



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**Nöroloji Anabilim Dalı**

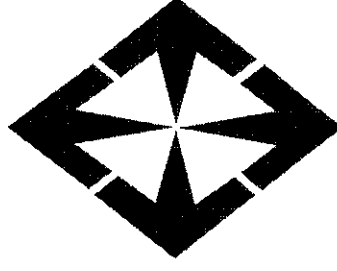
**ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM (ACE) I/D GEN**  
**POLİMORFİZMİNİN AURALI MİGRENİ OLAN HASTALARDA**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Bahriye HORASANLI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sibel BENLİ**

**Ankara**

**2004**



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Nöroloji Anabilim Dalı**

**ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM (ACE) I/D GEN  
POLİMORFİZMİNİN AURALI MİGRENİ OLAN HASTALARDA  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Bahriye HORASANLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sibel BENLİ**

**Ankara**

**2004**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve desteklerini gördüğüm değerli hocam, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Turgut ZİLELİ'ye;

Projenin tasarlanmasında, yürütülmesinde ve yazılmasında her türlü yardım, destek ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sibel BENLİ'ye;

Projenin tasarlanmasında ve yürütülmesindeki ve katkılarının yanı sıra genetik ve laboratuvar çalışmaları konusunda beni aydınlatan, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Belgin ATAÇ'a;

Laboratuvar çalışmalarını titizlikle ve özveri ile yürüten Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında görevli sayın Uzman Biyolog Hasibe VERDİ'ye;

Hastaların seçilmesinde ve çalışmanın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, her zaman desteklerini gördüğüm sayın Doç. Dr. Ufuk CAN, Doç. Dr. Meliha TAN, Uz. Dr. Münire KILINÇ, Uz. Dr. Başak KARAKURUM ve Nöroloji kliniğinde birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,  
Dr. Bahriye HORASANLI

## ÖZET

Migren, sık görülen epizodik primer baş ağrısı olup, halen patogenezi için bilinmeyen pek çok nokta bulunmaktadır. Migren, ortaya çıkışında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bir hastalıktır. Aurasız migrenli hastalarda ACE geni I/D polimorfizminin araştırılmasına rağmen, auralı migrenli hastalarda henüz yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile auralı migreni olan hastalarda ACE geni I/D polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır. Uluslararası Baş ağrısı Komitesinin (UBK) kriterlerine göre auralı migren tanısı konulan 53 auralı migrenli hastada ACE geni (I/D) polimorfizmi araştırıldı. Tüm hastalardan bilgilendirme onay formu alındıktan sonra DNA ayrıştırımı için EDTA'lı tüplere 10 cc kan örneği alındı. İzole edilen genomik DNA daha önceden tanımlanan yöntemlerle anjiyotensin konverting enzim gen polimorfizmi açısından araştırıldı. Elde edilen sonuçlar daha önceden Türk popülasyonunda sağlıklı bireylerle yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldı. Auralı migren tanısı alan hastalar ACE DD genotipi açısından yüksek insidans göstermiştir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında DD genotipi belirgin olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.000$ ). DD genotipine sahip bireylerle, ID genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında DD genotipi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.000$ ). ACE gen polimorfizmi nefropati, koroner arter hastalıkları gibi vasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Migrenin bir alt grubunu oluşturan auralı migrende patogenezi için rol oynadığı düşünülen vasküler disreaksiyon ve/veya otonomik disregülasyonun ACE gen polimorfizminde anlamlı farklılık gösteren DD genotipi ile bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır. Polimorfizmlerden kaynaklanan protein fonksiyonundaki değişiklikler hastalıklara yatkınlığı ve hastalığın gelişimindeki klinik tabloyu açıklayabilmektedir. Çalışmamız bulgularının migren profilaksisinde kullanıldığı bilinen ACE inhibitörlerine hastaların vereceği yanıt açısından da önemli olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler: Auralı migren, ACE gen polimorfizmi, genetik.**

## ABSTRACT

Migraine is <sup>the</sup> most common <sup>type of</sup> episodic primary headaches. There are ~~(too)~~ many unknowns about <sup>its</sup> this pathogenesis. Migraine is a <sup>disease</sup> ~~disease~~ <sup>disorder</sup> that caused by <sup>both</sup> environmental and genetic factors. ~~Although~~ <sup>while</sup> ~~when~~ the patients with migraine without aura, ACE gene I/D polymorphism <sup>has been</sup> ~~was~~ <sup>ed</sup> investigating, no published study <sup>is</sup> ~~(was)~~ present in the literature about patients with aura. This is the first study ~~that~~ investigating the ACE gene I/D polymorphism <sup>in</sup> ~~about~~ the patients who have migraine with aura. Total 53 patients who have migraine with aura were enrolled <sup>in</sup> to the study according to International Headache Society criteria. All patients <sup>were</sup> ~~have~~ informed and 10 cc blood samples were taken to the tubes that contain EDTA for DNA <sup>on</sup> ~~extracting~~ extracting. Isolated genomic DNA was <sup>ed</sup> ~~investigating~~ for ACE gene polymorphism with the methods that mentioned above. The results were compared with ~~the~~ <sup>from</sup> ~~data~~ <sup>non-migrainous</sup> data, obtained ~~in~~ the healthy Turkish subjects. The incidence of ACE D/D polymorphism was high in the patients, who have migraine with aura. The DD genotype was significantly higher in these patients compared with the healthy subjects ( $p=0,000$ ). DD genotype was significantly higher compared the subjects with DD genotype to the subject with ID genotype. ACE gene polymorphism is related to vascular diseases such as nephropathy and coroner artery diseases. In the migraine with aura <sup>that is</sup>, a subgroup of the migraine, vascular disreaction and/or autonomic disregulation <sup>was thought</sup> ~~taught~~ to play an important role in the pathogenesis; thus in conclusion DD genotype that has a significant differences in the ACE gene polymorphism, <sup>been</sup> ~~has~~ related with the pathogenesis. Protein function changes <sup>due to</sup> polymorphism may explain the susceptibility to the disease and clinical conditions in the development of the disease. The results of our study may be important in the <sup>exploration of the</sup> ~~response~~ to the ACE inhibitors that used for migraine prophylaxis

**Keywords: migraine with aura, ACE gene polymorphism, genetic.**

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İç kapak	ii
Teşekkür	iii
Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Giriş ve Amaç	x
Tablolar	xi
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1 Migren (Tanımlama)	1
1.2. Migrenin Tarihçesi	1
1.3. Epidemiyoloji	2
1.4. Migren Sınıflandırması	4
1.4.1 Aurasız Migren	6
1.4.2. Auralı Migren	8
1.5 Klinik Olarak Migren	10
1.5.1. Prodromal (öncül) evre	11
1.5.2. Aura Dönemi	11
1.5.3. Ağrının başlama dönemi	12
1.5.4. Ağrı dönemi	13
1.5.5. Ağrının sonlanma dönemi	13
1.5.6. Postdromal dönem	13
1.6. Migren Tetikleyicileri	13
1.7. Migren ve Hormonlar	14
1.8. Migren ve İmmün Sistem	15
1.8.1. Histamin	16

1.8.2. Immünoglobulinler ve Kompleman	16
1.8.3. Immün Hücreler	17
1.8.4. Sitokin, Kemokin ve Adezyon Molekülleri	17
1.9. Migren Genetik Epidemiyolojisi ve Migren Komorbiditeleri	18
1.9.1. Soyağacı Çalışmaları	18
1.9.2. İkiz Çalışmaları	18
1.9.3. Kompleks Segregasyon Analizi (KSA) (gen dağılımı)	19
1.9.4. Migrenin Diğer Hastalıklarla Birlikteliği	19
1.9.4.1. Migren ve Nörolojik Hastalıklar	20
1.9.5. Migren ve Bağlantı Analizleri	21
1.9.6. Migren Ataklarını Oluşturan yada Aktive eden Genleri	22
Belirlemeye Yönelik Moleküler Çalışmalar	21
A. Serotonin reseptör genleri	22
B. Dopamin reseptör geni	22
C. NO sentetaz genleri	22
D. Kalsiyum Kanallarının alt birimlerini kodlayan genler	22
E. TNF gen polimorfizmi	23
F. X kromozomu ile ilgili çalışmalar	23
1.10 Migrenin Patofizyolojisi	23
1.11. Anjiotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi	28
1.11.1 Anjiotensin Konverting Enzim	29
1.11.2 Renin-Anjiotensin Sistemi	30
A. Sistemik RAS	30
B. Vasküler Dokudaki Renin-Anjiotensin Sistemi	30
C. Beyin ve Renin Anjiotensin Sistemi	32
D. Renin-Anjiotensin ve Endotelin Sistemleri	33
E. RAS'ın Katekolamin Salgılanmasına Etkisi	33
F. Anjiotensin II'nin Fizyolojik Etkileri	34
G. Anjiotensin Reseptörleri	35
H. Anjiotensin II'nin Merkezi Etkileri	37
I. Anjiotensin ve Patolojik Gelişmeler	37

2. HASTALAR VE YÖNTEM	38
2.1. Genotipleme	38
2.2. İstatistik	38
3. BULGULAR	39
4. TARTIŞMA	41
5. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin konverting enzim
Ang	: Anjiyotensinojen
Ang I	: Anjiyotensinojen I
Ang II	: Anjiyotensinojen II
Bp	: Baz çifti
D	: Delesyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
I	: İnsersiyon
IHS	: International headache society
KYD	: Kortikal yayımlı depresyon
MELAS	: Mitokondriyel myopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri sendrom
NO	: Nitrik oksit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF	: Platelet kaynaklı growth faktör
PKC	: Proteinkinaz C
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
SAK	: Subaraknoid kanama
TNF $\alpha$	: Tümör nekroz faktör $\alpha$
UBK:	: Uluslararası başağrısı komitesi

## ŞEKİLLER

*Şekil*

*Sayfa No*

Şekil 1. Kortikal yayılan depresyon ile auralı migrendeki başağrısı arasında ileri sürülen bağlantının şematik gösterilmesi.

26

}

## **TABLolar**

### **TABLO**

### **SAYFA NO**

Tablo 1. Kullanılan Kriterler ve migren prevalansı	3
Tablo 2. IHS (Uluslararası Başağrısı Derneği) Migren Sınıflandırması (1988)	5
Tablo 3. IHS (Uluslararası Başağrısı Derneği) Yeni sınıflamaya göre Migren Başağrıları (2003)	6
Tablo 4. IHS sınıflandırmasına göre aurasız migren tanı kriterleri	7
Tablo 5. Auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında Rölatif Risk (RR) değerleri	9
Tablo 6. Auralı Migren Tanı Kriterleri	10
Tablo 7. Migren için gösterilen gen lokusları ile ilgili çalışmalar	21
Tablo 8. Angiotensin II'nin bilinen başlıca etkileri	34
Tablo 9. Ang II'nin bilinen diğer dokular üzerindeki etkileri	35
Tablo 10. Ang II reseptörlerinin özellikleri	36
Tablo 11. ACE gen polimorfizminin auralı migreni olan hastalar arasındaki dağılımı	40

## GİRİŞ ve AMAÇ

Başağrısı, yaygın olarak görülen bir semptom olup, hekimlerin en sık karşılaştıkları ve doğal olarak kendilerinin ve yakınlarının da en çok etkilendiği bir sağlık sorunudur. Başağrılarının önemli bir bölümü migren başağrıları özelliğinde olan süregen (kronik) ağrılardır. Başağrıları kişiyi yaşamının önemli bir bölümünde hem ağrı özelliği ile hem de ağrının dolaylı ve dolaysız sonuçları ile etkileyebilmektedir. Migren genetik olarak multifaktöryel bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Migren genetiğine yönelik olarak soyağacı çalışmaları, ikiz çalışmaları (monozigot ve dizigot ikizlerde migren konkordansı), segresyon (gen dağılımı analizi), bağlantı (linkage) analizleri, komorbidite ve moleküler çalışmalar yapılmıştır. Bir çok genin polimorfik özellikleri ile hastalıklar arasında ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır. ACE geni I/D polimorfizmi bu kapsamda üzerinde en çok çalışılan polimorfizmlerden birisidir. ACE geni I/D polimorfizmi ve özellikle D/D genotipi ile koroner arter hastalıkları ve diğer kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif ilişki bulunmuştur. İskemik inmelerde yapılan ve pozitif ilişki saptanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu hastalıklar ile ACE geninin homozigot D alleli arasındaki pozitif ilişkinin mekanizması ise halen tam olarak açıklanamamıştır. Aurasız migren ile ACE D/D genotipi arasında pozitif ilişki olduğunun gösterilmesinden sonra yapılan çalışmada plazma ACE düzeylerinde yükseklik saptanması üzerine; ACE'nin neden olduğu bu vasküler disreaksiyonun migrenin etyopatogenezinde rol oynayabileceği ve/veya bu otonomik disregülasyon ile D/D genotipinin bağlantılı olabileceği kayıt edilmiştir. Auralı migreni olan hastalarda henüz yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile literatürdeki auralı migreni olan hastalarda ACE geni I/D polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Migren (Tanımlama)

Baş ağrısı, yaygın bir semptom olup, hekimlerin en sık karşılaştıkları ve doğal olarak kendilerinin ve yakınlarının da en çok etkilendiği bir sağlık sorunudur.

Baş ağrılarının önemli bir bölümü migren baş ağrısı özelliğinde olup süregen (kronik) ağrılardır. Bu baş ağrıları kişiyi yaşamının önemli bir bölümünde hem ağrı özelliği ile, hem de ağrının dolaylı ve dolaysız sonuçları ile etkileyebilmektedir (1). Öte yandan kimi zaman depresyon ve diğer bazı psikiyatrik olaylar da bu tür ağrılara, ya da varolanların sıklaşmasına neden olabilmektedir (2).

Migren, primer baş ağrıları için en sık olanı değilse de, kayıplara en fazla yol açan baş ağrısı hastalığıdır. Çocukluk yaşlarından itibaren başlayabilen bir hastalık olup 50 yaşın üzerinde başlaması ise enderdir (olguların %2 si) (3).

Migren tanısı öyküye dayanarak konan bir tanıdır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Migren şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve devam etme süresi çok değişken olabilen, periyodik, genellikle başın bir tarafına lokalize ve sıklıkla zonklayıcı baş ağrısının tekrarlayan atakları ile karakterize, bulantı ve kusma, fotofobi ve/veya fonofobi'nin eşlik ettiği epizodik bir baş ağrısı hastalığıdır (4).

## 1.2. Migrenin Tarihçesi

Migren tüm uygarlıklarda görülen ve yazılı tarihin başlangıcından beri bilinen bir hastalıktır. Değişik baş ağrısı tanımlamalarına ait belgelerin M.Ö. birkaç bin yıl öncesine dek uzanmasına karşın, başın bir yarımını etkileyen ve sıklıkla görsel ve gastrointestinal semptomlarla ilişkili yarım baş ağrılarını (migreni) ilk tanımlayan kişinin M.S. ikinci yüzyılda yaşamış olan Kapadokyalı Aretaeus olduğu kabul edilmektedir (5).

Aretaeus, migreni heterokraniya adıyla şöyle tanımlar: “Ve belli bazı vakalarda başın bütünü ağrılıdır, ağrı bazen sağda, bazen solda, bazen alında, bazen de fontaneldedir, ve bu ataklar gün içinde yer değiştirir. Buna heterokraniya denir, asla hafif bir hastalık değildir. Bulantı, safrasal kusma, hastanın çöküşü gibi uygunsuz ve dehşetli belirtilere yol açar. Uyuşukluk, başta ağırlık hissi, anksiyete fazlasıyla vardır ve yaşam çekilmez olur. Işıktan kaçarlar, karanlık hastalıklarını hafifletir ancak hiçbir şey görmek ve duymak istemezler. Hastalar yaşamdan bıkmıştır ve ölmek isterler.” Migren ağrısının başlamasından önceki belirtileri ise “gözlerinin önünde mor yada siyah renkli kıvılcımlar çakması yada hepsinin bir arada görülerek adeta cennete uzanan gökkuşağı görünümü olması” şeklinde tanımlar (5).

Bir yüzyıl sonra Bergama'lı Galen, heterokraniya ile eş anlamlı olarak, migren sözcüğünün temelini oluşturan ve yarım baş anlamına gelen hemikraniya terimini kullanıma sokmuştur. Bu terim ortaçağ ve Rönesans boyunca da kullanılmıştır (6).

Latince'de hemigranea ve migranea olarak deforme olan hemikraniya terimi, İngilizce'ye mygrane yada megrim olarak çevrilmiştir. Bu terim 1873'de yayımlanan "On Megrim, Sick Headache and Some Allied Disorders" adlı bilimsel eserinde ilk kez Lieving tarafından kullanılmıştır (5). İbni Sina ise daha 10. yüzyılda başağrılarının değişik nedenleri olabileceğini bazı duyuların beyinde patolojik nedenler sonucu azalmadığını, tersine algıların daha fazla arttığını ve bu nedenle koku, ses ve ışığın migren oluşumuna neden olabileceğini ifade etmiştir.

Tissot (1782) migreni diğer başağrılarından ayıran, böylece konuya ilk ışık tutan hekim olarak tanınır. Klinik özellikleri hakkında Livergo (1873), Tomas (1887), Bouchard, Grosset, Charot, Loseque, Kowalewzky'nin verimli çalışmaları bulunmaktadır.

1937 yılında Graham ve Wolf ergotaminin dilate temporal arter üzerinde olan vazokonstriktör etkisini göstermiştir. Wolf, migren ve diğer başağrısı tiplerini ayrıntılı olarak inceleyen ilk araştırmacıdır (7).

### 1.3. Epidemiyoloji

Migren daha önce de belirtildiği gibi toplumda sık görülen bir hastalıktır. Bu durum elliden fazla popülasyon kaynaklı çalışmada gösterilmiştir (8).

Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür başağrısının erişkin kadınlarda %12-24, erkeklerde ise %5-12 oranında görüldüğünü göstermektedir (8). Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir epidemiyolojik çalışmada, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21,8, erkekler için % 10,9 olarak belirlenmiştir. Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılan çalışmalar ile uyumludur (1). Almanya, Danimarka, İsveç, Fransa ve Kanada çalışmaları ülkemizde saptanan oranlarla benzer özellikler ortaya çıkarmıştır.

İlk Amerika Migren Başağrısı Epidemiyoloji çalışması ABD'de Migrenin kadınların %17,6'sında, erkeklerin ise %6'sında görüldüğünü göstermektedir. On yıl sonra yinelenen çalışmada hafif artış olmakla beraber, benzer oranlarla (kadınlarda % 18, ve erkeklerde %6.5) karşılaşılmıştır (9).

Bir ilginç bulgu da migren prevalansının ırklara göre değişim göstermesidir. Bu özellik ABD'de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Nitekim Beyaz Amerikalı'larda migren prevalansı

%20.4, Afrika kökenli Siyah-Amerikalı'larda %16.2, ve Asya kökenli Sarı-Amerikalı'larda %9,2 bulunmuştur (10). Amerika dışına çıktığında da Migrenin Asya ve Afrika ülkelerinde çok daha düşük oranlarda ortaya çıktığı görülmektedir. Kullanılan kriterler ve migren prevalansı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan Kriterler ve migren prevalansı

KULLANILAN KRİTER	Cinsiyet	Auralı migren	Aurasız migren	Toplam migren	migren Dışı Başağrısı	Başağrısı Yok	Toplam
IHS	ERKEK	32	17	49 (%7.4)	340	268	657
	KIZ	45	27	72 (%11.2)	396	175	643
	TOPLAM	77 (%5.9)	44 (%3.4)	121 (%9.3)	736	443	1300
IHS-R	ERKEK	32	28	60 (%9.1)	329	268	657
	KIZ	45	42	87(%13.5)	381	175	643
	TOPLAM	77 (%5.9)	70 (%5.4)	147 (%11.3)	710	443	1300
SÜRE KRİTERİ KALDIRILIRSA	ERKEK	32	73	105 (%15.9)	284	268	657
	KIZ	45	133	178 (%27.6)	290	175	643
	TOPLAM	77 (%5.9)	206 (%15.8)	283 (%21.7)	574	443	1300

Migrenle karşılaşma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farklılığı göstermez iken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı, 2/1'e ulaşmaktadır. Çocuklarda migren prevalans değerleri %3-6 arasında bildirilmekle birlikte gerçekte bu oran olasılıkla çok daha yüksektir. Nitekim çocuklarda migren olarak kabul edilen başağrıların gerek erişkinler kadar belirgin özellik taşımaması, gerekse çocuklar tarafından çok iyi tanımlanamaması ve epidemiyolojik çalışmaların bu yaş grubunda sınırlı olması nedeni ile gerçekte ne olduğu kesin söylenememektedir. Ülkemizde Mersin bölgesinde okul çocuklarında yürütülen bir çalışma ise ilköğretim öğrencileri arasında migren prevalansı %10,4 olarak saptanmıştır (11).

Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda puberteden sonra giderek artan migren prevalans değerlerinin, 30-40 yaş kuşağında en yüksek oranlara ulaştığını göstermektedir. Bu dönemde migren cinsiyet dağılımının yukarıda belirttiğimiz genel oranların üzerine çıkarak, kadınlarda erkeklerin 3-4 katına ulaşması da dikkat çekicidir. Migren auralı ve aurasız formlarını epidemiyolojik çalışmalarda her zaman belirlemek kolay gözükmemekle beraber, güvenilir çalışmalarda migrenlilerin %25-

30'unun auralı olduğu saptanmıştır (12). Migrenin ailesel özelliği iyi bilinmektedir. Aile bireylerinden birinde migren olması, o ailede migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır.

Öte yandan öğretim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülür iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve genelde sosyoekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılıklar göstermemektedir (11).

Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11,4-14,7 arasında değişmekte, buna karşılık Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da artmakta ve %20,6-24 gibi değerlere ulaşmaktadır (13).

Migren prevalans değerlerinden söz edilirken verilen oranlar migren atağı haftada bir-iki kez gelenleri alabildiği gibi, yılda sadece birkaç atak geçirenleri de içermektedir.

Amerikan Migren Çalışmasında migren atak sıklığı ayda birden az olanların oranı %36, 1-3 arası olanlar %38, daha sık olanların oranı ise %26 olarak bulunmuştur. Atakların süresi %76 migrenli hastada 12 saatten kısa, %12'sinde 2-24 saat, diğer %12'sinde de daha uzun şiddeti ise %64'ünde çok, diğerlerinde orta ve hafif derecelerde tanımlanmıştır.

#### **1.4. Migren Sınıflandırması**

Bir hastalık grubunun sınıflandırılmasında amaç; ortak bir konuşma dilini oluşturmaktır. Başağrısı sınıflanması bu ihtiyaçtan kaynaklanmış olup, 1962'de Ad-Hoc Commitee'nin yaptığı sınıflama ilk başağrısı sınıflamasıdır. Ancak başağrılarının semptomatik çeşitliliği karşısında bu sınıflama yetersiz kalmıştır. Daha sonra 1988'de Olesen'in başkanlığında oluşturulan Uluslararası Başağrısı Komitesi (UBK) tarafından halen kullanılmakta olan ve tüm başağrılarını içeren sınıflandırma ve tanı ölçütlerini yayımlamıştır. Bu sınıflandırmanın en büyük avantajı başağrılarının biyolojik temelini ortaya koyup, ayırıcı tanı ve ağrı şiddetini belirlemeye de yardımcı olmasıdır (14, 15).

İdeal bir sınıflamada amaç, sınıflamanın özgün, duyarlı olması ve tanı ölçütlerinin hastaları tanımasıdır. Sınıflamanın duyarlılığının göstergesi epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlardır. International Headache Society (IHS)-1988 sınıflaması bu özellikleri ile ideal sınıflama olarak kabul görmüştür (15). Bu sınıflandırma tablo 2'de verilmiştir.



Tablo 2. IHS (Uluslararası Başağrısı Derneği) Migren Sınıflandırması (1988)

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
  - a. Tipik auralı migren
  - b. Uzamış auralı migren
  - c. Familial hemiplejik migren
  - d. Baziller migren
  - e. Başağrısız migren aurası
  - f. Akut başlangıçlı aura ile migren
3. Oftalmoplejik migren
4. Retinal migren
5. Prekürsör yada migren ile birlikte olabilecek çocukluk çağının periyodik sendromları
  - a. Çocukluk döneminin belirgin paroksizmal vertigosu
  - b. Alternan çocukluk çağı hemipilejisi
6. Migren komplikasyonları
  - a. Migren statusu
  - b. Migrenöz infarktlar
7. Yukarıdaki kriterlere uymayan migrenöz ağrılar.

2003 yılında sınıflamada bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu yeni sınıflandırma tablo 3’de verilmiştir. Yine yedi alt başlıktan oluşan bu grupta tanı zorluğu yaşanan kısmen ölçütleri karşılayan, kısmen karşılamayan gruplar, gerek auralı, gerekse aurasız migrende olası adı altında toplanarak bunlara ait tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Örneğin olası migren denilebilmesi için, migren ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılaması halinde, olası aurasız migren olarak değerlendirilebilmektedir. Benzer şekilde olası auralı migren için de aynı ölçütler geçerli görülmüştür. Çocukluk çağı migren ataklarına abdominal migren, alt başlığı eklenerek, yine migren komplikasyonları içerisinde kronik migren, iskemi olmaksızın dirençli aura ve migrenin uyardığı epileptik nöbetler olarak yeni alt başlıklar yer almıştır.

Oftalmolojik migren alt başlığı ise 1 gruptan 13 gruba aktarılmıştır (16). Yeni sınıflamaya göre migren başağrıları tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. IHS (Uluslararası Başağrısı Derneği) Yeni sınıflamaya göre Migren Başağrıları (2003)

1. Aurasız migren
2. Olası Aurasız migren
3. Auralı migren
  - a. Tipik auralı migren
  - b. Tipik aura migren olmayan başağrıları
  - c. Tipik başağrısız aura
  - d. Familyal hemiplejik migren
  - e. Sporadik hemiplejik migren
  - f. Baziller migren
4. Olası Auralı migren
5. Çocukluk çağının periyodik sendromları
  - a. Siklik kusma atakları
  - b. Abdominal migren
6. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu
7. Retinal migren
8. Migren komplikasyonları
  - a. Kronik migren
  - b. Migren statusu
  - c. İskemi olmaksızın dirençli aura
  - d. Migrenöz infarktlar
  - e. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler.

#### 1.4.1. Aurasız Migren

Aurasız migren; daha önceki adı ile hemikraniya simpleks en sık görülen migren tipidir. Auralı migrende esas olan ağrıdır, auralı migrende olduğu gibi fokal nörolojik bulgular yoktur (17). Ana belirtileri başağrısı ve bulantıdır. Atığın başlangıcında hastada genel bir rahatsızlık duygusu mevcuttur. Farklı hastalarda, hatta aynı hastaların farklı ataklarında bile belirtilerin farklı olması karakteristiktir (5).

Migren başağrısı geleneksel olarak şakaklarından birinde şiddetli zonklama şeklinde tanımlanır ve çoğunlukla bu tarzdadır ancak çok farklı şekillerde de ortaya çıkabilir. Bazı hastalar ataklarda ağrının bir taraftan diğer tarafa yer değiştirdiğinden yakınmaktadırlar. Bazı hastalarda ise ağrı tek taraflı değil iki taraflıdır (5).

Migren başağrısının niteliği de değişkendir. Zonklama vakaların yarısından daha azında <sup>(??!!)</sup> görülür; başağrısının başlangıcında vardır, daha sonra ise sabit bir ağrıya dönüşür. Atak sırasında sürekli zonklama nadiren gözlenir. Daha çok, migrene karşı fiziksel aktivitelerini sürdürmekte direnen kişilerde görülür (5).

Migren baş ağrısının süresi çok değişkendir. Çok hızlı gelişen ataklarda ağrı yalnızca dakikalarla sınırlıdır. Aurasız migrende süre nadiren üç saatten kısadır, genel olarak sekiz saatten yirmi dört saate kadar uzayabilir (5).

Migren baş ağrısının yoğunluğu da değişebilir. Hastayı elden ayaktan düşüren şiddette olabilir veya tam tersine öyle hafiftir ki ancak başı öne eğmekle ve öksürmekle saptanan geçici bir ağrıdır. Ağrının migren atağı sırasında aynı yoğunlukta devam etmesi gerekmez (5).

Migrenle ilgili bilimsel çalışmalarda olabildiğince benzer özellikte hastaların alınabilmesi için IHS auralı ve aurasız migren tanı kriterlerini belirlemiştir.

Klinik olarak tanıya gidilirken bu kriterler klinisyene kendi izlenimleri ile birlikte önemli ölçüde yardımcı olur. IHS sınıflandırmasına göre aurasız migren tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4. IHS sınıflandırmasına göre aurasız migren tanı kriterleri

#### Aurasız Migren

- A. Aşağıdaki kriterlere (B-D) uygun en az beş atak.
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavisiz yada başarısız tedavi)
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşıyan baş ağrısı.
  1. Tek taraflı lokalizasyon
  2. Zonklayıcı özellik
  3. Orta veya ağır şiddette, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek ağrı
  4. Fiziksel aktivite ile (merdiven çıkma vb.) artış gösteren ağrı
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri.
  1. Bulantı ve/veya kusma
  2. Fotofobi ve/veya fonofobi
- E. Aşağıdakilerden en az biri.
  1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısını düşündürmemeli
  2. Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısını düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanması
  3. Baş ağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması/ikisi arasında zamansal ilişki kurulması,

### 1.4.2. Auralı Migren

Auralı migren ya da eski adlarıyla klasik migren veya komplike migren genellikle 60 dakikadan kısa süren aura olarak adlandırılan fokal nörolojik semptomlarla karakterize migren tipidir.

Aura başladıktan 5 ila 20 dakika sonra, hastanın başağrısı başlar. Başağrısı tek yada iki taraflı ve sıklıkla frontal yada frontotemporal yerleşimlidir, ancak kraniyal boşluğun herhangi bir yerine de yayılabilir. Ağrı zonklayıcı ya da giderek şiddeti artan sabit bir sızı olabilir ve sıklıkla yoğundur. Hasta ağrının tüm başını kapladığını hissedebilir ve ağrısı aşağıya yüz ve boyuna yayılabilir. Başağrısı genellikle aura olarak tanımlanan görsel semptomları takiben gelişir. Atak genellikle hastanın sintilasyonlu skotom, ışık kırılmaları yada flaşı, zıt açıda düzensiz projeksiyonları olan skotomlar gibi aura ile başlar. Ara sıra büyük parasantral yada santral görme alan defektleri, homonim hemianopsi ya da kortikal körlük de olabilir. Fotofobi nadir değildir, fakat cisimlerin şekillerinin yada büyüklüklerinin bozulması yada vücut algılamasındaki değişiklikler nadir deneyimlerdir (18).

Prodromal koku halisünasyonları daha az sıklıktadır. Hastalara özellikle sorulmadığında unutulmuş bir semptom olan paresteziler <sup>de görülen</sup> sık fenomenlerdir. Duyu bozuklukları ya da dokunma ve giysi temasına hoş olmayan aşırı duyarlılık diğer deneyimler arasındadır. Hemiparezi başağrısından önce olabileceği gibi sıklıkla başağrısı esnasında gelebilir. Benzer şekilde migren atağı esnasında erken yada geç dönemde disfazi de gelişebilir.

İştahsızlık, bulantı ve ishal ile belirgin gastrointestinal rahatsızlık sıklıktır. Pek çok migrenlinin kusma deneyimi olsa da, başağrısı ile geçen yıllar boyunca kusmanın sürekliliği nadir bir olaydır (19).

Hastalarda yorgunluk hissi ile beraber depresyon ve irritabilite yada rahatsız edildiklerinde sinirlilik hali vardır ve karanlık bir odada sessizce uzanmayı tercih ederler. Bu durum saatler içinde yavaş yavaş geçer fakat bazen tüm gün boyunca devam edebilir ve uyumakla sonlandırılabilir. Pek çok hasta uyumanın başağrısını geçirdiğini fark eder ve mümkün olan en kısa zamanda sessiz ve karanlık bir odada uyumak isterler. Bir ya da daha fazla aura belirtisinin 60 dakikadan uzun, bir haftadan kısa sürdüğü ve nörolojik görüntülemelerin normal olduğu migren tipine “uzamış aura ile giden migren” denir.

Aura semptom ve belirtilerinin bir haftayı aştığı veya nörolojik bulgu gelişmese bile görüntüleme semptomlarla uyumlu bir veya daha fazla iskemik lezyonlarla karşılaşılması halinde “migrenöz infarkt” veya komplike migrenden söz edilmektedir (20).

Auranın her iki görme alanını da tutan görsel semptomlar, dizatri, diplopi, vertigo, tinnitus, işitmede azalma, ataksi, iki taraflı paresteziler veya bilinç bulanıklığı semptomlarından daha fazlasını içerdiği migren tipine “baziller migren” adı verilmektedir (17).

Auranın bütünüyle geliştiği sürenin beş dakikanın altında olduğu, ardından tipik migren ağrısının ortaya çıktığı ve tromboembolik geçici iskemik atak ve diğer intrakraniyal nedenlerin ileri incelenmesi ile dışlanılabildiği migren atakları “aurası akut gelişmiş migren” olarak sınıflandırılmıştır.

Baş ağrısının eşlik etmediği auralı migren atakları ise “baş ağrısız migren aurası” olarak kabul edilmektedir. Özellikle ileri yaşlardaki erkeklerde görülebilir.

Familiyal hemiplejik migren; otozomal dominant geçiş gösteren gen defekti ile ilişkisi bulunan ilk migren sendromudur. Hastaların birinci dereceden en az bir akrabasında benzer ataklar mevcuttur. Auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında Rölatif Risk (RR) değerleri tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında Rölatif Risk (RR) değerleri

AURALI MİGRENLİLERİN BİRİNCİ DERECEDE YAKINLARDA RÖLATİF RİSK (RR)		
	<u>RR</u>	<u>1.derece yakında öykü</u>
Russel MB. ve diğ., 1993	3.79	-----
Kalfakis ve diğ., 1996	11.8	%56.7
Cologno ve diğ., 2003	3.68	%22.9

Oftalmoplejik migrende atak sırasında aynı taraflı oftalmopleji gelişir. Oftalmopleji genelde 3. sinirin (4 ve 6. sinirler de etkilenebilir) kompresyonu ve nadiren 5. sinirin oftalmik dalının dilate internal karotid arter tarafından kavernoöz sinüs lateral duvarında sıkışması sonucu gerçekleşmektedir. (L?)

Baş ağrısı ile birlikte bir saatten kısa süren monooküler skotom veya körlük oluyor, eşlik edebilecek oküler veya vasküler nedenler ekarte ediliyorsa bu duruma “retinal migren” denir.

bu belirtilere

Tedaviye rağmen başağrısı süresi 72 saatten uzunsa, başağrısı atak boyunca aralıksız devam ediyor (uykuya bağlı bölünmeler hariç) veya 4 saatten kısa süreli aralıklara bölünüyorsa “migren statusundan” söz edilebilir (17).

Migrenle ilgili bilimsel çalışmalarda olabildiğince benzer özellikte hastaların alınabilmesi için IHS tarafından auralı ve aurasız migren tanı kriterlerinin belirlendiği daha önce belirtilmişti. IHS sınıflandırmasına göre auralı migren tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (15).

Tablo 6. Auralı Migren Tanı Kriterleri

<p>Auralı migren</p> <p>A. B'ye uyan <u>en az iki</u> atak</p> <p>B. Aşağıdaki kriterlerden en az üçü olmalıdır.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fokal serebral, kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonuna işaret eden, tamamen geri dönüşlü bir veya daha çok aura semptomu varlığı</li><li>2. En az bir aura semptomu dört dakikadan daha az süre içinde gelişir veya iki yada daha fazla aura semptomu ard arda oluşabilir.</li><li>3. Hiçbir aura semptomunun 60 dakikadan uzun sürmemesi ve birden fazla semptom varsa bu sürenin orantılı olarak artması.</li><li>4. Auradan sonra başağrısının başlamasına kadar geçen sürenin 60 dakikayı geçmemesi.</li></ol> <p>C. Aşağıdakilerden en az biri olmalıdır.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir başağrısını düşündürmemelidir.</li><li>2. Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir başağrısı düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanması durumu.</li><li>3. Başağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen, migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması, ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması.</li></ol>
---

### 1.5. Klinik Olarak Migren

Migrenden söz edildiği zaman çoğunlukla sadece şiddetli ağrı boyutu ile değerlendirilmektedir. Oysa, ağrı migrenin sadece bir dönemidir. Migreni, farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha doğru olur (1). Migren şu dönemlerden oluşmaktadır.

1. Prodromal dönem,
2. Aura (varsa),
3. Ağrının başlama dönemi,
4. Ağrı,
5. Ağrının sonlanma dönemi,

## 6. Postdromal dönem.

### 1.5.1. Prodromal (öncül) evre

Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülen bu evre, migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir.

Başlangıç anı hasta tarafından migren aurası kadar net fark edilmeyen bu dönemde, iştah değişikliği (acııkma, susama), duygu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir.

Blau tarafından yapılan araştırmada 50 hastanın 17'sinde duygu durumunda, uyanıklıkta, iştahta değişikliklerin 1-24 saat önce baş ağrısına öncülük ettiği gözlenmiştir.

Drummond ve Lance; tekrarlayıcı baş ağrıları olan 530 hastada tipik migrenden gerilim baş ağrısına kadar değişen öncü semptomlara sahip 160 hasta tariflemişlerdir. Bu hastalar, migrenöz baş ağrısına sahiptiler ve yaklaşık yarısının fokal nörolojik semptomları vardı. 86 hasta tarafından duygu durumu değişiklikleri; örneğin irritabilite ve depresyon belirtilmiş, 54 hasta mutluluk hissi, 47 hasta açlık hissi, 34 hasta tatlı yiyecekler yeme isteği, 38 hasta uyuklama ve esneme, 15 hasta susama tariflemişlerdir. Öncül semptomların görülme sıklığı %7 ila %80 arasında değişmektedir (21). Öncül semptomlar eksitator ve inhibitör semptomlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Irritabilite, fiziksel hiperaktivite, esneme, sese ve ışığa duyarlılık, yiyeceklere karşı aşırı istek, susama, eksitator semptomlar arasında yer alırken, mental yavaşlama, yorgunluk dikkat toplamada güçlük, üşüme, iştahsızlık, kabızlık gibi bulgular inhibitör semptomlar arasında yer alır (2). Prodrom dönemi semptomlarının anatomik karşılığı frontal loblar, hipotalamus, serebral hemisferler ve santral noradrenerjik sistemler-locus seruleus'tur. Bu yüzden bir migren atağının genellikle beynin bir çok bölümünün etkilendiği nörojenik bir başlangıç dönemi ile ortaya çıktığı kabul edilir (1).

### 1.5.2. Aura Dönemi

Migrenlilerin %10 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Sıklıkla, baş ağrısından önce olan bu evre, hasta tarafından prodrom dönemine göre çok daha net olarak ifade edilir. Aura dönemi, auralı migreni ve baş ağrısız aurası olan kişilerde görülmektedir. Ancak auralı migreni olanların her atağının auralı olması koşulu yoktur. Aura dönemi genellikle, varsa prodrom döneminin ardından ve ağrı döneminin öncesinde ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte bazı

ataklarda veya bazı kişilerde ağrı dönemi içinde de yer almaktadır. Aura döneminde kortikal veya beyin sapı defekti ile uyumlu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Aura semptomları çoğunlukla 5-20 dakika içinde gelişmekte ve genellikle süre 60 dakikayı geçmemektedir. Birden fazla aura semptomlarının varlığında bu süre uzayabilmektedir (22).

Tipik aura semptomları arasında <sup>1</sup> homonim görsel bozukluklar, <sup>2</sup> tek taraflı uyuşma veya karıncalanmalarla şekillenen somatosensoriyel semptomlar, <sup>3</sup> tek taraflı pareziler ve <sup>4</sup> kelime bulma güçlüğü veya afaziyi andıran konuşma bozuklukları bulunmaktadır. Bunların dışında <sup>5</sup> baş dönmesi ve nadir olarak <sup>6</sup> işitsel veya koku halisünasyonları da aura semptomları arasında sayılabilir (1).

Görsel semptomlar genellikle hemianopik olup, pozitif ve negatif semptomlar olarak gelişebilir.

Pozitif semptomlar, fotopsi (ışık ve renk çakmaları) ve teikopsi (görme alanının parasantral kısmında zigzaglı çizgiler oluşması) dır.

Negatif semptomlar ise; skotomlar, hemianopsi, metamorfopsi, görüntünün bulanması ve distorsiyone olmasıdır (1).

Duyusal semptomlar; görsel semptomlardan sonra ikinci sıklıkta görülürler. Bunlar beden ve yüzün bir yarısının küçük bir bölümünü tutar ve başlangıç noktasından yavaş olarak kademeli yayılan paretezilerdir. Genellikle bir tarafın el ve başparmağından başlayıp kol, boyun, yüzün perioral kısmı ve dile yayılırlar. Pareteziler sıklıkla yerini uyuşukluğa bırakır (1, 23).

Motor aura ise fokal olarak başlar ve giderek daha fazla kası tutacak şekilde yayılır. Hemen her zaman tek taraflı, bir kol veya bacağı etkileyen monoparezi veya hemiparezi şeklindedir. Ataktan atağa parezinin şekli değişebilir. Bazen beraberinde koordinasyon bozuklukları eşlik edebilir (1, 22, 23).

Akromatopsi, polinopsi, metamorfopsi, uzaysal disoryantasyon, aleksi, akalkuli, anksiyete, tat ve koku halisünasyonları gibi nadir görülen aura semptomları da mevcuttur (1, 6).

Aura semptomları bir kombinasyon şeklinde de karşımıza çıkabilir. Görsel başlar, duyusal semptomlarla gider, konuşma güçlüğü ve/veya hemiparezi eklenir. Bu sıralamanın tersi çok nadir görülür (1).

### 1.5.3. Ağrının başlama dönemi

Genel olarak hasta bu dönemi “enşede, baş arkasında ya da başın bir tarafında alın veya sakakta yavaş başlayan bir ağrı, ağırlık; rahatsızlık hissi” olarak ifade eder. Çoğu zaman henüz zonklama başlamamıştır, ağrı belli belirsizdir ve lokalizasyon net değildir. Hasta her zaman tipik



migren başağrısının başlayacağından emin olmayabilir. Süre genellikle yarım ile iki saat arasındadır ve atak tedavisi için uygun zamandır (1, 6).

#### **1.5.4. Ağrı dönemi**

Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulgular kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel karakter olarak ağrı çoğunlukla tek yanlı olup, ilerleyen saatlerde diğer tarafa da yayılabilir ya da aynı tarafta devam eder (%30 olguda başlangıçtan itibaren iki taraflı).

Ağrı zonklayıcı karakterde olup, şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez ensede de ağrı hissedilir. Migren ağrısının şiddeti daha çok orta veya ileri derecede olup, hafif şiddette ağrılar daha seyrek görülür (1, 6).

Migren ağrısı tipik olarak fiziksel aktiviteyle (merdiven çıkmak gibi) artış gösterir. Ağrı sırasında çoklukla ışığa (fotofobi) ve sese (fonofobi) duyarlılık vardır, hasta loş ve sessiz bir ortam arayışı içinde olur. Sıklıkla kokuya da artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Ağrı başladıktan genellikle bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur. Ağrı genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında). Nadir olarak 4 saatten daha kısa yada 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (1, 6, 24).

#### **1.5.5. Ağrının sonlanma dönemi**

Ağrının giderek hafiflediği ve şekil değiştirdiği, zonklayıcı şiddetli ağrının yerini künt bir ağrıya bıraktığı dönemdir. Bu dönemde hasta rahatlayıp uyumaya başlar (1).

#### **1.5.6. Postdromal dönem**

Ağrıyı takip eden dönemdir. Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Postdrom evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi de oluşabilir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken, ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü baş ağrısının olmadığı bu evrede hasta prodrom belirtileri nedeni ile hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir.

Migren tanısı için 1988 yılında Uluslararası Başağrısı Cemiyeti (International Headache Society-IHS) tarafından kriterler tanımlanmış olmakla birlikte bazı olgular migrenli oldukları halde başağrısı karakterleri bu kriterleri karşılamamaktadır. Bu nedenle IHS kriterlerine, bilimsel çalışmalar için baş vurulur, günlük pratikte ise başağrısı karakterlerinin bu kriterleri karşılaması koşul olarak aranmaz, bunun yerine etraflı bir öykü ile (ağrının karakteri, zamansal seyri, eşlik eden bulgular, komorbid hastalıklar, hormonal değişimlerle seyrindeki değişim, ilaçlara verilen yanıt gibi) migren tanısına varılmaya çalışılır.

### 1.6. Migren Tetikleyicileri

Migrenli kişiler bazen nedensiz olarak başağrısı ataklarının ortaya çıktığını ifade ederler. Bununla birlikte atağı davet eden iç (hormonal değişimler) veya dış (koku, hava değişimi gibi) bir veya birkaç tetikleyici bulunur. Her migrenli, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir. Bazı migrenlilerde tek bir tetikleyici ile migren atağı başlayabilirken, bazılarında birkaçının birlikte bulunması ile ancak atak oluşabilir.

Örneğin tek başına alkol almak atağa neden olmayabilirken, alkol, geç yatmak ve ertesi sabah kahvaltıyı geciktirmek bu kez atağı tetikleyebilir. Migreni en sık tetikleyenler stres, adet, az veya fazla uyku, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişikliği (basınç, nem, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira) koku (parfüm veya keskin kokulu kimyasal maddeler), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük, bazı gıdalardır (peynir, alkol, şarap, nitratlı besinler, portakal suyu).

Bununla birlikte bu tetikleyicilerin çoğu migren dışı başağrılarında da (gerilim tipi başağrısı gibi) bazen tetikleyici özelliğe sahip olup, migrene özgü tetikleyiciler olarak “koku”, “sigara dumanı”, “hava değişikliği” ve “parlak ışık” sayılabilir. Gıdalar migrenlilerin küçük bir kısmında tetikleyicidirler ve bunlar içinde peynir, alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Az sayıda hastaya özgü başka gıdalarda bildirilmiştir (13).

### 1.7. Migren ve Hormonlar

Kadın seks hormonları ile migren arasında bir ilişki söz konusudur. Çocuklukta ve ileri yaşlarda sıklığı cinsiyet farkı gözetmezken, on dört yaşında kızlarda artık erkeklerdekini iki katına çıkmıştır ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden yüksek olarak devam eder (3).

Menstruasyon, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve postpartum dönemde ortaya çıkan hormon değişiklikleri migrenin seyrinde değişimlere neden olabilir (25).

Migren atakları periyodik olarak adet in iki gün öncesinden, adet başlangıcından  gün sonraya dek zaman içinde geliyor ve bunun dışında hiç gelmiyor ise bu duruma "gerçek menstrual migren" adı verilir.

"Menstruasyonla ilintili migren" ise, menstruasyon döneminde oluşması yanı sıra bunun dışındaki dönemde de ortaya çıkabilen migren atakları için yapılan tanımlamadır. Gerçek menstrual migren ve menapozla ortaya çıkan migren, östrojen düzeylerinin düşmesi ile tetiklenir ve çoğunlukla aurasız migrendir. Gebelik ve oral kontraseptiflerle olduğu gibi yüksek östrojen hormon düzeyleri ile tetiklenen migren ise daha sıklıkla auralı migrendir.

Oral kontraseptif kullanımı migreni iyileştirebilir, kötüleştirebilir veya etkilemeyebilir. Bunun dışında, oral kontraseptiflerin migrenlilerde kullanımında önemli bir konu, tıkayıcı beyin damar hastalıklarına eğilim oluşturmasıdır. Özellikle 50 mg üzerinde etiniloestrodial içeren oral kontraseptiflerin auralı migreni olanlarda inme riski on kat artabilmektedir. Bu nedenle 50 mg üzerinde etiniloestrodial içeren oral kontraseptiflerin kullanılması inme riski yönünden sakıncalı olarak kabul edilmiştir (26).

Östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavisi ile migren yeniden canlanabilir, fakat iskemi riski için yeterli veri birikmediğinden kısıtlanmasına yönelik bir fikir birliği oluşmamıştır (26).

Menopoz ile birlikte migren ataklarının şiddeti ve sıklığı çoklukla azalır veya tümü ile diner. Bununla birlikte, fizyolojik ve cerrahi menopozların seyri farklılık gösterir. Fizyolojik menopozluların üçte ikisinde migren dinerken, cerrahi menopozluların üçte ikisinde migren artış gösterir (25).

Gebelik de migren seyrini etkiler. Gebelikte migrenlilerin %70 kadarının migren atakları ikinci ve üçüncü trimesterde azalır veya kaybolur (27). Migren öykülü kadınların %58'inde "postpartum dönem" içinde migren atakları tekrar başlar.

### **1.8. Migren ve İmmün Sistem**

Migren sıklı görülen epizodik primer başağrısı olup halen potogeneziine ait bilinmeyen pek çok nokta bulunmaktadır. Ancak son yıllarda ağrının oluşmasında immünolojik mekanizmaların rolü üzerinde durulmakta ve steril nörojenik inflamasyonun bir formu olabileceği düşünülmektedir (28).

Deneysel çalışmalarda trigeminal ganglion stimule edildiğinde, trombosit agregasyonu, mast hücrelerinde degranülasyon ve bunu takiben histamin salgılandığı gösterilmiştir (29).

Histamin salgılanması ile lokal kan akımı ve vasküler permeabilitede artış gözlenmekte, bu durum antikorlar dahil olmak üzere diğer proteinlerin hızlı akumülasyonuna neden olmaktadır. Mast hücrelerinden kimaz, triptaz ve serin esteraz gibi enzimlerde salgılanmakta olup, bunlar matriks metalloproteinazlar<sup>1</sup> aktive etmektedirler. Mast hücreleri aktive olduğunda prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), lökotrienC<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), interlokin (IL) 4-13 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF  $\alpha$ ) salgılanmaktadır (30).

### 1.8.1. Histamin

Migrenli hastalarda ve sağlıklı kontrol bireylerde, histaminin migren ataklarını tetiklediği gözlenmiştir (31).

Histamin potent bir vazoaktif amin olduğu için, migren atağını vasküler etkileri sonucu presipite edebileceği düşünülmektedir.

Migren atağının gelişmesinde rol oynayan diğer bir molekül olan nitrik oksit (NO), histaminin vasküler etkilerini modüle etmektedir (32). Atak sırasında ve ataklar arasında kan ve idrarda histamin seviyelerinin migreni olmayan kontrol bireylere göre yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (33).

Loisy ise migrenlilerde idrarda histamin metabolitlerinin arttığını saptamıştır.(4)

Diğer araştırmalarda migrenlilerde atakta ve atak sonrasında lökositlerden spontan histamin salınımının arttığı gösterilmiştir (34). Migrenlilerde saptanan histamin yüksekliği artmış histamin salınımına bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte atakların tetiklenmesi ile plazma histamin seviyeleri arasında direkt korelasyon kurmak oldukça zor görünmektedir.

Migren patofizyolojisinde histaminin farmakolojik etkilerine ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptör selektif ilaçlar migren tedavisinde etkisiz bulunurken, H<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinden R (-)- $\alpha$ -m ethyl-histamine, duramaterde plazma protein ekstrasvazyonunu efektif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (35).

### 1.8.2. Immüoglobulinler ve Kompleman

Migrenli hastalarda bazı çalışmalarda atak sırasında ve arasında IgA ve IgG seviyelerinin birlikte yükseldiği gösterilmiştir (36).

Immüoglobulinlerde bir değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (37).

### 1.8.3. Immün Hücreler

Makrofaj, monosit, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler (NK), bazofilik ve eozinofilik granülositler (polimorfonükleer hücreler), immün sistem hücreleri olup immünolojik cevaplarda önemli rol oynamaktadırlar.

Gallai'nin 110 migrenli hastada yaptığı bir araştırma, atak sırasında hücrelerin fagositik kapasitelerinde ve kemotaktik cevaplarda artış  $TNF\alpha$  ve  $IL\ 1\beta$ 'da yükselme, ataklar arasında ise monosit kemotaktik cevaplarda azalma gözlenmiştir.

Spontan ataklar esnasında toplanan serumlarda yapılan çalışmalarda, NK hücreleri, total T lenfosit sayısının, supresor T lenfosit sayılarının bazı çalışmalarda değişmediği, bazılarında ise azaldığı gözlenmiştir (38).

Lenfositlerde  $\beta$  adrenerjik reseptör sensitivitesinin ve  $\beta$  endorfin seviyelerinin azalması, dopamin D5 reseptör ekspresyonunun artması, lenfosit fonksiyonlarını etkileyebilir. Dopamin immünsupresif aktivitesi,  $\beta$  endorfin ve adrenalinin T hücre proliferasyonunu stimüle etmesi, fonksiyonlarının azalması ve bunun stres sensitivitesi ile kombinasyonu, migrende immün yanıtların regülasyonunda defektler oluşturmaktadır (39).

### 1.8.4. Sitokin, Kemokin ve Adezyon Molekülleri

Sitokinler, immün cevap gelişiminde rol alan lenfosit, inflamatuvar ve hematopoetik hücreler arasındaki karmaşık etkileşimde rol alan, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinler olup, doku hücrelerinin yaşama, büyüme, farklılaşma fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Immün hücreler arası regülasyonun yanı sıra, immün sistem ile beyin arası ilişkileri de düzenlemektedirler (40).

Sitokinlerin başağrısını tetiklediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.  $IL1\alpha$ ,  $IL1\beta$ ,  $IL4$ ,  $IL6$ , ve  $TNF\alpha$ 'nın bazı çalışmalarda azaldığı,  $IFN\gamma$ 'nin arttığı dikkati çekmiştir (41).

Migrenli hastalarda immün sisteme yönelik çalışmalar patogeneizde immün disfonksiyonunu da düşünmek gerektiğini göstermektedir (42).

Özellikle sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin atak esnasında artışı vazodilatasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu nörojenik inflamasyon oluşumu ile korelasyon göstermektedir (43).

Triptanlar, ergot alkaloidleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar plazma protein ekstrasvazasyonunu inhibe ederek ağrıyı azaltmaktadırlar (44).

Migren patogenezinde nörojenik inflamasyonun oluşumunda immün sistem hücreleri ve bu hücrelerden salgılanan sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin önemli bir rolü bulunmaktadır.

## 1.9. Migren Genetik Epidemiyolojisi ve Migren Komorbiditeleri

Migren, ortaya çıkışında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bir hastalıktır. Migrenlilerin %70'inin yakın aile bireylerinde bir veya birkaç kişide migren tipi baş ağrısı atakları bulunabilmektedir. Auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında auralı migrenli olma olasılığı topluma göre 3,8 kat fazla, aurasız migren olasılığı 1,9 kat fazladır (45). Bununla birlikte genetik tek belirleyici olmayıp, tek yumurta ikizlerinin biri migrenli iken diğeri olmayabilir (46, 47). Migrenli bazı durumlarda bazı gen bozuklukları belirlenmiş olup en bilineni motor auralı bir migren türü olan Familial hemiplejik migren olgularının yaklaşık yarısında saptanan CACNIA gen mutasyonudur, ayrıca aynı gen mutasyon<sup>u</sup>, Familial hemiplejik migrenli olguların yalnızca auralı ve aurasız migreni olan yakınlarında da saptanmıştır (48).

### 1.9.1. Soyağacı Çalışmaları

Erişkinlerde Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti (IHS) kriterleri, çocuklarda Winner (1995) ve Maytal (1997) kriterleri uygulanmaktadır. Probandların birinci dereceden yakınlarının doğrudan sorgulanması gerekmektedir. Russel ve ark. auralı migreni olanların birinci derece yakınlarında auralı migren riski, migreni olmayan popülasyona göre 4 kat, aurasız migreni olanların birinci derece yakınlarında aurasız migren riski 1.9 kat fazla bulunmuştur (45). Bir başka çalışmada San Severo, İtalya'da 842 kadın, 550 erkek toplam 1392 kişi taramıp, IHS kriterlerini karşılayan 26 auralı migren vakası (17 K / 9 E) seçilmiş ve auralı migreni olan 26 hastanın birinci derece yakınları ile doğrudan görüşülmüştür. 7 kişide (6 K / 1 E) (1 anne, 2 baba, 1 erkek kardeş, 1 kız kardeş, 2 çocuk) aile öyküsü auralı migren bakımından pozitif bulunmuştur. birinci derece yakınlarında rölatif risk (RR) 3,68 (K: 4.16/ E: 2.77) olarak hesaplanmıştır.

### 1.9.2. İkiz Çalışmaları

Finlandiya'da ve İngiltere'de ikiz çalışmaları yapılmıştır. Finlandiyada yapılan çalışmada 51 migrenli monozigot ikiz çifti alınmıştır. Bunlardan 20 çift auralı migren için, 6 çift ise aurasız migren için konkordans göstermiştir. 12 çift ise hem auralı hem de aurasız migren için konkordans göstermiştir. Bu çalışma ile auralı migrende konkordansın daha güçlü olduğunu gösterilmiştir (49).

### 1.9.3. Kompleks Segregasyon Analizi (KSA) (gen dağılımı) Çalışmaları :

Russel ve arkadaşları tarafından aurasız migreni olan 126, auralı migreni olan 127 hasta alınarak yapılan bir çalışmada hem aurasız migrenin hem de auralı migrenin multifaktöryel/poliygenik geçiş gösterdiği saptanmıştır.

### 1.9.4. Migrenin Diğer Hastalıklarla Birlikteliği

Migrenin diğer hastalıklarla birlikteliği dört şekilde olabilir (50).

1. Rastlantısal,
2. Ortak risk faktörlerine bağlı,
3. Hastalıklardan birinin diğerine neden oluşuna bağlı,
4. Aynı gen lokusunda veya birbirine yakın gen lokusunda yer alan iki hastalığın birlikte gen dağılımı (kosegregasyon) göstermesine bağlı.

Her ikisi de sık görülen hastalıklarda rastlantısal birliktelik olasılığı yüksektir. Bu nedenle komorbidite çalışmaları kontrollü (genel popülasyonda veya hastalığı taşıyanlarla kıyaslanarak) yapıldığı takdirde geçerlidir. Örneklemin büyüklüğü yeterli olmalıdır. Her iki hastalığın birlikte gen dağılımı (kosegregasyon) gösterdiğini kanıtlayan aile ağaçları önemli ve destekleyici ek bilgiler sağlar. Birliktelik moleküler genetik çalışmaları ile doğrulanıncaya kadar yalnızca bir “ön kanıt” sayılmalıdır (51).

Örnekleme sayısının yetersizliği, kontrol grubunun olmayışı yaş, cinsiyet gibi faktörlerin hesaba katılmamış olması, birliktelik gösterdiği düşünülen durumların kesin tanı kriterlerinin olmayışı komorbidite çalışmalarında metodolojik sorunlar oluşturmaktadır.

Birlikteliğin iki durumun aynı gen lokusunda veya birbirine yakın gen lokuslarında yer alışından ileri geldiğini kanıtlamak için aile ağacı bağlantılı (linkage) analizi çalışmalarını ve moleküler çalışmalara gerek vardır. Migrenin genetik mekanizması (gen lokusu ve gen ürünleri) iyi bilinen bir durumda birlikteliği migren nöbetine yatkınlık oluşturan genlerin keşfinde bir ön basamak oluşturabilir (49).

Migrenin gen lokusu ve gen ürünleri bilinen bir durumla birlikteliği ve bu hastalık ile “kosegregasyon” gösterdiğinin kanıtlanması, taranması gereken gen alanını daraltmaktadır. Zaman, efor ve masraf bakımından tasarruf sağlar; zira tüm genomun taranması zaman alır ve başarı rastlantısaldır.

### 1.9.4.1. Migren ve Nörolojik Hastalıklar

- A. Serebrovasküler Olaylar
- B. Epilepsi (Epileptiklerin kendilerinde ve 1. derece yakınlarında migren öyküsü iki kat fazladır. Epilepsi türü ile migren arasında ilişki saptanmamıştır (52).
- C. Esansiyel Tremor
- D. Serebral amiloid anjiyopati
- E. Küme baş ağrısı
- F. Serebral familial kavernoöz malformasyonlar
- G. CADASIL (Otozomal, dominant, serebral arteriyopati, subkortikal infarktlar, lökoensefalopati (Iq q12 (Noteh))).
  - 30-50 yaş arasında tekrarlayıcı, subkortikal beyaz cevher infarktları
  - SVO, pseudobulber paralizi, demans migren
  - Hem FHM hem de normal migren ile birliktelik
  - 19q 13-1'de D19 S226 ile bağlantılı
- H. Kalsiyum PIQ tipi kanal (CACNIA) gen mutasyonları
  - 1. Familial hemiplejik migren (FHM); 19p13, 1q31)
    - R 192 Q Arjinin yerine Glutamin
    - T 666 M Tironin yerine Metiyonin
    - V 714 A Valin yerine Alanin
    - I 1811 L İsolösin yerine Valin
  - 2. Epizodik Ataksilerde Mutasyonlar
    - Epizodik ataksi tip-2
    - Birim III, S 1 de delesyon
    - Birim III, S 11 de "splite site" mutasyon
    - Birim III, S 11 de erken kodon kesilmesi
    - Birim III, S 1v de CA6 uzaması
    - Epizodik ataksi tip-6: CA6 uzaması
- G. Mitokondriyal anomaliler (MERRF, MELAS)

Migren için gösterilen gen lokusları tablo 7. da verilmiştir.



Tablo 7. Migren için gösterilen gen lokusları ile ilgili çalışmalar

<u>Migren Türü</u>	<u>Kromozom/Lokus</u>	<u>Literatür</u>
• FHM	19q13	Joustel et al. 1993
	19q31	Gardner et al. 1997
	19q21-q23	Ducros et al. 1997
• MA	19q13	Nyholt et al. 2000
• MA	(CACNIA'dan farklı) Xq24-q27-q28	
• FNHM	Xp22	Wieser et al. 2001
	Xp22	Peroutka et al. 1996
• MA, CADASIL	19q13.1 (notch 3)	Joutel et al. 1996
• Migren, Vasküler retinopati,Raynaud fenomeni	3p21	Ophoff et al. 2001
• Migren, MELAS, MERRF	Mitokondrial DNA	Buzzi et al. 2000
• MO, MA	1q1	Griffiths et al. 2001
• MO, MA	Chr 4	Wessmans et al. 2001
• MO	14q21.q22.3	Soragna et al. 2003

MA: Auralı Migren  
MO: Aurasız Migren

Migren; depresyon, mani, anksiyete, panik bozukluklar ve Tourette sendromu gibi psikiyatrik hastalıklarla birliktelik göstermektedir. Tourette sendromu ile birlikteliği rastlantısal olmanın ötesindedir. Gilles de la Tourette sendromu, otozomal dominant geçişlidir, ancak homozigotlukta etkilenmektedir (53).

Migrenin; astım, mide ülseri, mitral valv prolapsusu, SLE, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, livedo retikülanis ve allerji gibi iç ve deri hastalıkları ile birliktelik gösterdiği de saptanmıştır. (L)

### 1.9.5. Migren ve bağlantı analizleri

Bağlantı (linkage) analizlerinde migrenin X geçişli olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmuştur. 3 aileye mensup 105 migrenli (auralı ve aurasız) hastanın 43'ünün 41'inde X kromozomunun DNA'sında genehunter programı uygulanarak yapılan parametrik ve nonparametrik bağlantı analizinde üç aileden ikisinde LOD skorları 2'nin üzerinde (2,739 ve 2,572) bulunmuştur. Migren

Xq28'deki DXS 1123 marker'ine yerleştirilip, Xq28, 19p13'ten sonra belirlenen ikinci migren duyarlılık dokusu olarak açıklanmıştır (54, 55). GENEHUNTER-PLUS LOD skor analizinde Xq24, Xq27 ve Xq28 kromozomlarında (Xq24, DXS 1001 ve DXS 1206) lokuslarında migrene duyarlı noktalar saptanmıştır (55).

### 1.9.6. Migren Ataklarını Oluşturan yada Aktive eden Genleri Belirlemeye Yönelik Moleküler Çalışmalar

#### A. Serotonin reseptör genleri

Migrende serotonin reseptör genlerindeki allel değişkenlikleri genel popülasyondan farklı saptanmamıştır. Bazı vakalarda serotonin transport genindeki allel değişkenliklerinin migren patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Deneysel koşullarda 5 HT<sub>2A</sub> reseptör aktivasyonunun trigeminovasküler sistemde NO oluşumunu artırdığı gözlenmiştir. Deneysel koşullarda oluşturulan hiposerotoninemi ile NO'ye karşı aşırı duyarlılık ve serebral vazodilatasyon oluşturulmuştur (49).

#### B. Dopamin reseptör geni

Auralı migrende dopamin D<sub>2</sub> Ncol alleli kontrol popülasyonuna kıyasla daha sık görülmüştür (0.84 / 0.71). Bu da Dopamin D<sub>2</sub> reseptör aktivasyonunun auralı migren oluşumunda modifiye edici rol oynayabileceğini göstermektedir (49).

#### C. NO sentetaz genleri

NO migrenin ve diğer vasküler baş ağrısının oluşumunda anahtar moleküldür. NO sentetaz (NOS<sub>3</sub>) enzimini kodlayan genin polimorfizmi incelenmiş, bu çalışmada birliktelik ve bağlantı saptanamamıştır.

#### D. Kalsiyum Kanallarının alt birimlerini kodlayan genler

##### Ailevi hemiplejik migren

Bağlantı analizlerinde hastaların yaklaşık %50'sinde gen lokusu 19p13 olarak belirlenmiştir. Kromozom 19 ile bağlantılı vakalarda CACNIA  $\alpha$ -1 alt birimini kodlayan gende nokta mutasyonu (tek kodun değişmesi) saptanmıştır.

Monozigot ikizlerde diskordans görülebilir. Soyağaçlarında asemptomatik gen taşıyıcıları mevcuttur (Ekoik penetrasyon).

#### E. TNF gen polimorfizmi

Kromozom 6'da HLA bölgesinde TNF gen polimorfizmi incelendiğinde, aurasız migrende TNF B<sub>2</sub> taşıyıcılarının (kontrollere göre) yüksek oranda (%6.179) olduğu gözlemlenmiştir (49).

#### F. X kromozomu ile ilgili çalışmalar

Hem auralı migren hem de aurasız migren kadınlarda, erkeklerden yaklaşık üç kat fazla görülmektedir. X'e bağlı dominant geçiş gösteren ailelerde babadan oğula geçiş olmadığı saptanmıştır.

Bağlantı analizi için, kontrollerde ortak haplotipleri belirlemek için, vaka kontrol sayıları için, birliktelik çalışmaları ve geçiş dengesizliği tespit etmek için, genetik epidemiolojik çalışmaların yapılması yarar sağlamaktadır (56).

### 1.10 Migrenin Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisi hakkında yanıtlanmamış bir çok soru bulunmaktadır. Migren patogenezi hakkında eski teori Thomas Willis tarafından 1600'lü yıllarda geliştirilmiştir.

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya eksojen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış, integre nörovasküler teori benimsenmiştir.

Vasküler teori; kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır.

Bu tür bir yaklaşım yeni tedavi seçeneklerini ve trigeminal sinirden nöropeptid salınımını önleyecek yeni anti-migren ilaçlarının geliştirilmesini sağlamıştır (57).

Migren ve diğer birincil baş ağrılarının patogenezi anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri vasküler innervasyonu iyi bilmek gerekmektedir.

Trigeminal sinir; oftalmik dalı aracılığı ile, pia, araknoid ve dura mater'deki damarları, intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeni ile meninksler ve büyük damarlar ağrıya

duyarlı iken trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (58).

Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeni ile hem pia-araknoid hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir (59). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. nöronlarını oluşturan C<sub>2</sub>'den (servikal) bulbusa dek uzanan trigeminal nükleus kaudalise (TNC) iletir.

Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (substans P, nörotoksin A, CGRP) perivasküler alana sızması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazyonunu yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksanların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır.

Bu gün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilmektedir (60).

Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir.

Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeni ile süperior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona (NO ve VIP salınımı) ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır (61).

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamus'da sonlanır, daha sonra primer somato sensoryel korteks ve singulat korteks'e ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamus'un intralaminar nükleus'u amigdala ve insuler korteks'i içine alan farklı bir yolun aktivasyonu sorumludur (62).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu Positron Emisyon Tomografisi (PET) ve fonksiyonel MRI çalışmaları ile gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği öne sürülmüştür (63).

Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda lokus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliğini etkileyebilmektedir, trigeminovasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir olasılık olarak görülmektedir. Ancak bazı ağrılı

durumlarda da aynı beyin sapı bölgesinde aktivasyonun gözlenmesi, söz konusu bölgenin migrene ne kadar spesifik olduğunun sorgulanmasına yol açmıştır, görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu, ağrının modülasyonu ile daha ilişkili görünmektedir.

Migrenlilerin %5'inde ağrıdan 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır. 1944 yılında Harvard'da Leao, tavşan korteksine iğne batırılması sonrasında 2-5 mm/dk hızında nöral ve glial depolarizasyonun olduğunu rapor etmiştir memeli korteksine uygulanan potasyum, glukoz veya diğer travmalarında bu Kortikal Yayılımlı Depresyona (KYD) yol açabileceği bildirilmiştir.

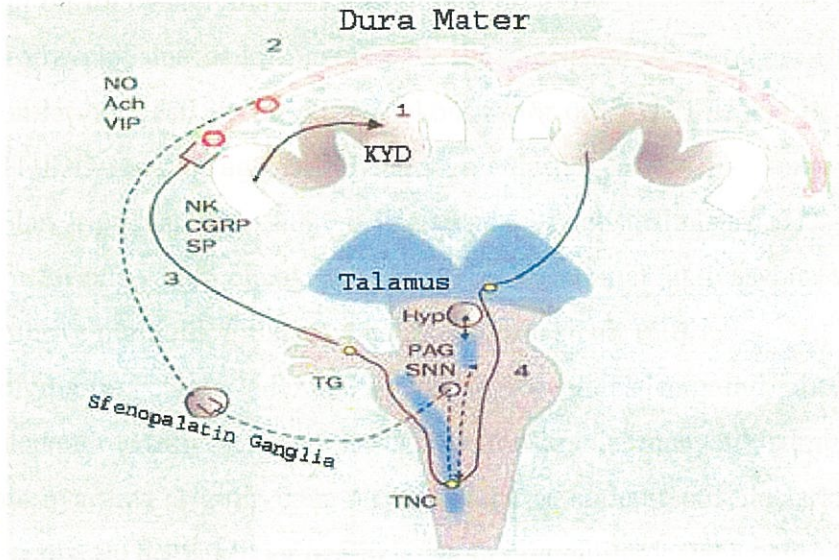
Milner 1958'de aura ile KYD arasında bir bağlantıyı öne sürmüş ise de kanıtlayamamıştır.

Son zamanlarda fMRI (fonksiyonel MR) ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu gösterilmiştir. Bu fenomen yayılan kortikal depresyon dalgaları potansiyelde ani azalma, ekstraselüler iyon ve nörotransmitterle de geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (58).

Moskowitz bulguların bir özetini Ekim 1999'da Amerikan Nöroloji Birliğinin toplantısında sunmuştur. KYD'nin karakteristiklerini listelemiş ve insanlardaki vizüel aurayla ilgili her bulgunun hayvan KYD ile eşlenebildiğine dikkat çekmiştir. Auranın başağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir öne sürülmesine karşın aura ve migren arasındaki sebep-sonuç ilişkisi ilk kez 2002 yılında gösterilmiştir.

Laser Speckle adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılarak serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin, yayılan kortikal depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebileceği gösterilmiştir. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas duramaterde 45 dakika süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş, bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerinde aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak nörojenik inflamasyona neden olduğu da şekil 1'de gösterilmiştir (58).

Şekil 1. Kortikal yayılan depresyon ile auralı migrendeki başağrısı arasında ileri sürülen bağlantının şematik gösterilmesi.



Migren başağrısı endojen (aura, stres, uykusuzluk) ve eksojen (yiyecekler) nitrogliserin, çok çeşitli faktörler ile tetiklenebilmektedir. Nitrik oksit migren ağrısındaki rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO) kendisine bağımlı perivasküler sinirler aracılığı ile serebral regülasyon için önemli olan nörojenik vazodilatasyonda etkilidir (64).

Nitrik oksit donörü olan nitrogliserinin başağrılarına yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir. Nitrogliserin akut dönemde herkeste kısa süreli bir başağrısına neden olmakta ancak, sadece migren hastalarında 4-6 saat sonra tipik migren atağını başlatmaktadır. Nitrogliserinin eksojen bir tetikleyici olarak migren başağrısına yol açma mekanizmaları son yıllarda ayrıntılı bir biçimde incelenmiştir. Nitrogliserin deney hayvanlarında geç dönemde (4-6 saat sonra) indüklenen Nitrik Oksit Sentez'i (NOS) ve inflamatuvar sitokinleri (IL1 $\beta$  ve IL-6) uyarmaktadır. Bu aktivasyon beyin veya başka bir organda değil, sadece trigeminal sinirden yoğun innervasyon olan duramaterde bulunan perivasküler makrofajlarda ortaya çıkmaktadır (65).

Bu anatomik lokalizasyondaki inflamatuvar olaylar ve zamanlaması migren hastalarının nitrogliserin ile indüklenen alt grubunda görülen başağrısını açıklamaktadır. Nitrik oksit bilindiği gibi etkisini sentezlediği hücre dışındaki diğer komşu hücrelerde CGMP aracılığı ile göstermektedir.

Nitrogliserinin yol açtığı migren başağrısına sıklıkla GMP'nin aracılık edip etmediğini incelemek için yapılan bir çalışmada fosfodiesteraz inhibitörü sildenafil, migrenli hastalara ve

normal kontrollere verilmiştir (66). Sildenafilin migrenli hastalarda (12 hastadan 1'inde) tipik migren başağrısına yol açması ve hem nitrik oksidin hem de siklik GMP'nin migrenli hastaların bir alt grubunda önemli bir rol oynadığına dikkat çekmektedir.

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeni ile kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1B reseptör antagonisti'i olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1B reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörolojik inflamasyonu inhibe etmektedir (60).

Migrenli olguların beyinlerinde nitelik ve nicelik olarak migrenli olmayan olgulardan farklılık olduğu düşünülmektedir. Migrenli hastalarda transkraniyal manyetik stimülasyonla yapılan çalışmalarda beynin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu ve antiepileptik ilaçlarla bunun normale çevrildiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler özellikle auralı migrenlilerde daha belirgin saptanmıştır.

Pek çok çalışmada migrenli bireylerde sistemik ve beyin dokusu magnezyum ( $Mg^{2+}$ ) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Jain ve ark. Serumda ve serebrospinal sıvı (BOS) da düşük magnezyumu bildirmişlerdir (67).

Magnezyum kalsiyum homeostazını sağlamak için glutamat NMDA reseptörüne bağlanır. Düşük magnezyum düzeyleri, kalsiyum kanallarının açılmasına ve intraselüler kalsiyumun artmasına aspartat ile glutamat salınımına yol açar. Buna bağlı olarak hücre dışında potasyum düzeyinin artması yayılan kortikal depresyonu tetikleyebilmektedir. Düşük magnezyum düzeyleri trombosit agregasyonunun artmasına, serotoninin artmasına ve dolayısı ile vazokonstrüksiyona neden olabilmektedir. Migrenli bireylerde Mauskop ve ark. serumda iyonize magnezyum düzeyinde azalma bildirmişlerdir. (Liter.)

Migren profilaksisinde magnezyum suplementasyonu ile yapılan çalışmada körlemesine verilen magnezyumun serumda iyonize magnezyumu düşük olan hastalarda ağır migreni iyileştirdiği bildirilmiştir (68). Migrenlilerde aşırı uyarılabilirliğin olası sebeplerinden biri de mitokondriyel bozukluktur. (L)

Mitokondriyel miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri sendrom (MELAS) gibi mitokondriyel hastalıklarda migren benzeri hastalıklar sık görülmektedir. MELAS'da mitokondriyel metabolizma defektlerinden dolayı hücresel enerji metabolizmasında bozukluk vardır. Magnetik rezonans spektroskopisi çalışmaları; migrenli hastalarda düşük fosfokreatinin, yüksek adenozin 5 difosfat, düşük fosfokreatin: Pi oranını göstermiştir. Flavinoitler kreps

siklusunda kofaktör olmalarından dolayı Schoenen ve ark. migren baş ağrısına sahip hastalara yüksek doz riboflavin vererek bu olası mitokondriyal bozukluğun düzelip düzelmeyeceğini araştırmıştır (69). 3-4 ay süre ile 400 mg/gün riboflavin verilen hastaların yarısında migren sıklığının, şiddetinin ve/veya süresinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmanın doğrulanması durumunda mitokondriyal enerji metabolik defekti olan migrenli hastaların bir alt grubunun olup olmadığına dair bir soruyu ortaya çıkaracağı kesindir.

Migren genetik olarak multifaktöryel bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Oldukça heterojen bir hasta grubunun olması da genetik çalışmaları güçleştirmektedir. Ancak auralı migrenin en ağır formunu oluşturan otozomal dominant geçen ailevi hemiplejik migren hastaları gibi homojen alt grupların genetik incelenmesi hastalığın patogenezi için çok önemli keşiflerin yapılmasını sağlamıştır. Ailevi hemiplejik migren hastalarında aura geçici hemipleji ile karakterizedir, bazen serebellar semptomlar, epilepsi de görülebilir. Yaklaşık ailelerin yarısında 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının  $\alpha$ -1a alt ünitesini kodlayan CACNA IA genindeki missense mutasyondur.

Son zamanlarda 2. FHM gen (FHM2) mutasyonu 1. kromozom da (1q23) Na. K-ATP az geninde saptanmıştır.

Diğer kanal patolojilerinin de migren patofizyolojisinde rol alması olasıdır. Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaran faktörlerin tetiklenmesi ile ve normalde duyuşal inputu modüle eden beyin sapı mekanizmalarının disfonksiyonu ile birlikte migren baş ağrısının ortaya çıktığı düşünülmektedir.

### 1.11. Anjiotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi

ACE geni insan genomunda 17. kromozomda lokalize edilmiş ve klonlanmıştır. Bu lokus üzerinde birkaç polimorfik alan saptanmıştır. İlk saptanan polimorfizm DNA fragmanında 287 baz çiftinin varlığı (insersiyon-I // yokluğudur (delesyon-D) (70)).

ACE gen polimorfizmi ile yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

ACE-D alleli ile koroner arter hastalığı ve diğer kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir. İskemik inme ile D alleli arasında da pozitif ilişki saptanmıştır. Bu hastalıklar ve ACE-D alleli arasındaki pozitif ilişkinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır (71, 72).

I ve D alleli genetik geçiş göstermektedir ve polimorfizm varlığında ACE plazma düzeylerinde değişiklikler gözlenmiştir (73).



ACE plazmada ve endotel hücreleri üzerinde bulunmaktadır. Doku veya kandaki ACE seviyesindeki değişimlerin ACE-D allel polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalarda homozigot D allelinin enzim seviyelerini artırdığı, I aleninin azalttığı saptanırken, heterozigot kişilerde (I/D) ACE seviyesinin orta düzeylerde kaldığı gösterilmiştir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda ACE'nin plazma seviyesinin kişiden kişiye değişiklik gösterdiği ve tekrarlanan ölçümlerde değişmediği gösterilmiş ve plazma ACE seviyelerinin ailesel ölçümlerde bir majör genin bu kişisel farklılıkları yarattığı ve bunun da genetik geçiş gösterdiği düşünülmüştür (74).

ACE gen polimorfizmi ile ilişkilendirilmiş hastalıklardan biri de migrendir. Paterna ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aurasız migrenli hastalarda ACE DD genotipinin yüksek insidans gösterdiği açıklanmıştır ve bundan sonra yapılan çalışmada DD genotipinin migren ataklarının sıklığı ve süresinde artış oluşturduğu açıklanmıştır (75, 76). Ülkemizde de Akar ve ark. yapmış olduğu Türk popülasyon çalışmasında 107 sağlıklı bireyde ACE gen polimorfizmi ile allel dağılımı şu şekildedir (77). DD→ % 39,3, ID→ % 43,9, II→ % 16,8

### 1.11.1 Anjiotensin Konverting Enzim

1836'da Richard Bright yaptığı bir gözlemede kardiyovasküler sistem hastalıklarından ölen tüm hastaların böbreklerinde önemli asemptomopatolojik değişiklikler olduğunu, özellikle damarlarda vazokonstriksiyon olduğunu saptamış, Volhard ise bu sırada böbrekte bir maddenin salgılandığını saptayarak buna "renin" adını vermiştir. Bu dönemdeki araştırmacılar plazmadaki "renin" adını verdikleri bu maddenin aslında bir ön madde veya bir enzim olduğunu, bunun plazmada başka bir madde ile etkileştiğini ve hipertansiyon ortaya çıkardığını göstermişlerdir. Goldblatt bu maddeye "Anjiotonin", Braun-Mendez ise "Hipertensin" adını vermişlerdir. Daha sonra da bu madde "Anjiotensin" adını almıştır (78). Peptit yapıdaki anjiotensini ilk olarak kimin, ne zaman bulduğu konusunda bir başka kaynakta da farklı bir açıklama yapılmıştır.

Buna göre; renin ilk kez 1898'de Tiegerstedt tarafından keşfedilmiş (aslında Tiegerstedt köpekten aldığı böbrek ekstraktlarını bir başka köpeğe injekte ettiğinde kan basıncını yükselttiğini saptamış, ve hipertansiyon serinde saptanan kalp hipertrofisinden sorumlu olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (79).

### 1.11.2 Renin-Anjiotensin Sistemi

Renin-anjiotensin sistemi (RAS), vücutta homeostatik bir çok olayda önemli rol oynayan bir endokrin sistemdir. Vücutta işlevsel olan iki tür RAS vardır:

- i. “sistemik (hormonal) RAS”; Anjiotensinler karaciğer, böbrek ve akciğerlerin katkıları ile dolaşıma salıverilirler,
- ii. *ii.* “lokal (doku) RAS”; vücutta pek çok organ ve dokuda lokal olarak üretilirler.

Renin en çok karaciğerde üretilen anjiotensinojeni, karboksi terminalinden etkileyerek değiştirir. Bu nedenle anjiotensinojene “renin substratı” da denir. Anjiotensinojen 14 aminoasitli bir oligopeptiddir. Reninin, substrattan son dört aminoasidi koparmasıyla anjiotensin I (Ang I) oluşur. Bundan sonra ikinci bir enzimin (ilk defa Skeggs ve ark. tarafından plazmadan izole edilen ve anjiotensin converting enzim (ACE, anjiotensin dönüştürücü enzim) diye adlandırılan bir oktapeptidaz (80)) etkisiyle esas aktif olan madde anjiotensin II oluşur (81).

#### A. Sistemik RAS

Karaciğerden  $\alpha_2$  globulin fraksiyonunda salgılanan renin substratı (anjiotensinojen) başlıca böbrekteki jugstaglomerüler hücrelerden salgılanan renin enziminin etkisiyle Ang I'e dönüşür. Bir dekapeptit olan Ang I, akciğer kapillerinin endotel yüzeyinde bulunan ACE'nin, karboksi terminalindeki iki amino asidi ayırmasıyla bir oktapeptid olan Ang II'ye dönüşür. ACE, bir membran proteini olarak büyük çoğunlukla kan damarlarının (özellikle akciğer) endotelin hücrelerin yüzeyinde ve epitelyal hücrelerde membrana bağlı ektoenzim olarak bulunur. Saye ve ark. 1984'deki fonksiyonel çalışmalarında; tavşanların aortik dokularının endotelinde Ang I varlığını göstermişler ve Ang I'in Ang II'ye dönüşümünün vasküler duvarın ekstraendotelial tabakasında meydana geldiğini desteklemişlerdir. Ang I, ACE'nin etkisiyle yaklaşık bir dakika içerisinde Ang II'ye dönüşür. Ang II kan dolaşımında ancak 30-120 saniye kadar kalır ve fizyolojik etkisini kendine özgü reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir. Ayrıca Ang II bir aminopeptidazla Ang III'e, anjiotensinazlarla da inaktif peptid fragmanlarına dönüşebilir (82, 83).

#### B.Vasküler Dokudaki Renin-Anjiotensin Sistemi

Hipertrofi, hiperplazi ve artmış kollajen üretimi gibi vasküler yapıdaki değişiklikler; hipertansiyondaki majör patolojik ve biyokimyasal bulgulardır. Hipertansif hayvan modellerinden

elde edilen kan damarlarında, ACE ve Ang II'nin arttığı bildirilmiştir. Ang II vasküler düz kas hücre kültürlerinde, hipertrofi ve kollajen üretimini indükler. Ang II'nin nonpressör dozlarda *in vivo* uygulanması, arteriyel hipertrofiyi indükler. ACE inhibitörleri vasküler değişiklikleri önlemede en etkili ajanlardır. ACE inhibitörleri ayrıca endotel fonksiyonlarını düzeltir ve vasküler reaktiviteyi azaltır (80).

Lokal olarak üretilen Ang II, vasküler tonusu etkileyen bir dizi farklı etkiye neden olabilir. Ang II, vasküler media tabakasının düz kas hücrelerindeki Ang II reseptörlerini aktive etmek suretiyle doğrudan ya da sempatik sinir uçlarından adrenerjik deşarjı artırmak suretiyle de dolaylı yoldan vazokonstriksiyon oluşturur. Böylece vasküler düz kas hücrelerinin membranlarındaki sodyum ve kalsiyum transport sistemlerinin stimülasyonu ile hücre içine iyon geçişinin değiştirilmesi yoluyla vasküler tonus etkilenir. Ang II ve ACE inhibitörlerinin kardiyak ve vasküler etkilerinin bir kısmı, Ang II'nin indüklediği aldosteron, endotelin, prostaglandinler, nitrik oksit, atrial natriüretik peptid ve glukokortikoidler gibi diğer biyoaktif maddelerdeki değişiklikler yoluyla olabilir (80). Ang II'nin kalp miyositlerinde ve kan damarlarının düz kas hücrelerinde hipertrofi ve/veya hiperplaziyi başlatan büyüme faktörlerinin sentezini ve/veya salıverilmesini stimüle ettiğini veya bir büyüme faktörü gibi davrandığını, bu organlarda kan basıncına bağlı etkiyle oluşan fibrozis ve kollajen üretimini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Morishita ve ark. yaptıkları yeni bir deneyde; kan damarlarına *in vivo* ACE geni transfer etmişler ve lokal ACE etkisini artırmışlar (80). Bu araştırmacılar; vasküler ACE'deki artışın, Ang II'nin indüklediği vasküler hücre büyümesine, damar duvarı hipertrofisine neden olduğunu tespit etmişler. Bu elementler, belki de büyüme ve farklılaşmanın tetikleyici hücrelerinin sinyalleri olabilir. c-sis, protoonkogen, mitojen platelet kaynaklı growth faktör (PDGF) zincirini kodlar ve H-ras onkogeni, inositol lipidlerini hidrolize eden değişiklikler, kalıcı büyüme sinyalleriyle sonuçlanabilir. Hücre büyümesinin meydana gelmesi ve devam etmesi için c-myc ve c-fos protoonkogenleri tarafından kodlanan intraselüler mitojen proteinleri gerekmektedir (82).

Platelet kaynaklı büyüme faktör A zinciri, c-myc, c-jun, c-fos'daki ekspresyon değişiklikleri; Ang II'nin büyümeyi artırıcı aktivitesinin kaynağı olabilir. Bu genler, mitojenik olarak bilinirler. Stoufer ve Owens; Ang II'nin PDGF ve epidermal büyüme faktörünün vasküler düz kas hücreleri üzerine etkilerini artırdığını ve bu etkiye transforming growth faktör- $\beta$ 'nın otokrin salınımının aracılık ettiğini tespit ettiler. Dzau ve ark.; endotel hücrelerinin, vasküler düz kas hücrelerinin Ang II'ye verdiği cevabı düzenlediğini ve endotel yokluğunda dengenin mitogenez tarafına kaydığını bildirdiler. (L?)

Vasküler düz kas hücrelerinde, Ang II'nin fosfoinositid lipid yıkımı yoluyla kontraktıl bir cevabı indükleyebileceği gösterilmiştir. Kontraksiyon indüksiyonu boyunca, aortik vasküler düz kas hücreleri kültürüne Ang II eklenmesinin protein ve DNA sentezi ile hücre büyüklüğünü artırdığı fakat hücre miktarında bir artışa neden olmadığı kanıtlanmıştır. Rainier ve ark. Ang II'nin vazokonstriktör ve mitojen gücü olan PDGF'nin genetik üretimini indüklediğini saptamışlardır. (L ?) Itoh ve ark. Ang II'nin indüklediği hipertrofiyi uzatan, PDGF mRNA'sının anti-zincir oligonükleotidini tespit etmişlerdir. Bu (L ?) çalışmalar, Ang II'nin hipertrofiyi indükleyebildiğini ve bunu inositol lipidlerini direkt hidrolize ederek ve PDGF gibi güçlü mitojenler için diğer genlerin kodlanmasını indükleyerek, nükleer protoonkogenlerin stimülasyonu ile yaptığını desteklemektedir.

Başka bir çalışmada ise tavşan karotid arter hasarında hücre çoğalması incelenmiştir. Bu modelde karotid arterlerin hasar görmesini takiben, plazmadaki endotelin ve tromboksan seviyesinde anlamlı artış; 6-keto-PGF<sub>1α</sub>? düzeylerinde ise azalma görülmüştür. Bunların hepsi de hücre büyümesini ve çoğalmasını etkileyen faktörlerdir. Bu değişiklikler doku yüzeyine, neointimal kalınlığının ve lümendeki darlığın artması ve proliferasyon indeksinin yükselmesi şeklinde yansır.

### C. Beyin ve Renin Anjiotensin Sistemi

Nöroblastom hücrelerinde ve nöronal katkılı primer hücre kültürlerinde renin anjiotensin sistemi komponentlerinin varlığı ve bu hücrelerin gerçek Ang II ile aynı anda migrasyon gösteren immün presipite olan Ang II sentezlediğine dair bulgular, beyinde lokal Ang II sentezi olduğunu daha fazla desteklemektedir. Bundan başka, beyindeki Ang II periferdekinden farklı mekanizmalarla kan basıncı, sıvı ve elektrolit regülasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Beyindeki Ang II'nin kan basıncı üzerine etki mekanizmaları; sempatik salınımın artırılması, vazopressin ve ACTH salınımının stimülasyonu ve katekolaminlerin biyosentez ve dönüşümünü artırmak yoluyla. Ang II'nin santral sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak etki ettiğine dair deliller artmaktadır. Radyoreseptör deneyleri, sinir uçlarında (sinaptozomlar) spesifik yüksek afiniteli Ang II reseptörleri olduğunu belirlemişlerdir (80). ACE inhibitörlerinin akut ve kronik periferel uygulanmasının her ikisinin de beyin ACE aktivitesini inhibe ettiği ve beyin RAS'ı etkilediğine dair biyokimyasal ve fonksiyonel delillilerin varlığı artmaktadır. ACE inhibitörleri (enalapril ve lizinopril gibi çok hidrofilik ajanlar kullanıldığında) subfornikal organ ve lamina

terminalisin vasküler organı gibi sirkumventriküler organlarda ACE'de bir azalma olduğu gösterilmiştir (80).

#### **D. Renin-Anjiotensin ve Endotelin Sistemleri**

RAS ve endotelin sistemi (ETS)'nin etkin peptidi olan endotelin vazokonstriktördür. İnsanda RAS, AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub>; ETS ise ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptör alttipleri aracılığı ile etki yaparlar. Bunlar G-proteini ile kenetli 7 transmembranal segmentli (7-TM) reseptörler süperfamilyasına ait reseptörlerdir. AT<sub>1</sub> ve ET<sub>A</sub> reseptörleri başlıca damar düz kas hücrelerinde bulunurlar ve vazokonstriksiyondan sorumludurlar. AT<sub>2</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörleri ise vazodilatasyon ve antiproliferatif görevleri yürütürler. RAS ve ETS, atrial natriüretik peptidin (ANP) ve beyin natriüretik peptidin (BNP) de aktive olmasına neden olurlar. ACE inhibitörlerinin ET<sub>1</sub>'in kronik vazokonstriktör etkisini azalttığı belirlenmiştir. ECE, ACE ile yapısal bir benzerlik gösterir (79). Her ikisi de metaloproteinaz yapıda enzimlerdir.

ACE, nöronlar<sup>de</sup> ve glial hücrelerde bulunur. Koroid pleksus, epandim, beyin kan damarları, subfornial organ ve lamina terminalisin vasküler organı, beynin en zengin enzim kaynaklarıdır; daha sonra bazal gangliyonlar, hipotalamusun sekretuar nükleusları (paraventriküler ve supraoptik nükleus, median eminensia ve posterior pituiter bez) bunları takip eder (80).

ACE aktivitesi, glukokortikoidler ve troid hormonları tarafından artırılır, insülin tarafından ise azaltılır. ACE (kininaz II) Ang I'yi Ang II'ye dönüştürmenin yanında aynı zamanda, bradikinin, P maddesi ve enkefalinler gibi vazodilatör otakoidlerin yıkım reaksiyonlarını da katalizler. Bradikinin, prostaglandin E2 ve prostasiklin üretiminde önemli rol oynar. Ayrıca sodyumun böbrek tübülüslerinden geri emilmesine engel olurlar (79).

Vazokonstriksiyonla sempatoadrenal sistemin elektrofizyolojik ve metabolik etkileri ise vasküler düz kas hücrelerinin gelişmesini etkiler, endotel hücrelerinden otokrin ve parakrin faktörlerin salgılanması, insülin sensitivitesi ve glukoz uptake oranını değiştirir.

#### **E. RAS'ın Katekolamin Salgılanmasına Etkisi**

Ang II'nin insan ve deney hayvanlarında bir çok dokuda (kan damarı, kalp, böbrek, vb.) norepinefrin (NE) salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir (83). Bu etki, adrenal medullada kromafin hücrelerinde, sempatik gangliyonlarda ve/veya sempatik sinir uçlarındaki AT<sub>1</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği ve büyük olasılıkla fosfolipaz C-diasilgliserol-protein kinaz C yolağının veya mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonu üzerinden cFos/ cJun

heterodimerlerinin katekolaminlerin biyosentezindeki hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan tirozin hidroksilaz enzimini kodlayan genin promoter bölgesindeki düzenleyici bölgeleri uyarımları suretiyle düzenlenir.

Ang II, sempatik sinir uçlarını, medulladaki kromafin hücrelerini ve periferik sempatoadrenal sistemdeki sempatik gangliyonların AT<sub>1</sub> reseptörlerini, muskarinik etkiye benzer bir mekanizma ile doğrudan etkiler (79). Sempatik gangliyonlardan NE ve adrenal medulladan adrenal salıverilmesini artırır. Ayrıca, Ang II NE'in vazokonstriktör etkisini potansiyelize eder.

#### F. Anjiotensin II'nin Fizyolojik Etkileri

RAS'ın fizyolojik etkileri en iyi bilinen temel hormonu Ang II'dir. Aşağıdaki tabloda Ang II'nin fizyolojik etkileri kısaca özetlenmiştir (79).

Tablo 8. Anjiotensin II'nin bilinen başlıca etkileri

<u>HEMODİNAMİK:</u>
Sistemik arter kan basıncının yükseltilmesi Direnç damarlarında ve venlerde Kontraksiyon Böbrek kan akımının düzenli dağılımı, efferent arteriyollerde Kontraksiyon
<u>SİNİR SİSTEMİ:</u>
Merkezi ve periferik sinir sisteminin uyarılması
<u>ENDOKRİN SİSTEM:</u>
Vazopressin (antidiüretik hormon) salgılanması Susuzluk hissi Aldosteron sentezi ve salgılanması
<u>HÜCRE:</u>
a- Büyüme: kalp kası ve damar düz kas hücrelerinin hipertrofisi b- Protein sentezi: miyozit ve <u>fibroblastlarda</u> protein sentezi. Kollajen ve diğer matriks proteinlerinin sentezi c- Mitoz: Hiperplazi d- Göç: Düz kas hücrelerinin intimaya göçü

Ang II'nin bilinen diğer dokular üzerindeki etkileri tablo 9'da gösterilmiştir.

0 0  
|||  
|||

DD

Tablo 9. Ang II'nin bilinen diğer dokular üzerindeki etkileri

<b>DOKU</b>	<b>ETKİSİ</b>
ARTER	: Kontraksiyonu ve büyümeyi uyarır.
ADRENAL ZONA GLOMERULASI	: Aldosteron sekresyonunu uyarır.
BÖBREK	: Renin salgılanmasını inhibe eder, tübüler Na <sup>+</sup> geri emilimini artırır. Prostaglandin salgılanır. Embriyogenez etkilenir.
BEYİN	: Susamayı, vazopressin salgılanmasını uyarır.
SSS	: Merkezi sempatik iletiyi artırır. Periferik sempatik iletiyi hızlandırır.
BÖBREK ÜSTÜ BEZİ	: Medulladan adrenal salgılanmasını artırır.
KALP	: Kontraktiliteyi artırır. Ventrikül hipertrofisi gelişir.

Hemoraji, dehidratasyon veya postural hipotansiyon gelişirse dolaşımın devamını sağlamak için Ang II devreye girer. Ang II'nin çok küçük dozlarının devamlı etkisi ile günler veya haftalar içinde damarlarda büyüme (hipertrofi) ve kan basıncında yükselme meydana gelir. İplikcioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada; hipertansif hayvanlara ACE inhibitörü vermişler ve arterlerin mediasında hipertrofinin azaldığını tespit ederek ve ayrıca, ACE inhibitörlerinin vasküler hasardan sonra oluşan miyointimal proliferasyonu engellediğini göstererek Ang II'nin hipertrofik etkisini desteklemişlerdir. (L<sup>1</sup>)

### G. Anjiotensin Reseptörleri

Ang II fizyolojik etkilerini, değişik dokularda plazma membranına yerleşmiş bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak geniş bir alanda gerçekleştirir. Ang II reseptörlerinin özellikleri tablo 10'da kısaca özetlenmiştir.

Tablo 10. Ang II reseptörlerinin özellikleri

<b>DAĞILIM:</b>	<u>AT<sub>1</sub></u>	<u>AT<sub>2</sub></u>
	Kan damarları, böbrek böbrek üstü bezi, kalp ve karaciğerde yoğun	Fetal dokuda, gelişmemiş erişkin beyinde, böbrek üstü bezi, over ve uterusu yoğun
<b>FONKSİYONU:</b>	Vazokonstriksiyon, kalp kontraktilesi, aldersteron salgılanması, gloremül filtrasyonu, böbrek kan akımı, böbrek tübüler sodyum retansiyonu, kalp ve damar hipertrofisi	Büyüme ve gelişme sırasında büyük olasılıkla antiproliferatif
<b>YAPISI:</b>	7 transmembran bölümü olan G-proteini ile birleşmiş reseptör.	7 transmembran bölümü olan reseptör
<b>SPESİFİK BAĞLANDIĞI AJANLAR:</b>	Sartanlar	CGP42112, PD123319
<b>İZOFORMLARI:</b>	AT <sub>1A</sub> , AT <sub>1B</sub>	-----

Ang II'nin AT<sub>1</sub> reseptörüne bağlanması; G-proteinini uyarak PLC (Fosfolipaz C) nin aktive olmasını ve PIP (Fosfatidil İnozitol Bifosfat) den İP<sub>3</sub> (İnozitol Trifosfat) ve DAG (Diacil Gliserol) üretimini sağlar. İP<sub>3</sub>, kalsiyumun stoplazmik retikulumdan sitozole çıkmasını uyarır. Sitozolik kalsiyum konsantrasyonu, anlamlı olarak artar. Bu artış değişik hücrelerde farklı fonksiyonların gelişmesinde (damar düz kas hücrelerinde, vazokonstriksiyon, böbrek üstü bezi korteksinde aldosteron salgılanması gibi) önemli rol oynar.

İP<sub>3</sub>'ün etkisiyle kalsiyumun sitozole girmesi, yavaş kalsiyum kanallarının açılması için de bir uyarı olur. Kalsiyum hücre dışı ortamdan sitozole girerek depoların tekrar dolmasını sağlar. Ang II ayrıca membrandaki kanallardan hücre içine kalsiyum geçişini hızlandırır. Kalsiyum ve DAG, protein kinaz C ve kalsiyum-kalmodulin kinaz (Proteininin fosforilasyonunu katalize eden) enzimlerini aktive ederek protein fosforilasyonunun katalize olmasını sağlar (82, 83).

Ang II'nin AT<sub>1</sub> reseptörüne bağlanmasıyla hücre sel uyarı mekanizması harekete geçer. AT<sub>1</sub> reseptörü, efektör sistemi olan guanin nükleotide bağlı düzenleyici bir G proteini aracılığıyla birleşir. AT<sub>1</sub> reseptörünün uyarılması G proteini fosfolipaz C-β'nın aktive olmasına neden olur. Fosfolipaz C-β membrana bağlı bir enzim olup fosfoditil inozitol 4-5 bifosfat (PIP<sub>2</sub>)'ı hidrolize ederek inozitol-1, 4-5 trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol (DAG)'un oluşmasını sağlar (83). IP<sub>3</sub>'ün



etkisiyle sitozolde biriken kalsiyum, kalmoduline bağlanır. Oluşan kalsiyum-kalmodulin kompleksi hücre içi bir çok enzimi aktive ederek hücre yanıtını geliştirir. AT<sub>1</sub> reseptör aktivasyonu fosfolipaz A II'yi uyararak fosfoditilkolini araşidonik asite (A.A.) dönüştürür. A.A. daha sonra siklooksijenaz etkisiyle de hidroksieikosatetronik asitlere (HETE) dönüştür ve lökotrienlere metabolize olur (83). Ang II ve NE, küçük damarlarda kontraksiyon yapma eğiliminde olmalarına rağmen patolojik enflamatuvar durumlarda periferik geniş preglomerular damarları da kasarlar. Bunu vasküler düz kas hücrelerindeki miyozin hafif zincirinin fosforilasyonunu artırarak yaparlar. En önemli hücre sinyalizasyon metodu, IP<sub>3</sub> yardımıyla intraselüler kalsiyumun mobilizasyonudur. Burada proteinkinaz C (PKC) nin aktivasyonu L tipi kanalların açılması, daha az sıklıkla da ROK (rho-ilişkili kinaz) un aktivasyonu sonucu gelişir.

## **H. Anjiotensin II'nin Merkezi Etkileri**

Son dönemlerde Van Der Zee ve ark. ; SAK'lı hayvan modelinde; SAK'a bağlı artmış intrakranial basıncın sistemik kan basıncına yaklaştığında, sistemik arteryel basıncın belirgin olarak arttığını gözlemlemişlerdir ve bu artışa RAS aktivasyonunun neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. RAS aktivasyonuna neden olan faktörler ortaya çıktığında ise sempatik sinir sisteminin uyarıldığı düşünülmektedir. Son zamanlarda izotop dilüsyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda; SAK sonrası hastalarda yoğun sempatik sinir aktivasyonu tespit edilmiştir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ise, böbreklerden reninin daha fazla salınmasına neden olur. Böylece plazma renin seviyesi belirgin olarak artar (83).

Sempatik sinir sistemi ve RAS arasında özellikle beyin ve periferel damarlarda olmak üzere büyük bir etkileşim vardır. Ang II, barorefleksi kalbin ve vagal efferent tonusunu inhibe ederek değiştirmektedir. Merkezi sinir sisteminde üretilen Ang II'nin perifere sempatik akımı artırdığında gösterilmiştir (83).

## **I. Anjiotensin ve Patolojik Gelişmeler**

Ang II, arter kompliyansına doğrudan etki yapar. Damarların hasarına da neden olur ve ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Anjiotensin II'nin insan damar düz kas hücre kültürlerinde; hücre çoğalmasını uyardığı, protein sentezini ve hücre kitlesini artırdığı belirlenmiştir. Ang II'nin etkileri uzun süre devam ederse hipertansiyon ve ateroskleroz gelişmesinde patogenetik olarak önemli rol oynar; kardiyovasküler sistemde böbrek ve beyinde morbidite ve mortalite riskini anlamlı olarak artıran ciddi patolojik gelişmelere neden olur.

## 2. HASTALAR VE YÖNTEM

### 2.1. Genotipleme:

Şubat-Ağustos 2004 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara hastanesi, Adana ve Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi nöroloji polikliniklerine baş vuran, Uluslararası Başağrısı Komitesinin tanı kriterlerine göre auralı migren tanısı alan, bilgilendirilmiş onay formunu doldurarak çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalardan elde edilen 10 ml periferik kan örneğinden tuzla çöktürme yöntemi ile moleküler analizlerde kullanılmak üzere genomik DNA izole edildi.

Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) I/D Genotiplemesi:

ACE geninin 16. intronunda bulunan insersiyon (I) / delesyon polimorfizminin analizi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile gerçekleştirildi. Her polimeraz zincir reaksiyonu için 10 pmol/uL **F5'CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT3'** ve **R5'GATGTGGCCSTCACATTCGTCAGAT3'** primerleri kullanılarak son hacmi 25 ul olacak şekilde hazırlanan reaksiyon karışım konsantrasyonu 30 umol/ul olan 4 dNTP (Roche-Almanya), 10XPCR tamponu (100mM MgCl<sub>2</sub>, 500mM KCl, pH:8,3) (Roche-Almanya), 1,25U taq DNA polimeraz ve 100 ng genomik DNA içermekteydi. Tepkime, her biri, 95 °C 5 dakikalık denatürasyon, 94 °C de 30 saniyelik annealing ve 69 °C de 45 saniyelik ekstansiyondan oluşan 35 döngüde gerçekleştirildi. DNA amplifikasyonundan sonra PCR ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülüp, takiben edityum bromür ile boyanarak UV ışığı altında incelendi. 190 bp büyüklüğündeki bant delesyon (D) 490 bp büyüklüğündeki bant ise insersiyon alenini göstermektedir.

### 2.2. İstatistik

Türk toplumunda I/D alleleline sahip bireyler ile, D/D alleleline sahip bireyler arasında ve auralı migreni olan hastalar arasında I/D ve D/D alleleline sahip olanlar arasında fark olup olmadığı minitab istatistik paket programı kullanılarak "oranlar arası fark" yöntemi ile incelendiği ve p<0,001 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Şubat-Ağustos 2004 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara hastanesi, Adana ve Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi nöroloji polikliniklerine baş vuran, Uluslararası Başağrısı Komitesinin kriterlerine göre auralı migren tanısı alan hastaların sistemik hastalıklar açısından da sorgulamaları yapılmış olup, öykülerinde koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı olanlar, iskemik olaylar geçirmiş ve majör risk faktörü bulunanlar, hipertansiyonu ve hiperlipidemisi olanlar, sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi. Klinik, laboratuvar değerlendirilmesi yapılan ve genetik incelenmesi tamamlanmış 53 hastamız vardı. Bu hastaların 49'u kadın, 4'ü erkekti. Yaş ortalaması 32,4 idi. (minimum 18, maksimum 45)

Çalışmamızda ACE gen polimorfizmi için bakılan hastalardan 43 (% 81) birey D/D, 10 (% 19) birey I/D alleleline sahipti. Akar ve ark. yapmış olduğu türk popülasyon çalışmasında ise 18 (% 16,8) birey I/I, 47 (%43,9) birey I/D, ve 42 (%39,3) birey ise D/D alleleline sahip olarak tespit edilmiştir (78). Hasta grubumuzda D/D alleli 43 (%81) bireyde vardı ve popülasyonla karşılaştırıldığında D/D alleli istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ( $p=0,000$ ).

Auralı migren tanısı alan ve I/D alleleline sahip 10 (%19) birey popülasyon grubundaki I/D allel yüzdesi ise karşılaştırıldığında bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,000$ ).

Akar ve ark. yapmış olduğu Türk popülasyon çalışmasında D/D alleleline sahip 42 (%39,3) birey ile I/D alleleline sahip 47 (%43,9) birey karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bulunmazken ( $p=0,472$ ), auralı migreni olan 43 (%81) D/D alleleline sahip birey ile 10 (%19) I/D alleleline sahip birey karşılaştırıldığında bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ve D/D alleli oranı yüksekti ( $p=0,000$ ).

Bu hastalarda I/I genotipi saptanmadı. ACE gen polimorfizminin auralı migreni olan hastalar arasındaki dağılımı tablo 11'de verilmiş olup sağlıklı bireylerde yapılan Türk popülasyon çalışması ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 11. ACE gen polimorfizminin auralı migreni olan hastalar arasındaki dağılımı

ACE	I/D Genotipi		D/D Genotipi	
	n	%	n	%
Popülasyon	47	43,9	42	39,3
Auralı migreni olan hastalar	10	19	43	81
		p=0,000		p=0,000

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara hastanesine, Adana ve Konya Uygulama ve Araştırma Merkezleri nöroloji polikliniklerine başağrısı semptomu ile başvurup, Uluslararası Başağrısı Komitesinin kriterlerine göre auralı migren tanısı alan 53 hasta alındı. Sistemik muayene sonrası öykülerinde koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı olanlar, iskemik olaylar geçirenler ve majör risk faktörü bulunanlar, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olanlar, sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalık ile ACE geni I/D polimorfizmi arasındaki ilişki araştırıldı. Normal Türk popülasyonunda yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırılarak auralı migren ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

ACE geni I/D polimorfizmi 1990 yılında Rigat ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup birçok hastalık ile ilişkilendirilmiş polimorfizmlerden biridir.

İnsan genom projesi ile başlayan ve hız kazanan insan genomunun DNA dizi analizi ve genom haritasının çıkarılması çalışmaları ile Moleküler Biyoloji alanında hem teknolojik hem de bilimsel anlamda büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler sayesinde, genom içinde yer alan kısa tekrarlı (mikrosatellit) dizilerinin ortaya koyulması sağlanmıştır. Bu diziler, 1-500 bp arasında değişen büyüklükte ve ard arda tekrarlayan özelliktedir. Gelişen teknolojik olanaklarla, genom içinde yer alan mikrosatellit bölgeler ve tek nükleotidlik polimorfizmlerin (SNP) incelenebilme şansı doğmuştur. Yapılan çalışmalarla, söz konusu polimorfik özelliklerin, proteinlerin ifadenmelerinde değişikliklere, hedef moleküllere bağlanmasına ve aktivitelerinde değişimlere neden olduğu bildirilmektedir. Polimorfizmlerden kaynaklanan protein fonksiyonundaki değişiklikler, hastalıklara yatkınlığı ve hastalığın gelişimindeki klinik tabloyu açıklayabilmektedir.

Söz konusu bu teknolojik gelişmeler sayesinde bir çok genin polimorfik özellikleri ile hastalıklar arasında ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır. ACE geni I/D polimorfizmi bu kapsamda üzerinde en çok çalışılan polimorfizmlerden birisidir. Homozigot D allelinin plazma ACE düzeyini yükselttiği, homozigot I aleninin düşürdüğü ve heterozigot kişilerde ( I / D ) ise enzim seviyelerinin orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir (73, 74, 75).

ACE geni (I/D) polimorfizmi ve özellikle DD genotipi varlığı ile koroner arter hastalıkları ve diğer kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif ilişki bulunmuştur (71, 72, 84, 85). Bu hastalıklar ile ACE geninin homozigot D alleli arasındaki pozitif ilişkinin mekanizması ise halen tam olarak açıklanamamıştır. İskemik inmelere yapılan ve pozitif ilişki saptanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Aurasız migren ile ACE DD genotipi arasında pozitif ilişki olduğunun

gösterilmesinden sonra yapılan çalışmada plazma ACE düzeylerinde yükseklik saptanması üzerine; bu vasküler disreaksiyonun migrenin etyopatogenezinde rol oynayabileceği ve/ veya bu otonomik disregülasyon ile DD genotipinin bağlantılı olabileceği kayıt edilmiştir (76). Auralı migreni olan hastalarda henüz yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürdeki auralı migreni olan hastalarda ACE geni I/D polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmadaki genotip frekanslarını dağılımı; DD: 43 (% 81), ID:10 (%19) olarak saptanmıştır. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında DD genotipinin (% 81) belirgin olarak yüksek saptanırken ( $p=0,000$ ), ID genotipinde düşme gözlenmiştir ( $p=0.000$ ).

Auralı migreni olan DD genotipine sahip 43 (% 81) bireyle , ID genotipine sahip 10 (%19) bireyler karşılaştırıldığında DD genotipi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur(  $p=0,000$ ).

Aurasız migrenli hastalarda yapılan ACE geni (I/D) polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada DD genotipinin aurasız migrenli hastalarda migren atağının sıklığı ve süresi üzerine olan etkileri de araştırılmıştır (76). ACE inhibitörlerinin migren profilaksisinde etkili olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (86). ACE geni (I/D) polimorfizminin migrenli hastalarda kullanılan ACE inhibitörlerine verilen cevaptaki bireysel farklılıklara yol açabileceği belirtilmiştir (70).

Son yıllarda yapılan eşit doz ACE inhibitörleri verilen hastalarla yapılan çalışmada kardiyovasküler ve renal cevaptaki bireysel farklılıkların ACE geni I/D polimorfizmine bağlı plazma ACE düzeylerindeki değişikliklerin neden olabileceği açıklanmıştır (70).

İnsan Genom Projesinin tamamlanması ile elde edilen veriler, farmakogenetik alanında yürütülen çalışmalara büyük bir ivme kazandırmıştır. Günümüzde, ilaç transportunda, çeşitli enzimlerde, ilaç metabolizmasında, reseptör yapısı ve/veya afinitesinde ve reseptör sonrası süreçte bireysel farklılıklar ortaya konabilmektedir. Sitokrom P450 enzim ailesi başta olmak üzere ilaç metabolizmasında rol oynayan çeşitli enzimleri, iyon kanallarını ve pek çok reseptörü kodlayan DNA baz dizilimlerindeki farklılıkların incelenmesi ile bireyin belli bir ilaca vereceği yanıtın önceden belirlenmesi mümkün olmaktadır (87). Böylelikle “bireyselleştirilmiş tedavi” nin yakın gelecekte rasyonel ilaç kullanımının vazgeçilmez unsuru haline gelmesi kaçınılmazdır. Gen polimorfizmi gibi moleküler faktörlere bağlı olarak ilaç etkinliğinde oluşan değişkenlik başlıca ilaç metabolizma hızının değişmesi, ilacın etki şeklinin değişmesi, ilaç etkileşmesinin değişmesi olarak üç grupta incelenebilir (88). Auralı migreni olan hasta grubumuzda ortaya çıkan ACE gen polimorfizminde özellikle DD genotipinin anlamlı farklılığı migren patogenezinde rol

oynayabileceđi dűşűnűlen vaskűler disreaksiyon ve / veya otonomik disregűlasyon ile iliřkilendirilebilir. Bu verilere çalıřmamız bulgularının eklenmesiyle migren profilaksisinde kullanıldıđı bilinen ACE inhibitűrlerine hastaların vereceđi yanıt açısından da bulgularımızın űnemli olabileceđi dűřűnűlmektedir.

## 5. SONUÇ

Baş ağrısı yaygın olarak görülen bir semptom olup, hekimlerin en sık karşılaştıkları ve doğal olarak kendilerinin ve yakınlarının da en çok etkilendiği bir sağlık sorunudur. Baş ağrılarının önemli bir bölümünü de migren oluşturmaktadır.

Migren insanları yaşamının önemli bir bölümünde hem ağrı özelliği hem de ağrının dolaylı ve dolaysız sonuçları ile etkileyebilmektedir.

Ağrıya bağlı iş gücü kaybı, neden olduğu sağlık harcamaları ve ilişkili ekonomik kayıplar da sağlık sorunlarının bir diğer boyutunu anlamamızı sağlayacaktır.

Son yıllarda migren etyopatogenezine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlar içinde genetik çalışmalar da yer almıştır.

Aurasız migrenli hastalarda yapılan bir çalışmada ACE DD genotipi ile aurasız migren arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiş ve plazma ACE düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Bu vasküler disreaksiyonun migren etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre auralı migreni olan hastalarda ACE geni DD genotipi popülasyona göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda auralı migrenli hastalarda DD genotipi, ID genotipine göre anlamlı olarak yüksektir. Migren patogenezinde rol oynadığı düşünülen vasküler disreaksiyonun ve migren profilaksisinde kullanıldığı bilinen ACE inhibitörlerine verilen cevaptaki bireysel farklılıkların ACE gen polimorfizmi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Polimorfizmlerden kaynaklanan protein fonksiyonundaki değişiklikler hastalıklara yatkınlığı ve hastalığın gelişimindeki klinik tabloyu açıklayabilir. Bu nedenle özellikle biyomoleküler düzeyde olmak üzere çok sayıda hastanın olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Hayran O, Zarifoğlu M, Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. Edirne S (ed) Ağrı. 2000; 181-183
2. Edmeads J, Findley H, Tugwell P, et al. Impact of migraine and TTH on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci*; 1993; 20: 131-137
3. Sillapaa M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-19
4. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji*. Ankara Palme 1996: 263-282
5. Sacks O. Migren. *İstanbul İletişim*, 2002; 39-144 .
6. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott, 2000; 223-449
7. Wolff HG: *Headache and other headpain Pathophysiology of headache*. Oxford University press New York 2001; 55-64
8. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of neurology*. New York: Mc Graw-Hill 1997; 172-180
9. Lipton RB. Epidemiology and comorbidity of headache. *Headache in adults* . April 1999; 17-24
10. Lipton RB, Hamelsky SW, Steward WF. Epidemiology and impact of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ eds. *Wolff's Headache and other head pain*. Seven Edition, Oxford University Press, NY, 2001; 85-107
11. Özge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T, et al. The sensitivity and specificity of the Case Definition Criteria in Diagnosis of Headache: A School Based Epidemiological Study of 5562 Children in Mersin. *Cephalalgia*. 2002; 22: 791-798
12. Rasmussen BK, Jensen R, School M, et al. Epidemiology of headache in a general population –a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44: 1147-1157
13. Siva A, Kaytaç A. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Yayın No: 10 Başağrıları-Baş Dönmeleri. 1998 sy: 47-77
14. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. *International Headache Society. Neurology* 1994; 44 (4): 6-10
15. Headache Classification Committee of International of Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria For Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain, *Cephalalgia* 1988; 8 (supp): 71-93
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24: 14-36
17. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott, 2000; 345-357
18. Liu GT, Schatz NJ, Galetto SL, et al. Persistent positive visual phenomena migraine. *Neurology* 1995; 45:664
19. Lipton RB, Solomon S, Newmann LC et, al. Gastrointestinal symptoms in migraine: results from the AASH-Gallup Survey. *Headache* 1995; 35: 563
20. Narbone MC, L Spina P, et al. Migraine Stroke: a possible complication of both migraine with and without aura. *Headache* 1996; 36: 481
21. Russel MB, Rasmussen BK, Fergen K, et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty -four male and female migraeneurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239-245
22. Russel MB, Iversen HK, Olsen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107-117
23. Heyck H. Varieties of hemiplejic migraine. *Headache* 1973; 12: 135-142
24. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-228
25. Silberstein SD, Capabianca DJ, Dodick DW. Migraine in special populations. *Neurology* 2003; 60(2): 50-57
26. Bousser MG, Conard J, Kittner S, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormon replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia*. 2000; 20: 155-156
27. Bousser MG, Ratinahirana H. Migraine and pregnancy: a prospective study in 703 women after delivery. *Neurology* 1990; 40: 437
28. Moskowitz MA. Basic mechanism in vascular headache. *Neurol Clin* 1990; 8: 801-815
29. Dimitriu V, Buzzi MG, Moskowitz MA. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat duramater mast cells. *Neuroscience* 1991; 44: 97-112
30. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. The humoral immune response. In: Austin P, Lawrence E, ed. *Immunobiology* 5<sup>th</sup> ed. Garland New York 2001; 374-375

31. Lassen LH, Thomson LL, Olesen J. Histamin induces both immediate and delayed. Headache in migraineurs due to H<sub>1</sub> reseptor activation support for the NO-hypothesis of migraine J. Cereb Blood Flow Metab 1995; 15: 168
32. Schmetterer L, Woltz M, Gressel V, et al. Nitric Oxide synthase inhibition in the histamine headache model. Cephalalgia 1997; 17: 175-182
33. Anthony M, Lance JW. Histamine and serotonin in cluster headache. Arch Neurol 1971; 25: 225-231
34. Selmaj K. Histamine release from leucocytes during migraine attack. Cephalalgia 1984; 4: 97-100
35. Mansfield LC. The role of antihistamine therapy in vascular headaches. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 673-676
36. İrkeç C, Aslan S, Nazliel B. Migrenli hastaların immünolojik yönden değerlendirilmesi. 6. Tıp Dergisi 1998; 1: 99-101
37. Visintini D, Trabottoni G, Manzani GC. Immunological studies in cluster headache an migraine. Headache 1986; 26: 398-402
38. Leone M, Biffi M, Leoni F, et al. Leukocyte subsets and cortisol serum levels in patients with migraine without aura and chronic tension-type headache. Cephalalgia 1994; 14: 139-142
39. Gilman-Sachs A, Robbins L, Blaum L. Flow cytometric analysis of lymphocyte subsets in peripheral blood of chronic headache patients. Headache 1989; 29: 290-294
40. Benveniste EN. Cytokines. In Blalock JE ed. Neuroimmunoendocrinology, Karger, Basel 1997; 31-75
41. Martelletti P, Stirparo G, Rinaldi C, et al. Disruption of the immuno peptidergic network in dietary migraine. Headache 1993; 33: 524-527
42. İrkeç C, Tokcaer AB, Bilir E, et al. The role of eotoxin in the pathogenesis of migraine. Cephalalgia 2002; 22: 20
43. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. Neurology 1993; 43: 516-520
44. Olesen J. Review of current drug for migraine. J Neurol 1991; 238: 523-527
45. Russel MB, Olesen J. Increased family risk and evidence of genetic factors in migraine. BMJ 1995; 311: 541-4
46. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, et al. Migraine without aura: a population-based study. Ann Neurol 1999; 46: 606-611
47. Terwind GM, Ophoff RA, Haan J, et al. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene familial hemiplegic migraine. Dutch Migraine Genetics Research Group. Neurology 1998; 50 (4): 1105-1110
48. Kallea M, Wesserman M, Farkkila M, et al. Clinical caharacteristics of migraine concordant monozygotic twin pairs. Acta Neural Scand. 1999; 100: 254-259
49. Joast-Haan MD, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine. In: Advances in Headache. Ed. NT Matthew Neurologics pp. 43-60 WB Saunders, Philadelphia, 1997
50. Lipton RB, Silberstein SB. Why study the comorbidity of migraine. Neurology 1994; 44: 54-55
51. Ferrari MD, Russel MB. Genetics of migraine. In: the Headaches 2<sup>nd</sup> ed. Pp. 241-254 Lippincott-Williams-Wilkins, Philadelphia 2000
52. Lipton RB, Ottoman R, Ehrenberg BL, et al. Comorbidity of migraine and epilepsy. Neurology 1994; 44: 28-32
53. Kurtan R, Eagen V, Stern J, et al. Bilinear Transmission In Tourette Syndrome. Neurology 1994; 44: 2336-2342
54. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PS, et al. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. Human Molecular Genetics 1998; 7: 452-63
55. Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a geneto Xq24-28. Hum Genet 2000; 107: 18-23
56. Day INM, Gu D, et al. Epidemiology and genetic basis of disease. Internat J Epidemiol 2001; 30: 661-667
57. Goodsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine: current understanding and management. N Eng J Med 2002; 364 (4): 257-270
58. Margarita Sanches del Rio and Joan Alvarez Linera. Functional neuroimaging of headaches. Lancet Neurol 2004; 3: 645-651
59. Mayberg M, Langer RS, Zenvao NT, et al. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. Science 1981; 213: 228-230
60. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatripton selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. Br J Pharmacol 1990; 99: 202-206
61. Bolay H, Reuter U, Dunn A, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Medicine 2002; 8 (2): 136-142

62. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanism of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59 (5 Suppl 2): 2-7
63. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1 (7): 658-660
64. Iversen HK. Headache induced by a nitric oxide donor responds to sumatriptan. A human model for development of migraine drugs. *Cephalalgia* 1996; 16: 412-418
65. Reuter U, Bolay H, Olesen J, et al. Delayed inflammation in rat meninges: Implications for migraine. *Pathophysiology Brain* 2001; 124: 2490-2502
66. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126 (1): 241-247
67. Join AAC, Seth NC, Balber DK. A clinical electroencephalographic and trace element study with special reference to zinc, copper-magnesium in serum and CSP in cases of migraine. *J Neurol Suppl* 1985; 232: 161
68. Mauskop A, Alturo BT, Crocco RQ, et al. IV magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized  $mg^{+2}$  levels; a pilot study. *Clin Sci* 1995; 89: 633-666
69. Schoenen J, Jacquy J, Lanaerts M. Effectiveness of high dose riboflavin in migraine prophylaxis. *Neurology* 1998; 50: 466-470
- ✓ 70. Scharplatz M, Puhon MA, Siteurer J, et al. What is the impacts of the ACE gene (ID) polymorphism on the clinical effectiveness and adverse events of ACE inhibitors? – Protocol of a systematic review *BMC Medical Genetics* 2004; 5: 23
- ✓ 71. Cambien F, Poiret O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644
- ✓ 72. Nakai K, Itoh C, Miyakawa T, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene associated with serum ACE-concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 1994; 90: 2199-2201
- ✓ 73. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346
- ✓ 74. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbert B, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin converting enzyme level; the nancy study. *Am J Hum. Genet* 1988; 43: 774-780
- ✓ 75. Paterna S, Di Pasquale P, Cottone C, et al. Migraine without aura and ACE-gene deletion polymorphism: is the correlation? Preliminary findings. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11: 603-604
- ✓ 76. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, et al. Angiotensin-Converting enzyme determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000; 43: 133-136
- ✓ 77. Akar N, Aras Ö, Ömürlü K, et al. Deletion polymorphism at the angiotensin converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease. *Scand. J Clin Lab Invest* 1998; 58 (6): 491-496
78. Dr. Vedat Obuz. *Farmakoloji Ankara notları* sy: 127-128
79. Prof Dr. Ali Ekmekci, Prof Dr. Ayhan Canberk, Prof Dr. Kemal Berkman. *Anjiotensinler*, sy: 5, İstanbul 2000
80. Kathleen HB, Lin Zhang. *Advances In Experimental Medicine and Biology* 1995; 377: 141-150
81. Stephan Ball, Allistoin Hall. *ACE inhibitor the practitioner* 1994; 238-852
- ✓ 82. Esther CR, Marino EM, Howard TE, et al. The critical role of tissue angiotensin converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2375-2385
- ✓ 83. James F Riordan. *Angiotensin-I-Converting enzyme and its relatives*. *Genome Biology* 2003; 4: 225
- ✓ 84. Mattu RK, Needham EW, Goldon DJ, et al. DNA variant at the angiotensin converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the corphilly hearth study. *Circulation* 1995; 91: 270-274
85. A Nitenberg and I antony. Acute effect of ACE inhibition on coronary vasomotion in hypertensive patients. *European Hearh Journal* 19 (J) 1998; 45-51
86. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftel FD, et al. New migraine preventive options: an update with pathophysiological considerations. *Rev. Hosp. Clin Fac Med S Paulo* 2002; 57 (6): 293-295
87. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cell, *Nuc. Acid. Res.* 1988; 16: 1215
88. Erdem R. Ataç FB. DNA'dan Tedaviye, *Aydın Eczacı Odası Bülteni*, 11-15, sayı 4. 2004.