

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AURASIZ MİGRENLİ OLGULARDA SERUM
PARAOKSONAZ (PON1) AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF
STRESİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT SAİT ÇİFTÇİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr.Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

ŞANLIURFA

2014

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AURASIZ MİGRENLİ OLGULARDA SERUM
PARAOKSONAZ (PON1) AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF
STRESİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT SAİT ÇİFTÇİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

Bu tez, Harran Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 13.03.2013 tarih ve 13014 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Yaşar ÖZKUL'a, tez hocam Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ'a, Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. Suna SARIKAYA'ya ve hocam Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman SÖNMEZLER'e,

Laboratuvar çalışmalarını titizlikle ve özveri ile yürüten, her türlü yardım, bilgi ve desteğini; esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr.Nurten AKSOY'a ve Öğretim Görevlisi sayın Abdullah TAŞKIN'a

Asistanlık eğitimim süresince özellikle elektrofizyoloji konusunda ve tezimin istatistik çalışmalarında desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli ağabeyim Fatih ÖZMODANLI'ya ve asistan arkadaşlarım Dr. Serkan TOPÇU, Dr. Sedat YAŞIN ve Dr. Mustafa TERZİ'ye,

Hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen eşim, varlık sebebim annem ve babama

Teşekkür ederim

Dr. Mahmut Sait Çiftçi

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Migren	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe	3
2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Migren tanısı	4
2.1.3.1. Migren tanı kriterleri	4
2.1.3.2. Migren Evreleri	5
2.1.3.3. Migrenin tetikleyicileri	6
2.1.3.4. Klinik alt tipleri	7
2.1.4. Sıklıkla migren öncülü çocukluk çağı periyodik sendromları	8
2.1.5. Retinal migren	8
2.1.6. Diğer migren tipleri	8
2.1.6.1. Baziler tip migren	8
2.1.6.2. Konfüzyonel migren	9
2.1.6.3. Oftalmoplejik migren	9
2.1.6.4. Hemiplejik migren	9
2.1.7. Migren başağrısının patogenezi ve genetiği	10
2.1.8. Migren Komorbiditesi	12

2.1.9. Migren ve Kardiyovasküler Hastalıklar	12
2.1.9.1. İnme	13
2.1.9.2. Sublinik Beyaz Cevher Lezyonları	13
2.1.9.3. Hipertansiyon	13
2.1.9.4. Kalp Hastalıkları	14
2.1.9.5. Psikiyatrik Hastalıklar	14
2.1.9.6. Yaygın Anksiyete Bozukluğu	14
2.1.10. Migren tedavisi	14
2.1.10.1. Migren atak tedavisinde kullanılan ajanlar	15
2.1.10.2. Atak Tedavisi	15
2.1.10.2.1. Nonspesifik Farmakolojik Ajanlar	15
2.1.11. Paraoksonaz	19
2.1.11.1. Tarihçe	19
2.1.11.2. PON1 ve HDL	25
2.1.11.3. PON1 ve Oksidatif Stres	26
2.1.12 Oksidatif stres göstergesi olarak TAS,TOS ve OSİ	26
2.1.12.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)	26
2.1.12.2 Total Oksidan Seviye (TOS)	27
2.1.12.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	27
3. MATERYAL ve MEDOT	28
3.1. Hasta ve kontrol grupları	28
3.2. Kan Örnekleri	28
3.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)	29
3.4. Total Oksidan Seviye (TOS)	29
3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	29
3.6. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	30
3.7. Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü	30
3.8. İstatistiksel Analiz	30
3.9. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40

ŒEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Œekil-1: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

21

Œekil-2: Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi

22

TABLolar DİZİNİ

SAYFA

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubu içindeki cinsiyet dağılımı	31
Tablo-2: Aurasız migrenli hastalarda, atak döneminde serum paraoksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.	33
Tablo-3: Aurasız migrenli hastalarda, atak sonrası remisyon dönemde serum paroksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo-4: Aurasız migrenli hastalarda, atak dönemi ve atak sonrası dönemde; serum paroksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	34

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA

Grafik-1: Hasta grubu arasındaki yaş dağılımı	31
Grafik-2: Kontrol grubu arasındaki yaş dağılımı	32
Grafik-3: Kontrol grubu ve hasta grubu arasındaki serum paroksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	35

KISALTMALAR

CGRP	: Kalsitonin gen relasing peptid
NKA	: Nörokinin A
HDL	: High density lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
M.Ö	: Milattan önce
M.S	: Milattan sonra
ICD	: International Classification of Diseases (Uluslararası hastalık sınıflandırması)
TNC	: Trigeminal nucleus caudalise
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans İmaging
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans İmaging
FHM	: Familial Hemiplejik Migren
PFO	: Patent foramen ovale
OKS	: Oral Kontraseptif
KAH	: Koroner arter hastalığı
DHE	: Dihidroergotamin
Sc	: Subkutan
NaV	: Sodyum Valproat
PON	: Paroksonaz
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
PAF-AH	: Platelat Aktive edici Faktör Asetil Hidrolaz

MM-LDL	: Minimal Modifiye LDL
APO-B	: Apolipoprotein-B
APO-A	: Apolipoprotein-A
TBARS	: Thiobarbitürük Asit Reaksiyon Maddeleri
SR-B1	: Scavenger Reseptör B1
TAS	: Total antioksidan status
TOS	: Total oxidant status
OSİ	: Oxidative stress index

ÖZET
AURASIZ MİGRENLİ OLGULARDA SERUM PARAOKSONAZ (PON1)
AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mahmut Sait ÇİFTÇİ
Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

Amaç: Migren en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir, ancak moleküler temeli hala yeterince anlaşılamamıştır. Oksidatif stresin, patogeneizde rol alabileceğini düşünerek serum PON1, arilesteraz, TAS, TOS, ve OSİ düzeylerini araştırmaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza; 14 erkek 26 kadın olmak üzere 40 aurasız migren hastası dahil edildi. Kontrol grubu 20 erkek 30 kadın olmak üzere 50 gönüllü katılımcıdan oluşmaktaydı.

Paraoksanaz ve arilestrez aktivitesi Furlong ve Markness'ın metodları kullanılarak, prolidaz aktivitesi Modifiye Chinard metodu ile manuel olarak, TAS, TOS Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışılmıştır. SPSS 11,5 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Aurasız migren hastalarının; atak anında, ataksız remisyon döneminde ve kontrol grubu karşılaştırmalı istatikselsel analizde, serum Paraoksanaz seviyesinin atak anındaki grupta; ataksız remisyon dönemine göre düşük olduğu saptandı (p=0. 0001). Atak dönemi paraoksanaz seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında atak dönemde Paraoksanaz düzeyi istatistiksel anlamlı düşük olduğu saptandı (p=0. 0001). Ataksız remisyon döneminde de kontrol grubuna göre anlamlı Paraoksanaz düşüklüğü saptandı (p=0.001).

Arilestrez düzeyleri atak anında ağrısız remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0.029). Atak dönemindeki arilesteraz düzeyleri kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,0001). Ağrısız remisyon grubunda Arilesteraz düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük saptandı (p=0,001).

Atak dönemindeki bakılan TAS düzeyi ağrısız remisyon dönemiyle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı(p=0,25). Atak dönemi, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında atak anında anlamlı düşük olduğu görüldü (p=0.001). Aynı zamanda

ağrısız remisyon dönemindeki grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ağrısız dönemde, istatistiksel olarak anlamlı TAS düşüklüğü saptandı ($p=0.00$).

Atak anındaki TOS seviyesi, ağrısız dönemle karşılaştırıldığında atak anında ağrısız döneme göre anlamlı düşük bulunduğu görüldü. Ağrısız dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ağrısız dönemde anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p=0.044$). Atak dönemi ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise atak döneminde anlamlı TOS düşüklüğünün olduğu gözlemlendi ($p=0.001$).

OSİ değeri atak dönemi ve ağrısız remisyon dönemi karşılaştırıldığında atak döneminde anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p=0.001$). Atak dönemi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise atak döneminde anlamlı düşük olduğu görüldü ($p=0,009$). Ağrısız dönem ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; ağrısız dönemde anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda Oksidatif tabloyu aurasız migren hastalarında yüksek bulduk, atak anında ise aynı hastalarda daha da yüksek saptadık. Bu durum oksidatif stresin aurasız migren patogenezinde rolü olabileceği gibi atakları tetikleyici bir faktör olabileceği kanaatine vardık. Bununla beraber bu çalışma migren patogenezinin ve dolayısıyla geliştirilebilecek yeni tedavi yöntemlerine ışık tutabilir.

Anahtar Kelime: Aurasız migren, paraoksonaz, TAS,TOS,OSİ

ABSTRACT

SERUM PARAOKSONASE (PON1) LEVELS AND INVESTIGATION OF OXIDATIVE STRESS IN MIGRAIN WITHOUT AURA

Mahmut Sait ÇİFTÇİ MD

Specialty Thesis, Department of Neurology

Objectives: Migraine is the most common neurological disorders, but the molecular basis is still not completely understood. oxidative stress might play a role in the pathophysiology. We investigated serum PON1, Arilesterase, TAS, TOS and OSİ levels for oxidative stress in migraine diseases.

Material and method: There were 40 patients (26 female, 14 male) in the migraine without aura (MWOA), and 50 matched healthy subjects (20 male 30 female) in the control group. Paraoxonase and arylesterase activities were studied by using Furlong ve Mackness' methods, TAS and TOS activities were studied by Rel Assay Diagnostics® kit improved by Erel. For statistical analysis the SPSS 11,5 is used. The $p < 0,05$ were accepted significant.

Results: The PON1 levels of patients in the migraine headache attack period were significantly lower than free attack period in migraine ($p=0.0001$). PON1 levels in attack period were significantly lower than control group and in free attack period were significantly lower than control group ($p=0.001$).

Arilesterase level in attack period, as compared with free attack period in attack period was determined significantly lower ($p=0.029$). The Arilesterase level in attack period were significantly lower than control group ($p= 0,0001$). Arilesteraz level in group of free attack were statistically significant lower than control group ($p= 0.001$).

Serum TAS levels when measurement in attack period, as compared with free attack period there was no significant differ between two group ($p=0,25$). TAS levels in attack period was significantly lower than control group ($p=0,0001$). Although in free attack period there was significantly lower than control group ($p=0.001$).

Serum TOS levels in attack period, as compared with free period attack was significantly lower in attack period ($p=0.001$). Free attack period as compared with control group in free attack period was significantly higher than control group ($p=0.044$). Attack

period as compared with control group in attack period was significantly lower than control group ($p=0.001$).

The OSI of patients in the migraine headache attack period were significantly lower than free attack period in migrain ($p=0.0001$). OSI in attack period were significantly lower than control group ($p=0,009$), and in free attack period were significantly lower than control group ($p=0.001$).

Conclusion: We had found increased oxidative stress in the migraine patients without aura, especially more increased oxidative stres in attack period than free attack period, may play role in migrain attack. Further knowledge about this issue may contribute to be understood of migraine pathogenesis and may be essential for development of treatment approaches.

Key Words: Migrain without aura, Paraoksonase, TAS, TOS, OSI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren: başağrıları içinde dünyada en fazla doktora başvuru sebebidir. Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda %12–24, erkeklerde ise % 5–12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15–55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9'dur. Toplumumuzda migren en çok 30-39 yaş grubunda görülür. Öte yandan öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülürken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve genelde sosyoekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemektedir. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde: Marmara, Karadeniz ve İç Anadolu bölgelerinde prevalans % 11.4-14.7 arasında değişmekte, buna karşılık Akdeniz, Ege ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da artmakta ve %20.6-%24 gibi değerlere ulaşmaktadır (1).

Puberteden önce cinsiyet ayrımı gözlenmezken puberteden sonra kadınlarda artmakta erişkin yaşta K/E oranı 2/1 'e ulaşmaktadır. Ataklar halinde gelen, genellikle tek taraflı bazen iki taraflı zonklayıcı başağrısıdır. Ataklar 3-72 saat sürebilir. Ağrı enseden veya göz çevresinden başlayarak yayılır. Orta veya şiddetli derecede olabilir, fiziksel aktiviteler ağrı şiddetini artırır. Günlük yaşam aktivitesini kısıtlar veya engeller. Ağrıya bulantı ve/veya kusma, fotofobi, fonofobi eşlik eder. Migren başağrılarının %80-85'ini aurasız %10-15'ini auralı migren oluşturur (2-3).

Migren başağrısı, genetik olarak yatkın kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren başağrısının temelini oluşturur. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre nörovasküler teori benimsenmiştir (4,5). Vasküler teori kranyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre migren başağrısında nöronal aktivasyona sekonder olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöronal aktivasyon sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki vasküler yapılarda vazodilatasyon olmakta bu ise trigeminal sinir aktivasyonunu arttırmakta ve dolayısıyla ağrının şiddeti daha fazla artmaktadır (4,6,7).

Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu aynı zamanda antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substance P, NKA) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon,

kan akımında artış ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (8,9).

Migren hastalığında patogenezi aydınlatmaya yönelik birçok çalışma yapılmış ortaya konulan sonuçlarla çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmamızda etyopatogeneze farklı bir bakış açısı sunmaya çalıştık. Dolayısıyla elde edeceğimiz verilerle yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesine katkı sağlayabilmeyi hedefledik.

Serum paraoksonaz enzimi; ilk olarak organofosfor zehirlenmesine karşı koruyucu bir bariyer olarak tanımlanmıştır. Paraoksonaz için bildirilen diğer metabolik roller arasında; platelet aktive edici faktör hidrolizi, aterosklerotik risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidrolizi yer almaktadır (10-12). Ayrıca makrofajlara kolesterol akışını stimüle eder ve kolesterolün makrofajlardaki biyosentezini inhibe eder (13,14).

Bu enzim hakkında çok sayıda araştırma yapılmış, sahip olduğu fonksiyonlar ve hastalıklardaki rolü hakkında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Karaciğerde sentezlenen bu enzim LDL'yi lipid peroksidasyonundan korur. Oksidatif strese karşı önemli bir antioksidan olan bu enzim; Kanser, Kardiovasküler hastalıklar, Diyabet, Ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz gibi birçok hastalıkta irdelenmiş anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Migren patogenezinde rol oynayan nörovasküler olayları tetikleyen mekanizmaların nasıl başladığı veya kimlerin migrene daha duyarlı olduğu bir muamma olarak gizemini korumaktadır. Nörovasküler aktivasyonda rolü olabileceğini düşündüğümüz oksidatif stresi ve serum paroksonaz seviyesini aurasız migrenli hastalarda ağrılı ve ağrısız dönemde ölçmeyi amaçladık.

Çalışmamızda migren patogenezi ve tedavisine ışık tutmak amacı aurasız migrenli hastalarda atak anında ve ağrısız dönemde serum PON1 aktivitesini ve oksidatif stresi incelemeyi uygun gördük

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1.Tanım ve tarihçe

Peryodik sıklıkla unilateral zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olup çocukluk çağında, adölesan veya erken erişkin yaşta başlar, ilerleyen yaşlarla azalan sıklıkla tekrarlar. Kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede şiddetli ve başın hareketleri ile artan, basıncı atakları olarak kabul edilmektedir.(15).

ilk kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yazılı kaynaklara göre Hipokrat M.Ö. 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde vizüel aural semptomları ve bu hastalıkların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya’da yaşayan Aretaeus (M.S. 2.y.y.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (16). M.S. yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca hemicrania kelimesinden türetilmiştir. 1778’de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken ilk kez ‘fortifikasyon spektrumları’ terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasıdır (17).

1925 yılında Rothlin ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartratın ciltaltı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938’de John Graham ve Harold Wolff ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır (18,19).

Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (19).

2.1.2.Migrenin Epidemiyolojisi

Migren toplumda sık görülen bir hastalıktır. Beyaz ırktaki prevalansı erkeklerde %4-8, kadınlarda %13-18’dir. Hastaların %80’inden fazlasında 30 yaşından önce başlar (15,21). 1999’da yapılan 2. Amerikan Migren Çalışması’nda migren prevalansının 8-40 yaşları arasında artış gösterdiği, bu yaştan sonra her iki cinsiyette de azaldığı, kadınlarda %18,2, erkeklerde %6,5 olduğu bulunmuştur (22).

Genel olarak kadın üstünlüğü, birçok kadında menstruasyon ile ilişkili migrenin olması, genelde gebelikte migrenin hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda auralı migrenin artması, kadınlık hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğunu açıkça göstermektedir (23).

Daha yakın dönemli çalışmalardan biri 2004'te Almanya'da 18 yas üstü popülasyonda yapılmış ve 1 yıllık migren prevalansı %10,6 bulunmuştur (22). 2007 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada da prevalans %15.2 olarak saptanmış ve migrenin kadınlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda, düşük gelirlilerde ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak düzenli egzersiz yapmayanlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Türkiyede yapılan bir epidemiyoloji araştırmasında 15-55 yas grubunda migren prevalansı %16,4 saptanmış olup bu oran kadınlar için %21,8, erkekler için %10,9 bulunmuştur (24).

Toplumumuzda kadınlarda beklendiği gibi migrene daha sık rastlanırken, bu başağrısının en çok gozlendiği yaş dilimi 30-39 olarak bulunmuştur. Öte yandan eğitim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migrenle daha sık karşılaşılırken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve genelde sosyo-ekonomik düzey migrenin ortaya çıkışında anlamlı bir etki göstermemektedir (1).

Aile bireylerinin birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır (25).

2.1.3. Migren tanısı

Migren tanısı başağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder başağrısı nedenlerini dışlamada kullanılmaktadır.

Migren birincil bir bas ağrısıdır ve bas ağrısı ile birlikte nörolojik, Gastro-intestinal ve otonomik değisikliklerin belirli kombinasyonları görüldür. Tanı, baş ağrısının karakteri ve eslik eden belirtilere dayanılarak konulur. Tanısı sadece diğer hastalıklar dışlanarak konulmaz, pozitif tanı kriterlerini karşılaması gerekir.

2.1.3.1. Migren tanı kriterleri

Uluslararası Bas Ağrısı

Topluluğu tarafından tanı kriterleri şöyle tanımlanmıştır:

- 6 aylık bir zamanda en az 5 atak olması,
- Baş ağrısının birkaç saatle birkaç gün arasında sürmesi (4-72 saat)
- Baş ağrılarında aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin bulunması

- Baş ağrısının orta siddette veya çok siddetli olması,
- Fiziksel aktiviteyle ağrının kötüleşmesi,
- Tek taraflı olması,
- Zonklayıcı (pulsatil) karakterde ağrının görülmesidir.
- Baş ağrısının, bulantı veya kusma ile gürültü veya ışık hassasiyeti özelliklerin en az biriyle ilişkili olması.

- Hasta öykü ve muayenesinde başka bir baş ağrısı sebebi bulunmaması (26).

Tipik migren atağı, çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir.

Atakta 4 evre bulunabilir: "*Prodrom evresi*", "*aura evresi*", "*baş ağrısı evresi*" ve "*postdrom evresi*"

2.1.3.2. Migren Evreleri

Prodrom evresi: Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünölen bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Başlangıç anı, hasta tarafından migren aurası denli net farkedilmeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıkma, susama), duyu duruğ değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hasta bu değişiklikleri baş ağrısıyla yanlış ilişkilendirebilir (27).

Aura evresi: Migrenlilerin % 25-30 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Baş ağrısından sıklıkla önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre çok daha net olarak ifade edilir. Dört dakikadan uzun ve 60 dakikadan daha kısa süren bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde baş ağrısı başlar. Ender olarak baş ağrısıyla birlikte de başlayabilir ve yine seyrek olarak aura evresi 60 dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları; yarı alanı görememe (hemianopi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Nadir olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya hemipleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (27,28,29).

Başağrısı evresi: Başağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik bulguları kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel karakter olarak ağrı çoklukla başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam eder (% 30 olguda başlangıçtan itibaren iki yanlı). 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. Migren ağrısı tipik olarak fiziksel aktiviteyle (yürümek, 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) (30). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (28).

Postdrom evresi: 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 başağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü başağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir (31).

2.1.3.3. Migrenin tetikleyicileri

Migrenli kişiler bazen nedensiz olarak başağrısı ataklarının ortaya çıktığını ifade ederler. Bununla birlikte atağı davet eden çoklukla iç (hormonal değişimler gibi) veya dış (koku, hava değişimi gibi) bir veya birkaç tetikleyici neden bulunur. Her migrenli, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir. Bazı migrenlilerde tek bir tetikleyici ile migren atağı başlayabilirken bazılarında birkaçının birlikte bulunmasıyla ancak atak oluşabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, menstrüasyon, 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. Bununla birlikte bu tetiklerin çoğu migren dışı başağrılarında da

benzer 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 gıdalar da bildirilmiştir (28,31).

2.1.3.4. Klinik alt tipleri

Aurasız migren: ICD-II' ye göre aurasız migren tanısı koymak için, her biri 4–72 saat süren ve dört ağrı özelliğinden en az ikisini, ilişkili özelliklerinden ise en az birini gösteren 5 atak gerekmektedir. Dört ağrı özelliği içerisinde tek taraflılık, zonklayıcı nitelik, orta-ağır şiddet ve ağrının rutin fizik aktivite ile artması yer almaktadır. Ataklara bulantı ve/veya kusma ya da fotofobi ve fonofobiden en az biri eşlik etmeli ve yineleyici epizodik atakların bildirilmiş olması gerekmektedir. Fotofobi, fonofobi ve rutin fizik aktivite ile artan zonklayıcı nitelikte ağrısı bulunan bir hasta bu kriterleri karşılamaktadır; aynı şekilde bulantının eşlik ettiği tipik tek taraflı zonklayıcı ağrı da uygundur. Ancak migrenin diğer nedenleri dışlanmalıdır (32). Ölçütler içerisinde yer alan en az beş atak geçirmiş olma zorunluluğu, beyin tümörlerinden sinüzite ve glokoma kadar pek çok organik hastalığın migreni taklit eden başağrılarına yol açabilmesinden kaynaklanmaktadır (33).

Auralı migren: Bugün artık klasik migren yerine kabul edilmiş bir terim olan auralı migren tanısı için ICD-II'ye göre aşağıdaki dört özellikten en az üçünü içeren en az iki atak olması gerekli görülmektedir; tamamen düzelen bir veya daha fazla nörolojik belirti, auranın 4 dakikadan uzun süre içinde gelişmesi, auranın 60 dakikadan kısa sürmesi ve auranın ardından başağrısının başlamasına kadar geçen belirtisiz dönemin 60 dakikadan kısa sürmesi şeklinde kriterleri belirtilmektedir. Auralı migrende görülen başağrısı ve ilişkili diğer belirtiler aurasız migrendekine çok benzemektedir. Auralı migreni olan hastaların pek çoğunda aurasız migren atakları da görülebilir. Aura sıklıkla 20–30 dakika sürer ve tipik olarak başağrısından önce olur, nadiren sadece başağrısı sırasında görülebilmektedir. Geçici iskemik atağın tersine, migren aurası yavaş yavaş ortaya çıkar ve hem pozitif (örneğin ışık parlamaları ve karıncalanmalar gibi) hem de negatif (örneğin skotom ve uyuşma gibi) belirtiler gösterir. Aura tipik ve hep aynı özellikleri gösteriyorsa, arkadan gelen başağrısı yukarıda tanımlanan migrenöz özellikleri göstermese de auralı migren tanısı kesin olarak konulabilir. Tipik migren aurası, küme başağrısı gibi diğer başağrısı tipleri ile birlikte de görülebilir. Auranın fokal

belirti ve bulguları başağrısı fazının sonrasında devam edebilir. ICD-II'ye göre auralı migren başlığı altında yer alan hemiplejik migren sporadik ve ailesel olarak değerlendirilmektedir. Ailesel formunda motor kuvvetsizlik ile giden auralı migren ve en az bir ya da ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik ile birlikte görsel, duyuşsal ve konuşma bozukluğunun en az birinin yer aldığı auralı migren öyküsü olması ve benzer atakların iki kez yaşanmış olması tanı ölçütlerini oluşturmaktadır. Sporadik formunda yukarıda tanımlanan özellikler aile öyküsü olmaksızın en az iki kez yaşanmış olmalıdır. Diğer nedenler dışlanmalıdır. ileride migren varyantları olarak hemiplejik migrenden daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Baziler tip migren; önceleri baziler arter migreni, Bickerstaff migreni ve son olarak da baziler migren olarak adlandırılmaktadır (34). Aura genellikle bir saatten kısa sürer ve sıklıkla ardından başağrısı ortaya çıkar. Tek özelliğı klinik olarak beyin sapına lokalize edilen aurasıdır, kuvvet yitimi olmamaktadır. Baziler tip migrende tipik hemianoptik aura bazen her iki görme alanını kaplayabilmekte ve geçici görsel belirtiler, ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı-kusma, nistagmus, iki yanlı paresteziler veya uyanıklık kusuru ya da mental durum değışiklikleri eşlik edebilmektedir. Benzer atakların en az iki defa tanımlanmış olması gerekmektedir. Diğer nedenleri dışlanmalıdır (33).

2.1.4. Sıklıkla migren öncülü çocukluk çağı periyodik sendromları

Her üç sendromun da özelliğı ataklar arası dönemin tamamı ile normal olduğı stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedir. Ataklara diğere vazomotor semptomlar eşlik edebilir (35).

2.1.5. Retinal migren

Retinal migren tanım olarak; migren baş ağrıları ile birlikte veya migren hikayesi olan bir hastada eş zamanlı görülebilen gecici monooküler görme bozuklukları ile seyreden bir durumdur. Retinal migren ya gözün ya da optik sinirin hipoperfüzyonu nedeni ile görülmektedir (36).

2.1.6. Diğer migren tipleri

2.1.6.1. Baziler tip migren

Baziler migren terimi, vasküler bir etyolojiyi ima ettiğı için yanlış yönlendirici olabilir; aslında ilgili mekanizmaların vasküler değıl nöral mekanizmalar olduğı

düşünülmektedir. Baziler tip migren her cinsten ve her yaş grubundan hastaları etkileyebilir; ancak migrenin bir özelliği olan kadınlarda baskınlık burada da söz konusudur. Tek özelliği klinik olarak beyinsapına lokalize edilen aurasıdır. Baziler tip migrende tipik hemianopik aura bazen her iki görme alanını kapsayarak geçici körlüğe yol açabilir. Bu görsel auranın ardından sıklıkla ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı-kusma, nistagmus, iki yanlı paresteziler veya uyanıklık kusuru ya da mental durum değişikliği görülebilir. Her aura semptomu genellikle 5 dakika ya da üzerinde sürer ve 60 dakikadan kısadır (34).

2.1.6.2. Konfüzyonel migren

Konfüzyonel migren, tipik bir aura, baş ağrısı ve konfüzyonla karakterizedir. Konfüzyon baş ağrısından önce olabilir veya baş ağrısını izleyebilir. Burada asıl olay başlıca uyanıklığı ve bilinç durumunu kontrol eden merkezlere ait bir auradır. Konfüzyon başlıca dikkatsizlik, dikkatin kolay dağılabilmesi ve konuşma ile diğer motor aktivitelerin sürdürülmesinde zorluk şeklinde karşımıza çıkabilir (37).

2.1.6.3. Oftalmoplejik migren

Oküler kranyal sinir perezisi (sıklıkla okülomotor sinir) ve pupil dilatasyonu ile tek taraflı migrenöz göz ağrısıyla karakterize en az iki atak olması gerekmektedir. Nadiren dördüncü ve altıncı kranyal sinirler de etkilenir.

Oftalmoplejinin süresi saatlerden aylara değişebilir. Oftalmoplejik migren muhtemelen bir migren varyantı da değildir, idyopatik bir inflamatuvar nevrittir (38).

2.1.6.4. Hemiplejik migren

Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Ataklar sıklıkla minör kafa travması ile tetiklenebilir. Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa sürebilir veya günlerce, haftalarca devam edebilir. Baş ağrısı hemipareziden önce olabilir veya hiç bulunmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve inmeye benzeyebilir.

Hemiplejik migren prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ailesel hemiplejik migren otozomal dominant geçişlidir. Sorumlu genin, ailelerin üçte birinde 19. kromozom , bir kısmında birinci kromozom üzerinde lokalize olduğu gösterilmiştir; diğerlerinde bağlantı bulunamamıştır. Sporadik hemiplejik migrende, migren atakları aile öyküsü olmadan, genellikle tek tarafta, motor güçsüzlük ile giden aura ile olur. Temel bulgu tamamen geri

dönüştürücü motor güçsüzlüktür, bazen görsel, duyuşsal ya da disfazik aura ile de birlikte olabilir (39).

2.1.7. Migren başağrısının patogenezi ve genetiği

Migren başağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren başağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre norövasküler teori benimsenmiştir (4,5). Vasküler teori kranyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre migren başağrısında 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 (4,6,7). Migren başağrısının patogenezi anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi bilmek gerekmektedir. Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (4,40). Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) inerve etmektedir (41,42).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substance P, NKA) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (8,9).

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun posteromedial ventral çekirdeğinde sonlanır, daha sonra primer somatosensoryel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve

insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (43,44). Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fonksiyonel MRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (45).

Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır.

Son zamanlarda fMRI ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu gösterilmiştir (46-49). Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde 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. Daha ötesi kortekste oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir.

Auranın başağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir öne sürülmesine karşın aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi 2002 yılında gösterilmiştir (4-5). Laser spectle 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 edebildiği gösterilmiştir. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş, bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir (7,4). Migren başağrısı endojen (aura, stress, uykusuzluk v.b) ve ekzojen (yiyecekler, nitrogliserin) çok çeşitli faktörler ile tetiklenebilmektedir. Nitrik oksitin migen ağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiştir (50-51). Nitrik oksit donörü olan nitrogliserinin başağrılarına yolaçtığı 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. Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu

reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir (9,52,53). Ergotamin, dihidroergotamin ve sumatriptan 5-HT1A reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir. Migrenli hastalarda transkraniyal manyetik stimülasyonla yapılan çalışmalarda beyinin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu ve antiepileptik ilaçlardan sodyum valproat ile bunun normale çevrildiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler özellikle auralı migrenlilerde daha belirgin saptanmıştır. Migren genetik olarak multifaktoriyal bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Auralı migrenin en ağır formunu oluşturan otozomal dominant geçişli ailevi hemiplejik migren hastaları gibi homojen alt grupların genetik incelemesi hastalığın patogenezine ait çok önemli keşiflerin yapılmasını sağlamıştır. Yaklaşık ailelerin yarısında 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missense mutasyondur.

Son zamanlarda 2. FHM gen (FHM2) mutasyonu 1. kromozomda (1q23) Na,K-ATPaz geninde saptanmıştır. Diğer kanal patolojilerinin de migren patofizyolojisinde yer alması olasıdır. Aurasız migrende daha farklı genlerin etkilenebileceği düşünülmektedir.

2.1.8. Migren Komorbiditesi

Komorbidite/hastalık birlikteliği ilk defa Feinstein tarafından tanımlanmıştır. Primer hastalığa eklenen bir ya da daha fazla hastalık olarak tanımlanmaktadır. Migren geniş yelpazede psikiyatrik ve somatik hastalıklarla birlikte görülmektedir. Scher bu birlikteliği sırasıyla psikiyatrik, nörolojik, vasküler, kalp hastalıkları ve diğer hastalıklar olarak sınıflandırmaktadır (54).

2.1.9. Migren ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma migren ile damarsal sorunların birlikteliğini göstermiştir. Bu başlığı migren ve inme, subklinik beyaz cevher lezyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve patent foramen ovale (PFO) gibi alt başlıklar halinde değerlendirmek mümkündür.

2.1.9.1. İnme

Migren ve iskemik inme arasındaki ilişki bu konuda yapılan pek çok olgu kontrollü ve kohort çalışmaların sonuçlarına dayanılarak uzun yıllardır bilinmektedir. Birçok olgu kontrollü çalışmada migren inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Genç Kadınlarda İnme Çalışması Kollaborasyon Grubu, hastanede yatırılmış inmeli hastalarla hastane temelli ve toplum temelli kontrol gruplarını karşılaştırmıştır. Toplum temelli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migrenli kadınlarda inme riski iki kat artmış bulunmuş ancak hastane temelli kontrol grubu için aynı sonuca varılmamıştır.

Migren inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Aura, yaş, inme için diğer risk faktörlerinin varlığı (sigara, OK kullanımı, risk artırıcı sistemik hastalıkların varlığı, kadın cinsiyet) riski arttırmaktadır. 45 yaş altında kadınlarda inme 4, sigara kullanımı ile bu riski 9,03 kat yüksektir (55). Özellikle 45 yaş altı auralı migrenli kadınlarda inme sigara ve OKS kullanımı ile birlikte var olan risklerin kontrolü önem taşımaktadır. Genç kadınlar araştırmaların dışında tutulduğunda migren iskemik inme açısından bir risk faktörü olarak görülmemiş, bu yaş 60 düzeyine geldiğinde migrenlilerle kontrol grubu arasında iskemik inme açısından fark bildirilmemiştir. Migrenli olgu hemorajik inme açısından risk taşımamaktadır (54).

2.1.9.2. Subklinik Beyaz Cevher Lezyonları

Migrenli olguların MR görüntülerinde % 6-46 beyaz cevher lezyonları saptanmıştır. Auralı migrenlilerde posteriyor sirkulasyonda subklinik infarkt 13,7 kez daha sık görülmektedir (56). Olgu kontrollü KAMERA çalışmasına göre migrenlilerde özellikle de auralı migrenli olgularda posterior dolaşım veya subklinik beyaz cevher lezyonları daha sık olarak bildirilmiştir (57). Beyaz cevher lezyonları ile migren kliniği arasında ilişki saptanmamıştır (58). Coğu infratentoryal (%88) infarkt benzeri lezyonlar özellikle serebellum“borderzone” lokalizasyonunda göstermiştir (59). Olası mekanizma migren atağı ile ilişkili hipoperfüzyon ve emboli olarak ileri sürülmektedir (56). Uzun süreden bu yana migren tanılı orta yaşlı auralı migrenli kadınlarda AGES-Reykjavik çalışmasında ileri yaşlarda görülen serebellar infarkt benzeri lezyonlar 2,1 kat daha sık saptanmıştır (59).

2.1.9.3. Hipertansiyon

Migrenle hipertansiyon birlikte sık anılan iki durum olmasına karşın, bu konuda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir.

Normotansiflerde yapılan çalışmalarda aktif migren atağı sırasında yapılan ölçümlerde anlamlı değişiklik olmadığı, hatta negatif bir ilişki içerisinde olduğunu gösterilmiştir. Bu olgularda atak sırasında diastolik hipotansiyon varlığını bildirilmiştir. (60-64). Migrenli olgular, gestasyonel hipertansiyonda risk gurubunu oluşturmaktadır (65).

2.1.9.4. Kalp Hastalıkları

Bu başlık altında koroner arter hastalığı (KAH) ve patent foramen ovale (PFO) olmak üzere tartışmalı iki alt başlık değerlendirilecektir. Migren ve KAH arasında geniş ölçekli toplum temelli çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (54).

Rose ve arkadaşları 12409 katılımcı ve 10 yıllık izlem ile auralı migrenlilerde anjina ve koroner arter hastalığı riskini değerlendirmişler. Anjina prevalans riski 3 kat sık saptanmış, ancak KAH auralı migren arasında farklı bulunmamıştır (66,67).

2.1.9.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatrik hastalıklar sık olarak migrenle birlikte görülmektedir. Bu birliktelik, depresyon, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, fobi, özkıyım düşüncesi ve girişiminde dikkati çekmektedir (68).

Bu durum migrenli hastanın ciddi boyutta yükünü ve progresyonunu arttırmaktadır. Serotonerjik disfonksiyon, santral sensitizasyon, ve aşırı ilaç kullanımı varlığının bu birlikteliğe katkısının olabileceği düşünülmüştür (54).

2.1.9.6. Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Toplum ve klinik temelli çalışmalarda anksiyete ve migren birlikteliği araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre migrende yaygın anksiyete bozukluğu (OR:3,9-5.3) yüksek oranda belirlenmiştir. Ortak çevresel ve genetik faktorlerin varlığı üzerinde durulmaktadır (69-71).

2.1.10. Migren tedavisi

Etkin migren tedavisi öncelikle doğru tanı konması ve hastaya gerekli bilgilerin verilmesi ile başlamaktadır. Hastanın tanısını, belirtilerini, herhangi bir rastlantısal veya komorbid hastalık varlığı durumunu kapsayan bir tedavi planı yapılarak ve en rahatsız edici belirtilere en uygun müdahale şeklini bulmaya çaba gösterilir. Farmakolojik tedaviler dışındaki tedavi yaklaşımları arasında gevşeme, 'biofeedback' ve düzenli bir yaşam sürme,

yeterli uyku alma, egzersiz yapma ve tütünü bırakma gibi davranışsal girişimler yer almaktadır (72).

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (sonlandırıcı) veya önleyici (profilaktik) olabilir. Akut tedavi başağrısı bağladıktan sonra geri çevirmeyi veya başağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Önleyici tedavi ise, o anda başağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur. Tepki (rebound) başağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kezden sık verilmemesi gerekir. Akut tedavi ilaçları spesifik olabilir veya olmayabilir. Spesifik olmayan ilaçlar migrende ve diğer ağrılı durumlarda görülen ağrının ve ilişkili belirtilerin kontrolünde kullanılırken, spesifik ilaçlar migren ve küme başağrısında etkilidir.

2.1.10.1. Migren atak tedavisinde kullanılan ajanlar

Nonspesifik farmakolojik ajanlar

Parasetamol

NSAI Ajanlar

Opiatlar

Spesifik ajanlar:

Ergot Derivelere (ergotamin, dihidroergotamin)

Triptanlar(Sumatriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Rizatriptan, Naratriptan
Flavotriptan, Almotriptan)

Yardımcı ilaçlar

Benzodiazepinler, Antiemetikler

2.1.10.2. Atak Tedavisi

2.1.10.2.1. Nonspesifik Farmakolojik Ajanlar

Basit ve kombine şeklinde analjezik ya da NSAI: Çoğu hastada atak sırasında alınan basit analjezikler migren atağını geçirebilir. Atağın hissedildiği (prodromal) dönemde ilaç alınması alınan ilacın etkin olabilmesi için etkin dozda alınmış olması gerekmektedir. Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 400–800 mg, asetil salisilik asit 1000 mg, naproksen 500-

1000 mg, asetaminofen 1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir (73). Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Beraberinde antiemetik ya da gastrik motiliteyi arttırıcı ilaçların kullanımı atağı geçirmeye yardımcı olmaktadır. Ancak migren atağının şiddeti ve ilaçlara yanıtının her atakta farklı olabileceği unutulmamalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkileri dikkate alınmalı ve aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır. Haftada 2–3 ten fazla kullanım koruyucu tedaviye yönelim açısından uyarıcı olmalıdır (74).

Barbiturat Hipnotikler: Bu grup ilaçların kullanımı yan etkileri göz önüne alınarak sınırlı tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Butalbital (FİORİCET) diğer migren ilaçları yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen bir ilaçtır. Tek bir atakta hasta bir ya da iki tablet almalıdır ve atak başına alınan ilaç sayısı altı tableti geçmemelidir. En sık görülen yan etki sedasyon ve baş dönmesidir (74,75).

Opiyoidler: Diğer ilaçlar baş ağrısında yeterli değil ise basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilir. Ayrıca sınırlı da olsa propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler sınırlı olarak kullanılabilir. Haftada ortalama 2 kezden fazla kullanılmamalıdır. İstenmeyen yan etkisi sedasyondur (74,75).

Spesifik Ajanlar: Ergot ve Dihidroergotamin; Ergot ve ergot derivesi olan dihidroergotamin (DHE) orta ve şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Temel avantajları, ekonomik olması ve klinik deneyimin çok uzun yıllara dayanmasıdır. Dezavantajı sistemik etkilerinin olması ve doz hakkında kesin bir bilginin olmamasıdır. Rektal uygulama oral uygulamadan daha etkili olmaktadır. Ergotamin rektal ve oral formları DHE'in ise oral, sublingual, nasal, subkutan ve intravenöz formları vardır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE im ve ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/ gün olarak uygulanmaktadır (75).

Triptanlar: Triptanlar migren baş ağrısında hem güvenli hemde etkin ajanlardır. Herhangi bir kontrendikasyon göstermeyen olgularda orta şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ergot derivelerine göre birçok avantajları vardır. En önemlisi iyi planlanmış kontrollü çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. En önemli dezavantajları fiyatlarının yüksek ve kardiyovasküler hastalık durumunda kullanımlarının sınırlı oluşudur (76).

Rutin klinik kullanımda sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan, ve almotriptan olmak üzere 6 triptan vardır. Sumatriptan bu grup içerisinde ilk piyasa sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (sc) formları vardır. Subkutan formu 6 mg, nazal sprej formu 20 mg, tablet formu 25, 50,100 mg olarak piyasada bulunmaktadır. Hastaların % 80'inde, ilk sc dozundan sonra % 60'ında ise ilk oral dozdan sonra rahatlama olur ve üçte bir olguda baş ağrısı tekrar başlar. Bu tekrarlar ikinci bir sumatriptan dozuna ya da basit ya da kombine analjeziğe yanıt verir. Zolmitriptan 2.5 ve 5 mg lık oral tablet ve ağızda eriyen tabletler halinde bulunur. Zolmitriptanın baş ağrısının giderilmesinde 2–4 saatlerde tam rahatlama sağlaması pleseboya göre anlamlı derecede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Eletriptan 40 mg tabletleri vardır, birinci saatte baş ağrısında düzelmeyi sağlamaktadır. Eletriptanın 1. saatte başarısı % 43 olarak bildirilmektedir. Baş ağrısında tekrar oranı sumatriptana göre daha düşük olarak tanımlanmaktadır. Naratriptan 2.5 mg tablet formu ile naratriptanın en büyük avantajı yarı ömrünün diğerlerine oranla uzun olmasıdır. Bu özellik baş ağrısında tekrar oranının düşük olmasını sağlamaktadır. Yan etki görülme sıklığı pleseboya eşittir. Rizatriptan oral emilimi çok hızlıdır. 10 mg lık dozlarda 2 saatte rahatlama oranı pleseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle bulantısı olan olguların yararlı bulunduğu belirtilmektedir. Ağızda eriyen formu bulunmaktadır. Almotriptan 6.25 ve 12.5 mg lık dozlarda, Flavotriptan ise 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir (76).

Yardımcı ilaçlar: Bulantı, kusma atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması mide içeriğinin boşalmasında geçikme oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpramid veya domperidon kullanılmaktadır. Klorpromazin ve droperidol parenteral nöroleptiktir. Migren statusunda ya da dirençli migren olguların kontrolünde bu grup ilaçlarla başarı elde edilmiştir. Kortikostreoidler; oral ya da parenteral olarak kısa süreli uygulamada önerilmektedir. 24 saat boyunca 6 saate bir 100 mg metilprednizolon, ya da günde iki kez verilen oral 1.5–4 mg deksametazon yararlı bulunmuştur (74,76).

Migrende Koruyucu Tedavi: Hastada ağır fonksiyon kaybı (üç gün yada daha uzun süren ataklar), akut tedavi almasına engel durum (başarısızlık, kontrendikasyon, intolerans gibi), nadir görülen hemiplejik migren, uzamış aura ve migrenöz infarkt yada ataklar migren spesifik ajanlarla (ergot, triptan gibi) kontrol altında, ancak sık kullanım durumunda koruyucu

tedaviye başvurulur. Koruyucu tedavi düşük dozda başlanmalı, etkinlik görülünceye kadar ya da yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz arttırılmalıdır. Genellikle migren hastalarında diğer endikasyonlardan daha az doz gereksinimi duyulmaktadır. Etkin bir tedavi için protokolün 2–6 ay sürdürülmesi gerekmektedir. Etkinlik 4 haftadan sonra fark edilebilir. Koruyucu tedaviden fayda görmek için ilaç aşırı kullanımının olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca o sırada farklı amaçlar için kullanılan ilaçların başağrısı yan etkisi olup olmadığına dikkate edilmelidir (72,75).

Betaadrenerjik bloke edici ilaçlar, bu grup başağrılarında sıkça kullanılmaktadır. birinci sırada yer alan ilaçlardandır. Propranolol, timolol, atenolol, metoprol, nadolol başağrısı koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerler içerisinde yer almaktadır. Propranolol ile tedavi 80–240 mg dozunda tolere edilebiliyorsa en az 2 ay sürdürmelidir. Başlıca yan etkileri bulantı, başdönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk olarak bildirilmektedir. Hipertansiyon, taşikardi, esansiyel tremoru ve koroner arter hastalığı varlığında monoterapi ile hem başağrısı hemde komorbit hastalık üzerine etkili olunabilir. A-V blok, astım ve diabetes mellitusta kullanılmamalıdır (76).

Amitriptilin ve diğer antidepresanlar; migren profilaksisinde, çok yaygın kullanılan bu grup etkinliğini pek çok karşılatırmalı çalışmada kanıtlamıştır. Yararları antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Akşamları alınan 10–150 mg dozunda amitriptilin, imipramin veya desipramin sık migren ataklarında yarar sağlayabilmektedir. Sersemlik, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık aşırı terleme, gibi yan etkilere yol açabilir. Venlafaksin, sertralin, paroksetin, trazodon, doksepin bu başlık içerisinde yer alan diğer antidepresanlardır (76).

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Migrende kısmi yanıtları vardır. Verapamil 80-120 mg gün 3 defa olmak üzere auralı migren frekansını azaltır, ancak aurasız migrende benzer etki göstermez. Flunarizin 5–10 mg/ gün dozlarında kullanılmaktadır. Uzun süre kullanımda ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açabilir (76).

Antiepileptik ilaçlar: Valproat, topiramet ve gabapentin migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Sodyum Valproat 250–500 mg/gün dozunda sedasyon, bulantı, kusma, alopesi, kilo alımına yol açmaktadır. Karaciğer toksisitesi, teratojenite ve ilaç intoksikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Topiramet 50–100 mg gün dozlarında, son çalışmalar ile migren başağrılarında etkin olduğu gözlenmiş bir nöromodülatördür. Parestezi, kilo kaybı

emosyonel labilite, diare başlıca yan etkileri arasındadır. Böbrek taşı, psikoz, ruhsal tedavi öyküsü olan olgularda dikkat edilmelidir (75).

Diğer ilaçlar: Vit B2 (riboflavin) 400 mg/ gün, koenzim Q 10mg/ gün, feverfew 50–82 mg/ gün, östradiol (topik jel) 1.5 mg /gün, botoks (tip A), atipik antipsikotikler (ketiapin, risperidon, olanzapin) migren profilaksisinde kullanılmakta olan diğer ajanlardır (76).

2.1.11. Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (77).

2.1.11.1. Tarihçe

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir (78). Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir (79,80). 1961'de Uriel tarafından insan serumunda yapılan bir çalışmada ilk kez HDL ile PON ilişkisi gösterilmiştir (81). Mackness ve ark. yaptıkları çalışmalar ile, 1985' te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (82), 1988' de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini (83) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (84). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (85). Bu bulguların sonucunda araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelmişlerdir.

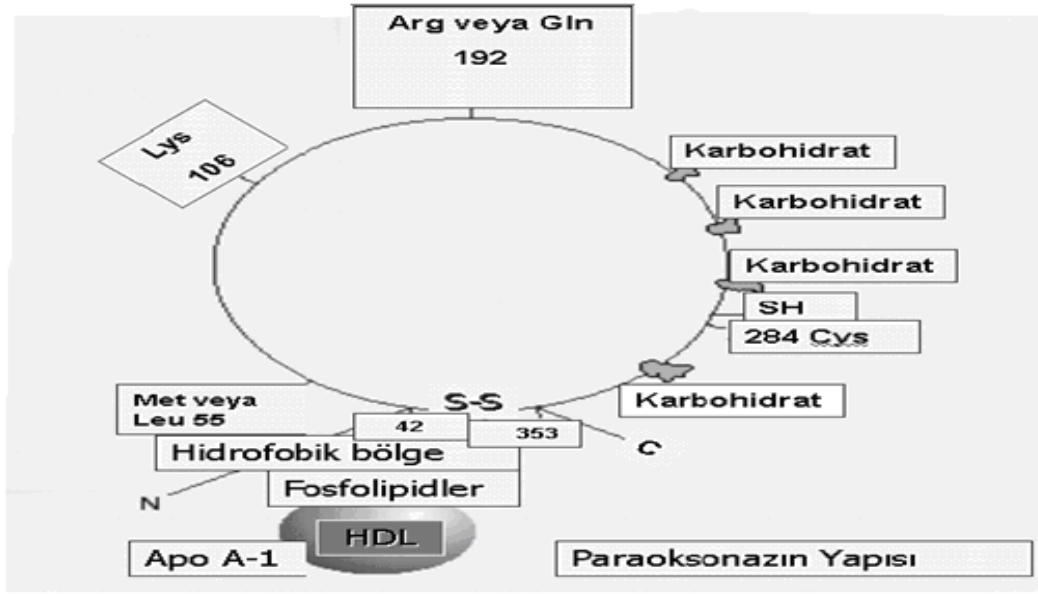
Paraoksonaz Gen Ailesi: Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir (81).

PON1’de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3’te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2’nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (78).

PON1 Gen Polimorfizmi: Günümüzde, PON1 iki yaygın kodon polimorfizmi gösterir. Bunlar 55. kodonda metionin (M) ile lösinin (L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği (Q/R192) polimorfizmdir. Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizmler bunlardır. Çünkü bu iki alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik aktiviteleri farklılık göstermektedir. Paraokson, PON1192R tarafından altı kat daha hızlı hidroliz edilir. PON1192Q ise sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. Tek bir aminoasitteki değişimin enzim aktivitesini bu kadar fazla etkilemesi enzimin yapısına bağlanmıştır. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL’yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkiler. PON1192Q alloenzimi daha koruyucudur (51,52). M/L 55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliza daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir (88).

PON1’in yapısı: İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8’ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur.

PON1’in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, “kringle” yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1’in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (Şekil 1).



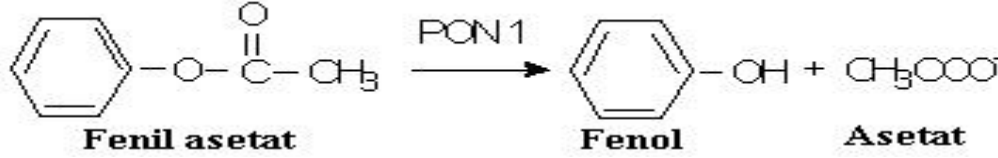
Şekil 1. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (89). (Aviram M. 1999)

KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo 23 J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. (90).

PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapı içerir (91). Her bir yaprak 4 beta tabakası içerir ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması irreversibl denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir (91).

PON 1'in Substratları: PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir. Paraokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem Aril esteraz aktivitesini hem de Paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır.

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir (82) . (Şekil 2).



Şekil 2. Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi (149) (Sema Uysal 2011).

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksidlerinde ve kolesterol ester peroksidlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünülmektedir. İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (84,85).

PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu: Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağına hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir.

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.

HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap

oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder. Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterosjenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar.

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (73).

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MMLDL'nin, Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (73).

Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin Cu²⁺ iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak TBARS oluşumu üzerine etkisi yoktur. Paraoksonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (73).

Paraoksonaz 1 (PON1) ve arilesteraz aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan enzimlerdir. PON1 kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen ve diğer organofosfat türlerini detoksifiye edebilen aridialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolazdır. Arilesteraz enzimi ise PON1 gibi organofosfatları detoksifiye edebilir ama onun gibi genetik polimorfizm göstermez. Her iki enzimin doğal substratı farklı olmasına rağmen PON1 enzimi arilesterazın substratı olan fenilasetatı hidroliz etme, böylece hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesi gösterme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, plazma yüksek-dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı, antioksidan bir enzim olan PON1'in düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallerle oluşan oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (92-94). PON1 enziminin karaciğer, böbrek, ince barsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunduğu, enzimin aktivitesinin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir. Genetik olarak PON1 enzim aktivitesini etkileyen, 192. ve 55. Pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanan iki yaygın polimorfizm bulunmaktadır. Diyet, gebelik, hormonlar ve sigara kullanımı serum PON1 düzeyini etkiler (37,39). Miyokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus gibi pek çok hastalıkta PON1 enziminin aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir(92-94)

PON 1'in Sentezi: PON1 sentezi karaciğerde gerçekleştiğinden dolayı, serumdaki PON1 seviyesini belirleyen başlıca faktor karaciğer fonksiyonlarıdır. Serumdaki PON1 seviyesi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir. PON1 sentezinde önemli olan bir diğer faktor karaciğer hücrelerindeki kolesterol dengesidir. Ayrıca PON1'in karaciğerden sentezini herhangi bir hastalık durumu da etkilemektedir (95-98).

PON 1'in Hücrelerden Salınımı: PON1 karaciğerden sentezlendikten sonra serumda HDL'ye veya karaciğerde mikrozomlara bağlanabilmesi için sentez sırasında N-terminal hidrofobik bölgesi olması gerekmektedir. N-terminal hidrofobik bölgesi bağlamada belirleyici olduğu kadar salgılanma prosedüründe de önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalarda hamster ovarium hücresi ve insan hepatosit hücresine transfekte edilen PON1 sentezlendikten sonra hücre zarının dış yüzeyine bağlandığı gösterilmiştir. PON1 karaciğerde sentezlendikten sonra da önce mikrozomlara bağlı, daha sonra hücrenin dış yüzeyine bağlandığı düşünülmektedir. Hücrenin zarının dış yüzeyinden salınması ve HDL'ye bağlanması tesadüf değildir, bu bağlanmada fosfolipit kompleksi önemli rol oynamaktadır ve LDL PON1'in hücreden salınmasına ve kendisine bağlanması için fosfolipit içeriği yeterli değildir (99-104).

PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşıncı lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (105).

2.1.11.2 PON1 ve HDL

PON1 gen polimorfizmi varyasyonunun %25'ini oluşturur. %75 ise diğer faktörler tarafından sağlanır. HDL, PON1 için serum vektörüdür. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı apoA1 içeren HDL ile birlikte. Aynı zamanda, HDL'nin apo j ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren bir alt grubu daha vardır. PON1 'in büyük ebattaki HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (105).

2.1.11.3. PON1 ve Oksidatif Stres

PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (84). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir. Aviram ve ark. yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (106). HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu etki PON1'in lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağımlı hidroliz edebildiği gösterilmiştir (107).

Paraoksonazın fosfatidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir. (108) LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (109). Yapılan çalışmalarda Paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (110).

2.1.12 Oksidatif stres göstergesi olarak TAS,TOS ve OSİ

2.1.12.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (111).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve serüloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin,

glutasyon, flavinoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albümin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır (112-114).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutasyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (59,115,116).

2.1.12.2 Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri, TOS olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksiktir ve hücrenin lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

2.1.12.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (117-119) OSİ (Arbitrary Unit) = TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L) / TAS (mmol Trolox Equiv. /L)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve kontrol grupları

Çalışma grubumuzu Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvurmuş ve Uluslararası Başağrısı Derneği 2004 kriterlerine göre Aurasız Migren tanısı almış 44 kişi oluşturdu. Kontrol grubu; Migreni ve bilinen kronik ve akut hastalığı olmayan 52 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşturuldu.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1- IHS-2004 tanı kriterlerine göre migren tanısı almış olmak
- 2- 16 yaşından büyük olmak, bir yıldan uzun süredir migren tanısı almış olmak
- 3- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- 4- Son 6 ayda proflaktik tedavisi almamış olmak
- 5- Mental retarde olmamak, atak süresince ilaç almamış olmak.

Çalışmanın dışlama kriterleri olarak

1-Oksidatif stres faktörlerini etkileyebilecek organik akut veya kronik hastalığı bulunmak.

2- Sigara kullanmak şeklinde belirlenmiştir.

3.2. Kan Örnekleri

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan ve kontrol grubu için gönüllü katılımcılardan kan örnekleri alındı, bir saat içinde 3200 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemoliz olan serum örnekleri çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri katkısız tüplere alındı. Kontrol gurubu, gönüllü 52 katılımcıdan oluşturudu. Öncelikle kronik ve akut hastalık açısından anamnezleri alındı. Tanı konmuş herhangi bir kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Alınan venöz kanlar; serumları ayrıştırılarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuarında Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ile PON1 ve Arilesteraz düzeyi çalışılmak amacıyla -

80oC'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki 44 serum örneğinden 4'ünün, kontrol grubundaki 52 serum örneğinden ise 2'si çalışma esnasında cihaz tarafından analiz edilemediği için gruba dahil edilmedi.

3.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (120). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

3.4. Total Oksidan Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferröz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar µmol H2O2 Equivalent/ L olarak ifade edildi (121).

3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (122).

Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

3.6. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

HDL-Kolesterole bağılı lipofilik, hidrofobik yapılı antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate) substratını hidroliz ederek renkli *p*-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nanometre (nm) de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (123).

3.7. Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (124) . Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Aurasız migren hastalarının atak dönemi ve Aurasız migren hastalarının ağrısız remisyon döneminin, kontrol grubuyla karşılaştırılması One-way Anova Post Hoc Tukey yöntemiyle gerçekleştirildi. Aurasız migren hastalarında atak dönemi ve ataksız dönemin karşılaştırılması ise Independent simple T testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.9. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Paraoxan-ethyl-Sigma D9286 2 Gr

Biotinil-PABA-Sigma 14408 20 mg

Sodyum Sitrata-Sigma S4641 1 Kg

G6PD-Sigma G6378 500U

4. BULGULAR

Hasta grubu yaşları 17-50 arasında, 14 (% 36) erkek 26 (% 64) kadın olmak üzere 40 Aurasız Migren hastasından oluşmaktaydı. Kontrol grubu yaşları 16-45 arasında, 20 (% 40) erkek 30 (% 60) kadın olmak üzere 50 gönüllü katılımcıdan oluşmaktaydı.

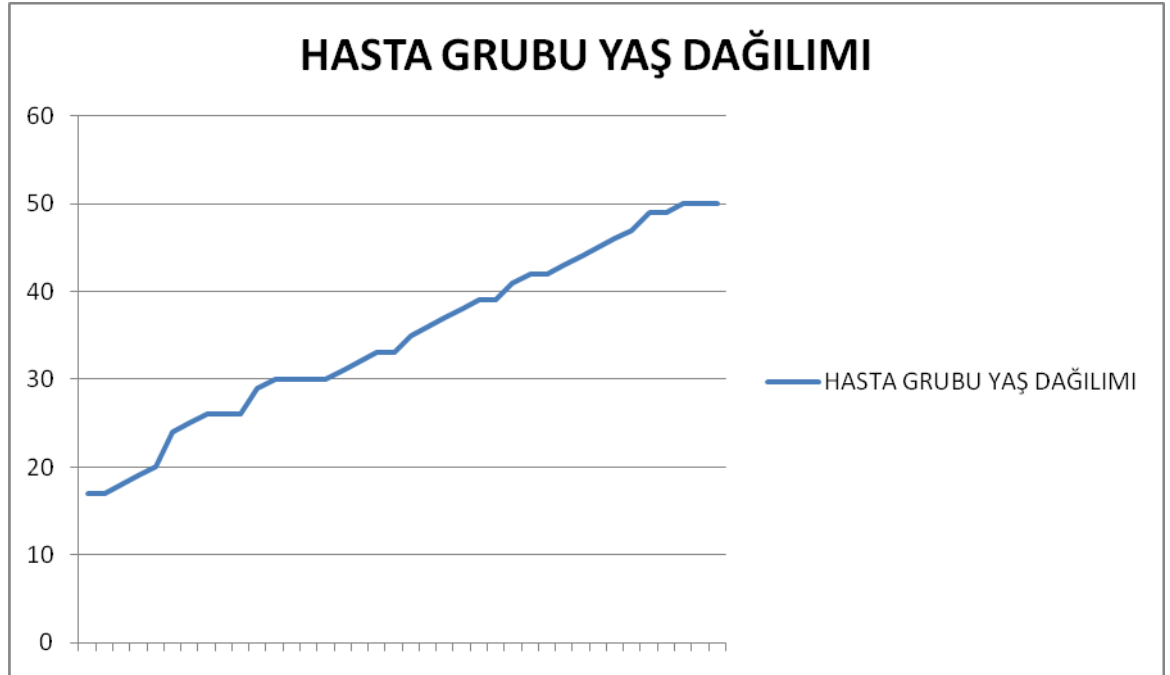
Hasta grubunun yaş ortalaması $34.7 \pm 10,13$ saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $29.2 \pm 6,61$ olarak saptandı.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu içindeki cinsiyet dağılımı

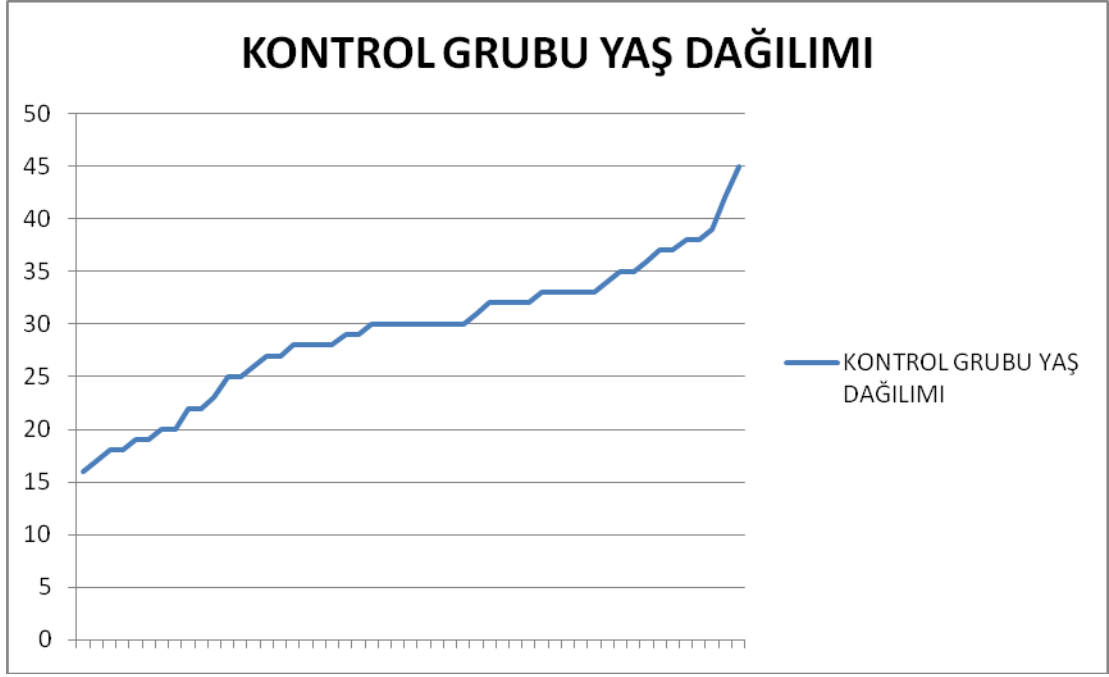
	Erkek	Kadın
Hasta grubu	14	26
Kontrol grubu	20	30

Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı grafik 1 ve grafik 2 te belirtildi.

Grafik 1. Hasta grubu arasındaki yaş dağılımı



Grafik 2. Kontrol grubu arasındaki yaş dağılımı



Aurasız migren hastalarında, atak anı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Aurasız migren hastalarının; atak anında, ataksız remisyon döneminde ve kontrol grubu karşılaştırmalı istatistiksel analizde, serum Paraoksonaz seviyesinin atak anındaki grupta; ($66,86 \pm 19,59$) ataksız remisyon dönemine göre ($92,99 \pm 30,40$) düşük olduğu saptandı ($p=0.000$) (Tablo 4, grafik 3). Atak dönemi paraoksonaz seviyesi kontrol grubu ($116,58 \pm 26,49$) ile karşılaştırıldığında atak döneminde Paraoksonaz düzeyi istatistiksel anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0.000$)(tablo 2, grafik 3). Ataksız remisyon döneminde de kontrol grubuna göre anlamlı Paraoksonaz düşüklüğü saptandı ($p=0.001$)(tablo 3, grafik 3) .

Arilestrez düzeyleri atak anında($97,83 \pm 28,93$), ağrısız remisyon dönemine göre($113,36 \pm 31,36$) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.029$)(tablo 4, grafik 3). Atak dönemindeki arilestrez düzeyleri kontrol grubuna göre($137,70 \pm 30,69$) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,000$)(tablo2, grafik 3). Ağrısız remisyon grubunda Arilestrez

düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük saptandı (p=0,001) (tablo 3, grafik 3).

Atak dönemindeki bakılan TAS düzeyi(1,144 ±0,19), ağrısız remisyon dönemiyle(1,09 ± 0,14) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı(p=0,25) (tablo 4, grafik 3). Atak dönemi, sağlıklı kontrol grubuyla(1,33 ±0,18) karşılaştırıldığında atak anında anlamlı düşük olduğu görüldü (p=0.00)(tablo 2 grafik 3). Aynı zamanda atak sonrası ağrısız remisyon dönemindeki grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ağrısız dönemde, istatistiksel olarak anlamlı TAS düşüklüğü saptandı (p=0.00) (tablo 3, graik 3).

Atak anındaki TOS seviyesi(17,52 ± 3,44), ağrısız dönemle(27,34 ± 8,85) karşılaştırıldığında atak anında ağrısız döneme göre anlamlı düşük bulunduğu görüldü (p=0.00)(tablo4 grafik3). Ağrısız dönem ile kontrol grubu(24,07 ± 4,65) karşılaştırıldığında ağrısız dönemde anlamlı bir artış olduğu saptandı (p=0.044)(tablo 3, grafik3).

Atak dönemi ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise atak döneminde anlamlı TOS düşüklüğünün olduğu gözlemlendi (p=0.00) (tablo 2, grafik 3,).

OSİ değeri atak dönemi(1,55 ± 0,36) ve ağrısız remisyon dönemi(2,27 ± 0,58) karşılaştırıldığında atak döneminde anlamlı düşük olduğu gözlemlendi (p=0.00)(tablo4 grafik 3). Atak dönemi, kontrol grubuyla(1,86 ± 0,42) karşılaştırıldığında ise atak döneminde anlamlı düşük olduğu görüldü (p=0,009)(tablo 2 grafik 3). Ağrısız dönem ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; ağrısız dönemde anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0.001) (tablo 3, grafik 3).

Tablo 2. Aurasız migrenli hastalarda, atak döneminde serum paraoksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.

	Aurasız migren, atak dönemi	Kontrol grubu	P değeri
PARAOKSONAZ	66,86 ± 19,59	116,58 ±26,49	P=0,000
ARİLESTERAZ	97,83 ±28,93	137,70 ±30,69	P=0,000
TAS	1,144 ±0,19	1,33 ±0,18	P=0,000
TOS	17,52 ± 3,44	24,07 ± 4,65	P=0,000
OSİ	1,55 ± 0,36	1,86 ± 0,42	P=0,009

İstatistiksel analiz Anova One-Away Post Hoc Tukey testi ile yapıldı.

Tablo 3. Aurasız migrenli hastalarda, atak sonrası remisyon döneminde serum paroksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

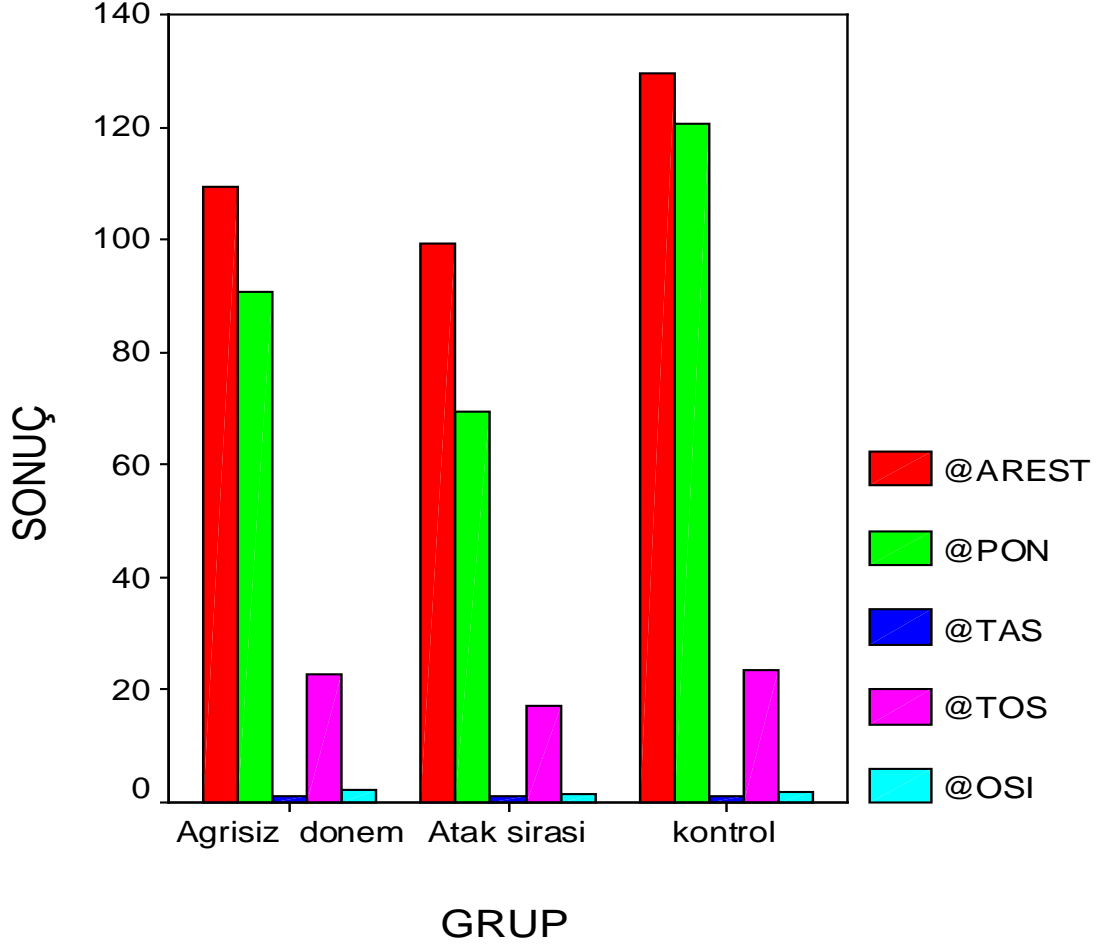
	Aurasız migren, ağrısız remisyon dönemi	Kontrol grubu	P değeri
PARAOKSONAZ	92,99 ± 30,40	116,58 ±26,49	P=0,001
ARİLESTERAZ	113,36 ± 31,36	137,70 ±30,69	P=0,001
TAS	1,09 ± 0,14	1,33 ±0,18	P=0,000
TOS	27,34 ± 8,85	24,07 ± 4,65	P=0.044
OSİ	2,27 ± 0,58	1,86 ± 0,42	P=0,001

İstatistiksel analiz Anova One-Away Post Hoc Tukey testi ile yapıldı.

Tablo 4. Aurasız migrenli hastalarda, atak dönemi ve atak sonrası dönemde; serum paroksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Aurasız migren, atak dönemi	Aurasız migren ağrısız remisyon dönemi	P değeri
PARAOKSONAZ	66,86 ± 19,59	92,99 ± 30,40	P=0,000
ARİLESTERAZ	97,83 ±28,93	113,36 ± 31,36	P=0,029
TAS	1,144 ± 0,19	1,09 ± 0,14	P=0,250
TOS	17,52 ± 3,44	27,34 ± 8,85	P=0,000
OSİ	1,55 ± 0,36	2,27 ± 0,58	P=0,000

İstatistiksel analiz independent simple T testi ile yapıldı.



Grafik 3. Kontrol grubu ve hasta grubu arasındaki serum paroksonaz, arilesteraz ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Organizmanın, oksidan faktörleri nötralize etme kapasitesinin altında kaldığı durumda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres; oksidan seviyenin artması ve/veya antioksidan kapasitenin azalması olarak da tanımlanabilir. Oksidan ve antioksidan seviyelerden herhangi birinin tespiti oksidatif stres hakkında bilgi verebilir. Ama oksidatif stres için her ikisinin ölçümü daha doğru sonuç verir.

Fizyolojik koşullarda gerçekleşen pek çok aktivite oksidan oluşumuna yol açar. Normal biyolojik işlemlerden mitokondrideki oksijenli solunum sırasında elektron taşıma sisteminde, endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçakları sırasında oksidanların oluşması kaçınılmazdır (125-127). Serbest radikallerle ortaya çıkan oksidatif stresin migren patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir(128,129). Migren hastalarında reaktif oksijen radikallerinin artması, sitokinlerin salınımıyla ve nötrofil aktivasyonunun artmasıyla ortaya çıkar. Bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalarda anormal seviyede fazla salınan NO ve süperoksit anyon gibi aktive polimorfonükleer hücrelerden salınan reaktif oksijen radikalleri migren hastalarında yüksek saptanmıştır (130-133).

Oksidatif stres ile hücre membranları, lipidler, nükleik asitler, proteinler, ekstraselüler matriks bileşenleri (proteoglikanlar, kollajen) zarar görür (134). Birçok hastalıkta oksidatif stresin rolü belirtilmiştir. Bu bağlamda Alzheimer hastalığı, Parkinson, inme, şizofreni, koroner arter hastalıkları, diyabet, polikistik over ve renal hastalıklar, obezite, metabolik sendrom, kanser, miks konnektif doku hastalığı gibi kollajen doku hastalıkları örnek verilebilir (135). Migren ile birliktelik gösteren bir çok hastalık bildirilmiştir. Bunlar kardiyovasküler hastalıklar, inme, hipertansiyon, gen polimorfizmleri, kalp hastalıkları, küçük arter hastalıkları, sublinik beyaz cevher lezyonları, psikiyatrik hastalıklar, vertigo, epilepsi, hareket bozuklukları, uyku bozuklukları, astım, irritabl barsak sendromu, vaskülit gibi durumlardır (54). Migren ve komorbid durumlar birlikte değerlendirildiğinde, oksidatif stresin etyopatogeneizde ortak rol aldığı görülür.

Oksidatif stresin migren patogenezinde rol alabileceğini düşündüren birçok hipotez ortaya atılmış olup, bu konuda yapılmış birçok çalışma bu kuramı desteklemektedir. Migren ataklarını agreve eden faktörlerin ve migren tedavisinde kullanılan bazı ajanların etki mekanizmasına bakıldığında migren patogenezinde oksidatif stres faktörünün önemini vurgulayan sonuçlarla karşılaşmaktayız. Örnek olarak; Östrojen ve progesteronun artması ve kanda yüksek düzeylerinin sürdürülmesi serebral vasküler düz kas hücrelerindeki normal fizyolojik seviyede bulunan magnezyum (Mg) seviyesinin düşmesine neden olur. Düşük Mg

seviyesi hücresel biyoenerjetikleri azaltmakta, P maddesi, TNF, IL-1, IL-6, prostonoidler ve serbest radikallerin salgılanmasına yol açmaktadır (136,137).

Gebelikte ve menstruel migren tedavisinde kullanılan magnezyumun etki mekanizması oksidatif stresi azaltmak olabilir.

Pineal bezden salgılanan Melatonin hormonunun antioksidan özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir(138). Uykusuzlukta migren atağının tetiklenmesi, Melatonin hormonunun eksik salınması sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin bir sonucu olabilir (45,48).

Jui-Tung Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oral kontraseptiflerin oksidatif strese yol açtığı ortaya konmuştur (139). Oral Kontraseptifler ilk migren atağını ortaya çıkarabilmekte veya bilinen atakların şiddet ve frekansını değiştirebilmektedir (140). OKS kullanan kadınlarda migren atak sıklığındaki bu artış, ortaya çıkan oksidatif stresin bir sonucu olabilir. Çalışmamızda Aurasız migren hastalarında Paraoksonaz ve Arilesteraz aktivitesi ile beraber TAS, TOS ve OSİ üzerinden Oksidatif stres düzeyini belirlemeye çalıştık.

Migrenli olgularda PON1 aktivitesini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma incelendiğinde farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Alp ve arkadaşlarının 76 migren hastasında yaptığı çalışmada lipid hidroperoksitlerinde hasta grubunda artış izlenirken, hasta ve kontrol gruplarının PON1 aktiviteleri farklı değildi (141). Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 104 migren hastasında paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (142). Yılmaz ve arkadaşlarının 62 migrenli hastada yaptığı bir diğer çalışmada ise paraoksonaz aktivitesinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamış, aril esteraz aktivitesinde anlamlı bir fark gözlenmiştir (143). İçme ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada da PON1 aktivitesinin migren hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir(144).

Çalışmamızda, aurasız migren hastalarında atak sırasında ve ataksız remisyon döneminde serum paraoksonaz aktivitesi ölçüldü. Bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Atak sırasında kontrol grubuna göre anlamlı paraoksonaz aktivitesinde düşme gözlendi. Ataksız remisyon döneminde ise yine kontrol grubuna göre yine anlamlı paraoksonaz düşüklüğü saptandı.

Çalışmamızda, arilesteraz aktivitesinin atak anında kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptandı. Ataksız remisyon dönemde de kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Atak dönemi ile ataksız remisyon dönemi karşılaştırıldığında ise atak döneminde anlamlı düşük olduğu saptandı. Bu sonuç, migren hastalarında atak dönemi ve atak dışı

dönemde antioksidan sistemde bir yetersizlik olduğunu düşündürmüştür. Atak döneminde bu durumun daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Alp ve arkadaşları çalışmasında migren hastalarında TAS seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır (141). Yılmaz ve arkadaşları ise çalışmalarında hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (143). Pizza ve arkadaşları kontrol grubuna göre TAS seviyesini düşük saptamışlardır (145). İçme ve arkadaşları ise TAS seviyesinde anlamlı bir fark saptamamışlar(144). Shahlaa ve arkadaşları da 21 migren hastası üzerinde yaptığı çalışmada TAS seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır (19).

Bizim çalışmamızda TAS değeri ataksız remisyon döneminde düşük bulunmasına rağmen, atak dönemi ile ataksız remisyon dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Migren hastalarında TOS ile yapılmış çalışmalara bakıldığında; Alp ve arkadaşları TOS seviyesini migren popülasyonunda anlamlı yüksek saptamışlar (141). Pizza ve arkadaşları TOS seviyesini migren hastalarında yüksek saptamışlar (145). Yılmaz ve arkadaşları da TOS seviyesini migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlar (143). İçme ve arkadaşları ise kontrol grubuna anlamlı yüksek saptamışlar (144).

Bizim çalışmamızda, migren hastalarında atak anında ölçülen TOS değerleri, ağrısız dönemle karşılaştırıldığında düşük bulundu. Çalışmamızda saptanan bu anlamlı düşüklüğün, antioksidan mekanizmanın reaktivasyonuna sekonder oksidan ajanların indirgenmiş (tüketilmiş) olduğu sonucuna bağlanabilir. Bizim çalışmamız atak anındaki TOS seviyelerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, ağrısız dönemde bakılan TOS değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksekti, bu durum literatürle uyumlu idi.

OSİ değerlerini atak sonrası remisyon dönemi migren hastalarını inceleyen çalışmalara bakıldığında, Yılmaz ve arkadaşları da OSİ değerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlardır (143). Alp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. Çalışmamızda atak dönemi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük olduğu görüldü. Atak dönemindeki düşüklüğün ise TOS değerindeki düşüklüğe benzer reaktif antioksidan cevaba bağlı olabileceği düşünüldü. Atak sonrası OSİ değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Bu durum literatürle uyumlu idi.

6. SONUÇ

Günümüzde migren patogenezi üzerine yoğun çalışmalar yapılmakta ve güncel gelişmeler kaydedilmektedir. Biz bu çalışmamızda atak dönemi ve atak sonrası ağrısız dönem aurasız migren hastalarında oksidatif stres ve paraoksonaz ile arilesteraz aktivitelerini araştırdık. PON1 aktivitesinin; atak sonrası remisyon dönemi migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu, atak döneminde de ataksız hastalara göre anlamlı düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda migren hastalarında antioksidan sistemlerde bir yetersizlik olduğu gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Siva A. Baş, Boyun, Bel Ağrılarını Sempozyum Dizisi No: 30, Mayıs 2002; 9-14
2. Siva A. Basağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2003; 2: 94-7.
3. ge EA, Baykan B. Nöroloji. İkinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 373-93.
4. Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. Nature Med, 2002; 8(2): 110-112.
5. Penfield, W.&Mc Naughton, F. Dural headache and innervation of the dura mater. Arch Neurol Psychiatr, 1940: 44: 43-75
6. Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine: current understanding and management. N Engl J Med, 2002;346(4): 257-70
7. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Medicine, 2002; 8(2): 136-42.
8. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanism in migraine headaches. Trend Pharmacol Sci. 1992;13: 307-11.
9. Buzzi MG. & Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. Br J Pharmacol 1990: 99: 202-6.
10. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. Biochem J 2001; 354(1): 1-7.
11. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxynitrite donor. J Biol Chem 2001: 276(27): 24473-81.
12. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein Nhomocysteinylation. J Biol Chem 2000: 275(6): 3957-8.
13. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003: 23(3): 461-7.

14. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 2005; 179(1): 69-77.
15. Ropper AH, Brown RH. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. Eight Edition. Çeviri editörü: Murat Emre: 2006: 144-67.
16. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967. 28-38
17. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*, 1888. Philadelphia: P Plakiston, Son and Co. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
18. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1938; 39: 737-63
19. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc. 1990: 1-8.
20. Shahlaa H, Ali, Salim A, Hamadi, Ashwaq N, Al- Jaff. Effect of Ergotamine and its Combination with Vitamin E or Melatonin on Total Antioxidant Status in Migraine Patients. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2007 Vol.16 (2)
21. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44(6 Suppl 4): 17-23.
22. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41 (7): 646-57.
23. Evans RW, Mathew MT. *Handbook of Headache*. Lippincott Williams & Wilkins. Second Edition. Çeviri Editörü: Mustafa Ertas: 1999: 28-60.
24. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tensiontype headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13:147-57.
25. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 242-6.

26. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1):14-160.
27. Silberstein SD, Young SD, Young WB, Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82
28. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-62.
29. Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
30. Turkiye Klinikleri Noroloji Ağustos 2003: Cilt:1, Sayı:2,
31. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Press, 1985
32. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl 7): 1-96.
33. M.Fahredden Över Migren Başağrılı Hastalarda Beyaz Cevher Lezyonlarının Klinik ve Laboratuar Önemi. Uzmanlık tezi 2008: 8-9.
34. Bickerstaff ER. Migraine variants and complications. In: Blau JN, ed. *Migraine: Clinical and Research Aspects*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987: 55-75.
35. Headache classification committee of the International Headache Society
Classification of the headache disorders 2nd ed. *Cephalalgia*
36. Ayhan Sarıtaş, Mehmet Çıkman, Halil İbrahim Önder, Hayati Kandış, Davut Baltacı
Retinal Migraine: A Case Report *JAEMCR* 2013; 4: 29-31
37. Hosking G. Special forms: variants of migraine in childhood. In: Hockaday JM, ed. *Migraine in childhood*. Boston: Butterworths, 1988: 35-53.
38. Marks As, Casselman J, Brown D et al. Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. *Am J Neuroradiol* 1988; 19: 1887-91.
39. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965: 133: 65-85.

40. Ray, BS. & Wolff, HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940: 41: 813-56
41. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT,& Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 1981: 213: 228-30.
42. Feindel W, Penfield W. &McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960: 10: 555-63
43. Allen GV, Barbrick B. & Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociceptioninduced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996: 715: 125-35.
44. Bolay H, Moskowitz MA, Mechanisms of Pain Modulation in Chronic Syndromes. *Neurology*, 2002: 59 (5suppl 2): 2-7.
45. Weiller C, May A, Limmroth V, Jupther M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med.* 1995: 1(7): 658-60
46. Leao, A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 1944: 7: 32- 3.
47. Hadjikhani N. Et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001: 98: 4687-92.
48. Cao Y, Welch KM, Aurora S. &Wikingstad Em. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol*, 1999: 56: 548-54.
49. Lauritzen M, &Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain*, 1984: 107: 447-61.
50. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport*. 1993: 4: 1027-30.
51. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997: 349: 401-2
52. Ferrari MD, &Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1993: 14: 129-33.
53. Cumberbatch MJ. Williamson DJ. Mason GS. Hill RG, & Hargreaves RJ. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist. *Br J Pharmacol* 1999:126: 1478-86.

54. Şebnem Bıçakcı Migren ve Hastalık Birlikteliği Nöropsikiyatri Arşivi 2013: 50 Özel Sayı 1: 14-20
55. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, Biousse V, Woimant F, Bousser MG. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993; 31: 289-92.
56. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427-34.
57. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005. 128: 2068-77.
58. Over F, Bıçakcı S, Sarıca Y, Sertdemir Y. Beyaz Cevher Lezyonları ve Migren. *Türk Norol Derg* 2007; 13: 201-6.
59. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 302: 2563-70.
60. Secil Y, Unde C, Beckmann YY, Bozkaya YT, Ozerkan F, Başoğlu M. Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. *Pain Pract* 2010; 10: 222-7.
61. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens* 2002; 20: 1303-6.
62. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, Alperovitch A, and Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003; 23: 914-20.
63. Franceschi M, Colombo B, Rossi P, Canal N. Headache in a populationbased elderly cohort. An ancillary study to the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA). *Headache* 1997; 37: 79-82.
64. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, De Santo NG, Covelli V. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache* 1999; 39: 409-16

65. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-20.
66. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, Stang PE, Brown CA, Folsom AR, Szklo M. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology* 2004; 63: 2233-9.
67. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:1-9
68. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010; 23: 1-16.
69. Mercante JP, Peres MF, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *J Headache Pain* 2011; 12: 331-8.
70. Beghi E, Bussone G, D'Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni GC, Torelli P, Tonini MC, Allais G, De Simone R, D'Onofrio F, Genco S, Moschiano F, Beghi M, Salvi S.. Headache, anxiety and depressive disorder: The HADAS study. *J Headache Pain* 2010; 11: 141-50.
71. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Barton B, Hendrix SL, Jackson RD, Dicken T, Oberman A, Sheps DS; Women's Health Initiative Investigators. Prevalence and correlates of panic attacks in postmenopausal women: results from an ancillary study to the Women's Health Initiative *Arch Intern Med* 2003; 163: 2041-50.
72. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.
73. Ekmekçi Ö. Donma O. Ekmekçi H. *Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004; 35(2)
74. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention *Neurol Sci* 2006; 27: 117-22.
75. Mathew NT Akut migren ataklarının tedavisi. *Baş ağrısı El kitabı* Evans RW, Mathew NT 2. baskı Lippincott williams and Wilkins Philadelphia 2005: 60-87.
76. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006; 27: 123-9.
77. P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-80

78. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164: 271-89.
79. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24.
80. Aldridge WN. Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-117
81. Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur*. 1961; 101: 104-5.
82. Mackness M.I., Halam S.D.. The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*, 1985; 82: 675-7.
83. Mackness M.I., Walker C.H. : Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. *Biochem J*. 1988; 250: 539-45
84. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
85. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*: 1994; 344: 1383-9
86. Jay W. Heinecke1 and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? *Am. J. Hum. Genet*. 1998; 62: 20-4.
87. Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998; 29: 2043-8.
88. Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995; 96: 3005-8.
89. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod* 1999; 5: 381-6.
90. Başkol G., Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 2004; 26 (2): 75-80.

91. Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2004; 11: 412–9.
92. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7: 69-76.
93. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraokonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2004; 35: 78-82.
94. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369: 78-88.
95. Blatter Garin, M.-C., Abbot, C., Messmer, S., Mackness, M. I., Durrington, P., Pometta, D., James, R. W., "Quantification of Human Serum Paraoxonase by Enzyme Linked Immunoassay: Population Differences in Protein Concentrations". *Biochem. J.*, 1994: 304, 549–54
96. Feingold, K.R., Memon, R. A., Moser, A. H., Grunfeld, C., "Paraoxonase Activity in The Serum and Hepatic mRNA Levels Decrease During The Acute Phase Response". *Atherosclerosis*, 1998: 139: 307-15
97. Van Lenten, B.J., Wagner, A. C., Nayak, D. P., Hama, S, Navab, M., Fogelman, A. M., "High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection". *Circulation*, 2001: 103: 2283-88
98. Cabana, V.G., Reardon, C. A., Feng, N., Neath, S., Lukens, J., Getz, G. S., "Serum Paraoxonase: Effect of The Apolipoprotein Composition of HDL and The Acute Phase Response". *J. Lipid Res.*, 2003: 44: 780-92
99. Sinan, M.S.T.S., "Đnsan Serum Paraoksonaz Enziminin (PON1) Expressiyonu, Saflastırılması ve Bazı Đlacların Enzim Uzerine Etkilerinin Araştırılması." Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, (2005).
100. Martoglio, B.D., B., "Signal sequences: more than just greasy peptides". *Trends Cell Biol.* 1998: 8: 41041–5
101. Hassett, C., Richter, R. J., Humbert, R., Chapline, C., Crabb, J. J., Omiecinski, C. J., Furlong, C., "Characterisation of cDNA Clones Encoding Rabbit and Human Serum Paraoxonase: The Mature Protein Retains Its Signal Sequence". *Biochemistry*, 1991: 30: 10141–9

102. Deakin, S., Leviev, I., Gomaschi, M., Calabresi, L., Franceschini, G., James, R. W., "Enzymatically Active Paraonase- 1 Is Located at The External Membrane of Producing Cells and Released by A High Affinity, Saturable, Desorption Mechanism". *J. Biol. Chem.*, 2002: 277: 4301–8
103. Sorenson, R.C.B., C. L.; Aviram, M.; Hsu, C.; Billecke, S.; La Du, B. N., "Human serum paraonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999: 19: 2214– 25
104. Oda, M.N.B., J. K.; Berger, T.; Forte, T. M., "Cysteine substitutions in apolipoprotein A-I primary structure modulate paraonase activity". *Biochemistry*, 2001: 40: 1710–8
105. Deakin S., James R. W., Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraonase-I *Clinical Science* 2004: 107: 435-47
106. Aviram M., Billecke S., Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosenblat M., Eroglu J., Hsu C., Dunlop C., Paraonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraonase activities. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1998: 18: 1617-24
107. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraonase ratio. *J Clin Invest* 1997: 99: 2005–19.
108. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000: 275: 17527–35
109. Berliner JA, Navab M et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995: 91: 2488–96.
110. Aviram M, Rosenblat M et al. Human serum paraonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999: 26: 892–904.
111. Gutteridge JM, Peterson SK, Segal AW, Halliwell B. Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* 1981: 199 (1): 259-61

112. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235 (4792): 1043-6
113. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53 (11): 861-4
114. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86(1): 36-40
115. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29(2):175-83.
116. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002 (2): 238-44
117. Harma M, Erel O: Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7107.
118. Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118 (1): 47-51
119. Erol MK. Yoğun bakım hastalarında propofol, deksmedetomidin ve midazolam infüzyonlarının sedasyon, oksidan – antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. Şanlıurfa. 2011. Sayfa no
120. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*. 2004; 37: 277–85
121. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38 (12): 1103-11.
122. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res*. 2 May 2005; 583(1): 49-54.
123. Eckerson HW, Wyte MC, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1983; 35: 1126–38.

124. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992; 30: 391–5.
125. Cochrone G G. Celluler injury by oxidants *The American J of Med.* 1991; 91 (Suppl. 3): 23-30
126. Bast A, Haenen G, Goelmen J A. Oxidants and Antioxidants. State of the Art *The Am J Of Med.* 1991; 91 (Suppl 3): 2-13.
127. Yavuzer S. Serbest radikallerle hücre yaralanması *Tıpta Temel bilimler Kolu Sonbahar Okulu: Oksidan stres ve hücre hasarı kurs notları* 1993: 12-4.
128. Ciancarelli I, Tozzi -Ciancarelli Mg, Di Massimo C, Marini C, Coarlei A. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by products in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 39-42.
129. Munno I, Centonze V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causarano V, Nardelli P, Cassiano Ma, Albano O. Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache* 1998; 38: 465-7.
130. Bockowski L, Sobaniec W, Kulak W, Semigel S, Kakuzia J. Serum and intraerythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxides in children with migraine. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 542-8.
131. Tozzi-Ciancarelli Mg, De Matteis G, Di Massimo C, Marini C, Ciancarelli I, Carolei A. Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 580-4.
132. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, Florida, Calabresi P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 2006; 46: 200-7.
133. Altındağ O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 339-44
134. Blake Gı, Rıdker Pm. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-71.
135. Sema Uysal, Sümeyya Akyol, Rukiye Hasgöl, Ferah Armutçu, M. Ramazan Yiğitoğlu Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz *Ço Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28 (3):136-41

136. Mauskop A, Altura BT, Burton M, Altura M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache* 2002; 42: 242-8.
137. Li Wenyan, Zheng Tao, Altura BM, Altura B. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence. *Brain Research Bulletin* 2001; 54 (1): 83-9.
138. Cevat Yazıcı, Kader Köse Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences) 2004; 13 (2): 56-65,
139. Chen JT, Kotani K. Oral contraceptive therapy increases oxidative stress in pre-menopausal women. *Int J Prev Med* 2012; 3: 893-6.
140. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC. Migraine and menstruation Cephalalgia 1990;10: 305-10.
141. Alp R, Selek S, Alp SI, Taşkin A, Koçyiğit A Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Oct 2010; 14 (10): 877-82.
142. Yıldırım S, Akar S, Kuyucu M, Yıldırım A, Dane S, Aygül R. Paraoxonase 1 gene polymorphisms, paraoxonase/arylesterase activities and oxidized low-density lipoprotein levels in patients with migraine. *Cell Biochem Funct*. Oct, 2011; 29 (7): 549-54.
143. Necat Yılmaz, Ozgur Aydin, Aysenur Yegin, Aysun Tiltak, Esin Eren Increased levels of total oxidant status and decreased activity of arylesterase in migraineurs *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 832-7
144. İçme, Ferhat MD; Erel Ozcan PhD; Avcı Akkan MD; Görmez, Gizem MD; Gülen, Müge MD; Satar, Salim MD; Koc, Ayse F. PhD The Role of Oxidative Stress Markers in the Pathophysiology of Migraine and After Treatment. *Neurosurgery Quarterly*: (Abstract)
145. V. Pizza, A. Agresta, E.L. Iorio, A. Capasso; Impaired Oxidative Balance in Migraine: the Evidence from Droms Test and BAP Test. *Pharmacologyonline* April, 2013: 25-8

