1976; 15:275-281.

**12-**Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991; 338:13-17.

**13-**Friberg L, Olesen J, Nicolic I, et al. Interictal "patchy" regional cerebral blood flow patterns in migraine patients. A single photon emission computerized tomographic study. *Eur J Neurol* 1994; 1:35-43.

**14-**Friberg L, Skyhoj-Olsen T, Roland PE, et al. Focal ischaemia caused by instability of cerebrovascular tone during attacks of hemiplegic migraine. *Brain* 1987; 110:917-934.

**15-**Fumal A, Clemente LD, Laureys S et al. Neural network implicated in the genesis of chronic daily headache with analgesic overuse: a positron emission tomography study. XI. Congress of the International Headache Society, Rome, 2003.

**16-**Gallai V, Sarchielli P, Floridi A et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995; 15:384-390.

**17-**Goadsby PJ, Edvinsson L and Akman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183-187.

**18-**Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23:193-196.

**19-**Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183-187.

- 20-Goadsby PJ, Hoskin KL. Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5-HT 1B/1D receptor: a central action in migraine? *Ann Neurol* 1998; 43:711-718.
- 21-Goadsby PJ, Lance JW. *Mechanism and Management of Headache* 6<sup>th</sup> ed. Chap. 8. Cambridge, Butterworth Heinemann, 1998.
- 22-Granella F, Farina S, Malferrari GC. Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia* 1987; 7:15-19.
- 23-Hering R, Gardiner I, Catarci T et al. Cellular adaptation in migraineurs with chronic daily headache. *Cephalalgia* 1993; 13:261-266.
- 24-Hering R, Glover V, Patichis K, et al. 5-HT in migraine patients with analgesic rebound headache. *Cephalalgia* 1993; 13:410-412.
- 25-Ignarro IJ, Lipton H, Edwards JC, et al. Mechanisms of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 739-749.
- 26-Iversen HK, Holm S, Friberg L. Intracranial hemodynamics during intravenous nitroglycerin infusion. *Cephalalgia* 1989; 9 (suppl 10):84-85.
- 27-Iversen HK, Jansen I, Edvinsson L, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide levels during nitroglycerin-induced headache. *Cephalalgia* 1993; 13 (suppl 13):185.
- 28-Iversen HK, Nielsen TH, Garre K, Tfelt-Hansen P, Olesen J. Dose-dependent headache response and dilatation of limb and extracranial arteries after three doses of 5-isosorbidedimonitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:31-35.
- 29-Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990; 336:837-839.
- 30-Iversen HK, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain* 1989; 38:17-24.
- 31-Iversen HK, Olesen J. Experimental headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. New York: Raven Press, 1993: 145-151.

- 32**-Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249-258.
- 33**-Krabbe A/E, Olesen J. Effect of histamine on regional cerebral blood flow in man. *Cephalalgia* 1982; 2:15-18.
- 34**-Krabbe A/E, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980; 8:253-259.
- 35**-Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117:199-210.
- 36**-Mathew NT, Kurman R, Perez F. Intractable chronic daily headache: a persistent neurobiobehavioral disorder. *Cephalalgia* 1989; 9 (suppl 10):180-181.
- 37**-Mathew NT, Ravishanker K, Sanin LC. Coexistence of migraine and idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Neurology* 1996; 46:1226-1230.
- 38**-Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache* 1987; 27: 102-106.
- 39**-McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3:602-610.
- 40**-Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52:127-136.
- 41**-Merikangas KR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatry Res* 1993; 27:197-210.
- 42**-Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, Okada H, Kitano A, Takahashi K, Nakashima K. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP and cyclic GMP levels in migraine and tension type headache. *Headache* 1997; 37:561-564.
- 43**-Mizumura K, Minagawa M, Tsujii Y, Kumazawa T. Prostaglandin E2-induced sensitization of the heat response of canine visceral polymodal receptors in vitro. *Neurosci Lett* 1993; 161:117-119.

- 44-**Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-141.
- 45-**Nattero G, Mengozzi G, Inconis T, Paradisi L. From nitroglycerin induction test to nitric oxide research in migraine (Abstract 05-A36) *Cephalalgia* 1997; 17:349.
- 46-**Olesen J, Friberg L, Skyhoj-Olsen T, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28:791-798.
- 47-**Olesen J, Friberg L. Xenon-133 SPECT studies in migraine without aura. Olesen J, ed. *Migraine and other headaches: the vascular mechanisms*. New York, Raven Press, 1991; 237-243.
- 48-**Olesen J, Lassen LH. Experimental headache induced by histamine, meta-chlorphenylpiperazine and reserine. *Experimental headache models Vol 5*. New York, Lippincott-Raven, 1995; 259-265.
- 49-**Olesen J, Moskowitz MA. *Experimental Headache Models. Vol. 5* New York, Lippincott-Raven, 1995; 83.
- 50-**Olesen J, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, Larsen B. The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. *Lancet* 1981; 2:438-440.
- 51-**Olesen J. Experimental headaches. Olesen J, Edvinsson L, eds. *Basic mechanisms of headache*. Amsterdam: Elsevier, 1988; 177-186.
- 52-**Özbenli T, Onur A, Gündoğdu M, Onar M. İlaç kötü kullanımı baş ağrısı. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul, 1996.
- 53-**Özbenli T, Ortaçbayram C, Cengiz N, Başoğlu T, Canbaz F, Onar M. Cerebral blood flow in drug abuse headache. 11<sup>th</sup> Congress of the International Headache Society, Rome, 2003.
- 54-**Peatfield RC, Gawel MJ, Rose FC. The effect of infused prostacyclin in migraine and cluster headache. *Headache* 1981; 21:190-195.
- 55-**Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. New York, Churchill Livingstone, 1994; 57-78.

- 56-Sarchielli P, Alberti A, Russo S et al. Nitric oxide pathway, Ca<sup>2+</sup>, and serotonin content in platelets from patients suffering from chronic daily headache. *Cephalgia* 1999; 19:810-816.
- 57-Sicuteri F, Bene ED, Poggioni M, Bonnazzi A. Unmasking latent dynociception in healthy subject. *Headache* 1987; 27:180-185.
- 58-Silberstein SD, Lipton RB. Classification of daily and near daily headache: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47:871-875.
- 59-Srikiatkachorn A, Anthony M. Platelet 5-HT and 5-HT<sub>2</sub> receptors in patients with analgesic induced headache. *Cephalgia* 1995; 15 (suppl 14):83.
- 60-Srikiatkachorn A, Govitrapong P, Limthavon C. Up-regulation of 5-HT<sub>2</sub> serotonin receptor: a possible mechanism of transformed migraine. *Headache* 1994; 34:8-11.
- 61-Taiwo YO, Levine JD. Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine. *Neuroscience* 1990; 38:757-762.
- 62-Tegeler CH, Davidai G, Gengo FM, et al. Middle cerebral artery velocity correlates with nitroglycerin-induced headache onset. *J Neuroimaging* 1996; 6:81-86.
- 63-Thomsen LL, Iversen HK, Boesen F, Olesen J. Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside of attacks. *Brain* 1995; 118:1319-1327.
- 64-Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalgia* 1995; 15:109-116.
- 65-Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol* 1994; 1:73-80.
- 66-Thomsen LL, Olesen J. Human models of headache. *The Headaches*. 2th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000; 203-209.
- 67-Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide involvement in migraine. In: *The Headaches*. 2th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000; 325-330.

- 68-Thomsen LL, Olesen J. The autonomic nervous system and the regulation of arterial tone in migraine. *Clin Ant Res* 1995; 5:243-250.
- 69-Thomsen LL. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia* 1997; 17:873-895.
- 70-Thomsen LL. Large intracranial arterial sensitivity to GTN ("exogenous NO"). *Cephalalgia* 1997; 17:125-140.
- 71-Torfgård K, Ahlner J, Axelsson KL, Norlander B, Bertler A. Tissue distribution of glyceryl trinitrate and the effect on cGMP levels in rat. *Pharmacol Toxcol* 1989; 64: 379-382.
- 72-Wei EP, Moskowitz MA, Baccalini P, Kontos HA. Calcitonin gene related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ Res* 1992; 70:1313-1319.
- 73-Welch KMA, Chabi E, Nell JH, et al. Biochemical comparison of migraine and stroke. *Headache* 1976; 16:160-167.
- 74-Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache *N Engl J Med* 1994; 331:1689-1692.