



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MİGREN HASTALARINDA BORUN KALSİYUM,
MAGNEZYUM, ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON,
KORTİZOL VE SIKLIK ADENOZİN MONOFOSFAT İLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CANAN KARADAĞ

KAYSERİ – 2010



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MİGREN HASTALARINDA BORUN KALSİYUM,
MAGNEZYUM, ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON,
KORTİZOL VE SIKLIK ADENOZİN MONOFOSFAT İLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CANAN KARADAĞ

**Danışman
Prof. Dr. K.MUZAFFER ÜSTDAL**

KAYSERİ-2010

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
ŞEKİL ve TABLO LİSTESİ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BOR	3
2.1.1. Borun Canlılar Üzerine Etkisi	4
2.1.2. Bor Metabolizması	4
2.2. MAGNEZYUM	5
2.2.1. Magnezyum Metabolizması	6
2.2.2. Magnezyumun Hormonal Kontrolü	6
2.3. KALSİYUM	7
2.3.1. Kalsiyum Metabolizması	8
2.3.2. Kalsiyumun Hormonal Kontrolü	8
2.4. MİGREN	8
2.4.1. Migren Atağının Tanımlanması	9
2.4.2. Migrenin Fiziopatolojisi	10
2.4.3. Migrenin Biyokimyası	11
2.4.4. Migren Tedavisi	13
2.5. ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON	14
2.5.1. ACTH'nın Etkileri	15
2.6. KORTİZOL	15
2.6.1. Glukokortikoidlerin Etkileri	16
2.7. SİKLİK ADENOSİN MONOFOSFAT	18
2.7.1. cAMP'nin Sentezi ve Yıkılması	19
2.7.2. cAMP Aracılı Fosforillenme	19
2.7.3. Stres ve cAMP	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	67
9. TEZ ONAY SAYFASI	72

KISALTMALAR

AAS	: Atomik absorpsiyon spektrofotometresi
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
5'AMP	: 5' Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
3 β HSD	: 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz
Ca ²⁺	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
CLIP	: Kortikotropin benzeri ara lob polipeptidi
CoA	: Koenzim A
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
CSD	: Kortikal yayılan depresyon
CV	: Değişme katsayısı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E	: Epinefrin
GDP	: Guanozin difosfat
Gi	: İnhibitör G protein
Gs	: Stimülatör G protein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
GTP	: Guanozin trifosfat
5-HT	: 5-hidroksitriptamin
IHS	: Uluslararası Başağrısı Topluluğu
K ⁺	: Potasyum
LPH	: Lipotropin
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
Na ⁺	: Sodyum
NE	: Norepinefrin
NMDA	: N-metil D-aspartat
1,25(OH) ₂ D ₃	: 1,25 dihidroksi kolekalsiferol
PFK	: Fosfofruktokinaz
POMC	: Proopiomelanokortin
SER	: Düz endoplazmik retikulum
SSS	: Santral sinir sistemi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1:	Proopiomelanokortinden ACTH ve diğer hormonların oluşumu	14
Şekil 2:	Adrenal kortizol sentezi ve kortizolün kimyasal yapısı.....	16
Şekil 3:	cAMP'nin sentezi ve parçalanması.	20
Şekil 4:	Magnezyum standart eğrisi.....	25
Şekil 5:	Kalsiyum standart eğrisi	27
Şekil 6:	Bor standart eğrisi.....	29
Şekil 7:	ACTH standart eğrisi.....	30
Şekil 8:	Kortizol standart eğrisi	31
Şekil 9:	Parabolik cAMP standart eğrisi.....	33
Şekil 10:	Doğrusal cAMP standart eğrisi.....	34
Şekil 11:	Atak anında, idrar bor- idrar magnezyum arasındaki korelasyon.....	40
Şekil 12:	Ataklar arası , idrar bor-idrar magnezyum arasındaki korelasyon.....	41
Şekil 13:	Kontrol grubu, idrar bor-idrar magnezyum arasındaki korelasyon	41
Şekil 14:	Kontrol grubu, idrar bor-plazma cAMP arasındaki korelasyon.....	42
Şekil 15:	Atak anında, plazma bor-idrar magnezyum arasındaki korelasyon.....	43
Şekil 16:	Atak anında, plazma ACTH- serum kortizol arasındaki korelasyon	43
Şekil 17:	Ataklar arası, plazma ACTH- serum kortizol arasındaki korelasyon.....	44
Şekil 18:	Atak anında, idrar magnezyum-plazma ACTH arasındaki korelasyon	44
Şekil 19:	Atak anında, idrar magnezyum-plazma cAMP arasındaki korelasyon.....	45

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1:	Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar	13
Tablo 2:	cAMP'yi artıran ve azaltan hormonlar	18
Tablo 3:	cAMP bağlı fosforillenme ile düzenlenen hücre içi yollar.....	21
Tablo 4:	Bor elementi AAS sıcaklık programı.	28
Tablo 5:	cAMP çalışma prosedürü	33
Tablo 6:	Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması.....	36
Tablo 7:	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	36
Tablo 8:	İdrar ve serum magnezyum seviyeleri	37
Tablo 9:	İdrar ve serum kalsiyum seviyeleri	37
Tablo 10:	İdrar ve serum kalsiyum/magnezyum oranları.....	38
Tablo 11:	İdrar ve plazma bor seviyeleri.....	38
Tablo 12:	Plazma ACTH seviyeleri.....	39
Tablo 13:	Serum kortizol seviyeleri	39
Tablo 14:	Plazma cAMP seviyeleri.....	40

MİGREN HASTALARINDA BORUN KALSİYUM, MAGNEZYUM, ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON, KORTİZOL VE SİKLİK ADENOZİN MONOFOSFAT İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Migren fizyopatolojisinde, nöronal hipereksitabilite oluşumuna sebep olan magnezyum metabolizmasındaki bozukluklar, kalsiyum kanal defektleri, hipotalomo-hipofizer aks bozuklukları gibi pek çok faktör araştırılmaktadır. Borun magnezyum, kalsiyum ve steroid hormon metabolizmasını etkilediği bilindiğinden, bu çalışma, migren patogenezinde borun rolünü araştırmak amacıyla planlandı ve atak anında ve ataklar arası dönemde borun kalsiyum, magnezyum, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyeleriyle ilişkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) kriterlerine göre migren tanısı konmuş 40 migren hastası ve 20 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Migren hastalarından atak anında ve ataklar arası dönemde olmak üzere iki kez, kontrol grubundan bir kez, kan ve 24-saatlik idrar numuneleri alındı. İdrarda bor, kalsiyum, magnezyum ölçümü, serum/plazma örneklerinde, bor, kalsiyum, magnezyum, ACTH, kortizol ve cAMP ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Migren hastalarının, hem atak anında hem ataklar arası dönemde serum magnezyum seviyeleri kontrol grubundan düşük bulundu. Hasta ve kontrol grubunun idrar magnezyum seviyeleri arasında, serum ve idrar kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Plazma bor seviyeleri, yalnızca atak anında; idrar bor seviyeleri hem atak anında hem ataklar arası dönemde kontrol grubundan düşük bulundu. Plazma ACTH ve cAMP seviyeleri, hem atak anında hem ataklar arası dönemde kontrol grubundan yüksek bulunurken, serum kortizol seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışma, migren patogenezinde bugüne kadar suçlanan kalsiyum ve magnezyumun yanı sıra borun da rolü olabileceğini göstermektedir. Migren hastalarındaki yüksek ACTH ve cAMP seviyelerinin, bor ve magnezyum eksikliği ile ilişkili olduğu ve bütün bu faktörlerin trigeminovasküler sistemdeki ağrı oluşumunu uyardığı söylenebilir. Migren hastalarına bor verilmesi, özellikle magnezyum seviyelerini artırarak atakların önlenmesinde alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar kelimeler: ACTH, bor, cAMP, kalsiyum, kortizol, magnezyum, migren

**RELATION OF BORON WITH CALCIUM, MAGNESIUM,
ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE, CORTISOL AND CYCLIC
ADENOSINE MONOPHOSPHATE IN MIGRAINE PATIENTS
ABSTRACT**

Aim: Many factors, cause neuronal hyperexcitability, such as magnesium metabolism disorders, calcium channel pathologies and hypothalamo-pituitary-adrenal axis disorders have been investigated in physiopathology of migraine. This study was planned to research the role of boron in migraine pathogenesis, because boron is known to affect calcium, magnesium and steroid hormone metabolism and relation of boron with calcium, magnesium, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels were investigated during attack and between attacks.

Materials and methods: A total of 40 migraine patients diagnosed according to International Headache Society (IHS) criteria and 20 healthy volunteers (control group) were included in the study. Blood and 24 hour urine samples were obtained twice from migraine patients, during attack and between attacks, and once from the control group. Boron, calcium and magnesium were determined in urine; boron, calcium, magnesium, cortisol, ACTH and cAMP were determined in serum/plasma samples.

Results: Serum magnesium levels of migraine patients were lower than the control group both during attack and between attacks. But there was no significant difference between urine magnesium levels; urine and serum calcium levels of patients and the control group. Plasma boron levels of patients were only lower during attack, but urine boron levels were lower both during attack and between attacks than the control group. Plasma ACTH and cAMP levels were higher than the control group both during attack and between attacks, but there was no significant difference between cortisol levels.

Conclusion: This study shows that boron may have a role in the pathogenesis of migraine besides calcium and magnesium which are accused till now. It may be suggested that high ACTH and cAMP levels in migraine patients is related with boron and magnesium deficiency and all these factors stimulate pain transmission in trigeminovascular system. Boron supplementation to migraine patients may be an alternative treatment to prevent attacks especially by increasing magnesium levels.

Key Words: ACTH, boron, calcium, cAMP, cortisol, magnesium, migraine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer nörovasküler bir hastalıktır (1). Migren prevalansı, kadınlarda ortalama % 18.3, erkeklerde ise % 7.6'dır ve en çok 30-40 yaşları arasında görölmektedir (2). Migrende kraniyal damarların vasküler kontrol bozukluğu söz konusudur. Migren patogeneziine yönelik, nöronal hipereksitabilite temeline dayanan çeşitli hipotezler ileri sürölmüştür. Mitokondri defektleri, magnezyum metabolizmasındaki bozukluklar ve kalsiyum kanal defektleri üzerinde sıkça durulan hipotezlerdir (1,3,4).

Magnezyum, membran stabilize edici etkiye sahiptir; normal nörolojik ve müsküler fonksiyon için önemlidir. Magnezyum eksikliği; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda anormalliğe, nöron polarizasyonunda instabiliteye, yüksek düzeyde serotonin salınımına, platelet agregasyonuna ve enflamasyona neden olur (3,5-7). Bütün bu etkiler, migren patogenezi ile ilişkili olduğu düşünölen vasküler olaylara katkıda bulunur (1,3). Migrenli hastalarda serum magnezyum düzeylerinin atak sırasında, ataklar arası döneme göre düşük olduğu, normal bireylere göre, hem atak ve hem de ataklar arası magnezyum düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (3).

P/Q tipi kalsiyum kanalında missens mutasyonun tespit edildiği migren hastaları vardır ve bu durum nöronal eksitabiliteye neden olmaktadır (4). Ayrıca magnezyum azalması ile birlikte kalsiyum artışının, migrende birlikte rol aldığı da bildirimiştir (7).

Hücre içi ikinci haberci olan cAMP, trigeminovasküler sistemdeki, siklik nükleotid ilişkili iyon kanallarını direkt olarak etkilemektedir. Buna bağlı olarak, cAMP seviyelerinin düzenlenmesi ile migren baş ağrısının oluşumu arasında bir ilişki olduğu düşünölmektedir (8).

Sirkadien ritmle salgılanan ACTH ve kortizol stres hormonu olarak bilinirler ve stres migren atağını indükleyen önemli faktörlerden biridir. Migrene bir hipotalamo-hipofizer adrenal aks disfonksiyonunun eşlik edebileceği ileri sürölmektedir (9).

Diyetle alınan borun, hem kalsiyum, magnezyum metabolizmasını ve hem de steroid hormonların metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (10,11). Bor, idrarla atılan magnezyum miktarını azaltırken (10), serum magnezyum seviyelerini artırmaktadır (11).

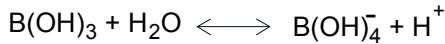
Migrende nöronal hipereksitabiliteden sorumlu olduğu düşünölen faktörlerle borun etki alanı arasındaki ortak noktalar, dikkate değerdir. Bu çalışma, migren patogenezinde borun rolünü araştırmak amacıyla planlanmış; migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki kalsiyum, magnezyum, ACTH, kortizol ve cAMP seviyeleri ile bor seviyeleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BOR

Bor, ametal sınıfında, “B” harfi ile gösterilen kimyasal elementtir. Periyodik cetvelin IIIA grubunun ilk ve en hafif üyesidir. Atom numarası 5 olan borun, elektron konfigürasyonu $1s^2 2s^2 2p^1$ şeklindedir. İlk üç iyonlaşma enerjisi, IIIA grubundaki alüminyum, galyum ve indiyum elementlerinin iyonlaşma enerjilerinden büyüktür. IIIA grubu elementlerinden sadece bor, ametal özelliği gösterir (12).

Borun, doğal iki tane izotopu vardır: ^{10}B (% 18.8) ve ^{11}B (% 81.2). Bor, yüksek sıcaklıkta su ile reaksiyona girerek borik asit ve diğer ürünleri oluşturur. Borik asit, $pK_a = 9.15$ olması nedeniyle zayıf bir asittir ; proton verici olarak değil, hidroksil iyonu kabul eden Lewis asidi olarak tanımlanır (13):



Elementel bor 1808 yılında İngiliz kimyacı Sir Humphry Davy tarafından bulunmuştur. Bor, yeryüzünde düşük oranda bulunan bir elementtir. Yüksek konsantrasyonda ve ekonomik boyutlardaki bor yatakları, borun oksijen ile bağlanmış bileşikleri olarak daha çok Türkiye ve ABD’ nin kurak, volkanik ve hidrotermal aktivitesinin yüksek olduğu bölgelerde bulunmaktadır (12).

2.1.1. Borun Canlılar Üzerine Etkisi

Bor elementinin yüksek canlılar için esansiyel olabileceğine dair bilgiler ilk olarak 1923'te Warington'un (14) bazı bitki tohumlarındaki gözlemlerine dayanmaktadır.

Hunt (15), bor eksikliğinin civcivlerde büyümeyi deprese ettiğini, ilave olarak diyetle kolekalsiferol eksikliği olduğunda, bu baskılanmanın daha belirgin olduğunu; mineral metabolizmasının bozulduğunu; ancak bor takviyesi ile plazma kalsiyum, magnezyum, bakır ve mangan seviyelerini artırdığını bildirmiştir. Nielsen ve ark. (10), bor ve magnezyum içeriği düşük diyetle beslenen 12 postmenopozal kadına, 3 mg/gün bor verilmesiyle 48 gün sonunda idrarla kalsiyum atılımının azaldığını bildirmişler, sebze ve meyve içerikli gıdaların bor alımını artırarak postmenopozal kadınları osteoporozla karşı koruyacağı sonucuna varmışlardır.

Hayvanlarda ve insanlarda borun etkisi üzerine yapılan çalışmalar neticesinde 1996 yılında, bor elementi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "insan sağlığı için olası esansiyel elementler" sınıfına dahil edilmiştir (16).

Bor hücre zarı fonksiyonunu, mineral ve hormon metabolizmasını, kemik gelişimini, enzimatik reaksiyonları, enerji metabolizmasını, beyin fonksiyonlarını ve enflamatuvar cevabı etkilemektedir. (17).

Borun steroid bileşiklerin yapısına hidroksil grubunun ilavesini kolaylaştırarak 17- β -estradiol, testosteron, 1,25 dihidroksikolekalsiferol gibi steroid yapılı bileşiklerin sentezinde etkili olduğu belirtilmektedir (10).

Gonzalez ve ark.(18), diyetle düşük bor alımının erkeklerde prostat kanseri riskini artırdığını bildirmişlerdir. Bor alımı yüksek olan kadınlarda servikal kanser lehine bir bulguya rastlanmadığı (19); bor takviyesinin meme kanseri hücrelerinde apoptozu da indükleyerek proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (20).

Borun nötron yakalama özelliği, "Boron Neutron Capture Therapy" olarak bilinen tedavi yönteminin temelini oluşturmuştur ve bu yöntem sayesinde, melanoma, glioblastoma, prostat kanseri gibi tümöral oluşumlar başarıyla tedavi edilmektedir (12).

2.1.2. Bor Metabolizması

Bor bileşikleri vücuda oral, intravenöz ve dermal yolla ya da inhalasyonla girebilir. Alınan bor, vücutta en fazla kemikte depolanmakla beraber, plazma, karaciğer, böbrek, kas, kolon, beyin, testis, epididimis, seminal vezikül, prostat ve adrenaller

de dağılır. Yarılanma ömrü 24 saat veya daha az olan boratların kandan temizlenmesi yaklaşık % 92 oranında idrarla olur ve birkaç gün sürer (21).

Kuru üzüm, hurma, brokoli, havuç, portakal, şeftali, armut başta olmak üzere diğer meyveler ve lifli sebzelerin yanında badem, fındık, yer fıstığı bordan zengin gıdalar olarak bilinirken; süt ve süt ürünleri, et, balık ve tahıllar bordan fakir gıdalardır (12).

2.2.MAGNEZYUM

Magnezyum, vücutta miktar olarak dördüncü, hücre içinde potasyumdan sonra ikinci sıradaki katyondur. Atom numarası 12, ağırlığı 24.32 dalton olan magnezyum, yüzlerce enzimatik reaksiyonda bir kofaktördür. Özellikle kofaktör veya substrat olarak nükleotidleri kullanan enzimler için gereklidir. Fosfatazlar, kinazlar, transfosforilazlar, pirofosfatazlar ve karboksilazlar, bu enzimlerden bazılarıdır. Magnezyum ATP'ye bağlanarak kas, sinir ve diğer hücrelerde hem $Na^+ - K^+$ ve hem de Ca^{+2} pompasını aktive eder. Kalsiyum ve potasyum gradientinin devamlılığında temel rol oynar. Magnezyum membran stabilize edici ve koruyucu etkiye sahiptir; normal nörolojik ve müsküler fonksiyon için önemlidir. Kemik ve mineral dengesini koruyucu etki gösterir (22).

Magnezyum, kalsiyumun yol açtığı kan koagülasyonunun aktivasyonunu antagonize eder. Büyük oranda kalsiyuma bağımlı olan platelet agregasyonunda, özellikle degradasyon ve platelet şeklinin devamlılığı için magnezyum gereklidir. Agreg olmuş plateletlerden serotonin salınır. Bu salınım magnezyum tarafından inhibe edilir (23).

Bir erişkinin vücudundaki 21-28 g (yaklaşık 1 mol) magnezyumun yaklaşık yarısı kas ve yumuşak dokuda, yarıdan fazlası kemikte, %1'i ise kan plazmasında ve eritrositlerde bulunur. Magnezyum, kanda üç formda bulunur: protein bağlı (özellikle albümin) fraksiyon (%30), iyonize fraksiyon (%55), organik ve inorganik anyonlarla kompleks yapmış fraksiyon (%15). Magnezyumun albümine afinitesi pH bağımlıdır (22).

Hipomagnezemi, hipermagnezemiye kıyasla daha çok klinik öneme sahiptir. Serumda 0.7-1.1 mmol/ L, eritrositte 1.65-3.2 mmol/L, ve idrarda 1-12 mmol/gün, magnezyum normal kabul edilir. Hücre dışı magnezyum, total vücut magnezyumunun %1'i olsa da, serum magnezyum seviyeleri magnezyum eksikliğini değerlendirmede çok sık olarak kullanılır. Serum magnezyum değerinin 0.7 mmol/L'den az olması magnezyum eksikliğini gösterir (24).

Hipomagnezemi, özellikle hücrel kalsiyum transportu ve sinyal iletimine bağı olarak hipereksitabiliteye, kas fasikülasyonlarına ve spazmına, tremor, tetani ve konvülsiyonlara yol açar (22,24). Hipomagnezemi aynı zamanda çeşitli metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, immün disfonksiyon ve serbest radikal hasarı ile ilişkilidir. Magnezyum, pek çok ATPaz'ın aktivasyonu için gerekli olduğundan magnezyum eksikliğinde potasyum, hidrojen, sodyum ve kalsiyum transportu bozulur (24).

Magnezyum eksikliğine yol açan nedenler arasında aşırı alkol, kronik diyare, malabsorpsiyon sendromları, düşük kalorili diyetler, aşırı kahve içme, kronik laksatif kullanımı, bazı diüretikler, gebelik, laktasyon, yaşlılık, diabetes mellitus sayılabilir (22,24).

2.2.1. Magnezyum Metabolizması

Günlük alınması gereken magnezyum miktarı, 4.5 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Magnezyum, başlıca ileumdan ve kolondan absorbe edilir. Absorbsiyon başlıca pasif paraselüler bir mekanizma ile olur. Bunun yanında serozal kısma aktif geçiş ile de absorpsiyon gerçekleşebilir. Besinlerdeki magnezyumun bağırsaklardan emilimi çok değişkendir (%25-70 arası). Besinlerdeki kalsiyum ve fosfat miktarı yüksek ise, magnezyumun emilmesi azalır (22).

Plazma magnezyumunun %75'i, glomerüler membrandan süzülür. Süzülen magnezyumun sadece %15'i proksimal tübüllerden, % 50-60'ı Henle kulpunun çıkan kolundan emilir. Normal şartlarda, filtre edilen magnezyumun sadece %3-5'i idrarla atılır (25).

2.2.2. Magnezyumun Hormonal Kontrolü

Başta böbrek olmak üzere, gastrointestinal sistem ve kemik, magnezyum seviyelerinin regülasyonunda temel olarak rol alırlar. Parathormon, kalsitonin, Vitamin D, insülin, glukagon, antidiüretikhormon, aldosteron ve seks steroidleri gibi çeşitli hormonlar magnezyum dengesini etkiler (22). Vitamin D, kalsitonin, ve parathormon böbrekte, Henle kulpunun kortikal parçasında ve distal kıvrımlı tübüllerde farklı hücrel mekanizmalarla magnezyum reabsorpsiyonunu düzenlerler. Parathormon, hem Henle kulpunda, hem de distal tübüllerde magnezyum reabsorpsiyonunu uyarır. Parathormonun magnezyum modülasyonuna etkisi adenilat siklaz aktivasyonu ve cAMP üretimine bağıdır. Magnezyum düzeyleri, parathormon sekresyonunu bir *feed-back* sistem aracılığı ile etkileyebilir. Böylece, kronik

hipermagnezemi, parathormon sekresyonunu suprese edebilir ve kalsiyum homeostazisinde bozukluğa yol açabilir (25).

2.3.KALSIYUM

Kalsiyum, insan vücudunda miktar olarak en çok bulunan elementtir. İskelet sistemi çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri halinde vücut kalsiyumunun % 99'unu içerir. Plazmada 8.6-10.3 mg/dL (2.15-2.57 mmol/L) kalsiyum normal kabul edilir . Plazma kalsiyumunun yaklaşık %40'ı başlıca albümin olmak üzere proteinlere bağlanır; %10'u laktat, bikarbonat, fosfat, sülfat veya sitrat gibi iyonlara sıkıca bağlanarak kompleks yapar; kalan %50'si ise, iyonize kalsiyum olarak bulunur ve bu form, biyolojik olaylarda önemlidir. Protein bağlı kalsiyum, albümin konsantrasyonu ile direkt olarak orantılıdır ve pH bağımlıdır. Çünkü, H⁺ iyonları albümine bağlanma yerleri için Ca⁺² ile yarışır. 1 g/dL albumin 0.8 mg/dL kalsiyum bağlar (26).

İntrasellüler kalsiyum pek çok hücrede endoplazmik retikulum ve mitokondride depolanır. İskelet ve kalp kasında ise majör depo organeli sarkoplazmik retikulumdur. Kalsiyum, ekstrasellüler alandan hücre içine çeşitli tipte kalsiyum kanalları ve Na⁺/Ca⁺² değiştiricisi aracılığı ile girer ve hücre içinden kalsiyum pompaları ve Na⁺/Ca⁺² değiştiricisi aracılığı ile aktif olarak dışarı çıkar . Kalsiyum taşıyıcılarındaki mutasyonlar ve fonksiyonel anormallikler çeşitli patolojilere yol açar. (27).

Kalsiyum nöral transmisyon, enzim aktivitesi, kan koagülasyonu, hormon salınımı, hücre bölünmesi, kas kontraksiyonu, hücre proliferasyonu gibi pek çok hücre sel fonksiyonda rol alır (26).

2.3.1. Kalsiyum Metabolizması

Ortalama bir diyet ile günde yaklaşık 1g elementel kalsiyum alınır. Tipik olarak bunun yaklaşık %30'u absorbe edilir. Absorbsiyon, majör olarak ince bağırsağın proksimalinde ve daha düşük oranda kolonda gerçekleşir. İntestinal kalsiyum absorbsiyonu için iki mekanizma vardır: Birincisi enerjiye ve kalsiyum pompasına gereksinim gösteren aktif transport, ikincisi ise basit diffüzyondur. Aktif transport, vitamin D bağımlıdır ve kalsiyum bağlayıcı protein aracılığı ile olur . Duodenum en büyük aktif absorbsiyon kapasitesine sahip olmasına rağmen, kalsiyumun çoğu daha uzun olan jejunumdan absorbe olur (28).

Kalsiyum, başlıca böbrekler yoluyla atılır. Glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun %60'ı proksimal kıvrımlı tübül, %10'u proksimal düz tübül, %20'si Henle kulpunun çıkan kolu, %8'i distal kıvrımlı tübül ve %1-3'ü kortikal toplayıcı

kanallardan reabsorbe edilir. Kalsiyum homeostazisi, duodenumdan absorpsiyon, kemikte depolanma ve üriner atılım arasındaki denge ile sağlanır (29).

2.3.2. Kalsiyumun Hormonal Kontrolü

Plazma kalsiyum düzeyleri başlıca parathormon, vitamin D ve kalsitonin tarafından regüle edilir. Bu hormonlar başlıca böbrek, kemik ve bağırsaklar üzerine etki eder. Hem paratiroid hücreleri hem de kalsitonin sekrete eden C hücreleri plazma kalsiyum düzeylerindeki değişikliklere hassastır (30).

İyonize kalsiyum konsantrasyonu düştüğü zaman, hemen paratiroid bezi hücreleri uyarılır ve parathormon sekresyonu artar. Parathormon osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır; kemikten ekstraselüler sıvıya kalsiyum ve fosfor salar; renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu uyarır (29,30). Parathormon, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini stimüle ederek, bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Bu mekanizmalar sağlamsa kalsiyum konsantrasyonu normale döner (30).

İyonize kalsiyum konsantrasyonu arttığı zaman, paratiroid bezinden parathormon sekresyonu azalır. Böylece renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu, osteoklastik kemik rezorpsiyonu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezi ve bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu azalır (29). Kalsitonin sekresyonu artarak kalsiyum düzeyini normale getirir. Kalsitonin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu direkt olarak inhibe eder (30).

Aldosteron ise tirozin kinaz aktivitesi gerektiren L ve T tipi kalsiyum kanalları ile renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır (31).

Vitamin D, spesifik kalsiyum bağlayan protein ve Ca^{+2} -ATP'az gibi intraselüler kalsiyum transportunda ve serozal kalsiyum alınımında rol alan çeşitli proteinlerin sentezini uyarak intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Vitamin D, ayrıca kemik rezorpsiyonunu artırır ve tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu başlatmak için parathormonun nefron üzerine etkisini artırır (30)

2.4.MİGREN

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer nörovasküler bir hastalıktır. Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerinin ve diğer ilişkili belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır. Fizik ve nörolojik muayeneler ve laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur ve daha çok, diğer baş ağrısı nedenlerini dışlamada işe yarar (1). Aslında migrenin altında yatan, aşırı uyarılabilir bir serebral korteksin varlığıdır. Muhtemelen, birçok gen üzerindeki etkiler de nöronal iyon kanallarında (özellikle de

kalsiyum iyon kanalları) bozukluklara sebep olmaktadır. Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan “kortikal yayılan depresyon” (CSD) dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (32).

Migren prevalansı kadınlarda ortalama %18.3, erkeklerde ise %7.6’dır ve en çok 30-40 yaşları arasında görülmektedir (2).

2.4.1.Migren Atağının Tanımlanması

Migren atağı prodrom fazı, aura fazı, baş ağrısı fazı ve düzelme fazı olmak üzere dört faza bölünebilir. Her ne kadar, hastaların çoğunda birden fazla faz görülse de migren tanısı için zorunlu olarak bulunması gereken bir faz yoktur. Baş ağrısından saatler ve günlerce önce ortaya çıkan prodrom fazında, hastalar genellikle duygudurumlarında veya davranışlarında ani ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösteren tipik değişikliklerden yakınır. Aura fazı ise, baş ağrısından önce tek başına görülebileceği gibi, baş ağrısıyla birlikte ya da ağrıdan sonra görülebilir. Skotom, ışık çakması, halüsinasyon, görsel şekil bozulmaları, parestezi, ataksi gibi aura semptomları görülebilir. Baş ağrısı fazında, tek taraflı zonklayıcı, fiziksel hareketle şiddetlenen bir ağrı tanımlanır. Ağrı en sık 05⁰⁰ – 12⁰⁰ saatleri arasında görülür; 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşır. Anoreksi, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, diyare, karın ağrısı, poliüri, ense sertliği, yüzde ve gözde ödem gibi belirtiler ağrıya eşlik eder. Düzelme fazında ağrı giderek azalır ve kaybolurken, hasta kendini yorgun ve huzursuz ya da öforik hissedebilir (32).

Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak, en son sınıflama ve tanı kriterleri klavuzu 2004 yılında IHS tarafından, yayımlanmıştır. IHS klavuzuna göre 6 alt gruba ayrılan migrenin, klinikte en sık karşılaşılan aurasız ve auralı tiplerinin IHS kriterlerine göre tanımı şöyledir (33):

1.Aurasız migren: Aurasız migrende görülen baş ağrısının tipik özellikleri; tek taraflı yerleşmesi, pulsatil nitelikte olması, rutin fiziksel aktivite ile alevlenme göstermesi, orta veya şiddetli yoğunlukta olmasıdır. Bu dört özellikten en az ikisini gösteren ve 4-72 saat süren en az 5 atak tanı için gereklidir. Ataklara mide bulantısı ve/veya kusma ya da fotofobi ve fonofobi özelliklerinden biri eşlik etmelidir.

2.Auralı migren : Auralı migrenin dört önemli özelliği vardır: Tamamen düzelen bir veya daha fazla nörolojik belirti; auranın dört dakikadan uzun sürede gelişmesi; auranın 60 dakikadan kısa sürmesi; auranın ardından baş ağrısının başlamasına kadar

geçen sürenin 60 dakikadan kısa sürmesi. Auralı migren tanısı için, hastanın bu dört özellikten en az üçünü içeren, en az iki atak geçirmiş olması gerekir .

Aura, CSD sonucu gelişir. Bu bir depolarizasyon dalgasıdır ve beyin korteksi boyunca 2-3 mm/dk hızında yayılır. Spontan ve uyarılmış nöronal aktivitenin geçici depresyonu ile ilişkilidir . Yayılan depresyon sırasında, beyin iyon homeostazisinde ve sinir hücrelerinden eksitatör amino asitlerin akışında dramatik bir kayıp olur (32) . James ve ark. (34), magnetik rezonans çalışmalarıyla CSD varlığını göstermişlerdir. Aura semptomları, karakteristik olarak 10-30 dk sürer ve genellikle vizüeldir. Fakat somatik duyuları, konuşmayı ve motor fonksiyonları da etkileyebilir (32).

2.4.2. Migrenin Fizyopatolojisi

Migren fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

Genetik teori: Auralı ve aurasız migrenin bazı ailelerde fazla görülmesi migrenin, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar migrenin kromozom 19p13 lokusu, kromozom Xq28 lokusu veya DRD2 reseptör polimorfizmi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (35). Genetik yatkınlık, ikizlerde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Familial hemiplejik migren, otozomal dominant geçişli, değişken penetransa sahip genetik heterojenite gösteren auralı nadir bir migren formudur. Bu hastalarda voltaj kapılı P/Q tipi Ca^{+2} kanallarının $\alpha 1a$ alt ünitesini kodlayan CACNA1A geninde missens mutasyonlar saptanmıştır (36). P/Q kanallarının disfonksiyonuna bağlı olarak nöromusküler transmisyon bozulmuştur (4,36).

Serotoninerjik teori: Kimyasal adı 5-hidroksitriptamin (5HT) olan serotoninin migrende muhtemel bir mediatör olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. 5-hidroksi triptamin (5HT) reseptörleri santral sinir sisteminde geniş bir şekilde dağılmıştır. 5HT₁ reseptörleri çoğunlukla korteksin 1 ve 2 tabakasında, posterior hipotalamusta, santral gri materde, rafe nükleusu ve substansia jelatinozada bulunmaktadır. Son iki bölge, endojen ağrı kontrol sistemi ile ilgilidir. 5HT₁ reseptörlerinin santral etkisi başlıca inhibitördür. 5HT₂ reseptörleri ise başlıca eksitatördür. Dorsal rafe nükleus ve lokus seruleusun artmış aktivitesi sonucu kraniyal damarları innerve eden 5HT içeren noradrenerjik liflerden ve perivasküler serotoninerjik liflerden 5HT salınımı artar. Geniş serebral damarlardaki 5HT₇ reseptörlerinin stimülasyonu sonucu artmış 5HT vazodilatasyona sebep olur (35). Bu

olay mekanik distansiyona ve vasküler duvarı innerve eden trigeminal sinir terminallerinin aktivasyonuna yol açar (35,37).

Nörovasküler teori: Migren, nörovasküler bir hastalıktır ve patogenezinde sinirler ve serebral damarlar arasındaki ilişki önemlidir. CSD'nin migren atağını başlatan serebral kan akımı değişikliklerine ve trigeminal aktivasyona yol açtığı bildirilmiştir (35). SSS disfonksiyonu intrakraniyal ekstraserebral damarlarda dilatasyona ve bunu takiben trigeminal sinirlerin aktivasyonu sonucu nörojenik enflamasyona ve ağrılı stimulusun doğmasına sebep olur. Nörojenik enflamasyon ağrı transmisyonu ile ilgili duyuşal sinir liflerinden nöropeptidlerin salınımı sonucu oluşur. Trigeminal duyuşal C lifleri, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), substans P ve nörokinin A gibi nöropeptidleri ihtiva eder. Trigeminal sinirlerin stimülasyonu, bu nöropeptidlerin salınımına sebep olur. Meningeal kan damarları genişler, plazma ekstravazasyonu, platelet aktivasyonu ve mast hücre degranülasyonu meydana gelir. Platelet aktivasyonu ve mast hücre degranülasyonu, migrenin ağrılı fazını başlatan proenflamatuvar ajanların salınımına yol açar. Steril enflamatuvar olay, sinir liflerini sensitize eder (37).

2.4.3. Migrenin Biyokimyası

Migrenin biyokimyası oldukça komplekstir. Genellikle küçük hasta gruplarında, çelişkilili ve tekrarlanmamış pek çok bulgu yayımlanmıştır (38) .

Magnezyum ve kalsiyum: Magnezyumun vasküler tonusu etkileyerek baş ağrısı patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda magnezyum, yayılan depresyon, santral nörotransmitter salınımı ve trombosit hiperagregasyonu ile ilişkilidir (38). Migrende, hem atak anında hem de ataklar arası dönemde serum magnezyum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (3). Aynı zamanda, beyinde magnezyumun azalması NMDA reseptörlerinin aspartat ve glutamata sensitivitesini artırır ve CSD gelişimini kolaylaştırır . Platelet agregasyonu, büyük oranda kalsiyum bağımlıdır ancak degradasyon için magnezyum gereklidir. Agregat olmuş plateletlerden serotonin salınır ve vazokonstriksiyon gelişir (39).

Serotonin metabolizması: Serotoninerjik sistemin migren ağrısının oluşumunda rol aldığı bildirilmiştir. Migrenlilerde, platelet 5HT düzeyinin migren atağının başlaması sırasında hızlı bir şekilde azaldığı görülmüştür (40). Klasik migrende migren atağı sırasında plazma 5HT düzeyinin arttığı, 5-hidroksi-indol asetik asit düzeyinin ve

platelet enzim aktivitelerinin (monoamin oksidaz ve fenolsülfotransferaz) azaldığı gözlenmiştir (41).

Nöroeksitatör amino asitler: Glutamik asit , santral sinir sisteminde önemli bir eksitatör amino asittir. Gama-aminobütirik asidin prekürsörüdür. Glutamat, beyin enerji metabolizması ve nitrojen homeostazisi ile ilgilidir. Glutamatın ve aspartatın endojen salınımı, NMDA reseptörlerini uyararak migren atağının fizyopatolojisi ile ilişkili olan yayılan depresyonun başlaması, ilerlemesi ve sürekliliğinde önemli bir rol oynar (38). Aynı zamanda migren atağı sırasında beyin magnezyumunun azalması NMDA reseptörlerinin glutamata olan sensitivitesini artırır (39). Özellikle klasik migrenlilerde atak sırasında plazma glutamat ve aspartat düzeylerinin artması ile sellüler, nöronal ve glial hücrelerde glutamat ve aspartat reuptake mekanizmalarının bozulduğu ve beyini yayılan depresyon gelişimine predispoze hale getirdiği öne sürülmüştür (42).

Peptidler: Kranial damarları innerve eden sinirlerde lokalize CGRP en güçlü nörovasküler peptiddir. Anatomik çalışmalar trigeminal ganglionda peptid ihtiva eden sinirlerin hem serebral hem de ekstraserebral damarları innerve ettiklerini göstermiştir. CGRP ve nörokinin A gibi peptidler, trigeminal ganglionda da bulunurlar ve güçlü vazodilatatördürler. CGRP düzeyleri migrende belirgin bir şekilde artar. Substans P, nörokinin A ve CGRP vazodilatasyon ve nörojenik enflamasyon mediatörleridir ve kan damarlarında protein sızıntısını başlatırlar (38,43).

Nörotransmitterler: Norepinefrin lokus seruleustaki nöronlarda bulunur ve endojen ağrı kontrol sisteminde rol oynar. Periferde norepinefrin hem vazokonstriksiyon hem de vazodilatasyona sebep olur. Norepinefrinin son sentez enzimi olan dopamin-β hidroksilazın migren hastalarında hem atak anında hem de ataklar arası dönemde arttığı gözlenmiştir (38). D'Andrea ve ark.(44), migren hastalarında platelet dopamin düzeylerinin arttığını ve artmış dopaminerjik aktivitenin migrenin fizyopatolojik komponentlerinden biri olduğunu; prodromal semptomların yanı sıra bulantı, kusma, hipotansiyon gibi semptomların oluşmasından sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir. Nöropeptid Y, sempatik sinir uçlarında geniş bir şekilde dağılmıştır ve norepinefrin ile birlikte depolanır ve salınır. Nöropeptid Y'nin noradrenerjik fonksiyonu gösteren bir *marker* olduğu düşünülmektedir. Nöropeptid Y'nin auralı migren hastalarında ve daha az olmak üzere aurasız migrende atak sırasında anlamlı şekilde arttığı

bulunmuştur. İnteriktal dönemde nöropeptid Y düzeylerinin azalması, migrende sempatik fonksiyonların bozulduğunu göstermektedir (38).

2.4.4. Migren Tedavisi

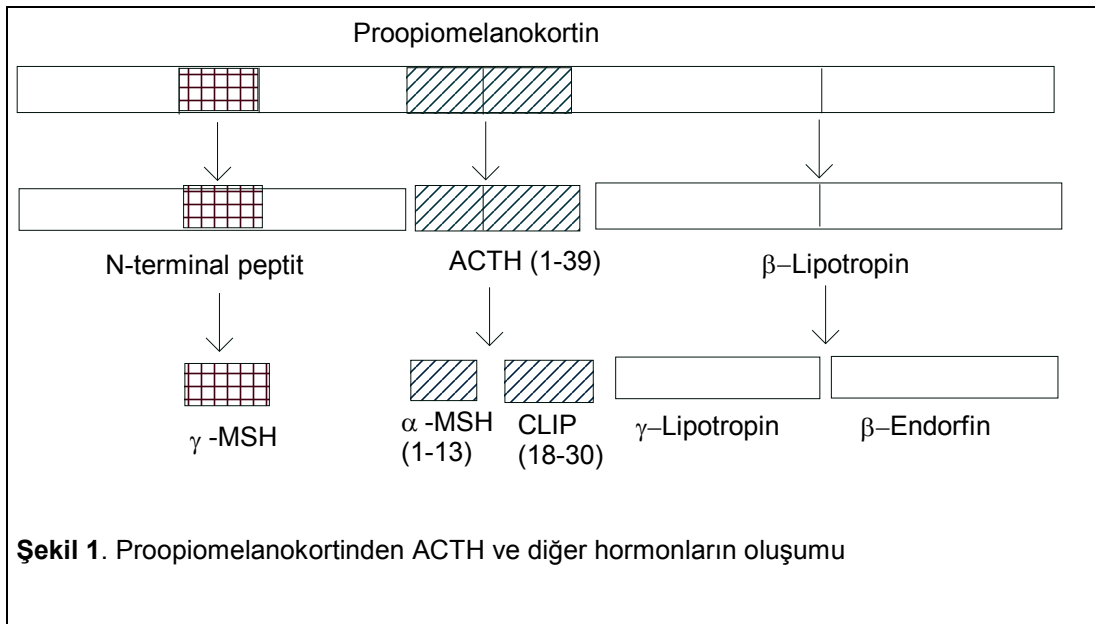
Migren tedavisinde ilk aşama, atağın başlamasına sebep olan stres, uykusuzluk, çikolata, sigara gibi etkenlerden uzak durulması olsa da; esas tedavi farmakolojiktir. Farmakolojik tedavi, akut ya da önleyici olabilir. Akut tedavi, baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlarken; önleyici tedavi, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı hedefler (1). **Tablo 1**'de migren tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir (35).

Tablo 1. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar

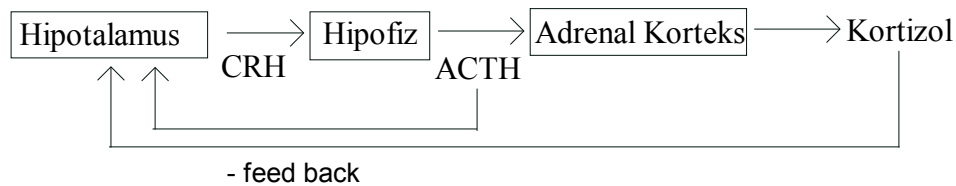
Akut tedavi	Önleyici tedavi
1. Analjezikler	1. Beta blokerler
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	Propranolol, Metoprolol, Nadolol
Asetilsalisilik asit, İbuprofen, Parasetamol	2. Kalsiyum kanal blokerleri
Naproksen sodyum, Potasyum diklofenak	Flunarizin, Verapamil
2. Ergotamin preparatları	3. Serotonin antagonistleri
4. Dihidroergotamin preparatları	Pizotifen, Metiserjid
5. Sumatriptan	4. Trisiklik antidepresanlar
6. Antiemetikler	Amitriptilin, Doksepin
Metoklopramid, Domperidon	Nortriptilin, İmipramin
7. Opioidler	5. Diğerleri
	Magnezyum, riboflavin, botulinum toksini, vitamin D

2.5. ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON

Adrenokortikotropik hormon, 39 aminoasit içeren düz zincirli polipeptid yapıda bir hormondur. Hipofizin ön ve ara lobunda sentezlenen, 285 aminoasit içeren proopiomelanokortin (POMC), ACTH'nın prekürsörüdür. POMC geni ikinci kromozomdadır; sentezlenen POMC post-translasyonel modifikasyonlarla bazı hormonları oluşturur (Şekil 1). Anterior hipofizde β -lipotropin (LPH), ACTH ve N terminal peptide ayrılan POMC, ara hipofizde ileri işlemlere uğrar. N-terminal peptitten γ -MSH; ACTH'dan α -MSH ve corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP); β -LPH'tan ise γ -LPH ve β -endorfin oluşur (26).



ACTH salınımı, hipotalamik bir hormon olan kortikotropin salıverici hormon (CRH) ile düzenlenir. CRH, kortikotrop hücrelerdeki yüksek afiniteli CRH reseptörlerine bağlanıp, cAMP aracılı olarak ACTH salınımını pulsatil tarzda artırır. ACTH'nın kendisi ve kortizol, negatif feed back mekanizma ile CRH sekresyonunu inhibe ederek kendi salınımlarını düzenlerler (45):



ACTH sekrete edici patlamalar, uykunun 3.-5. saatlerinden sonra artar. ACTH, uyanmadan önce ve uyandıktan sonra bir saat süresince maksimum düzeydedir. Gün boyunca azalır ve akşam en düşük düzeye iner (45). Sabah saatlerinde, plazmada 10-85 pg/mL ACTH normal kabul edilir (26). Psikolojik ve fiziksel stres, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı aktive edebilir ve hem ACTH hem de kortizol salınımını artırır. (45).

2.5.1. ACTH'nın Etkileri

ACTH, hedef dokusu olan, adrenal korteks hücrelerinin membranındaki G protein ilişkili reseptörlerine bağlanır. ACTH'nın reseptöre bağlanması cAMP artışına ve protein kinaz A'nın aktifleşmesi ile protein fosforilasyonuna yol açar (46).

ACTH, adrenal bezde glukokortikoid ve androjen sentezini artırır; adrenal bezin vaskülarizasyonunu da artırarak bezin büyümesini sağlar. ACTH'nın steroid sentezine etkisi akut (dakikalar) ve kronik (saatler veya günler) olarak ikiye ayrılabilir. Akut etkisi, kortizol sentezinde başlangıç basamağı olan kolesterolün pregnenolona dönüşümünü artırmaktır. Bu etki, kolesterolün mitokondrial iç membrana akımının aktivasyonu ile ilişkilidir. Steroidojenik yoldaki pekçok enzim sentezindeki artış, mRNA ve DNA sentezi ve adrenal korteksin büyümesi üzerine olan etkiler, ACTH'nın kronik etkileridir (45).

2.6. KORTİZOL

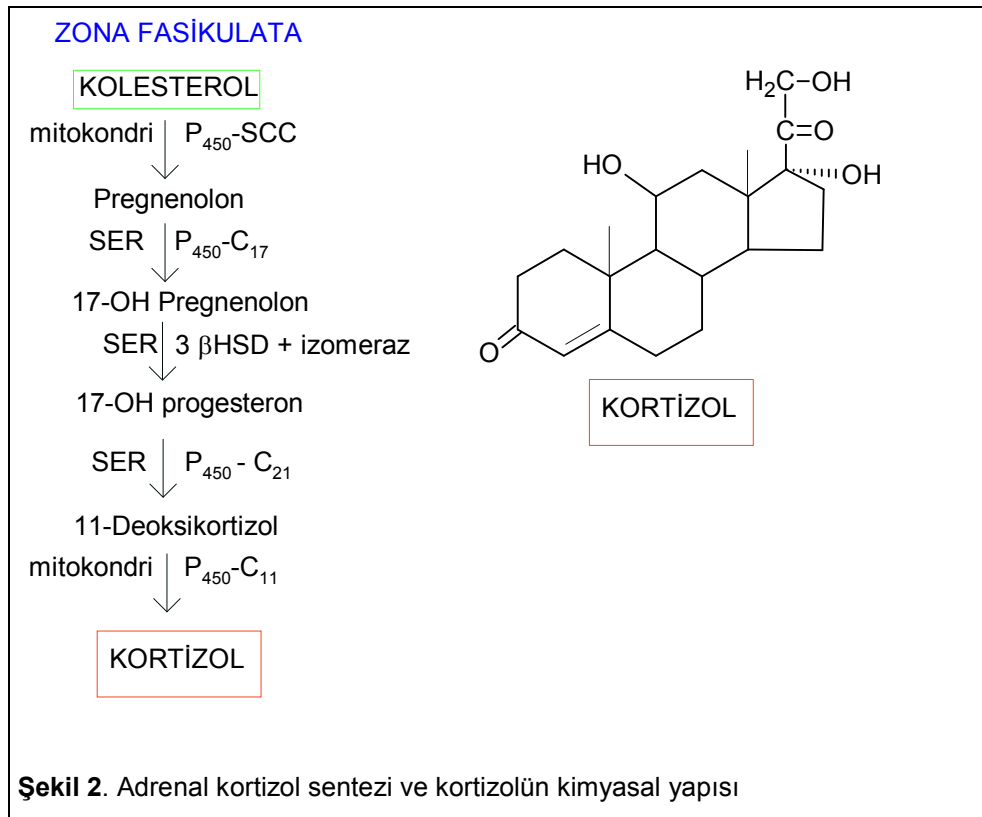
Kortizol, adrenal korteksin zona fasikulata ve retikularis tabakasında kolesterolden sentezlenen başlıca glukokortikoidtir. Kortizol, erişkinde günde ortalama 25 mg sentezlenir ve serumda sabah saatlerinde 5-23 µg/dL düzeyinde bulunur (26).

Zona fasikülata hücrelerinde, ACTH, G protein ilişkili membran reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz aktivasyonu ile kortizol üretimini stimüle eder (45).

Steroid sentezinde birinci ve hız kısıtlayıcı basamak, kolesterolün mitokondrial P₄₅₀-scc enzim sistemi ile pregnenolona dönüşümüdür. Endoplazmik retikulumda, pregnenolon, önce 17α-hidroksilaz ve 17/20-desmolaz aktivitesine sahip P₄₅₀-C₁₇ enzim sistemiyle 17-OH-pregnenolona, sonra 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve Δ⁵-ketosteroid izomeraz ile 17-OH-progesteron sentezlenir. Bir sonraki basamakta, 17-OH-progesteron, endoplazmik retikulumda 21-hidroksilaz aktivitesine sahip P₄₅₀-C₂₁ enzimi ile 11-deoksikortizole dönüşür. Son basamakta 11-deoksikortizolden, mitokondride 11β- hidroksilaz aktivitesine sahip P₄₅₀-C₁₁ ile kortizol oluşur (26) (Şekil 2).

Normal şartlarda kortizol sekresyonu sirkadien ritm gösterir. Kortizol konsantrasyonları sabah maksimumdur ve gün boyunca giderek azalır. Dolaşımda kortizol büyük oranda kortizol bağlayıcı globüline (transkortin) ve daha az olarak da albümine bağlanır. Kortizolün %2'si idrarla serbest kortizol olarak atılır. Tükürük kortizölü, proteine bağlı olmayan serbest kısmı temsil eder (26).

Kortizol karaciğerde, redüksiyon, oksidasyon, hidroksilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilir. Kortizol ve kortizon, tetrahidrokortizol ve tetrahidrokortizona metabolize edilir. Kortizol metabolitlerinin %95'ten fazlası karaciğerde glukronik asitle konjuge edilir (47).



2.6.1. Glukokortikoidlerin Etkileri

Glukokortikoidler, etkilerini hücre içi reseptörlerine bağlanıp, gen ekspresyonunu değiştirerek gösterirler. Hücresel olayları etkilerken cAMP ve Ca⁺² aracılı sinyalleri kullanırlar (45).

Glukokortikoidler, kan glukozunu artırmak için, hepatik glukoz üretimini artırır. Glukoz-6-fosfat ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz gibi hepatik glukoneojenik enzimleri aktive ederken, iskelet kası gibi periferik dokulardan glikojenik amino

asitlerin salınımını da artırır (26). Walker ve ark. (48), hücre içi glukoz-6-fosfat seviyelerinin 11- β -OH-steroid dehidrogenaz tip 1 seviyelerini düzenlediğini göstererek hipotalamo-hipofizer-adrenal aks ile glukoneogenez arasında bir bağlantı kurmuşlardır. Glukokortikoidler, lipolizi akut olarak aktive ederken, kronik olarak vücut yağının redistribüsyonuna sebep olurlar (49).

Glukokortikoidlerin, tedavi amaçlı kullanımlarının da temelini oluşturan en önemli etkisi immüsupresyondur. Kortizol uygulaması, dört saat içinde periferik lenfosit sayısını belirgin düzeyde azaltır. Glukokortikoidler, sitokin sentezini inhibe ederek immüsupresif etki gösterirler. Lenfoid hücrelerde apoptozu başlatırlar; monositlerin makrofajlara dönüşümünü inhibe ederler. Lokal enflamatuvar cevabı oluşturan intravasküler kompartımandan hücre ve sıvı hareketini, histamin etkisini, prostaglandin sentezini ve plazminojen aktivatörlerini inhibe ederler. Aynı zamanda, beyinde prostaglandin sentezini hem tip 1 hem de tip 2 kortikosteroid reseptörleri aracılığı ile inhibe ederler (50).

Kronik glukokortikoid fazlalığı osteopeniye yol açar. Glukokortikoidler, osteoblast fonksiyonunu inhibe ederek, yeni kemik oluşumunu azaltırlar. Osteoklast sayısını ve osteoklastların kemik yüzeyine bağlanma yeteneklerini artırır (51). Dovic ve ark. (52), kortizolün osteoblastlardaki reseptörleri aracılığıyla IL-6 sentezini baskılayarak yeni kemik oluşumunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir. George ve ark. (53) glukokortikoidlerin akciğerde sürfaktan sentezini düzenleyen gen transkripsiyonunu ve mRNA stabilitesini artırdığını bildirmişlerdir.

Santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde hücreler, glukokortikoid reseptörleri içerirler. Kortizol, spesifik mekanizmalarla beyin fonksiyonlarını etkiler; davranış, uyku paterni, duygulanım ve duyuşsal inputların alımı üzerine etkileri vardır. Öğrenme ve hafıza için gereklidir (54).

2.7. SIKLIK ADENOSİN MONOFOSFAT

cAMP, ilk olarak 1957'de Sutherland tarafından hücre içi ikinci haberci olarak tanımlanmış bir nükleotid türevidir (55). cAMP, G protein ilişkili reseptörlere sahip olan hormonların büyük bir kısmının ikinci habercisidir (56).

cAMP sisteminin dört temel bileşeni vardır:

1) *G protein ilişkili reseptör*: Bu reseptör, yedi transmembraner sarmal içeren serpentin reseptör ailesinin bir üyesidir. Hücre dışındaki bağlanma domeni liganda (polipeptid hormon, katekolaminler, nörotransmitterler) özgüdür (56).

2) *G protein*: Farklı molekül ağırlığında üç alt birimi (α , β , γ) olan heterotrimerik bir integral zar proteini. G_s , G_i , G_q gibi alt ünitelere sahiptir ve bulunduğu hücrenin fonksiyonuna göre bu ünitelerden birini içerir : α subünitine Guanin nükleotidlerini bağlamasından dolayı G protein adı verilmiştir. G_s ilişkili olan hormonlar, cAMP konsantrasyonunu artırırken, G_i ilişkili olanlar azaltırlar. **Tablo 2**'de G_s ve G_i ilişkili hormonlar verilmiştir (56).

Tablo 2. cAMP'yi artıran ve azaltan hormonlar

cAMP'yi artıran hormonlar (G_s ilişkili reseptör)	cAMP'yi azaltan hormonlar (G_i ilişkili reseptör)
Adrenokortikotropik hormon	Asetilkolin
Antidiüretik hormon	α_2 -Adrenerjikler
β Adrenerjikler	Anjiyotensin II
Kalsitonin	Opioidler
Kortikotropin salıverici hormon	Somatostatin
Folikül uyarıcı hormon	
Luteinizan hormon	
Glukagon	
Melanosit uyarıcı hormon	
Tiroid uyarıcı hormon	
Parathormon	

3) *Adenilat siklaz* : Aktif yüzü sitozolik tarafta olan integral plazma zarı proteini. ATP'den cAMP oluşumunu katalizler (56). Onda ve ark. (57), doku spesifik adenilat siklaz türlerini kristallografik çalışmalarla tanımlamışlardır.

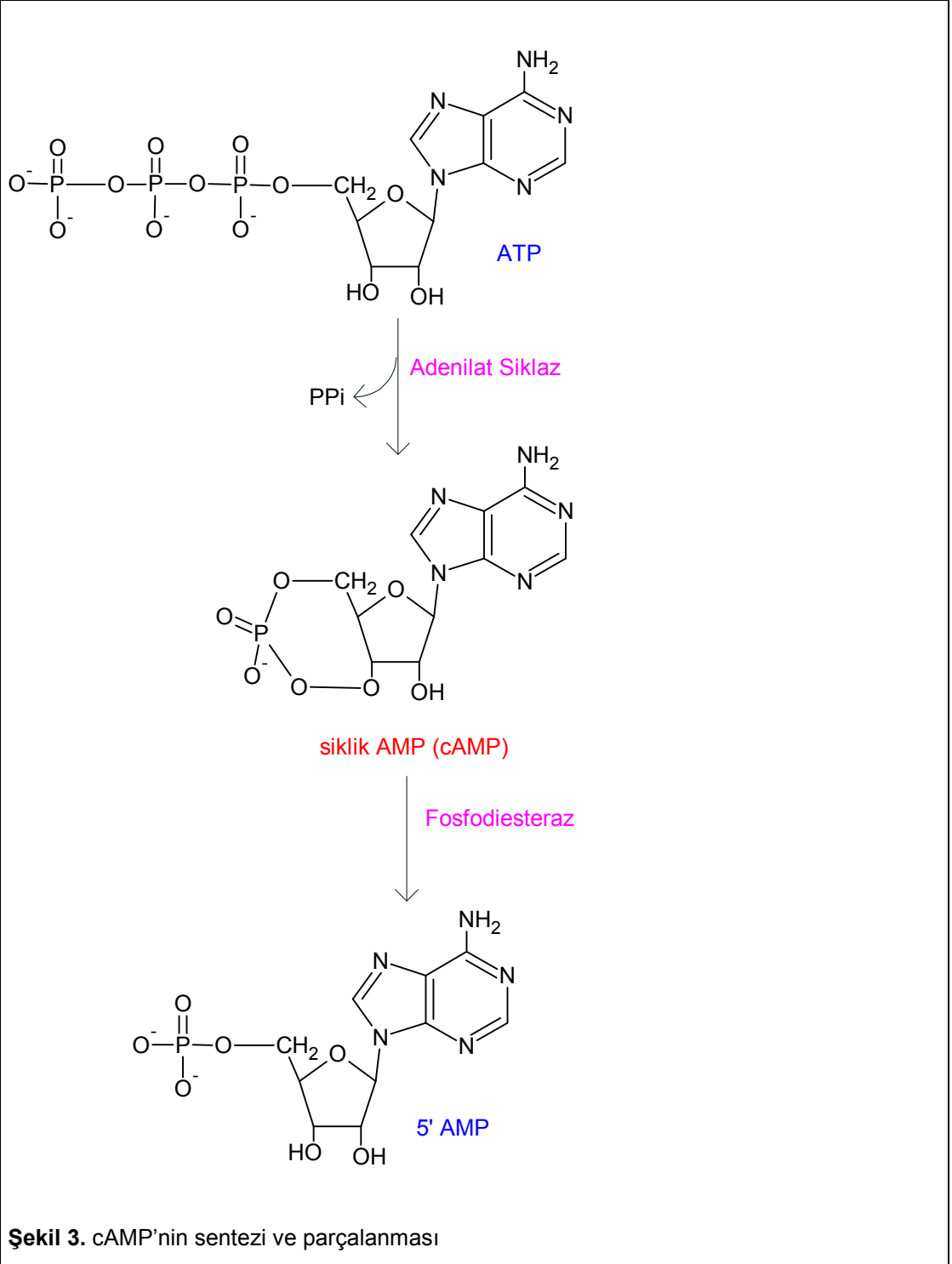
4) *Protein kinaz A*: İki katalitik ve iki düzenleyici (regülatör) alt birime sahip tetramerik bir hücre içi enzimdir. İnsan vücudunda beş yüzden fazla protein kinaz çeşidi sentezlenmektedir ve cAMP ile aktifleşen türüne protein kinaz A denilmiştir (56).

2.7.1. cAMP'nin Sentezi ve Yıkılması

G protein ilişkili reseptöre hormonun bağlanmasından sonra, reseptörün yapısındaki konformasyonel değişiklik, α subünite GDP bağlı olan G proteinin, GDP'yi bırakıp GTP bağlayarak aktif konuma ($G_s\alpha$) geçmesini sağlar. $G_s\alpha$ kovalent bağlı bir lipidle zara tutunarak, integral plazma zarı proteini olan adenilat siklaz molekülüne doğru hareket eder. $G_s\alpha$ 'nın bağlanmasıyla aktifleşen adenilat siklaz, hücre sitozolünde mevcut olan ATP'yi cAMP'ye çevirir. Protein kinaz A'nın her bir regülatör alt birimine, ikişer adet cAMP bağlanması ile katalitik alt birimleri aktifleşir. Hedef proteinlerin serin ve treonin kalıntıları fosforillenerek hücre içi etkinin oluşması sağlanır. Sinyal sonlandığında (hormon reseptörden ayrılınca), adenilat siklazın oluşturduğu cAMP fosfodiesteraz enzimi ile 5'AMP'ye yıkılır. **Şekil 3** sinyalin oluşmasını ve sonlanmasını sağlayan reaksiyonları göstermektedir (56).

2.7.2. cAMP Aracılı Fosforillenme

Protein kinaz A'nın katalitik alt birimleri hedef proteinleri (bunlar çoğunlukla enzimdir) serin ve treonin kalıntılarında fosforilleyerek, hücre içi olayların akışını yönlendirmiş olurlar. **Tablo 3**, cAMP bağlı fosforillenme ile yönlendirilen biyokimyasal reaksiyonları bildirmektedir (56).



Şekil 3. cAMP'nin sentezi ve parçalanması

Tablo 3. cAMP bağı fosforillenme ile düzenlenen hücre içi yollar

Enzim/protein	Yolak
Glikojen sentaz	Glikojen sentezi
Fosforilaz b kinaz	Glikojen yıkımı
Piruvat kinaz	Glikoliz
Piruvat dehidrogenaz	Asetil CoA oluşumu
Hormona duyarlı lipaz	Trigliserid mobilizasyonu
PFK 2/ fruktoz 2-6 bifosfataz	Glikoliz/glukoneogenez
Tirozin hidroksilaz	L-DOPA, dopamin,E,NE sentezi
Histon H1	DNA yoğunlaşması
Histon H2B	DNA yoğunlaşması

2.7.3. Stres ve cAMP

Ebstein ve ark. (58), stres durumunda, epinefrinle stimüle edilen adenilat siklazın plazma cAMP konsantrasyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Daha sonraları, stresle aktive olan pek çok hastalıkla cAMP arasındaki ilişki araştırma konusu olmuştur. Marazziti ve ark.(59), obsesif kompulzif bozukluk tanısı olan hastalarda platelet adenilat siklaz aktivitesinin arttığını; Goldberg ve ark. (60) ise çocukluk çağı psikozunda plazma cAMP düzeylerinin arttığını bulmuşlardır.

Stres, migren atağını başlatan bir faktördür (35). cAMP'nin trigeminovasküler sistemdeki, siklik nükleotid ilişkili iyon kanallarını direkt olarak etkilemesi sebebiyle, cAMP seviyelerinin düzenlenmesi ve migren baş ağrısının oluşumu arasında bir ilişki ileri sürülmüştür (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje No: TT-07-35) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (Etik Kurul Onay No: 08.05.2007/245) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı.

3.1. GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, analitik saflıkta, Sigma ve Merck marka kimyasal maddeler kullanıldı.

Çalışma sırasında atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Hitachi Zeeman, Z-8000), saf su cihazları (MINIpure, EASYpure), hassas terazi (Sartorius), manyetik karıştırıcı (Nüve), vorteks (Elektromag), gama sayacı (Berthold LB 2111), mikro ELISA yıkayıcısı ve okuyucusu (Tecan-Sunrise), otomatik pipet (Socorex), ependorf, polipropilen ve cam tüpler, balon joje, beher, mezür ve cam pipetler kullanıldı.

Çalışmada kullanılan pipet, balon joje, tüp, mezür, beher gibi cam malzemeler ve polipropilen tüpler, % 20 nitrik asit içinde 24 saat bekletildikten sonra, sırasıyla Tip II ve Tip I saf su ile 3 kez yıkanarak demineralize edildi (61). Biyokimyasal ölçümlerde kullanılan çözelti ve tamponlar, Tip I saf su ile hazırlanarak soğuk odada saklandı. Stabilitesi kısa süreli olan reaktifler çalışma sırasında taze hazırlanarak kullanıldı.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Hasta Grubu: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına başvuran, IHS (33) kriterlerine göre migren tanısı konmuş, bilinen başka bir hastalığı olmayan toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Biri erkek, diğerleri kadın olan hastalardan 6'sı auralı, diğerleri aurasız migren tanısı almıştı. Bayan hastalardan 11'i ataklarının menstruasyon döneminde arttığını bildirdi. Hastalık süreleri 3 ay ile 17 yıl arasında değişen hastalarda, ortalama hastalık süresi 82 ± 50.7 ay olarak belirlendi.

Kontrol Grubu: Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, son bir aydır hiçbir ilaç kullanmayan sağlıklı kişiler arasından, migren hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımına benzer şekilde seçilen 20 gönüllü (19 kadın, 1 erkek), kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı.

Hastalardan atak başladığı andan itibaren ve ataktan en az 6 gün sonra ağrısız dönemde olmak üzere iki kez 24 saatlik idrar numunesi içinde 20 mL 6N HCL bulunan deiyonize kaplara toplandı. Bu 24 saatlik süreçte, ACTH ve kortizolün sirkadien ritminden dolayı sabah saat 10⁰⁰'dan önce, yapılacak biyokimyasal ölçümlere uygun şekilde, kan numuneleri antikoagülanlı (EDTA/heparin) ve antikoagülansız tüplere alındı. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden sadece bir kez, kan ve 24 saatlik idrar numuneleri alındı.

Antikoagülanlı ve antikoagülansız kan içeren tüpler, 30 dakika içerisinde, 4°C'de 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek, ayrılan plazma ve serum örnekleri ependorf tüplere alikotlar halinde bölündü. Kalsiyum, magnezyum ve bor analizi, -20°C'de bekletilen numunelerde, birkaç gün içerisinde yapıldı. ELISA kiti ile ölçümü yapılacak olan cAMP için örnekler -70°C'de analiz gününe kadar muhafaza edildi. ACTH ve kortizol düzeyleri, Nükleer Tıp Anabilim Dalında ölçüldü.

3.3. YÖNTEM

Bor analizi için, heparinli plazma ve 24 saatlik idrar numuneleri; kalsiyum ve magnezyum analizi için, serum ve 24 saatlik idrar numuneleri; kortizol analizi için, serum; cAMP ve ACTH analizi için, EDTA'lı plazma numuneleri kullanıldı.

Çalışmada kullanılan yöntemlerin tekrarlanabilirliğini belirlemek amacıyla; rastgele seçilen numunelerle serum, plazma ve idrar havuzları oluşturuldu. Bu havuzlarda yönteme uygun ölçümler yapılarak, değişme katsayısı (CV) değerleri hesaplandı.

3.3.1. İdrarda Kreatinin Ölçümü

İdrarda kreatinin , Merkez Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter Synchron LX 20 ve Olympus AU 640 otoanalizörlerinde ölçüldü.

Prensip: Kreatinin ölçümünde kullanılan Jaffe metodu, kreatininin alkali pikratla reaksiyona girerek turuncu-kırmızı renkli kompleks oluşturması esasına dayanır.

Otoanalizörden mg/dL olarak çıkan idrar kreatinin sonuçları, mg/L'ye çevrildikten sonra, 24 saatlik idrar hacmi (L olarak) ile çarpıldı.

İdrar havuzu kullanılarak yapılan ölçümlerde, metodun CV değeri % 4.8 olarak bulundu .

	Ölçüm sayısı	X±SD	CV (%)
Kreatinin (mg/dL)	8	62.5±3	4.8

3.3.2. Serum ve İdrar Magnezyum Ölçümü

Serum ve idrarda magnezyum seviyeleri, Hitachi Zeeman 8000, alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (AAS) ölçüldü (62).

Prensip: Asidik lantanyum oksit ile 50 defa seyreltilen serum ve idrar numunelerindeki iyonlaşmamış nötral magnezyum atomlarının absorbe ettiği ışın, AAS'de ölçülür. Lantanyum klorüre ilaveten serumdaki dilüsyona denk olacak şekilde, sodyum ve potasyum içeren standartlarla çizilen kalibrasyon eğrisinden numunelerdeki magnezyum miktarı hesaplanır.

Çözeltiler

- Lantanyum oksit dilüenti:* 0.43 g La (III)/dL (0.5 g La₂O₃/dL) içerecek şekilde hazırlandı. Yaklaşık 800 mL Tip I su üzerine 10 mL konsantre HCl eklendi. Üzerine 5 g La₂O₃ eklenerek çözdürüldü. Tip I su ile litreye tamamlandı.
- Lantanyum tuz dilüenti:* La₂O₃ dilüentine, 164 g NaCl (2.8 mmol/L) ve 7.5 g KCl (0.1 mmol/L) ilave edilerek hazırlandı.
- Stok magnezyum standardı* (41.15 mmol Mg(II)/L): 1 g Mg(II), 50 mL 6N HCl içerisinde çözdürüldü. La₂O₃ dilüenti ile litreye tamamlandı.

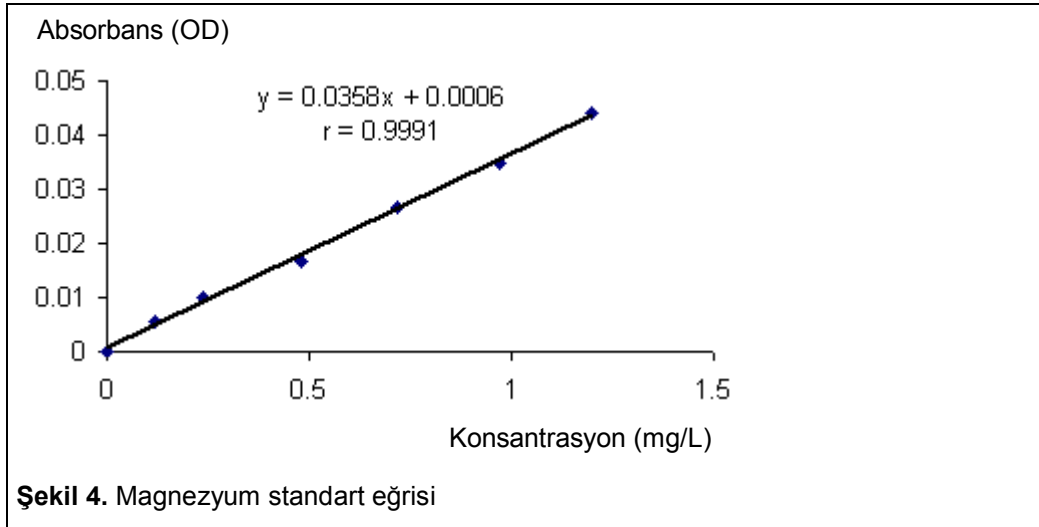
• *Ara stok magnezyum standardı* (0.4115 mmol/L): 1 mL stok standart, La₂O₃ tuz dilüenti ile 100 mL'ye dilüe edildi.

• *Standart Seri*: 0.005 mmol/L (0.1215 mg/L), 0.01 mmol/L (0.243 mg/L), 0.02 mmol/L (0.486 mg/L), 0.03 mmol/L (0.729 mg/L) , 0.04 mmol/L (0.972 mg/L), 0.05 mmol/L (1.212 mg/L) olacak şekilde ara stoktan gerekli miktarlarda alınarak, La₂O₃ tuz dilüenti ile 100 mL'ye tamamlandı.

Standart ve numunelerin çalışılması

Serum ve idrar numuneleri, tuzsuz La₂O₃ dilüenti ile 50 defa seyreltildi ve vortekslendi. La₂O₃ tuz dilüenti kör olarak kullanıldı. Standart seri ve numuneler AAS'de 285.2 nm'de okundu.

Numunelerdeki magnezyum konsantrasyonları standart seriye (**Şekil 4**) göre hesaplanıp, sulandırma faktörü olan 50 ile çarpıldı. İdrar magnezyum değerleri 24 saatlik idrar hacmi ile çarpılıp, 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak hesaplandı. Serum magnezyum değerleri, standart eğriye göre hesaplandıktan sonra, magnezyumun molekül ağırlığına (24.3) bölünerek mmol/L'ye çevrildi.



Magnezyum ölçümünde kullanılan metodun CV değeri serumda % 4.37, idrarda % 4.56 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	X±SD	CV (%)
Magnezyum (mmol/L, serum)	10	0.84 ± 0.04	4.76
Magnezyum (mg/L, idrar)	10	61.85 ± 2.82	4.56

3.3.3. Serum ve İdrar Kalsiyum Ölçümü

Serum ve idrarda kalsiyum ölçümleri, Hitachi Zeeman 8000 AAS ile Bowers ve Rains'in (63) metoduna göre yapıldı.

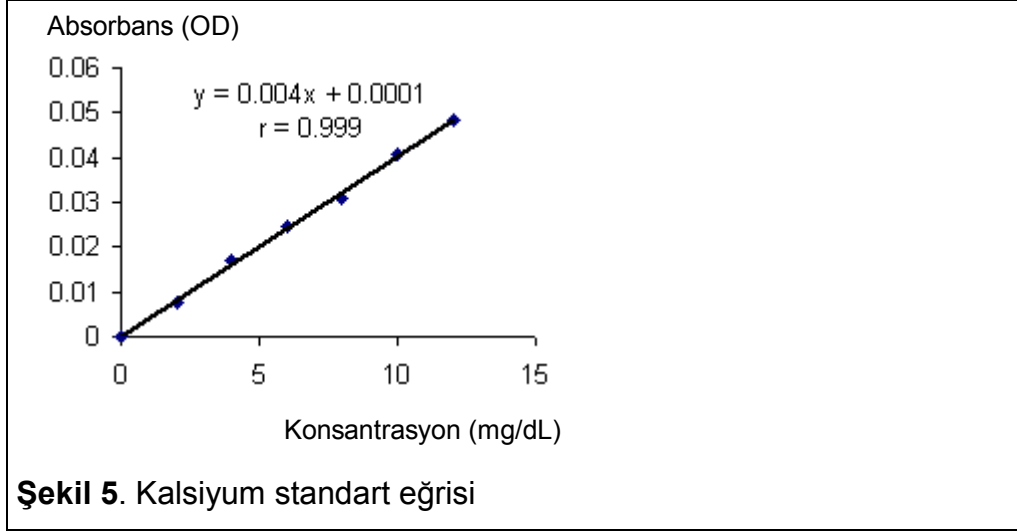
Prensip: Biyolojik sıvılardaki kalsiyum ölçümünde, öncelikle numune lantanyum solüsyonu ile dilüe edilip, hava-asetilen karışımına aspire edilir. 422.7 nm dalga boyunda iyonlaşmamış nötral kalsiyum atomlarının absorbe ettiği ışın spektrofotometrik prensiple ölçülür.

Çözeltiler

- *Lantanyum oksit dilüenti* (4.3 g/L) : Yaklaşık 800 mL deiyonize su üzerine 10 mL konsantre HCl eklendi. Üzerine 5 g La₂O₃ eklenerek çözdürüldü. Tip I su ile litreye tamamlandı.
- *Kalsiyum stok standart çözeltisi* (50 mmol/L): CaCO₃, etüvde 200⁰C'de 4 saat kurutuldu (146) ve bir desikatöre kondu. Kuru CaCO₃'ten 5.0044 g tartıldı ve 1 L'lik balon jøjeye kondu. Üzerine CaCO₃ çözünene kadar yaklaşık 5 mL konsantre HCl damla damla eklendi. Son hacim, Tip I su ile litreye tamamlandı.
- *Stok elektrolit çözeltileri:* NaCl (1.4 mol/L), KCl (1.0 mol/L), MgSO₄ (100 mmol/L) olacak şekilde ayrı ayrı balon jöjelere hazırlandı.
- *Kalsiyum standart serisi:* Konsantrasyonları 2 mg/dL (0.5 mmol/L), 4 mg/dL (1 mmol/L), 6 mg/dL (1.5 mmol/L), 8 mg/dL (2 mmol/L), 10 mg/dL (2.5 mmol/L), 12 mg/dL (3 mmol/L) olan standart seri hazırlamak için 100 mL'lik balon jöjelere stok kalsiyum standardından 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL kondu. Her balon jøjeye 10 mL stok NaCl, 0.5 mL stok KCl ve 1 mL stok MgSO₄ ilave edildi. Son hacim Tip I su ile 100 mL'ye tamamlandı. Aynı şekilde standart eklemeyen, 100 mL'ye tamamlanan çözelti kör olarak kullanıldı.

Standart ve numunelerin çalışılması

Serum ve idrar numuneleri ile standartlar La₂O₃ dilüenti ile 50 kat seyreltildi. Sonuçlar, standart seriye (Şekil 5) göre değerlendirildi. İdrar kalsiyum değerleri, 24 saatlik idrar hacmi ile çarpılıp, 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak hesaplandı.



Kalsiyum ölçümünde kullanılan metodun CV değeri serumda % 4.42, idrarda % 4.7 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	X±SD	CV (%)
Kalsiyum (mg/dL, serum)	10	8.58 ± 0.38	4.43
Kalsiyum (mg/L, idrar)	10	172.56 ± 7.76	4.5

3.3.4. Plazma ve İdrar Bor Ölçümü

İdrar ve plazma bor seviyeleri, Hitachi Zeeman 8000 AAS'nin grafit küvet kısmında ölçüldü. Nowka ve ark.(64) ile Pappaspyrou ve ark.(65)'nin metodlarına göre, karbon küvette matriks modifikasyonu yapılarak çalışıldı.

Prensip: Grafit küvete pipetlenen biyolojik numunedeki bor, katot lambasından gelen bor elementine spesifik dalga boyundaki ışını absorplar. 249.7 nm dalga boyunda olan ve iyonlaşmamış nötral bor atomları tarafından absorblanan bu ışın, spektrofotometrik prensiple ölçülür. Absorbans pikinin yüksekliği ile bor içeriği doğru orantılıdır.

Çözeltiler

•Matriks çözeltileri

CaCl₂ (5 g/L, % 1 nitrik asit içerisinde)

Askorbik asit (8 g/L)

9.5 M HCl

Triton X-100 (% 10 v/v)

ZrCl₄ (1 g/L, % 1 nitrik asit içerisinde)

•Bor stok standardı (1 g/L)

Standart Serinin Hazırlanması

Bor stok standardı (1 g/L, Merck) kullanılarak, önce 1 mg/L ara stok standart hazırlandı. Ara stoktan dilüsyon yapılarak, 10, 20, 30, 40, 50, 60 µg/L konsantrasyonda bor içeren standart seri, % 1 nitrik asit içerisinde hazırlandı.

AAS ölçüm parametreleri

Numune volümü 10µL, dalga boyu 249.7 nm, boron katot lambası 12.5 mA, slit aralığı 0.7 nm, argon gazı akım hızı 300 mL/dk olacak şekilde ayarlandı. Sıcaklık programı değerleri, **Tablo 4'** te verilmiştir.

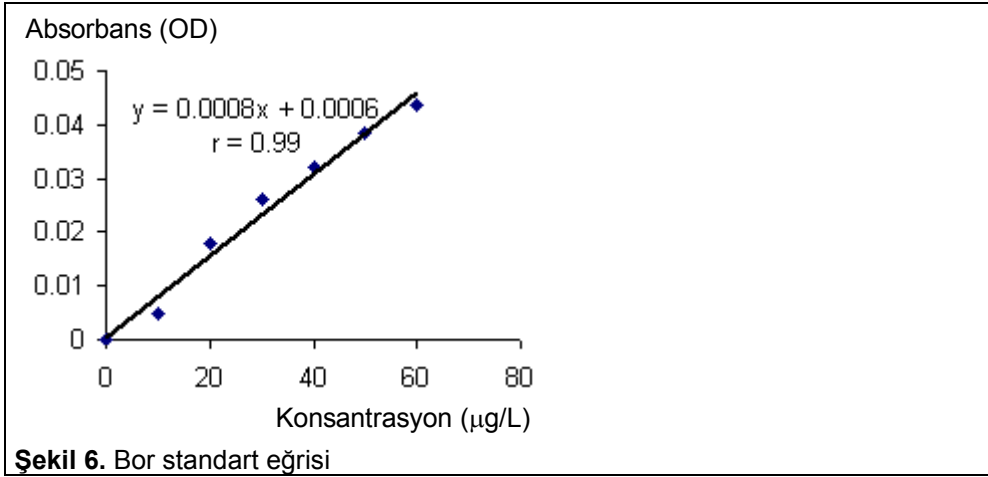
Standart ve numunelerin çalışılması

Her çalışmada 5 mL askorbik asit, 10 mL CaCl₂, 5 mL HCl, 1 mL triton x-100 ve 4 mL ZrCl₄ içeren taze matris karışımı hazırlandı. Plazma numuneleri direkt olarak, idrar numuneleri ise 20 kat dilüe edildikten sonra taze hazırlanmış matris karışımı ile 1/1 sulandırıldı. Tip I su ile 1/1 sulandırılan matris karışımı, kör olarak kullanıldı.

Tablo 4. Bor elementi AAS sıcaklık programı

Yapılan işlem	Sıcaklık(°C)		Zaman (s)
	Başlangıç	Son	
Kurutma	80	120	15
Külleştirme	1000	1350	20
Külleştirme	100	100	20
Atomlaştırma	2800	2800	5
Temizleme	2800	2800	5

Program ayarları yapılan cihazın karbon küvetine, 30 µL ZrCl₄ (1 g/L) pipetlenerek, **Tablo 4'**te verilen ilk iki işlem uygulandı. Kör, standartlar ve numuneler, 10'ar µL pipetlenerek absorbansları ölçüldü. Her ölçümden sonra zirkonyumla ön kaplama işlemi tekrarlandı. Standart seri sonuçlarına ait grafik **Şekil 6'**da görülmektedir. İdrar bor değerleri, önce sulandırma faktörü olan 20 ile sonra da 24 saatlik idrar hacmi ile çarpılıp, 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak hesaplandı.



Bor ölçümünde kullanılan metodun CV değeri plazmada % 4.83, idrarda % 4.95 olarak bulundu (**Tablo 4**).

	Ölçüm sayısı	X±SD	CV (%)
Bor (µg/L, plazma)	10	19.22 ± 0.93	4.83
Bor (µg/L, idrar)	10	896.54 ± 44.37	4.95

3.3.5. Plazma ACTH Ölçümü

ACTH ölçümleri, immünyometrik ölçüm (IRMA) yapan ELSA-ACTH (CIS bio international) kiti ile yapıldı.

Prensip: ELSA-ACTH, katı fazlı çift antikorlu IRMA prensibini kullanır. ACTH'nın antijenik bölgelerine karşı hazırlanmış iki monoklonal antikordan biri, ACTH'nın N-terminal kısmına özgüdür ve katı fazda (tüp çeperinde) bağlanmıştır. İkinci antikor ise ACTH'nın C-terminaline özgüdür ve ¹²⁵I ile radyoaktif olarak işaretlenmiştir. Plazma, standart ve kontrollerde bulunan ACTH, iki antikor arasında sandviç formunda bağlanır. Bağlanmamış reaktifler, tüplerin yıkanmasıyla uzaklaştırılır. Tüpte ölçülen radyoaktivite, numunede bulunan ACTH ile doğru orantılıdır.

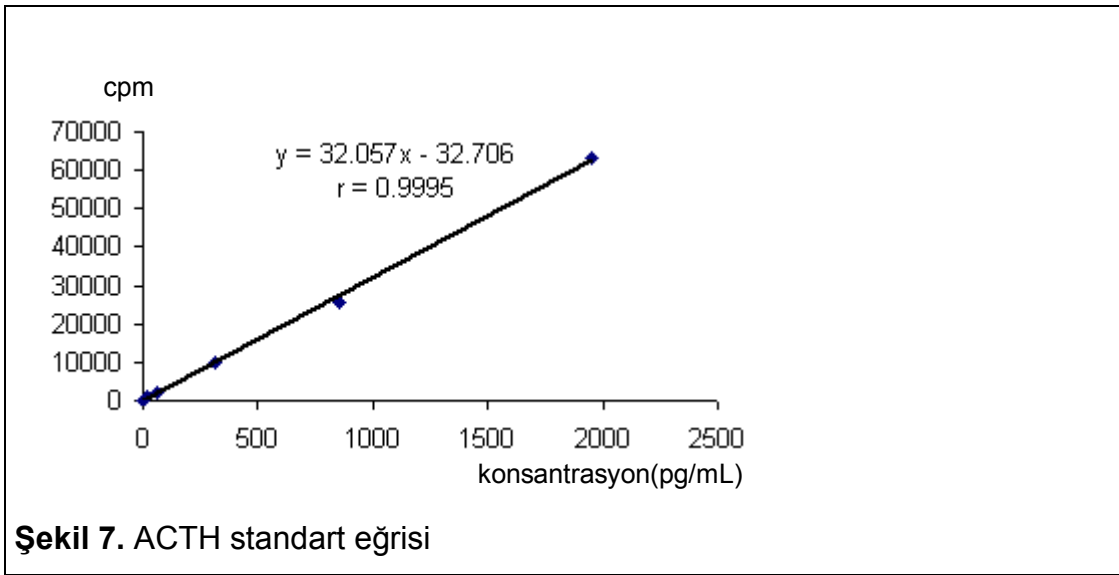
Çözeltiler

- *ELSA:* Tabanında anti-ACTH monoklonal antikorlu ile fikse edilmiş tüplerdir.
- ¹²⁵I anti-ACTH: ¹²⁵I ile işaretlenmiş anti-ACTH içerir.
- *ACTH standartları:* 0, 20, 50, 300, 800, 2000 pg/mL konsantrasyonlarda sentetik insan ACTH 'sı içermektedir.
- *ACTH kontrolü:* 40 pg/mL sentetik insan ACTH'sı içermektedir.

•*Yıkama tamponu:* 9 mL'si Tip Isu ile 3 L'ye tamamlandı.

Çalışma

Anti-ACTH bağlı ELSA tüplerine, 200'er µL standart, kontrol ve numuneler pipetlendikten sonra, 100'er µL ¹²⁵I işaretli anti-ACTH ilave edilerek vorteksledi. Tüpler, 20 saat süreyle oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra, tüp içerikleri radyoaktif atık kabına boşaltıldı. Tüpler, 3 mL yıkama tamponu ile üç kez yıkanıp aspire edildikten sonra, gama sayacında bir dakika süreyle sayıldı. Elde edilen standart eğriden (Şekil 7) numunelerdeki ACTH miktarları hesaplandı.



Metodun CV değeri plazmada % 4.64 olarak bulundu (Tablo 4).

	Ölçüm sayısı	X±SD	CV (%)
ACTH (pg/mL, plazma)	10	28 ±1,3	4.64

3.3.6.

Serum Kortizol Ölçümü

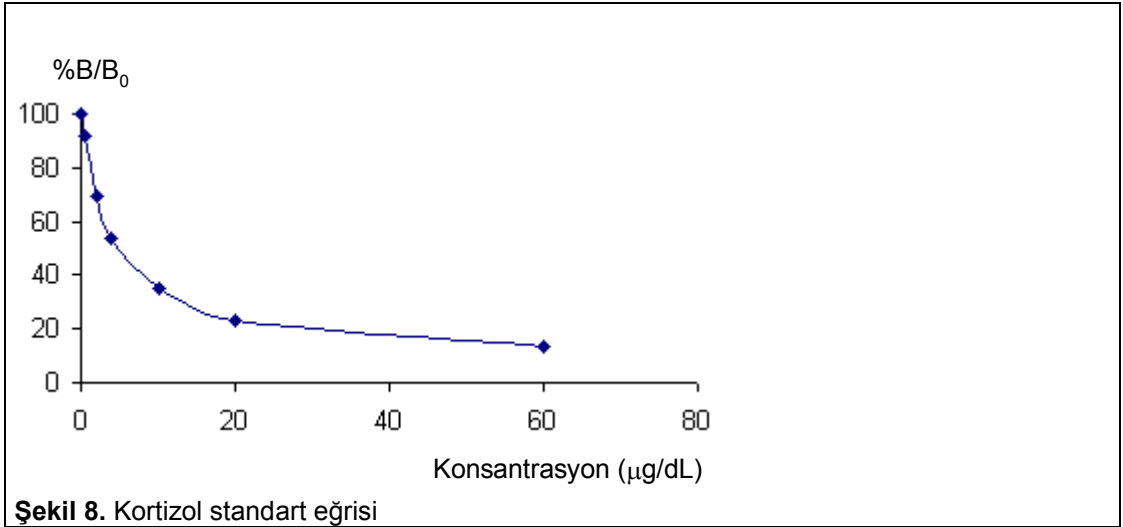
Kortizol ölçümü radyoimmün ölçüm (RIA) yapan DSL-2100 kiti ile yapıldı. *Prensip:* Kortizol kitinin RIA prensibi, monoklonal antikor kaplı tüplerde, radyoaktif ve non-radyoaktif antijenlerin bağlanmak için yarışması esasına dayanır. İşaretli antijenin miktarı, ortamdaki işaretli antijenle (serum kortizolü) ters orantılıdır. Bağlanmamış antijenlerin ortamdan uzaklaştırılmasıyla bağlı radyoaktivite ölçülür; serum değerleri standart eğriye göre hesaplanır.

Çözeltiler

- ^{125}I işaretli kortizol
- Anti-kortizol monoklonal antikor kaplı tüpler
- Kortizol standartları: 0, 0.5, 2, 4, 10, 20, 60 $\mu\text{g/dL}$ kortizol içerirler.
- Kortizol kontrol serumu: 3.8 ve 9.1 $\mu\text{g/dL}$ kortizol içeren düşük ve yüksek seviye kontrol serumlarıdır.

Çalışma

Standart, kontrol ve numuneler için antikor bağlı tüplere 25'er μL standart, kontrol ve numuneler pipetlendi. Üzerlerine 500'er μL ^{125}I işaretli kortizol pipetlendi, hafifçe sallanarak karışması sağlandı. 37°C su banyosunda 45 dakika bekletildi. Tüplerde hiç sıvı kalmayacak şekilde içleri boşaltıldı. Bütün tüpler gama sayacında bir dakika süreyle sayıldı. Standartların radyoaktivite değeri (cpm), kortizol içermeyen (0 $\mu\text{g/dl}$) standartın radyoaktivite değerine bölünerek %B/B₀ değeri bulundu. Çizilen semi-logaritmik standart eğriden (Şekil 8) numunelerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 8. Kortizol standart eğrisi

Metodun CV değeri serumda % 4.8 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	X \pm SD	CV (%)
Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	10	15.4 \pm 0.74	4.8

3.3.7. Plazma cAMP Ölçümü

Plazma cAMP seviyeleri, Cayman marka ELISA kiti (katalog no: 581001) ile ölçüldü.

Prensip: Metodun prensibi, yarışmalı olarak antijen-antikor komplekslerinin oluşumuna dayanır. Plazma örneklerinde bulunan cAMP (serbest antijen), tavşan cAMP antikorlarına bağlanmak için enzimle işaretlenmiş cAMP molekülleri (enzim bağlı antijen) ile yarışır. Oluşan tavşan antikoru + cAMP molekülleri, kuyucuklarda sabitlenmiş bulunan fare-anti-tavşan monoklonal antikorlarına bağlanırlar. Bağlanmayan antijenler yıkama işlemiyle uzaklaştırılırlar. Antijen-antikor komplekslerinin enzim substratıyla inkübasyonunu takiben oluşan rengin şiddeti, plazma cAMP konsantrasyonu ile ters orantılıdır.,

Çözeltiler

- *Enzim konjugatı* (Asetilkolinesteraz ile işaretlenmiş cAMP)
- *cAMP anti-serumu* (Tavşan cAMP antikoru)
- *cAMP standardı* (7500 pmol/L)
- *EIA tamponu*
- *Yıkama tamponu*
- *Ellman's reaktifi* (Asetiltiyokolin + 5.5'-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit)

Çalışma

Öncelikle numunelere 125 µL 4 M KOH ve 25 µL asetik anhidrit ile asetilasyon işlemi uygulandı.

7500 pmol/mL cAMP içeren standart kullanılarak, 10, 5, 2.5, 1.3, 0.6, 0.2, 0.1 pmol/mL cAMP içeren standart seri hazırlandı. Reaktifler standart, numune, maksimum bağlanma (B₀) ve non-spesifik bağlanma (NSB) kuyucuklarına **Tablo 5'**de belirtilen miktarlarda pipetlendi.

Hesaplama

Körün çıkarılmasıyla elde edilen standart seri absorbans değerlerinden NSB çıkarılarak gerçek bağlanma bulundu. (B₀ – NSB) değerine ise düzeltilmiş maksimum bağlanma dendi.

Düzeltilmiş bağlanma (B) = Standart absorbansı – NSB

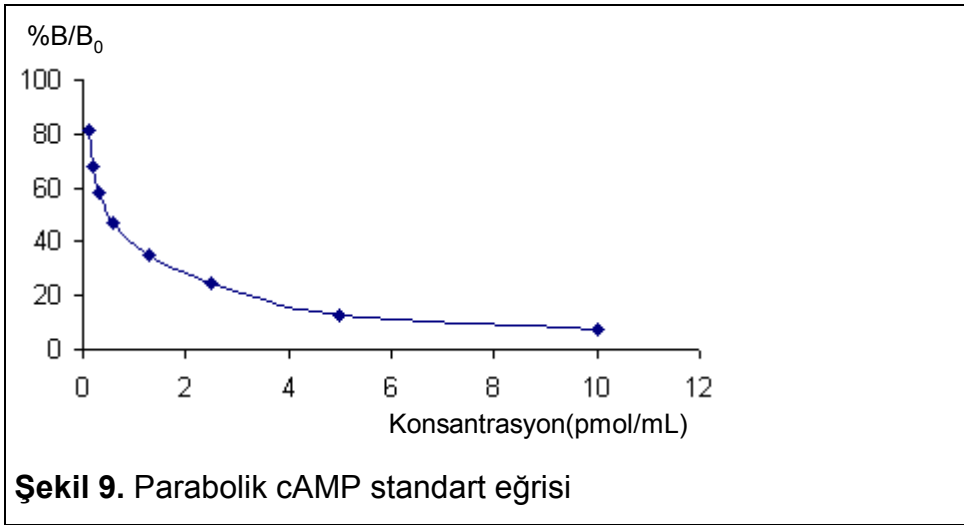
Düzeltilmiş maksimum bağlanma (B₀) = B₀ – NSB

Düzeltilmiş bağlanma yüzdesi (%B/B₀) = Düzeltilmiş bağlanma/Düzeltilmiş maksimum bağlanma X 100

Tablo 5. cAMP çalışma prosedürü

Çözelti	Kör	NSB	B ₀	Numune/Standart
EIA tamponu	–	100 µL	50 µL	–
Enzim konjugatı	–	50 µL	50 µL	50 µL
Anti-serum	–	–	–	50 µL
Numune/Standart	–	–	–	50 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan stripler, 18 saat, +4 ⁰ C'de bekletildi. İnkübasyonu takiben, kuyucuklar boşaltılıp, beş kez yıkama tamponu ile yıkandı.				
Ellman's reaktifi	200 µL	200 µL	200 µL	200 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan stripler, oda sıcaklığında ve karanlıkta orbital çalkalayıcıda 90 dakika inkübe edildi. Bu süre sonunda oluşan rengin şiddeti 410 nm'de okundu.				

Konsantrasyonlara karşılık gelen %B/B₀ değerleri ile parabolik standart seri grafiği çizildi (Şekil 9).

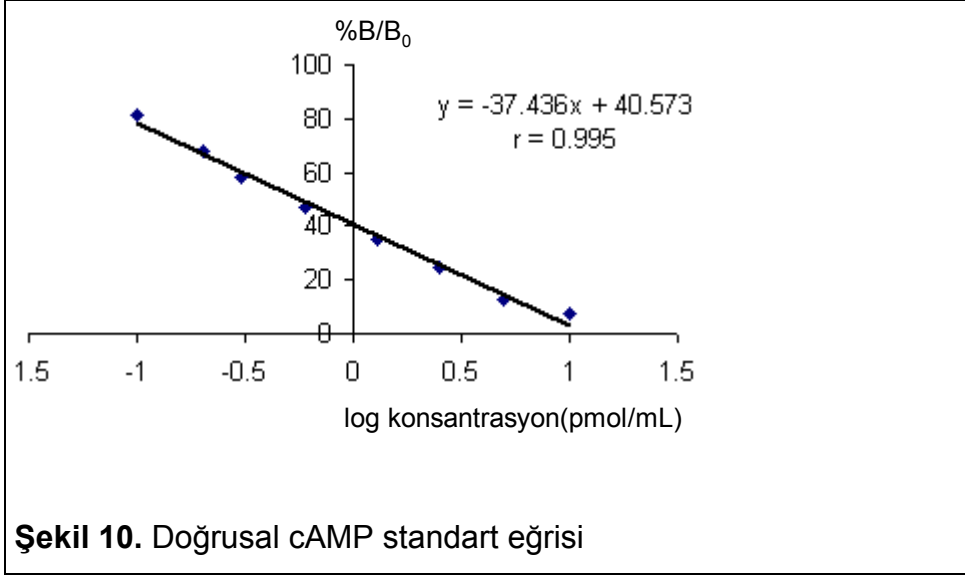


Şekil 9. Parabolik cAMP standart eğrisi

Standart seriyi oluşturan konsantrasyonların logaritmik değerleri kullanılarak eğri doğrusal hale getirildi (Şekil 10)

Numuneler için düzeltilmiş bağlanma yüzdesi :

(Numune absorbansı – NSB) / Düzeltilmiş maksimum bağlanma X 100 formülü ile hesaplandı. Lineer eğriye göre bulunan değerlerin anti-logaritmaları alınarak cAMP seviyeleri belirlendi.



Bu çalışmada kitin CV değeri plazmada %4.58 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	X±SD	CV (%)
cAMP (pmol/mL, plazma)	10	7.42 ± 0.34	4.58

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler analiz edilmeden önce, normal dağılıma uygunlukları test edilerek, parametrik veya parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Verilerin gösterimi, aritmetik ortalama ± standart sapma (X±SD) olarak ifade edildi. Migren hastalarına ait atak ve ataklar arası değerlerin, kontrol grubu ile karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda student “t” testi (unpaired samples t test) veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Atak değerlerinin ataklar arası değerlerle karşılaştırılmasında, eşleştirilmiş student “t” testi (paired samples t test) veya Wilcoxon testi kullanıldı. Ayrıca, değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı.

İstatistiki karşılaştırmalar, “SPSS 13.0 for Windows” paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi p< 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında, IHS (33) kriterlerine göre migren tanısı konmuş, biri erkek diğerleri kadın toplam 40 hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan, biri erkek diğerleri kadın 20 gönüllüden oluşan kontrol grubu, çalışma kapsamına alındı.

Çalışma gruplarına ait veriler, Ek Tablo 1-3'te gösterildi. Bu verilerden elde edilen grup içi ortalama değerleri, hazırlanan tablolar (Tablo 6-14)'da aritmetik ortalama ve standart sapma ($X\pm SD$) şeklinde verildi. Her gruptaki katılımcı sayısı, tablolarda "n" ile gösterildi.

Migren hastaları, 19-62 yaş arasında olup yaş ortalaması 36.43 ± 11.59 idi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, 19-62 yaş arasında olup yaş ortalaması 35.60 ± 11.65 idi (Tablo 6). Gruplar arası istatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması

Grup	n	Ortalama yaş (yıl) ± SD
Migren	40	36.43±11.59
Kontrol	20	35.60±11.65

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı, **Tablo 7**'de verilmiştir. En yüksek oranı, % 32.5 olan 30-39 yaş arası hastalar oluşturmaktadır.

Tablo 7. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş	Hasta sayısı	%
19	1	2.5
20-29	11	27.5
30-39	13	32.5
40-49	10	25
50-59	3	7.5
60-62	2	5

4.1. İDRAR VE SERUM MAGNEZYUM SEVİYELERİ

Migren hastalarına ait atak ve ataklar arası 24 saatlik idrar magnezyum seviyeleri mg/gün olarak ve 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak (mg/mg Kre) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Migren hastalarına ait atak ve ataklar arası serum magnezyum seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.005$). Atak ve ataklar arası serum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). (**Tablo 8**).

Tablo 8. İdrar ve serum magnezyum seviyeleri

Grup	n	İdrar magnezyum (mg / gün)	İdrar magnezyum (mg / mg Kre)	Serum magnezyum (mmol / L)
Migren				
Atak	40	54.97 ± 20.41	0.08 ± 0.03	
Ataklar arası	40	51.53 ± 24.49	0.08± 0.04	0.74±0.16mmol/L*
				0.74±0.11mmol/L*
Kontrol	20	65.85± 27.44	0.12 ± 0.07	0.87±0.11mmol/L

*Atak ve ataklar arası serum değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Unpaired samples t test, p<0.005)

4.2. İDRAR VE SERUM KALSİYUM SEVİYELERİ

Migren hastalarına ait atak ve ataklar arası serum kalsiyum seviyeleri ile kontrol grubu arasında; atak ve ataklar arası serum kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p> 0.05) (**Tablo 9**).

Atak ve ataklar arası idrar kalsiyum seviyeleri ile kontrol grubu arasında, hem mg/gün hem de mg/mg Kre olarak, anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Atak ve ataklar arası idrar kalsiyum seviyeleri arasında da fark bulunamadı (p>0.05) (**Tablo 9**).

Tablo 9. İdrar ve serum kalsiyum seviyeleri

Grup	n	İdrar kalsiyum (mg/gün)	İdrar kalsiyum (mg/mg Kre)	Serum kalsiyum (mg/dL)
Migren				
Atak	40	134.56 ± 73.14	0.2 ± 0.11	8.82 ± 0.96
Ataklar arası	40	137.29 ± 76.4	0.22 ± 0.14	8.83 ± 1.05
Kontrol	20	151.84 ± 106.22	0.25 ± 0.15	8.64 ± 0.72

4.3. İDRAR VE SERUM KALSİYUM/MAGNEZYUM ORANLARI

Hasta ve kontrol grubunun serum magnezyum değerleri, mg/dL'ye çevrildikten sonra kalsiyum/magnezyum oranları hesaplandı. Migren hastalarına ve kontrol grubuna ait idrar kalsiyum/magnezyum oranları arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki serum kalsiyum/magnezyum oranları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05) (**Tablo 10**).

Tablo 10. İdrar ve serum kalsiyum/magnezyum oranları

Grup	n	İdrar kalsiyum/ magnezyum oranı (mg/gün)/ (mg/gün)	Serum kalsiyum/magnezyum oranı (mg/dL)/(mg/dL)
Migren			
Atak	40	2,80 ± 1,69	5,10 ± 1,26*
Ataklar arası	40	3,47 ± 3,10	5,01 ± 0,89*
Kontrol	20	2,73 ± 1,96	4,15 ± 0,98

* Atak ve ataklar arası serum kalsiyum/magnezyum oranları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Mann-Whitney U test, p<0.05)

4.4. İDRAR VE PLAZMA BOR SEVİYELERİ

Migren hastalarına ait atak ve ataklar arası 24 saatlik idrar bor değerleri µg/gün olarak değerlendirildiğinde, sayısal olarak kontrol grubundan düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. İdrar bor değerleri 24 saatlik idrar kreatinine oranlandığında (µg/mg kre), atak ve ataklar arası değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük (p<0.01) bulundu. Atak ve ataklar arası sonuçlar arasında, anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (**Tablo 11**).

Hasta grubunun atak anındaki plazma bor değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük (p<0.05) bulunurken, ataklar arası değerlerle kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Atak ve ataklar arası plazma bor seviyeleri arasında, anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (**Tablo 11**).

Tablo 11. İdrar ve plazma bor seviyeleri

Grup	n	İdrar bor (µg / gün)	İdrar bor (µg/mg Kre)	Plazma bor (µg/L)
Migren				
Atak	40	904.14 ± 163.52	1.33 ± 0,2*	16.12 ± 6.43**
Ataklar arası	40	865.5 ± 163.44	1.32 ± 0.22*	17.95 ± 5.49
Kontrol	20	934.3 ± 181.54	1.52 ± 0.32	20.94 ± 9.69

*Atak ve ataklar arası idrar değerleri (µg / mg kre) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Unpaired samples t test, p<0.01)

**Atak anındaki plazma değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Unpaired samples t test, p<0.05)

4.4. PLAZMA ACTH SEVİYELERİ

Migren hastalarının, atak ve ataklar arası plazma ACTH seviyeleri , kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.005$). Atak ve ataklar arası, ACTH seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Plazma ACTH seviyeleri

Grup	n	Plazma ACTH (pg/mL)
Migren		
Atak	40	39.65 ± 27.35*
Ataklar arası	40	39.07 ± 19.04*
Kontrol	20	24.53 ± 6.54

* Atak ve ataklar arası plazma ACTH değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Mann-Whitney U test, $p<0.005$)

4.5. SERUM KORTİZOL SEVİYELERİ

Migren hastalarının atak ve ataklar arası serum kortizol seviyeleri sayısal olarak kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Atak ve ataklar arası kortizol seviyeleri arasında da anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Serum kortizol seviyeleri

Grup	n	Serum kortizol (µg/dL)
Migren		
Atak	40	13.43 ± 8.28
Ataklar arası	40	14.22 ± 8.74
Kontrol	20	10.25 ± 5.88

4.6. PLAZMA cAMP SEVİYELERİ

Migren hastalarının atak ve ataklar arası plazma cAMP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Migren hastalarının atak ve ataklar arası cAMP seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Plazma cAMP seviyeleri

Grup	n	Plazma cAMP (pmol/mL)
Migren		
Atak	40	5.57 ± 1.73*
Ataklar arası	40	5.73 ± 2.42*
Kontrol	20	4.68 ± 1.41

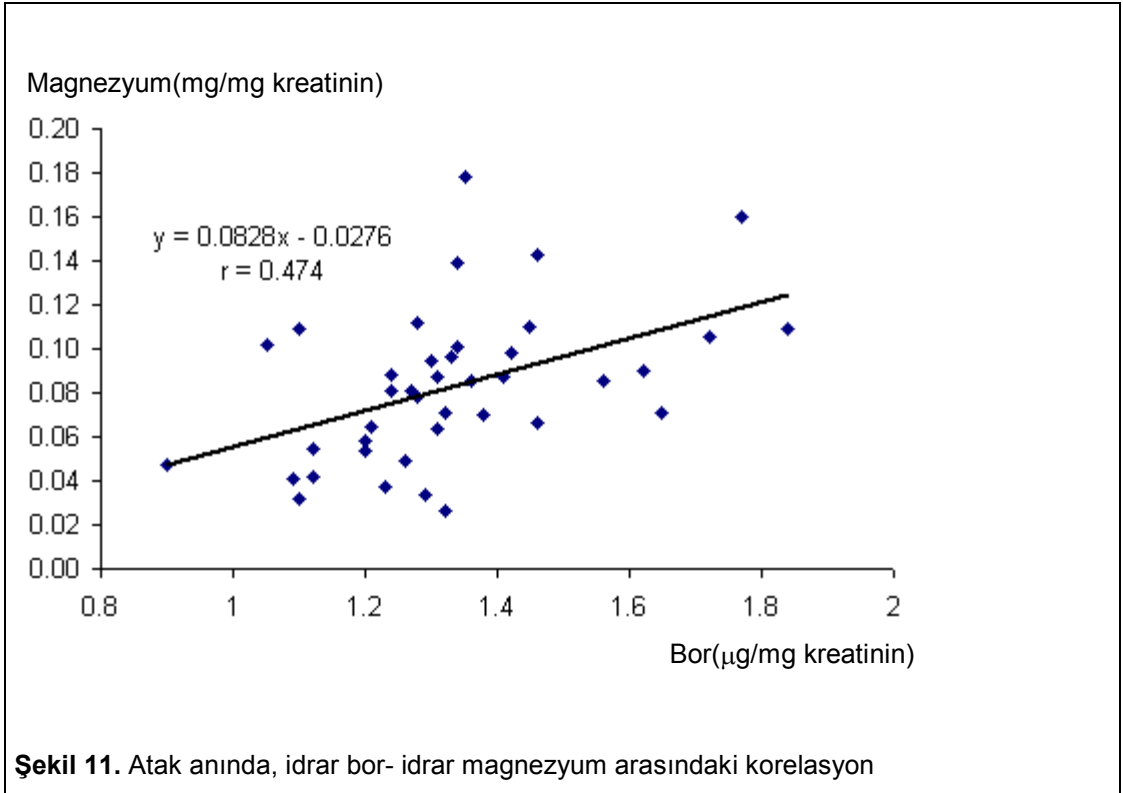
* Atak ve ataklar arası plazma cAMP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Mann-Whitney U test, p<0.05)

4.7. PARAMETRELER ARASI KORELASYON ANALİZİ

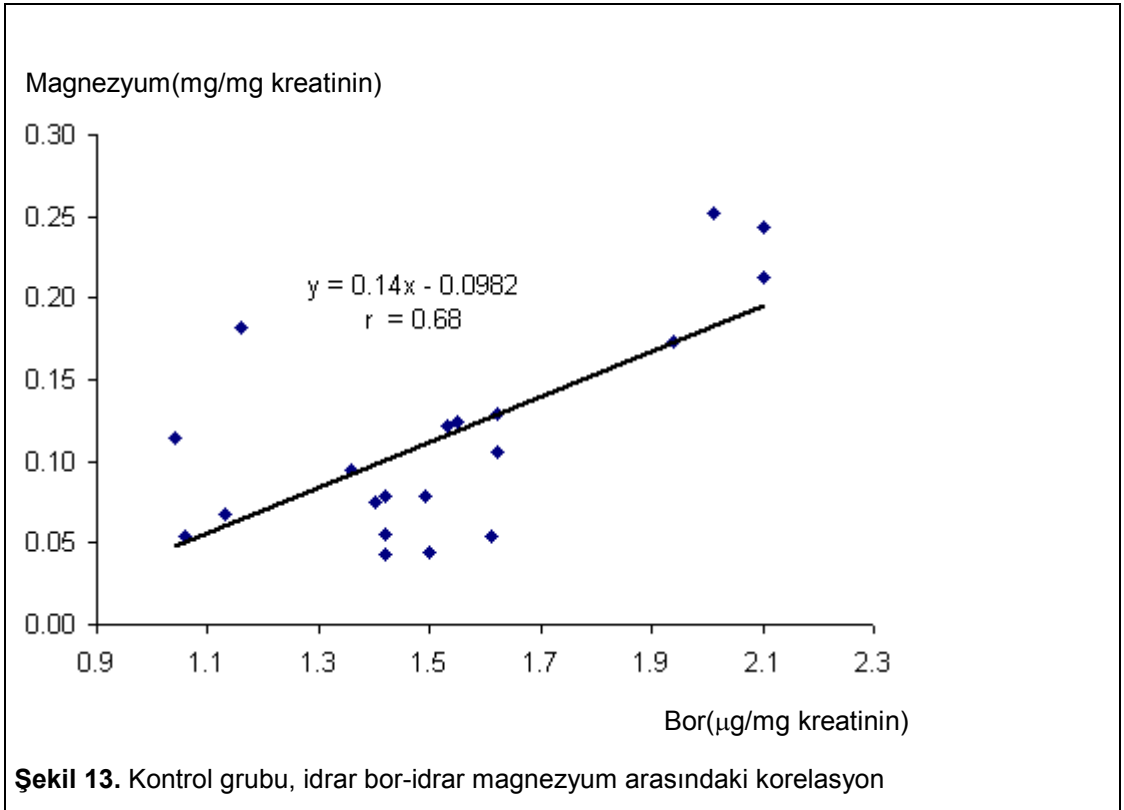
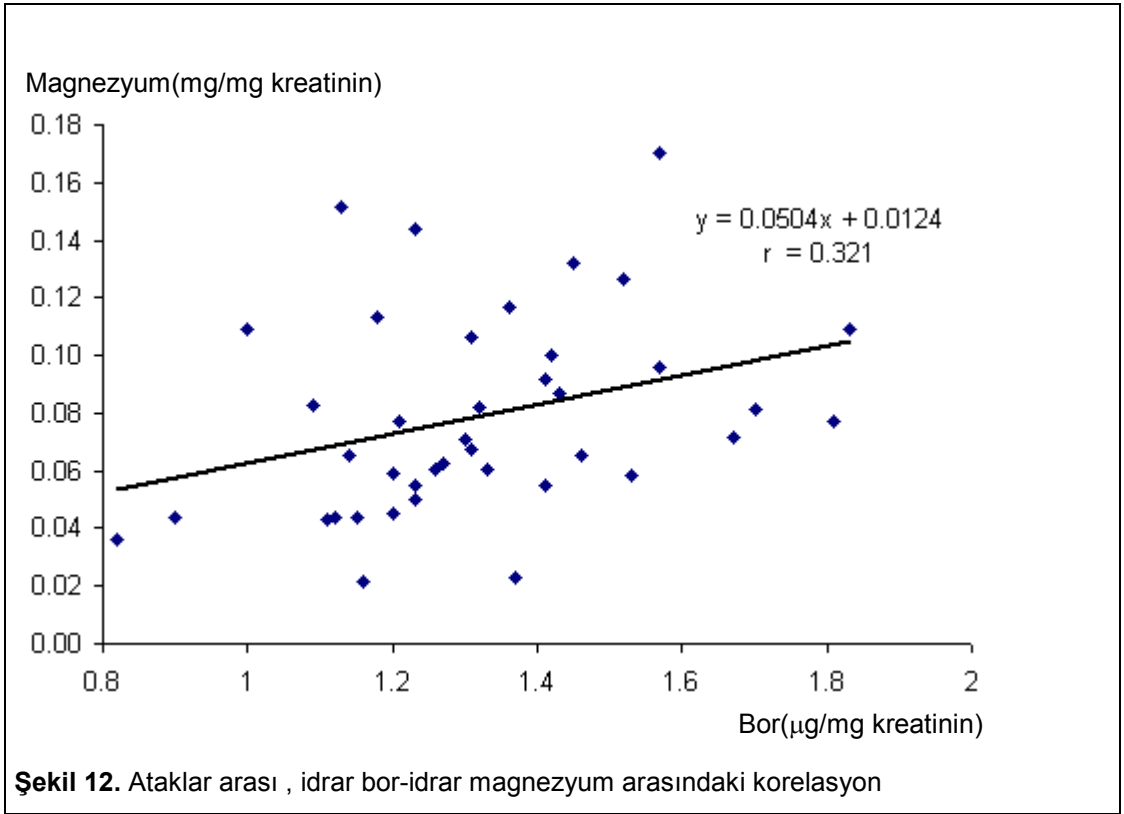
Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki sonuçları ve kontrol grubuna ait sonuçlar, kendi içinde Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulunan pozitif ve negatif korelasyonlar, Şekil 11-19'da korelasyon katsayıları (r) ile birlikte gösterildi.

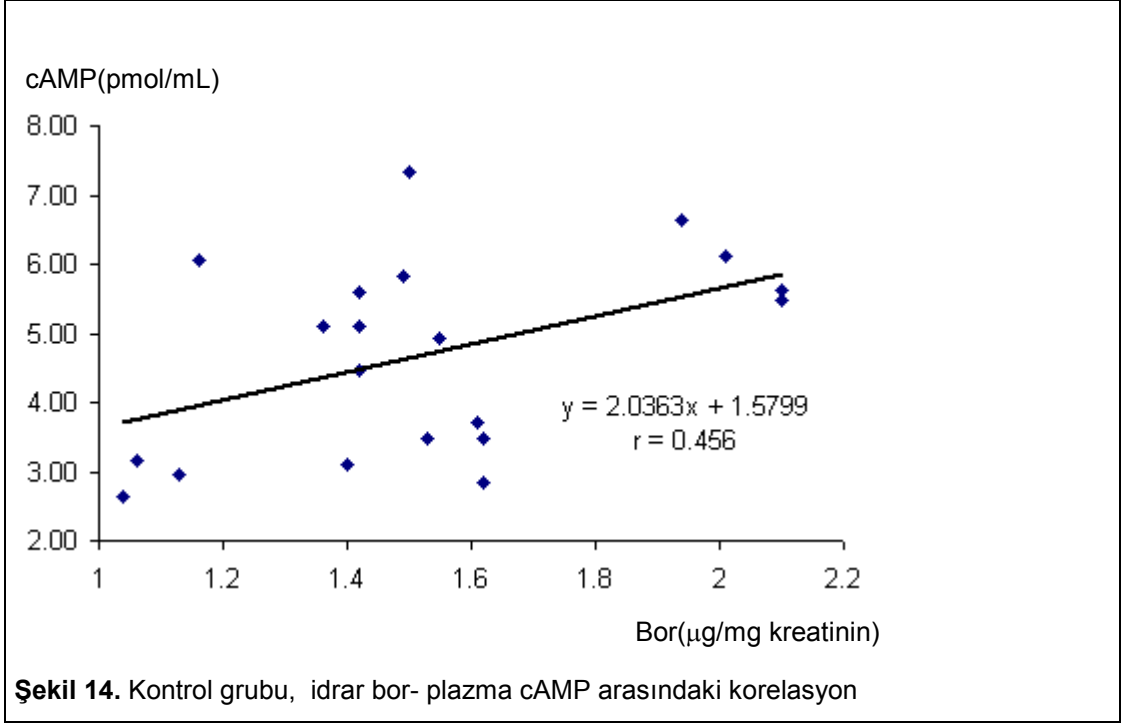
Hem kontrol grubunda, hem de migren hastalarının atak ve ataklar arası sonuçlarında idrar bor seviyeleri ile idrar magnezyum seviyeleri arasında, pozitif korelasyon bulundu (p<0.05) (Şekil 11-13).



Şekil 11. Atak anında, idrar bor- idrar magnezyum arasındaki korelasyon

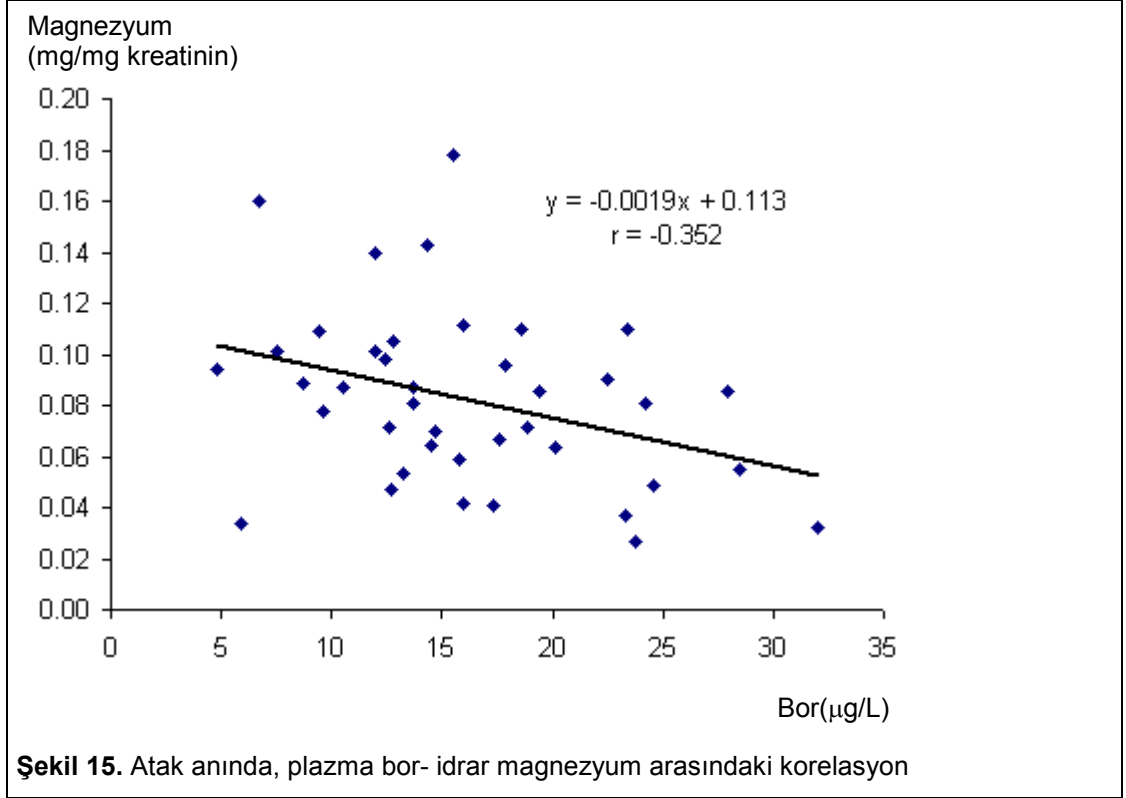


İdrar bor seviyeleri ile plazma cAMP seviyeleri arasında kontrol grubunda pozitif korelasyon bulunurken ($p < 0.05$) (Şekil 14), migren hastalarının atak ve ataklar arası sonuçlarında korelasyon bulunamadı.

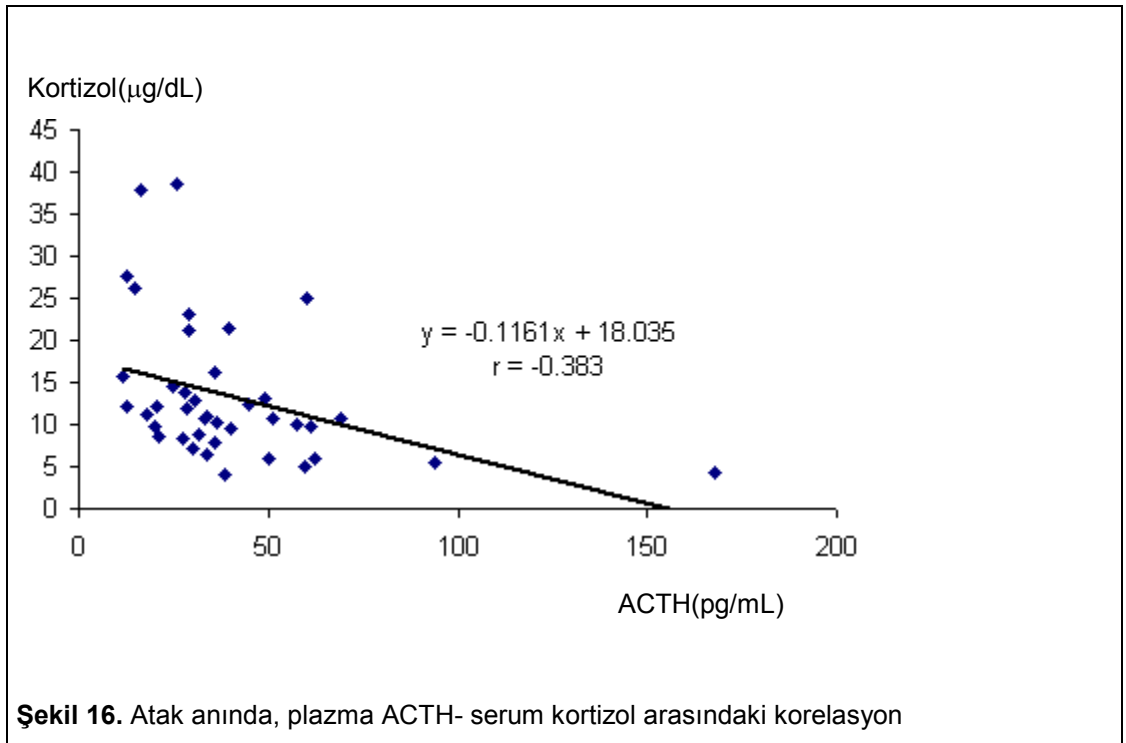


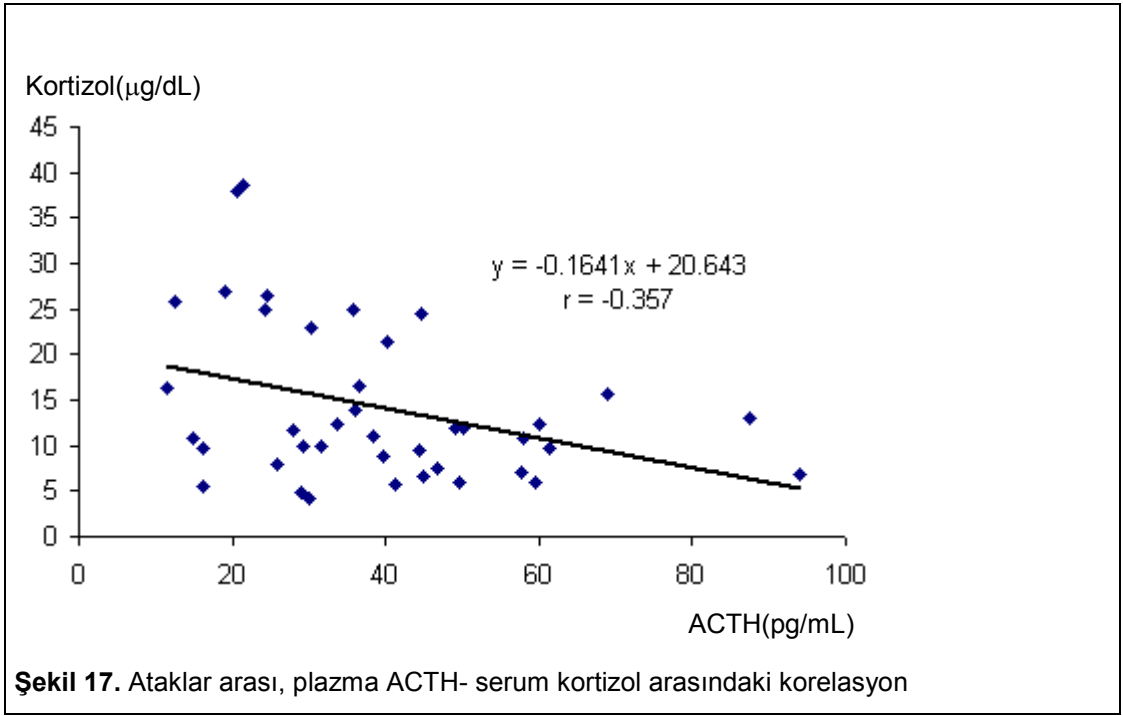
Şekil 14. Kontrol grubu, idrar bor- plazma cAMP arasındaki korelasyon

Plazma bor seviyeleri ile idrar magnezyumu arasında, migren hastalarının atak anında negatif bir korelasyon ($p < 0.05$)(Şekil 15) bulunurken, kontrol grubunda ve ataklar arası dönemde korelasyon bulunamadı.

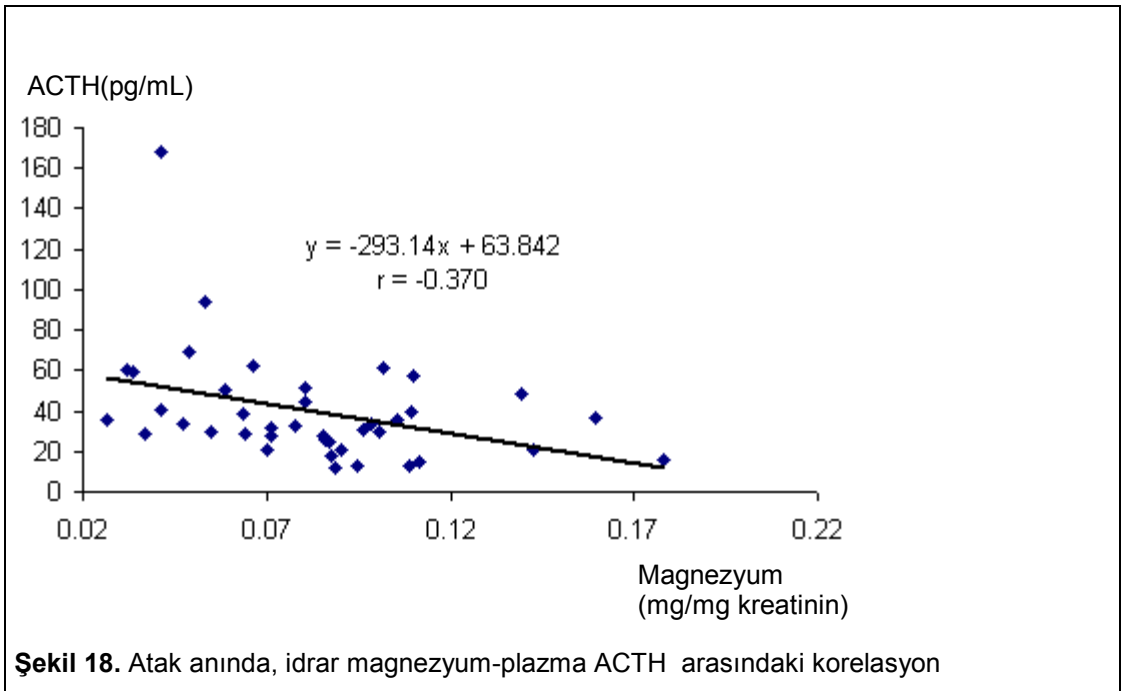


Plazma ACTH ve serum kortizolü arasında, migren hastalarının atak ve ataklar arası sonuçlarında negatif bir korelasyon bulunurken ($p < 0.05$)(Şekil 16,17), kontrol grubunda korelasyon bulunamadı.

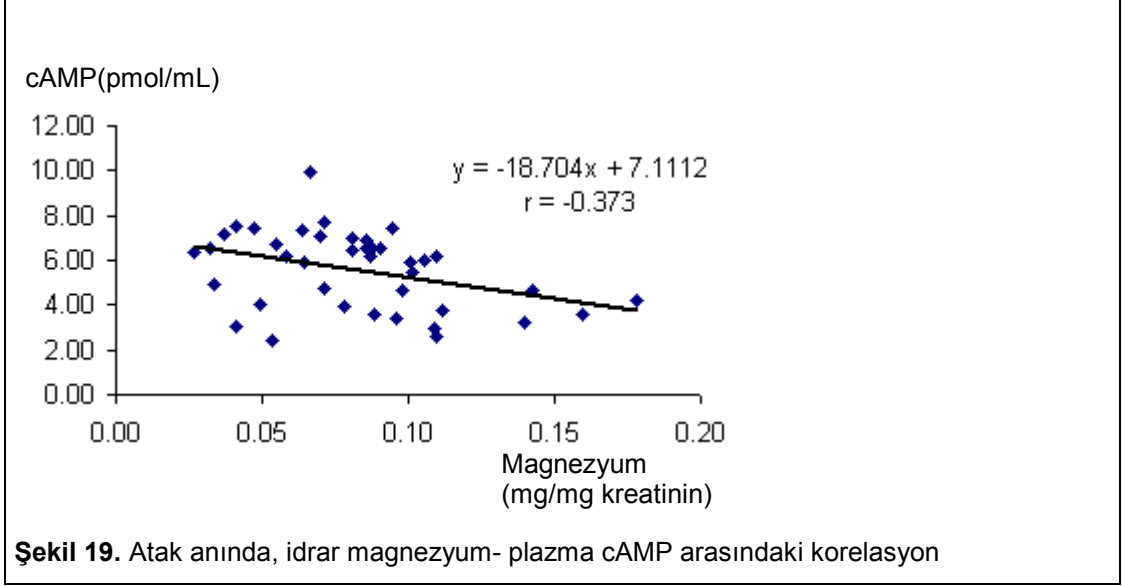




İdrar magnezyumu ile plazma ACTH düzeyleri arasında atak döneminde negatif korelasyon bulunurken ($p < 0.05$) (Şekil 18), ataklar arası dönemde ve kontrol grubunda korelasyon bulunamadı.



İdrar magnezyumu ile plazma cAMP arasında atak anında negatif korelasyon bulunurken ($p < 0.05$) (Şekil 19), ataklar arası dönemde ve kontrol grubunda korelasyon bulunamadı.



5. TARTIŞMA

Nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer nörovasküler bir hastalık olan migren (1), en sık 30-40 yaşları arasında görölmektedir (2). Çalışmamızda hasta grubumuzun yaş ortalaması 36 yıl olarak bulundu ve hastaların %32.5'inin 30-39 yaş arasında olduğu belirlendi. Bu bulgular, migren hastalığının en sık göröldüğü yaş ortalaması ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Vasküler tonusu etkileyen magnezyumun, migren tipi baş ağrısının oluşmasında rol aldığı, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,5,7). Bu çalışmada, atak anında ve ataklar arası dönemde, migren hastalarının serum magnezyum seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olması, magnezyum eksikliğinin migren patogeneğinde rol aldığını desteklemektedir. Bu çalışmanın serum magnezyum seviyelerine benzer şekilde, juvenil migren hastalarında serum magnezyum seviyelerini kontrol grubuna göre düşük bulan Gallai ve ark. (3), migren hastalarındaki serum magnezyum düşüklüğünün referans aralıkların alt sınırında olduğunu ve ciddi bir magnezyum eksikliğini göstermediğini bildirmişlerdir. Ancak, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olan serum magnezyum seviyelerinin subklinik magnezyum eksikliği olarak değerlendirilebileceğini ve atakların başlamasında tetikleyici rolü olduğu bilinen serebral magnezyum eksikliğinin

indirekt bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Aloisi ve ark.(66) ile Soriani ve ark.(67) da bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, migren hastalarında serum magnezyum seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Mauskop ve ark.(68), menstruel migrenli hastalarla kontrol grubu arasında, Mazotta ve ark.(69) ise aurasız migren hastalarıyla kontrol grubu arasında serum magnezyum seviyeleri açısından fark olmadığını tespit etmişlerdir. Bu farklılık, çalışmaya yalnızca tek tip migren hastalarının dahil edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada, hastaların %15'i auralı migren hastasıyken; ataklarının menstruasyon döneminde arttığını bildirenler % 27.5 oranındaydı.

Migren hastalarında magnezyum eksikliğinin sadece serumda değil, eritrositler ile lenfositlerde (70) ve beyinde (71,72) de olduğu bilinmektedir. Lodi ve ark. (72), migren atağı sırasında beyin magnezyum seviyelerinin azaldığını nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile göstermişlerdir. Beyinde magnezyum azalması ile, ATP hidrolizinden açığa çıkan enerji azalmasının ilişkili olduğunu göstermişler ve baş ağrısının oluşumunda beyindeki enerji açığının etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada serum magnezyum seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olması, muhtemelen beyindeki bu patolojik sürecin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda magnezyumun serotonin ve NMDA reseptörlerinin fonksiyonunu ve intrasellüler kalsiyum seviyelerini düzenleyici etkiye sahip olduğu; magnezyum eksikliğinde bu etkilerin bozulmasına bağlı CSD dalgasının oluştuğu (39) dikkate alınır, bu çalışmanın hasta grubundaki serum magnezyum düşüklüğünün, Gallai ve ark.(3)'ün bildirdiği gibi hipomagnezemi olarak değerlendirilmese de atak oluşumuna ortam hazırladığı söylenebilir.

Bu çalışmada, migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki 24 saatlik idrar magnezyum seviyeleri ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Trauninger ve ark.(73) da migren hastaları ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrar magnezyumu açısından, fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir.

Kalsiyum seviyelerinin magnezyum kontrolünde değişiminin, CSD oluşumunun yanı sıra, serebral vazospazm ve platelet agregasyonunu artırarak da migren patogenezi dahil olduğu bildirilmiştir (39). Cao ve Tsien, nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarındaki anormalliğe bağlı hemiplejik migren oluştuğunu rapor etmişlerdir (4). Literatürde, migren hastalarının serum total kalsiyum seviyelerinin kontrolden

anlamli olarak farkli olmadigi; iyonize kalsiyum seviyelerinin anlamli olarak kontrolden yuksek oldugu bildirilmistir (8,68). Bu calismada, serum kalsiyum seviyeleri acısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Ancak hasta grubunun atak anında ve ataklar arası dönemde serum kalsiyum/magnezyum oranının kontrol grubundan anlamli derecede yuksek olması, migren hastalarında kalsiyum-magnezyum dengesizligi olabilecegine isaret etmektedir. Ayrıca bu durum, nöronal hipereksitabilite oluşumuna ortam hazırlamış olabilir.

Migrende kalsiyum ve magnezyumun rolü konusunda pek çok çalışma olmasına rağmen, bu minerallerin metabolizmasını düzenleyici etkisi olan bor elementinin (10,11,74-76) migrenle ilişkisini araştıran bir çalışma, literatürde mevcut değildir. Migren hastalarında bor analizinin ilk kez yapıldığı bu çalışmada, hasta grubunun idrar bor seviyeleri, hem atak anında hem ataklar arası dönemde kontrol grubundan düşük bulundu. İdrar bor atılımının, günlük bor alımı ile doğru orantılı olduğu, hem insanlarda (77-80) hem hayvanlarda (81) gösterilmiştir. Sutherland ve ark.(79), yedi sağlıklı erkeğin diyetel bor içeriğini %60 artırdıklarında, idrarla bor atılımının %10 arttığını bildirmişler; diyetel bor içeriğindeki günlük değişimlerin, idrar bor atılımını değiştirdiğini, ancak idrarla atılan bor değişiminin diyetle alınan bor değişiminden daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Günlük ortalama 3.73 mg bor alan erkeklerde, bir gün içerisinde bu miktarın %85'inin idrarla, %8'inin feçesle atıldığını bildirmişler; bor homeostazisinin primer olarak böbreklerle düzenlendiği ve idrar bor atılımının günlük diyetel bor alımının hassas bir göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır.

Günlük alınması gereken bor miktarı, WHO tarafından erişkinlerde en az 2 mg olarak belirlenmiş; 13 mg'a kadar artırılabilceği bildirilmiştir (16); ancak Amerika'da yapılan bir çalışmada diyetel bor alımının 0.86 mg'ı geçmediği rapor edilmiştir (82). WHO'nun önerdiği miktar göz önüne alındığında, pek çok kişinin günlük bor alımını artırmaktan fayda göreceği söylenebilir. Nielsen ve Penland'ın yaptığı bir çalışma, bor alımının artırılması gerektiğini desteklemektedir (83). Perimenopozal dönemdeki 43 kadının dahil edildiği çalışmada, günlük bor alımının çok iyi bir göstergesi olan, 24 saatlik idrarda bor seviyeleri ölçülmüş; iki kadının idrarla bor atılımının 0.5 mg /gün değerinin altında olduğu, 14 kadının bor atılımının 0.5-1 mg/gün arasında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada günlük idrarla bor atılımının atak anında ortalama 0.9 mg/gün, ataklar arası dönemde 0.86 mg/gün,

kontrol grubunda 0.93 mg/gün olduğu göz önüne alınırsa, günlük alınan bor miktarının hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda WHO'nun önerdiği değerlerin altında kaldığı görülmektedir. Kontrol grubunun idrarla günlük atılan bor miktarı, her ne kadar hasta grubundan sayısal olarak büyük olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak, günlük atılan bor miktarları 24 saatlik idrar kreatinine oranlandığında, hasta grubunun bor atılımının kontrol grubundan hem ataklar arası dönemde hem de atak anında kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olması, hasta grubunun günlük bor alımının kontrol grubundan düşük olduğunu göstermektedir.

Bor elementinin bazı minerallerin metabolizmasını etkilediği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (10,11, 74-76); ancak bu etkilerin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Borun kalsiyum ve magnezyum metabolizması üzerine etkileri konusunda da farklı sonuçlar bildiren çalışmalar yapılmıştır. Nielsen ve ark. (10), postmenopozal dönemde düşük düzeyde bor ve magnezyum içeren diyetle beslenen kadınlarda, idrar kalsiyum atılımının arttığını bildirmişlerdir. Öte yandan Beatti ve Peace (80) de benzeri bir çalışmada, diyetel bor içeriğinin idrarla kalsiyum, magnezyum atılımını etkilemediğini açıklamışlardır. Meacham ve ark.(74), bayan atletlerde düşük bor alımıyla, serum magnezyum konsantrasyonu azalırken, serum kalsiyum seviyelerinin etkilenmediğini; 24 saatlik idrarda magnezyum seviyeleri değişmezken, idrar kalsiyum seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada migren hastalarının, hem atak anındaki hem ataklar arası dönemdeki serum magnezyum ve idrar bor seviyelerinin kontrol grubundan düşük olması ve aynı zamanda idrar bor seviyeleri ile idrar magnezyum seviyeleri arasında hem migren hastalarında hem de kontrol grubunda pozitif korelasyon olması, bor metabolizması ile magnezyum metabolizması arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Ancak bu ilişki, hasta ve kontrol grubumuzun günlük bor alımının yetersiz olmasından kaynaklanmış olabilir.

Hasta grubunun atak anındaki plazma bor seviyelerinin, kontrol grubuna göre düşük olması, atağın başlamasında plazma bor seviyelerindeki azalmanın, tıpkı magnezyum azalması gibi tetikleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Atak anında plazma bor seviyeleri ile magnezyum seviyeleri arasında negatif korelasyon olması da bu durumu desteklemektedir.

Migren atağının başlamasında, stres önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (35). Bu çalışmada hasta grubunun atak anındaki ve atak sonrasındaki, plazma ACTH seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olması, stres hormonu olarak bilinen ACTH'nın migren hastalarında sentezinin ve/veya salınımının arttığını göstermektedir. Aynı zamanda, hastaların atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki plazma ACTH seviyeleri ile serum kortizol seviyeleri arasında bulunan negatif korelasyonun, kontrol grubunda görülmemesi, migren hastalarında ACTH'ya kortizol cevabının bozulduğu şeklinde yorumlanabilir.

Rainero ve ark.(84), migren hastalarında bazal ACTH ve kortizol seviyelerini normal bulmuşlardır. Van Hilten ve ark.(85), migren hastalarında kortizolün yüksek, ACTH'nın normal olduğunu bildirmişlerdir. Fachinetti ve ark. (86), migrenli çocuklarda kortizol seviyelerinde bir değişiklik olmamasına rağmen ACTH'nın arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışma, Fachinetti ve ark.(86)'nın bulgularıyla uyumludur.

Bach ve ark.(87), migren hastalarında ACTH seviyelerinin atak ve ataklar arası dönemde değişmediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki ACTH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak, bu değerlerin kontrol grubuna göre yüksek olması, ACTH'ya kortizol cevabındaki azalmanın hem atak anında hem de ataklar arası dönemde devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca bu durum kronik bir strese veya bir hipofiz disfonksiyonuna bağlı olabilir. Peres ve ark. (9), migrende hipotalamo-hipofizer-adrenal aks disfonksiyonunun olduğunu bildirmişlerdir. İdrar magnezyumu ile plazma ACTH seviyeleri arasında atak grubunda negatif korelasyon olması, atak anındaki magnezyum seviyelerinin ACTH artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Borun 17- β -estradiol, testosteron, 1,25 dihidroksikolekalsiferol gibi steroid yapılı bileşiklerin sentezinde etkili olduğu bildirilmiştir (10); ancak literatürde borun kortizolle ilişkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada, plazma ve idrar bor seviyeleri ile kortizol seviyeleri arasında ya da kortizol sentezini sağlayan ACTH seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Fakat idrar magnezyumu ile plazma ACTH seviyeleri arasında atak anında bulunan negatif korelasyon, borun magnezyum metabolizması üzerinden ACTH ve kortizol

seviyelerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, borun hücre membranı seviyesinde magnezyumla ilişkili olarak etki gösterdiği bildirilmiştir (11).

Stresle ilişkili olduğu bilinen bazı hastalıklarda cAMP seviyeleri yüksek bulunmuştur (58-60), ve migren de bunlardan biridir (8). Kruse ve ark. (8), hücre içi ikinci haberci olan cAMP'nin, trigeminovasküler sistemdeki, siklik nükleotid ilişkili iyon kanallarını etkilediğini bildirmişler; ancak bu etkinin mekanizmasını açıklamamışlardır. Wang ve Berlin (88), ratların kardiyak miyositlerinde yaptıkları çalışmada, hücre içine kalsiyum girişinin, iyonize magnezyum seviyelerine bağlı kalsiyum kanal fosforilasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Pelzer ve ark. (89), domuzların kardiyak miyositlerinde özellikle hücre içi magnezyum seviyeleri düşük olduğunda, cAMP aracılı kalsiyum kanal fosforilasyonunun arttığını rapor etmişlerdir. Trigeminovasküler sistemdeki iyon kanallarının da, memeli kardiyak miyositlerine benzer şekilde, cAMP tarafından kalsiyum kanal fosforilasyonu ile etkilendiği düşünülebilir. Bu çalışmada, hasta grubunun serum magnezyum seviyelerinin kontrole göre düşük olması, cAMP aracılı kalsiyum kanal fosforilasyonunu artırmış olabilir.

Trigeminovasküler sistemdeki cAMP artışının, migren fizyopatolojisinde rol aldığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (8,90,91). Muhtemelen, cAMP aracılığıyla trigeminovasküler sistemdeki kalsiyum kanallarının fosforilasyonu, hücre içi kalsiyumun artışına bağlı olarak trigeminal duyusal C liflerinden CGRP; substans P, nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınmasına neden olmaktadır (91). Bu nöropeptidler, meningeal kan damarlarının genişlemesi, plazma ekstrasvazasyonu, platelet agregasyonu, mast hücre degranülasyonu neticesinde serotonin, histamin gibi mediyatörlerin ve migrenin ağırlı fazını başlatan proenflamatuvar sitokinlerin salınımına ve nöronal hipereksitabiliteye yol açmaktadır (91,92). Migren hastalarına, CGRP ve nitrik oksit verilmesi sonrasında cAMP üretiminin artışına bağlı baş ağrısının oluştuğunu rapor eden çalışmalar, yine bu teoriyi desteklemektedir (91,93). Bu çalışmada, migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki plazma cAMP seviyeleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu durum literatürle uyumludur (8,90-93).

Kontrol grubunda idrar bor seviyeleri ile plazma cAMP arasında görülen pozitif korelasyon, atak anında ve ataklar arası dönemde bulunamamıştır. Bu durum, borun cAMP seviyeleri ile ilişkisinin, migren hastalarında bozulmuş olduğuna işaret

edebilir ve migren hastalarında, atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki magnezyum seviyelerinin kontrol grubundan düşük olması ile açıklanabilir. Hücre içi magnezyumun, cAMP molekülünün ömrünü belirleyen fosfodiesterazların kofaktörü olduğu bilinmektedir (88). cAMP'nin yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz enzimlerinin inhibisyonu da sağlıklı kişilerde migren tipi baş ağrısının oluşumuna sebep olmaktadır (91,93). Bu çalışmada, muhtemelen serum magnezyum seviyelerinin kontrole göre düşük olması fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı cAMP artışına ortam hazırlamış olabilir. İdrar magnezyum seviyeleri ile plazma cAMP seviyeleri arasında, atak anında negatif bir korelasyon bulunması magnezyum seviyeleri ile cAMP seviyeleri arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir; hatta atak anındaki bu negatif ilişkinin ataklar arası dönemde olmaması, özellikle magnezyum azalmasına bağlı cAMP artışının atağı başlatıcı rolü olabileceğini düşündürmektedir.

ACTH, nöronlarda ve zona fasikulatadan kortizol sentezinde cAMP'yi hücre içi ikinci haberci olarak kullanmaktadır (94). Aynı zamanda ACTH'nın kendi salınımında cAMP'nin ve kalsiyumun etkili olduğu gösterilmiştir (95). Bu çalışmada, hem ACTH'nın hem de hücre içi ikinci haberci olan cAMP'nin kontrol grubundan yüksek olması, migrende suçlanan hipotalamo-hipofizer-adrenal aks bozukluğunun (9), sebebi ya da sonucu olabilir.

Gierse-Plogmeier ve ark. (96), 20 migren hastası üzerinde, ağrılı uyarıların trigeminal sistem ve periferik sinir sistemi üzerine etkisini araştırmışlardır. Hastalara atak anında ve ataklar arası dönemde, trigeminal sinirin ağrı duyusunu aldığı yüz bölgesine ve tibial sinirin ağrı duyusunu aldığı patellanın 10 santimetre altına, elektriksel ağrılı uyarılar vererek, ağrı eşiğini ve ağrı şiddetini, değerlendirmişlerdir. Bu araştırmacılar, migren hastalarının ağrı eşiğinin trigeminal bölgede kontrol grubundan daha düşük, ağrı şiddetinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, periferik bölgede kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular ve migrenle ilgili literatürler, migren hastalarında arttığı ya da azaldığı gösterilen minerallerin, hormonların, nöropeptidlerin, nöromediatörlerin, ikinci habercilerin, Gierse-Plogmier ve ark.'nın ileri sürdüğü gibi, sadece trigeminovasküler sistemde ağrı oluşumuna neden olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla trigeminovasküler sistemin uyarılmasındaki , ağrıyı algılamadaki ya da iletmesindeki bir patolojinin migrenin temelinde yatan sebep olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada, hasta grubunun bor ve magnezyum seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olması, trigeminovasküler sistemdeki ağrı oluşumunu başlatan nöromediatörlerin ve enflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyen bir ortam oluşturmaktadır. Bu ortamın oluşmasında, hasta grubunda kontrol grubuna göre seviyeleri daha yüksek olan, cAMP'nin rol aldığı söylenebilir. cAMP'nin hücre içi ikinci haberci olduğu göz önüne alınırsa, migren hastalarında magnezyum ve bor eksikliğinin, hücre içi ikinci habercilerin artışıyla ilişkili olduğu düşünülebilir. İdrar magnezyum seviyeleri ile plazma cAMP seviyeleri arasında atak anında negatif korelasyon bulunması; idrar bor seviyeleri ile plazma cAMP seviyeleri arasında kontrol grubunda var olan pozitif korelasyonun hasta grubunda bulunamaması, hücre içi ikinci haberci seviyeleri üzerine borun ve magnezyumun etkili olduğunu desteklemektedir. Ancak, bu etkilerin mekanizmasını aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada migren hastalarının magnezyum seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olması, çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi magnezyumun migren hastalarında tedavi amaçlı (97-99), ya da proflaktik olarak atakların önlenmesinde (100,101) kullanımının yararlı olacağını göstermektedir. Demirkaya ve ark.(97), Zidverc-Trajkovic ve ark.(98) ile Cete ve ark.(99) migrenli hastalara uyguladıkları intravenöz magnezyum sülfat tedavisinin migren atağını sonlandırdığını bildirirken, Köseoğlu ve ark.(100) ile Maizels ve ark. (101), oral magnezyum proflaksisinin atak sayısını ve şiddetini azalttığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada, hasta grubunun atak ve ataklar arası idrar bor seviyelerinin ve atak anındaki plazma bor seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu dikkate alınırsa, migren hastalarına bor verilmesinin alternatif bir tedavi yöntemi olacağı söylenebilir. Nielsen ve ark. (10), postmenopozal dönemde düşük düzeyde bor ve magnezyum içeren diyetle beslenen kadınlarda, 48 günlük 3 mg/gün bor takviyesinin idrar magnezyum atılımını azalttığını bildirmişlerdir. Meacham ve ark.(74) , bayan atletlere 10 ay, günlük 3 mg oral bor verilmesi ile, serum magnezyum konsantrasyonunun arttığını rapor etmişlerdir. Bu literatürlerden yola çıkarak, migren hastalarında bor kullanımının serum magnezyum seviyelerini artırarak yararlı olacağı sonucuna varılabilir.

Borun magnezyum metabolizması üzerine olan etkileri yanında, enflamatuvar yanıtı düzenleyici etkisi de (102-104) migren tedavisinde yararlı olabileceği görüşünü

desteklemektedir. Travers ve ark.(104), radyografik olarak osteoartrit olduğu doğrulanmış 20 hastada, 8 hafta , günde 6 mg bor ya da plasebo vererek çift kör bir çalışma yapmışlardır. Bor takviyesi alan artritli bireylerde, eklem şişliği ve hareket kısıtlılığı gibi şikayetlerde gerileme ve analjezik ihtiyacında azalma görülmesi, borun enflamatuvar yanıtı düzenleyici etkisine bağlanmıştır. Migren atağının oluşmasında da enflamatuvar sürecin rol aldığı bilinmektedir (35,105). Levy ve ark. (105), migren tetikleyici faktörlerin meningeal hücrelerdeki mast hücrelerini direkt ya da indirekt etkileyerek trigeminovasküler sistemin aktivasyonuna sebep olan enflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Borun enflamatuvar yanıtı düzenleyici etkisinin migren hastalarındaki bu patolojik süreci yavaşlatacağı ya da durduracağı söylenebilir.

Yine bor kullanımının östrojen seviyelerini artırdığını gösteren çalışmalar (10,83,106-108), migren tedavisinde borun etkili olabileceğini desteklemektedir. Çünkü, kadınlarda menstruel siklusun geç luteal fazında görülen östrojen çekilmesinin migren atağını başlatıcı bir faktör olduğu bilinmektedir (35,109). Mac Gregor ve ark.(109), migren hastası kadınlara menstruasyondan beş gün önce başlayıp, menstruasyonun üçüncü gününe kadar östrojen içeren jel uygulanmasıyla, atak sayısının ve şiddetinin plasebo grubuna göre anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir. Naghii ve Samman (106), 18 sağlıklı erkeğe, 4 hafta günde 10 mg bor vererek yaptıkları çalışmada, 17- β -estradiol ve testosteron seviyelerinin bazal değerlere göre anlamlı derecede yükseldiğini bildirmişlerdir. Nielsen ve Penland (83), tarafından yapılan bir çalışmada, perimenopazal dönemdeki kadınlara 90 gün 2.5 mg /gün bor verilmesiyle, serum 17- β -estradiol seviyelerinin arttığı; ancak plasebo grubunda bu etkinin görülmediği bildirilmiş; borun östrojen metabolizmasını etkilediği rapor edilmiştir. Nielsen ve ark., başka bir çalışmada (107), postmenopozal kadınlara östrojen tedavisine ilave olarak 3.25 mg/gün bor verilmesiyle, 17- β -estradiol düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalar dikkate alındığında, migren hastalarında bor kullanımının, östrojen seviyelerini artırarak da atakların önlenmesine katkıda bulunacağı söylenebilir.

Migren hastalarında bor seviyelerinin ilk kez ölçüldüğü bu çalışmadan elde edilen bulgular; migren ağrısının oluşumunda ve atağın başlamasında, bugüne kadar suçlanan kalsiyum ve magnezyum minerallerinin yanında, bu minerellerin metabolizmasını etkileyen borun da rolü olabileceğini göstermektedir. Hasta

grubunun serum magnezyum seviyelerinin ve günlük bor alımının göstergesi olan idrar bor seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olması ile birlikte, ACTH ve cAMP seviyelerinin kontrolden yüksek olması, migren atağının başlamasına sebep olan nöronal hipereksitabiliteye ve trigeminovasküler sistem aktivasyonuna ortam hazırlamış olabilir. İdrar magnezyumu ile idrar boru arasında, hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda pozitif korelasyon görülmesi; yetersiz bor alımının, magnezyum metabolizmasını etkilediği şeklinde yorumlanabilir. ACTH ve cAMP'nin hasta grubunda kontrole göre yüksek olması; hem ACTH'nın hem de cAMP'nin, atak anında idrar magnezyumu ile negatif korelasyon göstermesi, magnezyumun migrendeki hipotalamo-hipofizer-adrenal aks disfonksiyonunu ACTH üzerinden ve trigeminovasküler sistemdeki ağrı iletimini de cAMP üzerinden etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. İdrar bor değerleri ile plazma cAMP değerleri arasında kontrol grubunda var olan pozitif korelasyonun, migren hastalarında görülmemesi; borun cAMP seviyeleri ile ilişkisinin migren hastalarında bozulduğunun göstergesi olabilir.

Günümüzde, migren hastalarında sistemik magnezyum eksikliği olduğunu bildiren yayınlardan yola çıkarak, migren hastalarına oral ve intravenöz magnezyum tedavisi verilebilmektedir. Bu çalışmada, migren hastalarının serum magnezyum seviyelerinin kontrolden düşük olması, migrende magnezyum tedavisinin yararlı olacağını desteklemektedir. Aynı zamanda migren hastalarının atak anındaki plazma bor seviyeleri ile idrar bor atılımının kontrol grubundan düşük olduğu dikkate alınır; artrit, prostat kanseri, postmenopozal hormon ve mineral dengesizliği gibi pek çok durumlarda yararlı olduğu gösterilen oral bor takviyesinin; magnezyum seviyelerini artırıcı, enflamatuvar yanıtı düzenleyici ve östrojen seviyelerini artırıcı özellikleri sayesinde, migren hastaları için alternatif bir tedavi yöntemi olacağı söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Migren hastalarında, bor seviyelerinin, atak anında ve ataklar arası dönemde, kalsiyum, magnezyum, kortizol, ACTH ve cAMP seviyeleri ile ilişkisini inceleyerek migren patogenezinde borun rolünü araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki serum magnezyum seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- Migren hastalarının serum kalsiyum seviyeleri ile kontrol grubu arasında, migren hastalarının atak ve ataklar arası serum kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı.
- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki 24 saatlik idrar magnezyum ve kalsiyum seviyeleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.
- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki serum kalsiyum/magnezyum oranları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki 24 saatlik idrar bor seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- Migren hastalarının atak anındaki plazma bor seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki plazma ACTH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki serum kortizol seviyeleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.
- Migren hastalarının atak anındaki ve ataklar arası dönemdeki plazma cAMP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Grup içinde parametreler arası korelasyon analizi yapıldığında, atak anında, ataklar arası dönemde ve kontrol grubunda idrar magnezyumu ile idrar bor seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulundu.
- Sadece kontrol grubunda idrar bor seviyeleri ile plazma cAMP seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulundu.
- Atak anında, plazma bor seviyeleri ile idrar magnezyumu arasında; idrar magnezyumu ile plazma ACTH ve cAMP seviyeleri arasında negatif korelasyon bulundu.
- Atak anında ve ataklar arası dönemde plazma ACTH seviyeleri ile serum kortizol seviyeleri arasında negatif korelasyon bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.
2. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003; 23: 519-527.
3. Gallai V, Sarchielli P, Coatan G, Firenze C, Morucci P, Abritti G. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients. *Headache* 1992; 32: 132-135.
4. Cao Y, Tsien RW. Effects of familial hemiplegic migraine type 1 mutations on neuronal P/Q-type Ca^{+2} channel activity and inhibitory synaptic transmission. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 2590-2595.
5. Gloveli T, Albrecht T, Heinemann U. Properties of low magnesium induced epileptiform activity in rat hippocampal and entorhinal cortex slices during adolescence. *Dev Brain Res* 1995; 87: 145-152.
6. Baudoin LM, Dard B, Guichency P. Hyperactivity of platelets from spontaneously hypertensive rats: Role of external magnesium. *Hypertension* 1986; 8: 694-699.
7. Roodbari SA, Abrishamizadeh AA. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult migraineurs during interictal period in comparison with control group. *Iran J Neurol* 2008; 7: 230-238.
8. Kruse LS, Sandholt NTH, Gammeltoft S, Olesen J, Kruse C. Phosphodiesterase 3 and 5 cyclic nucleotide-gated ion channel expression in rat trigeminovascular system. *Neurosci Lett* 2006; 404: 202-207.
9. Peres MFP, Rio MS, Seabra MLV, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg* 2006; 71: 747-751.
10. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, testosterone, metabolism in postmenopausal women. *Faseb J* 1987; 1: 394-397.
11. Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium and magnesium absorption and retention and blood mineral concentration. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:803-813.

12. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 5-11.
13. Parks JL, Edwards M. Boron in the environment. *Crit Rev Environ Sci Technol* 2005; 35: 81-114.
14. Warington K. The effect of boric acid and borax on the broad bean and certain other plants. *Ann Bot* 1923; 37: 629-642.
15. Hunt CD. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol deficient chick. *Biol Trace Elem Res* 1989 ; 22:201-220.
16. Trace Elements in Human Nutrition And Health. World Health Organization, Geneva 1996; pp 175-182.
17. Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nutr Rev* 2008; 66: 183-191.
18. Gonzalez A, Peter U, Lampe JW, White E. Boron intake and prostat cancer risk. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 1131-1140.
19. Korkmaz M, Uzgoren E, Bakırdere S, Aydın F, Ataman YO. Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environ Toxicol* 2007; 22: 17-25.
20. Meacham SL, Elwell KE, Ziegler S, Carper SW. Boric acid inhibits cell growth in breast and prostat cancer cell lines. *Advances in Plant and Animal Boron Nutrition* 2007; pp:299-306.
21. Moseman RF. Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 113-117.
22. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26.
23. Sekiya F, Yoshida M, Yamashita T, Morita T. Magnesium is a crucial constituent of the blood coagulation cascade. *J Biol Chem* 1996; 271: 8541-8547.
24. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses* 2001, 56: 163-170.
25. Joost QX, Hoenderop GJ, Bindels JM. Regulation of magnesium reabsorption in DCT. *Eur J Physiol* 2009; 458: 89-98.
26. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry (4th ed.). Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 492, 657-671, 685-690.
27. Yamakage M, Namiki A. Calcium channels-basic aspects of their structure, function, and gene encoding. *Can J Anesth* 2002; 49: 151-164.
28. Allen LH. Calcium bioavailability and absorption: a review. *Am J Clin Nutr* 1992; 35:783-788.
29. Seldin DW. Renal handling of calcium. *Nephron* 1998; 81: 2-7.
30. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 1999; 45: 1347-1352.

31. Leclerc M, Brunette MG, Couchourel D. Aldosterone enhances renal calcium reabsorption by two types of channels. *Kidney Int* 2004; 66: 242-250.
32. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P. Headache in Clinical Practice(2nd ed). Martin Dunitz Ltd, London 2002, pp 61-90.
33. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24: 16-151.
34. James MF, Smith MI, Bockhorst KJH, et al. Cortical spreading depression in the gyrencephalic feline brain studied by magnetic resonance imaging. *J Physiol* 1999; 519: 415-425.
35. Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci* 2004; 25: 239-241.
36. Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. A CACNA1A knocking migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004; 41: 701-710.
37. Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigeminovascular system and migraine. *Path Biol* 1992; 40: 313-317.
38. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992; 40: 287-292.
39. Welch KMA, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995;134:9-14.
40. Evers S, Quibeldey F, Grotomeyer KH, Suhr B, Husstedt IW. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia* 1999; 19: 485-493.
41. Jernej B, Vladic A, Cicin-Sain L, et al. Platelet serotonin measures in migraine. *Headache* 2002; 42: 588-595.
42. Prescott A, Becerra L, Pendse G, et al. Excitatory neurotransmitters in brain regions in interictal migraine patients. *Mol Pain* 2009; 5: 34-45.
43. Levy D, Burstein R, Kainzz V, Jakubowski M, Strassmann AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain* 2007; 130:166-176.
44. D'Andrea G, Granella F, Perini F, Faruggio A, Leone M, Bussone G. Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache. *Headache* 2006; 46: 585-591.
45. Bornstein SR, Chrousos GP. Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH mediated regulation of the adrenal cortex: Neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1729-1736.
46. Hol E.M, Verhage M, Gispen WH, Bar PR. The role of calcium and cAMP in mechanism of action of two melanocortins: α MSH and the ACTH 4-9 analogue Org 2766. *Brain Res* 1994;662:109-116.
47. Han A, Marandici A, Monder C. Metabolism of corticosterone. *J Biol Chem* 1983, 258: 13703-13704.
48. Walker EA, Ahmed A, Lavery GG, et al. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulation by intracellular glucose 6-phosphate provides evidence for a novel link between glucose metabolism and hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *J Biol Chem* 2007; 282: 27030-27036.
49. Sarma JS, Clark ML, Humphreys SM, et al. Effects of physiological hypercortisolemia on the regulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 626-631.
50. Buttgereit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids* 2002; 62: 569-574.

51. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3441-3447.
52. Dovio A, Sartori ML, Masera RG, Racca S, Angeli A. Inhibitory effect of physiological concentrations of cortisol but not estradiol on interleukin (IL)-6 production by human osteoblast-like cell lines with different constitutive IL-6 expression. *Cytokine* 2001; 15: 47-52.
53. George TN, Miakotina OL, Goss KL, Snyder JM. Mechanism of all trans-retinoic acid and glucocorticoid regulation of surfactant protein mRNA. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274: 560-566.
54. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:205-210.
55. Sutherland EW. Studies on the mechanism of hormone action. *Science* 1972; 177: 401-408.
56. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry (5th ed), Worth Publishers New York 2008, pp 435-442.
57. Onda T, Hashimoto Y, Nagai M, et al. Type specific regulation of adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 2001; 276:47785-47793.
58. Ebstein RP, Belmaker RH, Grunhaus L, Rimon R. Lithium inhibition of adrenaline-stimulated adenylyl cyclase in humans. *Nature* 1976; 259:211-213.
59. Marazziti D, Baroni S, Palego L, et al. Adenylyl cyclase activity in platelets of patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 363-367.
60. Goldberg M, Hattab J, Meir D, Epstein RP, Belmaker RH. Plasma cyclic AMP and cyclic GMP in childhood-onset psychoses. *J Autism Dev Disord* 1984; 14: 159-164.
61. Aras K, Erşen G. Klinik Biyokimya (5. baskı). AÜ. Basımevi, Ankara 1975, pp 17-18.
62. Tietz NW, Bhagavan NV, Caraway WT. Textbook of Clinical Chemistry, Saunders Company, Philadelphia 1986, pp 974-975.
63. Bowers GN, Rains TC. Measurement of total calcium in biological fluids: Flame atomic absorption spectrometry. *Methods Enzymol* 1998; 158: 302-319.
64. Nowka R, Eichardt K, Welz B. Investigation of chemical modifiers for the determination of boron by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Spectrochimica Acta* 2000; 55: 517-524.
65. Papaspyrou M, Feinendegen LE, Mohl C, Schwuger MJ. Determination of boron in cell suspensions using electrothermal atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1994; 9: 791-795.
66. Aloisi P, Marelli A, Porto C, Tozzi E, Cerone G. Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1997; 37: 383-385.
67. Soriani S, Arnoldi C, De Carlo L, et al. Serum and red blood cell magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 2005; 35: 14-16.

68. Mausekopp A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache* 2002; 42: 242-248.
69. Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Electromyographical ischemic test and intracellular and extracellular magnesium concentration in migraine and tension- type headache patients. *Headache* 1996; 36: 357-361.
70. Thomas J, Millot JM, Stephane S, et al. Free and total magnesium in lymphocytes of migraine patients - effect of magnesium – rich mineral water intake. *Clin Chim Acta* 2000; 295:63-75.
71. Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-593.
72. Lodi R, Iotti S, Cortelli P, et al. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res Bull* 2001; 54: 437-441.
73. Trauninger A, Pfund Z, Koszegi T, Czopf J. Oral magnesium load test in patients with migraine. *Headache* 2002; 42: 114-119.
74. Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Effects of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium, and phosphorus, and urinary boron in athletic and sedentary women. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 341-345.
75. Hunt CD. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol deficient chick. *Biol Trace Elem Res* 1989 ; 22:201-220.
76. Armstrong TA, Spears JW. Effect of dietary boron on growth, performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows. *J Anim Sci* 2001; 79: 3120– 3127.
77. Wallace JMV, Hannon-Fletcher MPA, Robson FJ, Gilmore WS, Hubbard SA, Strain JJ. Boron supplementation and activated factor VII in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1102-1107.
78. Usuda K, Kono K, Dote T, et al. Study on urine boron reference values of Japanese men: Use of confidence intervals as an indicator of exposure to boron compounds. *Sci Total Environ* 1998; 220:45-53.
79. Sutherland B, Woodhouse LR, Strong P, King JC. Boron balance in humans. *J Trace Elem* 1999; 12: 271-284.
80. Beattie JH, Peace HS. The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women. *Br J Nutr* 1992; 69: 871-884.
81. Usuda K, Kono K, Orita Y, et al. Serum and urinary boron levels in rats after single administration of sodium tetraborate. *Arch Toxicol* 1998; 72: 468-474
82. Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. Daily boron intake from the American diet. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:335-340.

83. Nielsen FH, Penland JG. Boron supplementation of perimenopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function. *J Trace Elem Exp Med* 1999; 33: 449-456.
84. Rainero I, Vafre W, Mougin C, et al. Met-enkephalin, β -endorphin and cortisol responses to sub-maximal exercise after sleep disturbances. *Eur J Appl Physiol* 1992; 64: 371-376.
85. Van Hilten JJ, Ferrari MD, Van der Meer JW, Gisman HJ. Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses during migraine attacks. *Cephalalgia* 1991; 11: 65-67.
86. Facchinetti F, D'Attoma G, Petralgia F, Pini LA, Sterniri E, Genezzani AR. Circadian variations of proopiomelanocortin-related peptides in children with migraine. *Cephalalgia* 1993; 3:177-182.
87. Bach FW, Jensen K, Blegvad N, Fenger M, Jordal R, Olesen J. Beta-endorphin and ACTH in plasma during attacks of common and classic migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 177-182.
88. Wang M, Berlin JR. Channel phosphorylation and modulation of L-type Ca^{2+} currents by cytosolic Mg^{2+} concentration. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 83-92.
89. Pelzer S, Chieuong L, Pelzer DJ. Phosphorylation-dependent modulation of cardiac calcium current by intracellular free magnesium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: 1532-1544.
90. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241-247.
91. Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, et al. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 1997; 37: 561-564.
92. Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:54-61.
93. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000; 124: 294-298.
94. Hol EM, Verhage M, Gispen WH, Bar PR. The role of calcium and cAMP in the mechanism of action of two melanocortins: α -MSH and ACTH 4-9 analogue Org 2766. *Brain Res* 1994; 662: 109-116.
95. Fuleihan GE, Brown EM, Gleason R, Scott J, Adler GK. Calcium modulation of adrenocorticotropin levels in women-A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 932-936.
96. Gierse-Plogmier B, Colak-Ekici R, Wolowski A, Gralow I. Differences in trigeminal and peripheral electrical pain perception in women with and without migraine. *J Headache Pain* 2009; 10: 249-254.
97. Demirkaya Ş, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001; 41: 171-177.
98. Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic AM, Jovanovic Z, Sternic N, Kostic VS. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in severe migraine attacks. *J Headache Pain* 2001; 2: 79-82.

99. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. *Cephalalgia* 2004; 25: 199-204.
100. Köseoğlu E, Talaslıoğlu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008; 21: 101-108.
101. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: A randomized trial. *Headache* 2004; 44: 885-890.
102. Armstrong TA, Spears JW, Lloyd KE. Inflammatory response, growth and thyroid hormone concentrations are affected by long term supplementation in gilts. *J Anim Sci* 2001; 79:1549-1556.
103. Hunt CD, Idso JP. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response. *J Trace Elem Med Biol* 1999;12:221-233.
104. Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Boron and arthritis: The results of a double blind pilot study. *J Nutr Med* 1990;1:127-132.
105. Levy D, Burstein R, Strassmann AM. Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A hypothesis. *Headache* 2006; 46: 13-18.
106. Naghii MR, Samman S. The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 273-286.
107. Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ. Boron enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women. *J Trace Elem Exp Med* 1992; 5: 237-246.
108. Naghii MR, Mofid M. Elevation of biosynthesis of endogenous 17- β oestradiol by boron supplementation: One possible role of dietary boron consumption in humans. *J Nutr Environ Med* 2008; 17: 127-135.
109. Mac Gregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006; 67: 2154-2158.

Ek Tablo 1: Kontrol Grubu Değerleri

	Ad	Cins	Yaş (yıl)	Serum Mg (mmol/L)	İdrar Mg (mg/gün)	İdrar Kre (mg/gün)	İdrar Mg/Kre	Serum Ca (mg/dL)	İdrar Ca (mg/gün)	İdrar Ca/Kre	Plazma bor (µg/L)	İdrar bor (µg/ gün)	İdrar bor / Kre	ACTH (pg/mL)	Kortizol (µg/dL)	cAMP (pmol/mL)
1	F. P	K	25	0.9	61.97	357.6	0.17	9,36	82.5	0.23	11.27	693.74	1.94	26.39	22.06	6.65
2	M.P	K	62	0.92	32.56	598.85	0.05	11,23	130.44	0.22	21.45	964.15	1.61	34.82	21.45	3.70
3	A. K	K	25	0.88	83.84	394.35	0.21	8,92	102.5	0.26	24.65	828.14	2.1	28.53	7.46	5.47
4	Z. K	K	44	0.76	52.73	670.4	0.08	11,7	84.6	0.13	42.4	951.97	1.42	24.02	9.1	5.10
5	İ. K	K	30	0.87	56.86	234	0.24	8,23	104.2	0.45	36	491.40	2.1	18.28	13.74	5.62
6	F. B	K	36	0.65	64.88	1208	0.05	10,9	496.8	0.41	17.4	1280.48	1.06	16.16	9.38	3.17
7	E.P	K	28	0.98	56.86	840	0.07	8,3	147.3	0.18	9.65	949.20	1.13	19.16	12.4	2.96
8	H. Y	K	25	0.9	108.86	956.8	0.11	8,44	75.43	0.08	17.45	995.07	1.04	12.68	8.7	2.65
9	F.G	K	41	0.9	66.83	701.8	0.10	8,4	150.7	0.21	13.3	954.45	1.36	20.38	7.82	5.11
10	F. D	K	19	0.95	98.17	390.15	0.25	8,1	90.5	0.23	23.5	784.20	2.01	24.35	3.8	6.11
11	A.B	K	34	0.79	48.60	460.8	0.11	7,65	264.7	0.57	26.72	746.50	1.62	20.94	6.4	2.85
12	N.K	K	31	1.1	59.05	747.6	0.08	8,53	200	0.27	7.83	1113.92	1.49	27.42	5.35	5.82
13	B.Ü	K	29	1	66.34	511.5	0.13	6,83	280.7	0.55	34.74	828.63	1.62	22.6	2.37	3.47
14	Y. Y	K	45	0.89	75.33	617.5	0.12	8,1	40.72	0.07	20.2	944.78	1.53	19.5	10.57	3.49
15	A.Y	K	47	0.7	41.80	756.6	0.06	7,7	210.3	0.28	14.86	1074.37	1.42	32.7	7.6	4.46
16	H.Y	K	43	0.9	72.90	588.5	0.12	7,84	114	0.19	12.98	912.18	1.55	28	15.12	4.92
17	N.Y	K	20	0.7	63.18	840	0.08	7,75	214.2	0.26	27.92	1176.00	1.4	31	4.2	3.11
18	E.D	K	36	0.81	144.10	789.6	0.18	8	57.4	0.07	29.3	915.94	1.16	38.2	11.58	6.07
19	Y.K	E	33	0.88	27.46	642.6	0.04	7,76	134.6	0.21	12.65	912.49	1.42	26.4	4.9	5.59
20	G. B	K	58	0.96	34.75	779	0.04	8,3	55.3	0.07	18.47	1168.50	1.5	19	21.05	7.33

Ek Tablo 2: Migren Grubu Atak Değerleri

	Ad	Cins	Yaş (yıl)	Serum Mg (mmol/L)	İdrar Mg (mg/gün)	İdrar Kre (mg/gün)	İdrar Mg/Kre	Serum Ca (mg/dL)	İdrar Ca (mg/gün)	İdrar Ca/Kre	Plazma Bor (µg/L)	İdrar bor (µg/gün)	İdrar bor / Kre	ACTH (pg/mL)	Kortizol (µg/dL)	cAMP (pmol/mL)
1	M. Ö	K	22	1.1	36.45	512.10	0.07	8.56	98.54	0.19	18.86	844.97	1.65	31.6	8.8	7.70
2	Z. T	K	48	0.56	48.11	489.60	0.10	10.1	164.6	0.34	12.45	695.23	1.42	33.68	11.02	4.70
3	S. K	K	45	0.57	23.33	878.50	0.03	8.74	169	0.19	23.8	1159.62	1.32	35.7	16.25	6.33
4	F. Y	K	49	0.5	19.20	596.80	0.03	7.81	120.7	0.20	31.97	656.48	1.1	60	25.03	6.51
5	Ö. K	K	28	0.64	34.99	597.80	0.06	8	130	0.22	15.76	717.36	1.2	50	6.01	6.20
6	M.D	K	43	0.6	41.07	867.30	0.05	9.9	196.8	0.23	12.67	780.57	0.9	33.6	6.42	7.44
7	N. Ç	K	44	0.7	94.04	527.85	0.18	8.52	50.3	0.10	15.54	712.60	1.35	16.2	37.92	4.20
8	Y. Ö	K	30	0.7	88.70	1002.06	0.09	8.2	142	0.14	8.73	1242.55	1.24	11.51	15.66	3.60
9	M. Ö	K	43	0.75	77.76	546.00	0.14	8.81	196.6	0.44	14.32	797.16	1.46	20.5	12.03	4.66
10	S. Ü	K	22	0.8	54.92	501.65	0.11	7.24	337.76	0.67	23.43	923.04	1.84	39.76	21.36	6.21
11	S. K	K	32	0.92	91.37	838.20	0.11	8.8	197.4	0.24	9.46	922.02	1.1	12.68	27.57	2.99
12	S. U	K	62	0.78	70.47	642.20	0.11	7.73	49.4	0.08	18.55	931.19	1.45	57.56	9.95	2.62
13	G. S	K	25	0.62	55.40	497.00	0.11	9.16	79.4	0.16	15.92	636.16	1.28	15.02	26.25	3.75
14	S. Y	K	20	0.78	69.74	726.00	0.10	7.7	86.8	0.12	17.83	965.58	1.33	30.4	12.89	3.44
15	S. Y	K	41	0.48	69.01	432.00	0.16	10.32	55	0.13	6.67	764.64	1.77	36.5	10.17	3.54
16	N. T	K	61	0.56	33.53	684.25	0.05	8.43	170.45	0.25	24.6	862.16	1.26	69	10.75	3.99
17	S.P	K	31	0.62	46.41	869.40	0.05	9.1	120.5	0.14	13.21	1043.28	1.2	94	5.52	2.44
18	L. T	K	28	0.8	67.07	636.00	0.11	8.84	136.8	0.22	12.75	1093.92	1.72	36	7.9	5.99
19	A.K	K	24	0.71	51.76	604.50	0.09	10.1	55.8	0.09	19.44	822.12	1.36	28	13.92	6.51
20	K. A	K	19	0.88	43.25	789.40	0.05	8.7	123.6	0.16	28.43	884.13	1.12	29.27	23.1	6.70

Ek Tablo 2: Migren Grubu Atak Değerleri (Devam)

	Ad	Cins	Yaş (yıl)	Serum Mg (mmol/L)	İdrar Mg (mg/gün)	İdrar Kre (mg/gün)	İdrar Mg/Kre	Serum Ca (mg/dL)	İdrar Ca (mg/gün)	İdrar Ca/Kre	Plazma Bor (µg/L)	İdrar bor (µg/gün)	İdrar bor / Kre	ACTH (pg/mL)	Kortizol (µg/dL)	cAMP (pmol/mL)
21	Ş. E	K	41	0.9	50.30	708.40	0.07	10.67	108	0.15	12.56	935.09	1.32	27.4	8.4	4.79
22	F. Y	K	32	1.2	40.34	470.40	0.09	8.9	125	0.27	27.92	733.82	1.56	25.86	38.51	6.89
23	F. K	K	36	0.68	42.77	473.20	0.09	7.83	99.43	0.21	22.53	766.58	1.62	20.9	8.62	6.51
24	M. E	K	34	0.76	74.84	857.00	0.09	9	374.6	0.44	13.65	1122.67	1.31	18.2	11.27	6.51
25	Y. C	K	30	0.76	18.47	547.20	0.03	8.7	88.3	0.16	5.87	705.89	1.29	59.56	4.91	4.89
26	F. P	K	36	0.93	59.05	680.00	0.09	7.24	132	0.19	10.52	958.80	1.41	24.56	14.6	6.21
27	H. K	K	30	0.99	83.84	826.00	0.10	8.32	175.4	0.21	7.49	867.30	1.05	61.45	9.7	5.47
28	Y. İ	K	35	0.58	46.17	658.00	0.07	9.2	66.23	0.10	14.66	908.04	1.38	20.3	9.81	7.08
29	F. K	E	34	0.7	64.40	798.00	0.08	11.2	47.6	0.06	13.67	1013.46	1.27	44.61	12.42	6.47
30	G. T	K	36	0.8	74.36	533.00	0.14	7.77	95.7	0.18	12	714.22	1.34	48.9	13.2	3.18
31	A. K	K	30	0.84	45.44	1107.00	0.04	10.1	186.5	0.17	17.32	1206.63	1.09	167.93	4.22	3.02
32	İ. C	K	29	0.67	33.53	810.00	0.04	8.73	187	0.23	16	907.20	1.12	40.19	9.5	7.54
33	A. K	K	41	0.65	68.04	843.90	0.08	8.3	238.1	0.28	24.22	1046.44	1.24	37	10.79	6.98
34	F. A	K	29	0.6	36.45	572.50	0.06	8.44	85.44	0.15	20.1	749.98	1.31	38.4	4.01	7.33
35	S. Y	K	58	0.8	32.56	884.00	0.04	10	88	0.10	23.3	1087.32	1.23	28.89	21.3	7.13
36	H. K	K	58	1	91.85	972.23	0.09	8.1	243.6	0.25	4.85	1263.90	1.3	12.6	12.06	7.47
37	F. Ş	K	58	0.74	48.11	747.50	0.06	7.74	74.7	0.10	14.53	904.48	1.21	28.35	11.8	5.90
38	F. D	K	41	0.82	71.93	712.80	0.10	8.84	104	0.15	12	955.15	1.34	30.08	7.21	5.95
39	H. Y	K	25	0.6	59.54	765.30	0.08	8.55	85.2	0.11	9.65	979.58	1.28	33	10.6	3.97
40	N. K	K	25	0.7	40.34	605.80	0.07	10.31	96.5	0.16	17.57	884.47	1.46	62.4	5.85	9.90

Ek Tablo 3: Migren Grubu Ataklar Arası Değerler

	Ad	Cins	Yaş (yıl)	Serum Mg (mmol/L)	İdrar Mg (mg/gün)	İdrar Kre (mg/gün)	İdrar Mg/Kre	Serum Ca (mg/dL)	İdrar Ca (mg/gün)	İdrar Ca/Kre	Plazma Bor (µg/L)	İdrar bor (µg/ gün)	İdrar bor / Kre	ACTH (pg/mL)	Kortizol (µg/dL)	cAMP (pmol/mL)
1	M. Ö	K	22	0.9	98.74	580.80	0.17	9.65	55	0.09	1.57	911.86	1.57	57.6	7.1	6.89
2	Z. T	K	48	0.7	38.88	477.75	0.08	11.54	138.76	0.29	1.7	812.18	1.7	41.2	5.8	4.50
3	S. K	K	45	0.55	18.95	884.00	0.02	10.2	200.4	0.23	1.16	1025.44	1.16	30.4	23	6.07
4	F. Y	K	49	0.6	20.41	465.00	0.04	7.56	335	0.72	1.12	520.80	1.12	61.4	9.75	7.33
5	Ö. K	K	28	0.6	34.02	622.60	0.05	8.11	194.5	0.31	1.41	877.87	1.41	59.6	6	7.38
6	M.D	K	43	0.8	45.93	699.93	0.07	9.13	55.9	0.08	1.14	797.92	1.14	38.4	11	1.76
7	N. Ç	K	44	0.66	54.45	544.50	0.10	7.64	74.7	0.14	1.42	773.19	1.42	12.6	25.8	1.37
8	Y. Ö	K	30	0.77	134.38	887.88	0.15	7.48	40.8	0.05	1.13	1003.30	1.13	28	11.72	0.84
9	M. Ö	K	43	0.8	93.31	649.90	0.14	9.16	100	0.15	1.23	799.38	1.23	25.8	8	5.74
10	S. Ü	K	22	0.79	45.20	549.15	0.08	7.66	160.3	0.29	1.32	724.88	1.32	36.5	16.5	6.38
11	S. K	K	32	0.88	89.91	680.00	0.13	9	175.4	0.26	1.45	986.00	1.45	21.4	38.5	1.86
12	S. U	K	62	0.9	64.40	570.00	0.11	8.7	116.44	0.20	1.18	672.60	1.18	44.6	24.56	3.96
13	G. S	K	25	0.74	63.91	587.50	0.11	8.63	125.7	0.21	1	587.50	1	24.56	26.5	2.43
14	S. Y	K	20	0.6	37.91	629.16	0.06	7.4	190	0.30	1.33	836.78	1.33	31.6	10	1.04
15	S. Y	K	41	0.6	42.04	482.40	0.09	8.33	67.5	0.14	1.43	689.83	1.43	24.3	25	5.82
16	N. T	K	61	0.63	32.56	756.25	0.04	10.3	90	0.12	1.11	839.44	1.11	49.5	6	5.35
17	S.P	K	31	0.7	42.04	911.00	0.05	9.25	188	0.21	0.82	747.02	0.82	87.4	13	1.89
18	L. T	K	28	0.82	80.68	758.00	0.11	9.83	321.73	0.42	1.31	992.98	1.31	40.1	21.3	6.89
19	A.K	K	24	0.75	39.37	605.00	0.07	8.64	234	0.39	1.46	883.30	1.46	33.6	12.3	7.59
20	K. A	K	19	0.8	42.04	957.48	0.04	8.36	82	0.09		1101.10	1.15	35.7	24.9	7.18


Ek Tablo 3: Migren Grubu Ataklar Arası Değerler (Devam)

	Ad	Cins	Yaş (yıl)	Serum Mg (mmol/L)	İdrar Mg (mg/gün)	İdrar Kre (mg/gün)	İdrar Mg/Kre	Serum Ca (mg/dL)	İdrar Ca (mg/gün)	İdrar Ca/Kre	Plazma Bor (µg/L)	İdrar Bor (µg/gün)	İdrar Bor / Kre	ACTH (pg/mL)	Kortizol (µg/dL)	cAMP (pmol/mL)
21	Ş. E	K	41	0.84	58.32	609.84	0.10	8	88.5	0.15	11.54	957.45	1.57	20.5	38	7.65
22	F. Y	K	32	1	31.83	411.60	0.08	8.94	210.6	0.51	21.82	745.00	1.81	16.2	5.5	7.49
23	F. K	K	36	0.66	34.75	449.86	0.08	9.64	70.5	0.16	30.42	544.33	1.21	39.7	8.8	8.26
24	M. E	K	34	0.77	89.18	765.60	0.12	8.52	209.6	0.27	13.57	1041.22	1.36	16.16	9.8	7.81
25	Y. C	K	30	0.8	29.65	492.20	0.06	8.44	87.4	0.18	6.76	620.17	1.26	50	12	7.03
26	F. P	K	36	0.9	46.90	696.00	0.07	7.64	83.82	0.12	13.83	911.76	1.31	29.2	10	7.08
27	H. K	K	30	0.92	66.58	805.50	0.08	10.4	58.8	0.07	5.82	878.00	1.09	60	12.4	7.44
28	Y. İ	K	35	0.61	17.74	765.00	0.02	9.18	165.7	0.22	12.61	1048.05	1.37	30	4.2	8.43
29	F. K	E	34	0.72	63.18	687.20	0.09	9.93	125.7	0.18	16.47	968.95	1.41	69	15.66	7.81
30	G. T	K	36	0.6	46.66	426.50	0.11	7.54	134.8	0.32	9.58	780.50	1.83	44.5	9.5	1.94
31	A. K	K	30	0.77	54.92	930.75	0.06	8.26	57.5	0.06	15.37	1116.90	1.2	94	6.8	6.51
32	İ. C	K	29	0.7	22.60	622.50	0.04	8.44	120.65	0.19	14.7	765.68	1.23	36	13.9	5.51
33	A. K	K	41	0.62	44.71	816.25	0.05	7.5	110.7	0.14	23.52	1003.99	1.23	49	12	8.32
34	F. A	K	29	0.7	41.31	578.40	0.07	8.6	143.7	0.25	18.61	965.93	1.67	29	4.9	8.26
35	S. Y	K	58	0.83	43.74	750.00	0.06	11.55	52.75	0.07	21.8	1147.50	1.53	19	27	4.82
36	H. K	K	58	0.75	59.78	845.00	0.07	8.9	342.8	0.41	8.36	1098.50	1.3	11.5	16.4	7.92
37	F. Ş	K	58	0.7	47.14	754.10	0.06	7.66	86.6	0.11	12.8	957.71	1.27	15	10.7	8.49
38	F. D	K	41	0.76	80.68	638.40	0.13	9.52	150.5	0.24	15.4	970.37	1.52	46.7	7.54	7.03
39	H. Y	K	25	0.6	29.89	687.00	0.04	9.37	155	0.23	11	618.30	0.9	45	6.7	2.72
40	N. K	K	25	0.72	33.78	746.80	0.05	8.4	90	0.12	13.72	896.16	1.2	58	10.7	6.33

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araştırma Görevlisi Dr. Canan KARADAĞ'a ait "MİGREN HASTALARINDA BORUN KALSİYUM, MAGNEZYUM, ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON, KORTİZOL VE SIKLIK ADENOZİN MONOFOSFAT İLE İLİŞKİSİ " adlı çalışma jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tarih : 04.01.2010

Prof. Dr. K.Muzaffer ÜSTDAL (Başkan)..... İmza

Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU..... İmza

Prof. Dr. Kader KÖSE..... İmza

Doç. Dr.Figen NARİN..... İmza

Doç.Dr. Mustafa KULA..... İmza