

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Yahya ÇELİK

**MİGREN HASTALARINDA SERUM ADMA DÜZEYİ  
DEĞERLERİ, ADMA DÜZEYİNİN MİGREN  
ALTTİPLERİNDEKİ DAĞILIMI VE KLİNİĞE OLAN  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Aylin REYHANI**

EDİRNE-2009

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocam Prof. Dr. Ufuk Utku başta olmak üzere, tezimin yöneticisi olan ve her aşamasında önemli katkılarda bulunan Doç. Dr. Yahya Çelik'e, eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Nilda Turgut, Doç. Dr. Talip Asil ve Doç. Dr. Kemal Balcı'ya, rotasyonum süresince eğitimime katkılarından dolayı Prof. Dr. Barış Korkmaz, Prof. Dr. Veysi Demirbilek ve Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya'ya, çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hakan Karadağ ve Dr. Özgür Gündüz'e, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Nejdet Süt'e ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>EPİDEMİYOLOJİ</b> .....	3
<b>MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ</b> .....	3
<b>TANI VE SINIFLAMA</b> .....	15
<b>MİGREN ATAĞININ TANIMLANMASI</b> .....	18
<b>MİGREN TEDAVİSİ</b> .....	21
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	23
<b>BULGULAR</b> .....	26
<b>TARTIŞMA</b> .....	34
<b>SONUÇLAR</b> .....	40
<b>ÖZET</b> .....	41
<b>SUMMARY</b> .....	43
<b>KAYNAKLAR</b> .....	45
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ADMA</b>	: Asimetrik dimetilarjinin
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin geniyle ilişkili peptid
<b>CSD</b>	: Kortikal yayılan depresyon
<b>DDAH</b>	: Dimetilarjin dimetilamino hidrolaz
<b>EDRF</b>	: Endotel kökenli gevşetici faktör
<b>eNOS</b>	: Endotleyal nitrik oksid sentaz
<b>FAD</b>	: Flavin adenindinukleotid
<b>FMN</b>	: Flavin mononukleotid
<b>ICD</b>	: International Classification of Diseases
<b>IHS</b>	: Uluslararası Başağrısı Topluluğu
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksid sentaz
<b>HPCL</b>	: High performance liquid chromatography
<b>L-NAME</b>	: N $\omega$ -nitro-L-arjinin metil ester
<b>L-NMMA</b>	: N <sup>G</sup> –monometil-L-arjinin
<b>MRA</b>	: Manyetik rezonans anjiyografi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>NMLA</b>	: N <sup>G</sup> mono metil-L-arjiinin
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz

<b>nNOS</b>	: Neuronel nitrik oksid sentaz
<b>NTG</b>	: Nitrogliserin
<b>PAG</b>	: Periaquaduktal gri madde
<b>PACAP 38</b>	: Pituitar adenilat siklaz aktive edici peptid 38
<b>PAMT</b>	: Protein arjinin metil transferaz
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>PRMAT-1</b>	: Protein arjinin metil transferaz tip 1
<b>PRMAT-2</b>	: Protein arjinin metil transferaz tip 2
<b>SDMA</b>	: Simetrik dimetilarjinin
<b>VIP</b>	: Vazoaktif intestinal peptid
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, binlerce yıldan beri ayrı bir klinik bir antite olarak bilinen kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bozukluktur. Yaklaşık milattan önce 2500 yılından kalma belgelere dayandığı söylenen Ebers Papirüsünde migren tanımlanmıştır (36).

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Fizik ve nörolojik muayeneler ve laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur ve daha çok diğer korkutucu baş ağrısı nedenlerini dışlamada işe yarar (36). Prevelansı en yüksek nörolojik hastalıktır (1). Avrupa'da yılda yaklaşık yirmiyedi bin milyon dolara mal olarak, nörolojik hastalıklar arasında demans ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıraya yerleşir(1). Migrenin strüktürel lezyon olmadan, nörovasküler transmisyon bozukluğuna bağlı bir hastalık olduğu düşünülmektedir (1). Bu teoriye göre de, yeterince özgün ve etkin ilaçların bulunmasıyla, tamamen tedavi edilebilen bir hastalık olacaktır.

Son yıllarda migrenle ilgili çalışmalarda büyük gelişmeler kaydedilmiş, migren daha iyi tanımlanmıştır. Altta yatan en muhtemel sebebin kortikal yayılan depresyon (CSD) olduğu ve CSD sırasında nitrik oksid (NO) salındığı gösterilmiştir (88). Ancak tüm gelişmelere rağmen, migren hastasının yaşam kalitesini düşüren, topluma önemli ekonomik ve sosyal yük oluşturan sağlık problemi olmaya devam etmiştir.

Migren tedavisinde kullanılan önleyici ilaçların hiçbiri migrene spesifik olmayıp, hastaların en fazla %60 ile %65'ini tedavi ederler. Son 20 yılda koruyucu tedavide yeni ilaç üretilmemiştir ve mevcut atak tedavilerinin de iyileştirilmesi gerekmektedir (1). Kortikal yayılan depresyonun baskılanması, önleyici migren tedavisinde ilginç bir hedef halini

almıştır. Beta blokerler, valproat, topiramet, metiserjid veya amitriptilin ile uzun süreli tedavi, sıçanlarda potasyumun uyardığı CSD sayılarını azaltmış ve CSD için elektiriksel uyarı eşliğini yükseltmiştir (10).

Beyin ve serebral arterlerde bulunan nitrik oksid sentaz (NOS), vazodilatasyonda önemli rolü olan NO sentezlenmesini sağlar. Asimetrik dimetilarjininin (ADMA), NOS'un endojen inhibitörüdür.

Bu çalışmada, IHS 2004 tanı kriterlerine göre migren tanısı alan ve atak arası dönemde olan 100 hastada "high performance liquid chromatography" (HPLC) yöntemi ile serum ADMA, simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve L-arjinin düzeylerinin ölçümü yapıldı. Çıkan sonuçlar kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Migren hastaları, IHS 2004 tanı kriterlerine göre; auralı ve aurasız olmak üzere iki alt gruba ayrılarak; ADMA, SDMA ve L-arjinin düzeylerinin dağılımı bu iki alt grupta karşılaştırıldı. Bu çalışmada, serum ADMA düzeylerinin migren patofizyolojisindeki rolünü, tanısında ve altgrup belirlenmesinde yardımcı bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı planladık. Bu bilgilerin ışığında gelecekte migren tedavisinde ADMA gibi NO sentaz inhibitörlerinin kullanılması düşünülebilir.

## GENEL BİLGİLER

### MİGREN

#### Epidemiyoloji

1989'da yürütülen 1. Amerikan Migren Çalışması, ABD'de yaklaşık olarak kadınların %18'inin, erkeklerin yaklaşık %6'sının ve Amerikalıların toplamının 23.6 milyonunun migreni olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca migren prevalansının yaşla değişip, en fazla 35-45 yaşları arasında görüldüğü, düşük gelirlilerde ve zencilere göre beyazlarda daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. 1. Amerikan Migren Çalışması aynı zamanda migrenin az tanı aldığını, yetersiz tedavi edildiğini ve önemli derecede engellilik ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (2). 1999'da yapılan 2. Amerikan Migren Çalışması'nda, migren prevalansı kadınlarda %18.2, erkeklerde %6.5 olarak bulunmuştur ve de migren prevalansının 12 ile 40 yaşları arasında artış gösterdiği, bu yaştan sonra da her iki cinsiyette azaldığı gösterilmiştir. Migren prevalansı ilk çalışmada saptandığı gibi yıllık gelir düzeyi ile ters orantılı olarak bulunmuştur ve de hastanın yaşadığı bölgeye göre değişiklik göstermemiştir. İki çalışma arasında geçen 10 yıllık süreçte, migren prevalansı aynı kalmış, ancak nüfus artışına bağlı olarak tahmini migrenli hasta sayısı 28 milyona yükselmiştir (2).

Bıçakçı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş, bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9 olarak belirlenmiştir (4). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, migren prevalansı, Akdeniz Bölgesinde %20.9, Güneydoğu Bölgesinde %24.0, Ege Bölgesinde %20.6, Orta Anadolu'da %11.7, Marmara Bölgesinde %11.4 ve de Karadeniz Bölgesi'nde %14.7 olarak bulunmuştur (5). Karlı ve arkadaşlarının, Bursa'da 12-17 yaş arasındaki hastalarda yaptığı

migren prevalans çalışmasında, migren (%14.5), sık epizyodik gerilim tipi baş ağrısından (%25.9) sonra en sık baş ağrısı olarak bulunmuştur. (3).

Migren prevalansı yaş ve cinse göre değişir. Migren çocukluk çağı başlangıçlı olabilir ama sıklıkla adolesan dönemde başlar; hastaların %80'inden fazlasında başlangıç 30 yaşından öncedir (39). Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir; daha sonra ergenlik yaklaştıkça, kızlardaki prevalansı erkeklere oranla daha hızlı artar. Prevelanstaki bu artış yaklaşık 40 yaşına kadar devam eder, daha sonra da azalmaya başlar (36).

### **Migrenle Komorbidite Gösteren Hastalıklar**

Epidemiyolojik çalışmalar, migren ile komorbidite gösteren bir grup hastalığı ortaya koymuştur. Migren; Raynaud sendromu, anjina, myokard infarktüsü, hiper veya hipotansiyon, mitral kapak prolapsusu, inme gibi kardiovasküler hastalıklarla beraberlik gösterir (26,36). Bunların dışında bazı psikiyatrik bozukluklar, irritabl barsak sendromu, epilepsi, pozisyonel vertigo, esansiyel tremor, astım ve alerji de migrenle beraber yüksek oranda görülür (32,36). Bu nedenle tedavi planları yaparken bu komorbidite oranları da göz önüne alınmalıdır. Örneğin, migren ve depresyon birlikteliğinde antidepresan vermek, migren ve epilepsi birlikteliğinde de antiepileptik vermek, uygun seçimler olacaktır. Aynı zamanda komorbid hastalıklar, hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını da sağlayabilir (36).

**Migren ve inme :** Hem migren, hem de inme fokal nörolojik defisitlerle, serebral kan akımındaki bozuklukla ve de baş ağrısı ile ilişkili kronik nörolojik bozukluklardır. Migreni olmayanlara kıyasla auralılarda daha belirgin olmak üzere tüm migrenlilerde stroke riski artmıştır (30). Stroke için risk faktörü olan koroner kalp hastalığı da migrende artmış olarak bulunmuştur(30). Migren ve inme arasındaki ilişki, auralı migren ve arka sistem inmeleri arasında daha belirgindir. Migren aurası uzamış olduğunda inmeye yol açabilir; bu durum gerçek migrenöz infarkt olarak adlandırılır (36). Tzourio ve ark, migrenin 45 yaş altındaki kadınlarda 4 kat artmış inme riski ile ilişkili olduğunu ve bu riskin sigara içen kadınlarda daha da arttığını bildirmiştir (42,43) . Migren ile inme arasındaki ilişkiye dair kanıtlar, daha yaşlı erkek ve kadınlar için tutarsızdır (31). Auralı migreni olan, ağır sigara içme öyküsü olan ve doğum kontrol hapı kullanan genç kadınlarda serebral infarkt riski artabilir. Serebral infarkt için alışlagelen bölge, posterior oksipital lob olup, tipik olarak kama şeklinde bir infarkttır.

**Migren ve epilepsi :** Migren ve epilepsi, paroksizmal beyin hastalıklarıdır. Andermann ve ark. migren hastalarında median epilepsi prevalansını %5.9 (%1-17 arasında ) olarak bildirmiştir ki, bu toplumda gözlenen %0.5'lik prevalansın çok üzerindedir. Epileptiklerde bildirilen migren öyküsü prevalansı ise %8 ile %23 arasında değişmektedir (36). Andermann ve ark. bu iki hastalık arasında genetik bağlantı bulunmadığını, ancak benign Rolandik epilepsi, benign oksipital epilepsi ve muhtemelen de absans ataklarının beklenenden daha yüksek oranda migren prevalansı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (41).

**Migren, major afektif bozukluklar ve kaygı :** Son zamanlarda gerçekleştirilen toplum temelli çalışmalarda, migren hastalarında bipolar bozukluk, panik bozukluk ve kaygı bozukluğunun da daha sık görüldüğünü ortaya çıkarmıştır (44,45,46). Başağrısı bozukluklarında, komorbid olarak psikiyatrik bozuklukların olmasının, başağrısı için doktora başvuru oranını önemli ölçüde arttırdığı görülmektedir (36). Migren patofizyolojisinde önemli rol oynayan periaquaduktal gri alandaki dorsal rafe çekirdeği beynin 5-HT'inin %65'ini içerirken, nukleus seruleus beynin norepinefrinin %95'ini içerir. Bu nörotransmitterlerin dengelerinin oynanması ile ilişkili, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi psikiyatrik durumların migren ile komorbidite göstermesi ilginçtir (31).

### **Migren ve Kişilik Özellikleri**

Eski yazarların pek çoğu migren hastalarını, titiz, mükemmeliyetçi, düşünce ve davranışlarında katı, yarışmacı, hüsrana uğramış ve aşırı duyarlı kişiler olarak tanımlamıştır. Ancak ileri analizler migrenlilerde özel bir kişilik tipi göstermemiştir (39). Ayrıca, major psikiyatrik bozukluklar, hem migrenle, hem de kişilik bozuklukları ile ilişkili olduğundan, bu bozukluklar ile migren arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi zordur.

### **Migren Genetiği**

Migrenli bireylerin birinci derece akrabalarının %80'inde aile öyküsü vardır (31). Familial hemiplejik migrenin, genetik bölgesinin kromozom 19'da bulunduğunun gösterilmesi ve bu bölgeden aday bir gen ürününün ortaya konması ile migren genetiği çalışmaları, gerçek anlamda moleküler çağa girmiştir (47,48). Russell ve Olesen'in çalışmasında, aurali migreni bulunan bireylerin birinci derece akrabalarında, aurali migren bulunma riski dört kat artmış, aurasız migreni bulunan bireylerin birinci derece akrabalarında ise aurasız migren riski 1.9 kat artmış olarak bulunmuştur (49). Bazı aileler, bariz otozomal

dominant geçiş gösterirken, bazıları inkomplet penetranslı otozomal resesif geçiş göstermektedir(36).

## **MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ**

Migren, belirli bir dış uyarana veya santral sinir sistemindeki siklik değişikliklerin neden olduğu bir nörovasküler reaksiyondur (38). Bugüne kadar yapılan birçok araştırmaya rağmen, etiopatogenezi tek bir mekanizmayla açıklamak mümkün değildir. Her birey, sinir sisteminin çeşitli seviyelerindeki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengeye dayanan yatkınlık derecesiyle herediter bir migren eşiğine sahiptir (37).

### **Vasküler Teori**

Bu teoriye göre, bir migren atağı aurasından sorumlu olan intrakranial arterlerdeki vazokonstriksiyon ile başlar ve bunu takip eden ve uzun süren vazodilatasyon döneminde tipik zonklayıcı başağrısı olur (38).

Migren kranyal damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Migren prodromunda veya aura döneminde temel fizyopatoloji, intrakranyal arteriollerde bir daralma, yani intrakranyal vazokonstriksiyondur. Bu durum genellikle unilateraldir. Vazokonstriksiyon serebral kan akışında bölgesel bir azalmayı da birlikte getirir. Bunu takiben beyinde meydana gelen iskemi aura fazındaki fokal nörolojik belirtileri açıklar. İskemi beyinde karbondioksit birikimini artırır, bunun sonucunda arteriollerde genişlemeyle birlikte prodrom dönemi sonlanır ve eşlik eden nörolojik belirtiler kaybolur. İntrakranyal vazodilatasyonun başlamasıyla beraber ekstrakranyal vazodilatasyon da gelişir ve ağrı dönemine girilmiş olur. Bu dönemin başlamasından hemen önce ekstrakranyal arteriollerde de kısa süreli bir vazokonstriksiyon olur. Arterioller vazokonstriksiyon sonucunda, derinin kan akımında azalma ve sonucunda doku iskemisi gelişir. Diğer taraftan, deriden daha derin dokularda arteriovenöz şantların olduğu ve bunun ekstrakranyal kan akımını hızlandırdığı düşünölmektedir. Daha sonra deri ve deri altı dokuda kısa süreli iskemi meydana gelir. Böylece doku iskemisiyle birlikte dokudan ve damardan dışarıya ağrıya neden olan maddeler serbestleşir. Ağrıya neden olan maddeler ve arterlerde daralmanın yarattığı mekanik tıkanma, daha geniş arter ve arteriollerde vazodilatasyona neden olur. Ağrıya neden olan maddelere ek olarak, gerilme ve vazodilatasyon da ağrı oluşturur. Sonuç olarak serbest kalan maddeler damarlarda ve damar çevresinde ödem ve yangı meydana getirmiş olur. Her arter atımı ile damar içi kan basıncı değişimleri ağrıyı şiddetlendirir ve ağrıya zonklayıcı bir nitelik kazandırır (37).

Wolff ve arkadaşlarının 1948 yılında serebral ve menenjial arterlerin uyarılmasının başağrısına yol açtığını gösteren temel çalışmalarından günümüze, migren ağrısının altında yatan mekanizmanın intrakranyal kan damarlarının vazodilatasyonu olduğuna dair yaygın bir inanç bulunmaktaydı. Bu hipotez, diğer bazı çalışmalarla da desteklendi. Medyal serebral arterdeki balon dilatasyonu, migren benzeri başağrısına yol açabilir. Nitrik oksid verici nitrogliserin (NTG) ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) gibi vazoaaktif maddeler yatkın kişilerde migreni başlatabilir. Yakın zamanda migren ataklarını tedavi etmek için CGRP antagonistlerinin geliştirilmesi kısmen vazodilatasyonun önlenmesi veya tersine çevrilmesinin migren ağrısını engelleyebileceği hipotezine dayanmaktaydı. Hayvan ve in situ farmakolojik deneyler ve transkranyal Doppler kullanılarak yapılan insan in vivo çalışmaları, akut antimigren ajanların (ergolar ve triptanlar) serebral ve menenjial damarları daralttığını gösterdi. (6).

Vasküler teori; ağrının zonklayıcı niteliğini, ağrı yerleşiminin değişkenliğini ve ergot uygulanması ile ağrının giderilmesini açıklayabilir. Ancak vasküler teori, bazı zorluklar içermektedir. Migren ataklarının prodromal özelliklerini açıklamamaktadır. Migren tedavisinde kullanılan bazı ilaçların kan damarları üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu teori son zamanlarda gerçekleştirilen kan akım çalışmaları ile desteklenmemiştir ve de hastaların çoğunda aura yoktur. Bu önemli klinik gözlemler, saf bir vasküler başağrısı teorisinin inandırıcılığını azaltmaktadır (36).

Kopenhag grubundan Henrik ve meslektaşları çalışmalarında pituiter adenilat siklaz aktive edici peptid'in (PACAP 38) kranyal vazodilatasyona neden olduğunu ve hastalarda gecikmiş migreni tetiklediğini, fakat kontrollerde veya plasebo infuze edilen migrenlilerde bu etkiye yol açmadığını gösterdi (51). Aynı grup, vazoaaktif intestinal polipeptid'in (VIP) aynı derecede kraniovasküler vazodilatasyon oluşturduğunu, fakat migreni tetiklemediğini gösterdi (52). Bu çalışmalara göre de, migrende önemli olanın dilatasyon değil, reseptör bölgesi aktivasyonu olduğu, vazodilatasyonun semptomlar için ne gerekli, ne de yeterli bir epifenomen olduğu düşünülmektedir. En son çalışmalar, akut şiddetli migrende CGRP düzeylerinin artışına ve tedavilerle normale dönmesine dayanılarak geliştirilen olcegapant ve telcagepant gibi kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) reseptör antagonistlerinin ikisinin de etkili olduğunu ancak vasküler etkilerinin olmadığını gösterdi (7).

Schoonman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, migren hastalarına nitrogliserin verilerek serebral arterlerin çapları ölçüldü; bu çalışmanın sonucunda, başağrısı tarafı için

kontrol edildiğinde dahi, migren ağrısının major serebral ve menenjial kan damarlarında klinik ile ilişkili bir vazodilatasyonla bağlantılı olmadığı görüldü (6).

Vazodilatasyonun migrendeki rolü, geçmişte ve daha yakın zamanda hararetle tartışılmıştır. Bazı araştırmacılar, menenjial ve serebral kan damarlarının vazodilatasyonunu migren ağrılarının birincil tetikleyicisi olarak görmekte ve vazokonstriksiyonun akut anti-migren etki için gerekli olduğunu düşünmektedirler. Diğerleri vazodilatasyonun trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ve vazoaaktif nöropeptidlerin salınmasına bağlı ikincil bir durum olduğuna inanmaktadırlar. Üçüncü grup bir düşünce, vazodilatasyonu migren ağrısının patogeneziyle ilgisiz veya en iyi ihtimalle masum bir eşlikçi olarak ele almaktadır. Dolayısıyla bazı görüşlere göre, vazokonstriksiyon migren ağrılarının tedavisi için gerekli olmayabilir(6). Vazokonstriktör etkisi bulunmayan antimigren ajanlar da, vasküler hastalık için risk faktörü bulunan bireylerde daha güvenli olarak kullanılabilir(6).

Vasküler teori, en eski teoridir ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarla uzun süreden beri geçerli ve yaygın inanışın aksine, migren ataklarında serebral ve menenjial çapların değişmesinin, eğer gerçekleşiyorsa da, migren ağrısının patofizyolojisinde birincil önem taşımadığı sonucuna varılmıştır(6).

### **Nöral Teori**

Migren patofizyolojisi, 1940'lerde bir nörofizyolog olan Aristides Leao'nun kortikal yayılan depresyon (cortical spreading depression; CSD) kavramını tanımlaması sonrasında yapılan çalışmalarla daha iyi aydınlatılmıştır. CSD, bir odaktan başlayıp aynı hemisfer boyunca yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve takiben gelişen uzun süreli baskılanmış nöronal aktivitedir. Başlangıç bölgesinden 2-5mm/dk hızla tüm ipsilateral hemisfer korteksine yayılır (8,9). CSD, bölgesel serebral kan akımının kısa süreli artışına, ardından da uzun süren hipoperfüzyona neden olur. Sıçan çalışmaları, CSD sonrası bir saat boyunca kortekste serebral kan akımının %30 civarında azaldığını, ancak bazal gangliyonlar ve serebellumda kan akımında değişim gözlenmediğini göstermiştir. Ancak serebral perfüzyon normal ise bu azalma kortekste iskemik hasara neden olmaz. Hatta, yine sıçanlardaki deneysel çalışmalar, ardışık CSD indüksiyonunun serebral iskemiye tolerans gelişimini sağladığını ve iskemik hasarlanmaları azalttığını göstermiştir (53). Yayılan oligeminin, migren skotomunun ve yayılan depresyonun ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (36).

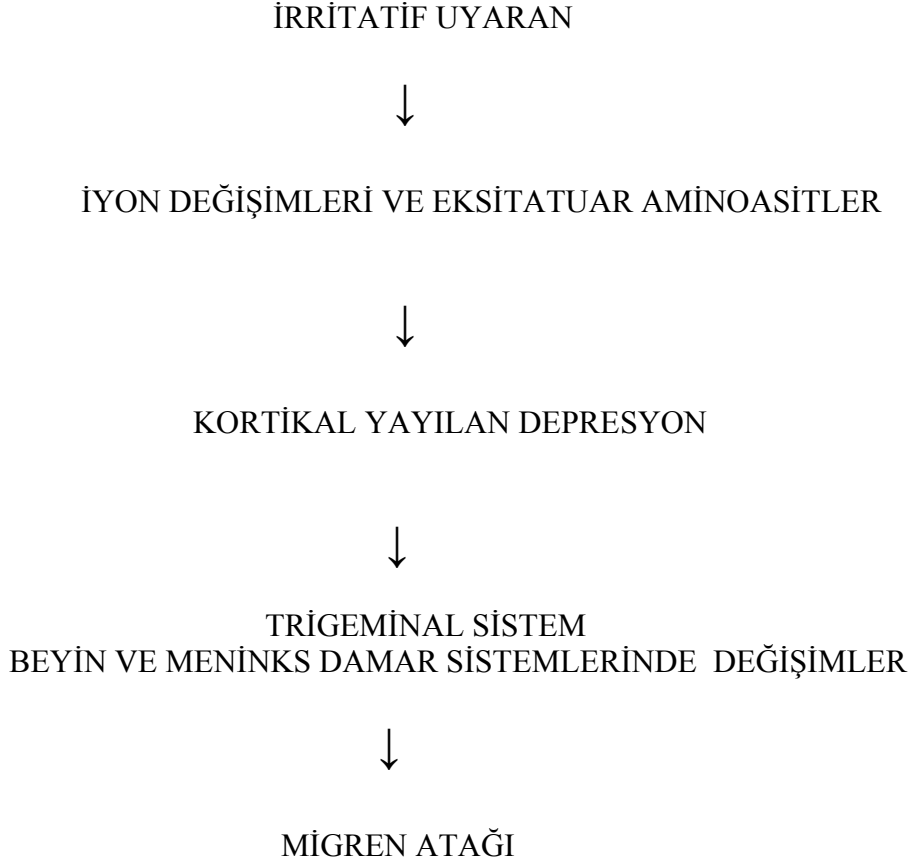
CSD hipotezi ile ilgili önemli bir sorun, bu fenomen insan beyinde gösterilememiş olduğu için CSD'nin nasıl başağrısına yol açtığına anlaşılamamasıdır. Ancak yeni çalışmalar, eski gözlemleri teyid eder nitelikte olmuş ve CSD'yi insan beyinde de şüpheye yer kalmayacak biçimde göstermiştir. Bu çalışmalar ciddi derecede travmaya uğramış beyinlerde uygulanmıştır, çünkü kortekse olan elektiriksel aktiviteyi gözlemlemek için strip koyulması ancak böyle hastalarda mümkün olmaktadır. Dolayısıyla travmatize olmamış bir beyinde CSD'nin olup olmayacağı halen net değildir. (9).

Olesen ve arkadaşları, migren atakları sırasında hastalarda ana bir arterin spazmı ile uyumsuz olan ama CSD oluşumu ile tümüyle örtüşen yavaş yayılan kortikal hipoperfüzyonun ilk kanıtlarını göstermişlerdir (54). Bir çok olguda serebral hipoperfüzyonu hiperemi izler. Bu durum aura evresinde potent bir vazodilatör olan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) salıverilmesi ile açıklanır (55).

CSD'nin kortikal sinir sonlanmalarında ve beyinsapındaki nosiseptif sistemlerde değişikliklere yol açması ve ikincil olarak migrende ağrıya neden olan trigeminal sistemi aktive ettiği düşünülmektedir (31).

Asendan ve desendan ağrı yollarının parçaları olan beyinsapı çekirdeklerinin ve periaquaduktal gri maddenin (PAG) migren patofizyolojisinde santral bir görevi olduğu çeşitli kanıtlarla öne sürülmüştür. Weillwer ve ark. spontan migren atakları sırasında bölgesel serebral kan akımını kullanmak için pozitron emisyon tomografi (PET) kullanmıştır (56). Serebral kortekste ve beyinsapında kan akımının artmış olduğu saptanmıştır. Migren semptomlarını ortadan kaldıran bir triptan enjeksiyonundan sonra da beyin sapı aktivasyonu devam etmiştir. Yazarlar, beyinsapı çekirdeğinde antinosisepsiyon ile ilgili birincil bir fonksiyon bozukluğu olduğunu öne sürmüşlerdir. Önceki bildirimlerde PAG bölgesinin ve üst beyinsapının önemli migren jeneratörleri olduğu ileri sürülmüştür (31).

Migren ağrısı periferik vasküler kan akımı değişikliklerinin doğrudan bir sonucu değildir. CSD, beyin ekstrasellüler alanında büyük bir bozukluk anlamına gelir. Potasyum seviyesi 60mmol'e çıkar, ekstrasellüler glutamat düzeyi belirgin olarak artar ve kalsiyum düzeyi düşer. Nitrik oksid hem CSD'den hemen sonra, hem de saatler sürecektir ikinci bir dalga olarak salınır. CSD'nin pial kan damarlarının kortekse yakın olması nedeniyle trigeminal vasküler afferentleri direkt olarak uyarabileceği iddia edilmiştir. Geniş pial kan damarı ağrının ve perivasküler sinir sonlarının aktivasyonu ve bunu izleyen dural refleks aktivasyon migren ağrısını açıklamada yeterli olabilir (31).



**Şekil 1. Yayılan depresyon oluşumu ve etkileri**

Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ve sensitizasyonu baş ağrısına ve migrene eşlik eden semptomlardan sorumludur. Nörovasküler bileşkede iki değişiklik meydana gelir: dural kan damarlarının vazodilatasyonu ve nörojenik inflamatuvar reaksiyon. Genişlemiş kan damarları sinir sonlanımlarını uyarak CGRP, P maddesi ve nörokinin A gibi nöropeptidlerinin salınımına yol açar. Bunlar vazoaktif peptidlerdir ve damarların daha çok genişlemesine plazma ekstravazasyonu ve perivasküler alanda mast hücresi değişikliklerinden oluşan hızlı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Bu değişiklikler genişlemiş, şişmiş inflamasyona uğramış ve trigeminal sinir lifleri yoluyla ağrı ileten kan damarları oluşmasına neden olur. Ağrı daha sonra trigeminal sinir (ilk sıra nöronları) yoluyla ikinci sıra nöronların bulunduğu beyinsapına iletilir. Nörojenik inflamasyon ve kan damarlarının genişlemesi ilk sıra nöronlarını genellikle 30 dakika içinde duyarlı hale getirerek arterlerin pulsasyonu, fiziksel egzersiz, öne eğilme, öksürme ve hapşırma gibi intrakranyal basıncı arttırıcı nosiseptif olmayan uyarımlarla artan vasküler karakterdeki ağrıya neden olur (57). İlk sıra

nöronların sensitizasyonu neden ağrının fiziksel aktivite ile arttığını ve neden hastaların başağrısı sırasında sessiz ve hareketsiz kalmayı seçtiklerini açıklar.

Aktive olmuş birinci sıra nöronları trigeminal sinir çekirdeğindeki ikinci sıra nöronlarına ağrıyı iletir. CSD'nin trigeminal nukleus kaudalis içerisinde ipsilateral c-fos ( bir nöronal hasar işaretleyicisi ) ekspresyonu artışı ile trigeminal sinir aktivasyonu gösterilmiştir (8). Aktive olmuş ikinci sıra nöronlarının beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel bağlantıları vardır. Bu merkezlerin aktivasyonu bulantı ve kusmaya neden olur. Triptanlar gibi spesifik migren ilaçlarının trigeminal sinir nukleus kaudalis dışında traktus solitarius da bağlandığı ve bunun başağrısı yanında bulantı kusmayı önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (58).

Trigeminal sistemin daha ileri aktivasyonu talamustan kortekse giden üçüncü sıra nöronlarının uyarılması ile oluşur. Bu durum migrenin fotofobi, fonofobi, osmofobi ve nosiseptif olmayan uyarının ağrı yaratması anlamına gelen allodiniden sorumludur. Migren atağı sırasında görülen konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar beyinsapının lokus seruleus gibi dikkatten sorumlu merkezlerinin etkilenmesi sonucu olabilir (31).

Sıçanlarda kortikal yayılan depresyon gözlemlenerek, trigeminal ağrı yollarının santral ve periferik komponentleri arasında bağlantı olduğu ve bunun trigeminovasküler afferentleri aktive ederek kortikal, meningeal ve beyinsapı bölgelerinde başağrısının gelişimi ile uyumlu bir çok olaya yol açtığı görülmüştür (17).

CSD, trigeminal sinir aktivasyonu yanında, ipsilateral meningeal damarlarda gecikmiş kan akımı artışına da neden olmaktadır. Trigeminal sinirin veya parasempatik sinir liflerini kesilmesi, gecikmiş kan akımı artışının ortadan kalkması ile sonuçlanır. Bu da yayılan depresyonun trigeminovasküler sisteme olan etkisini ve migrende gözlenen vasküler değişikliklerin nöronal kökenli olduğunu düşündürmektedir (8) .

### **Nitrik Oksid**

Nitrik oksid (NO), siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden etki gösteren potent bir periferik vasküler düz kas gevşeticisi olarak 1979'da tanımlanmıştır. Depolanamayan ve etki bölgesine serbestçe difüze olan kovalent bağla bağlı 2 atomlu bir gazdır. Tek bir azot ve oksijen atomunun kombinasyonu sonucu oluşmuştur (15).

Nitrik oksid endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür ve endotelial NO sentetaz (NOS) ile L-arjininin L-sitrülin ve NO'ye dönüşümü ile meydana gelir(12, 97). Sentez için

moleküler oksijen, NADPH, flavin adenindinukleotid (FAD), flavin mononukleotid (FMN), tetrahidrobiopterin,  $Ca^{+2}$ , hem kompleksi ve tiyol gibi çeşitli kofaktörlere ihtiyaç vardır. NO'nun yarıömrü 3-5 saniye kadardır, işlev sonrasında hızlı ve kararlı bir şekilde okside edilerek inaktif bileşikler olan nitrit ve nitrat gibi son ürünlere dönüşür. Hemoglobinin, NO'yu inaktive eder.

Normal endotel; antikoagulan, antiplatelet ve fibrinolitik özellikleri sayesinde vasküler tonusu ve yapıyı düzenler. Önceden endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksid, endotelden salınan majör vazodilatatördür. Diğer endotel kaynaklı vazodilatörler, prostasiklin ve bradikininidir (13). Nitrik oksidin düz kas relaksasyonu, trombosit agregasyonu ve adezyonun inhibisyonu, lökosit adezyon ve migrasyonun azalması, antiaterosklerotik etki, sitotoksik etki ve ereksiyon yapıcı etkileri vardır. Merkezi sinir sisteminde ağrı iletimi için gerekli olan nörotransmiyonda aracılık eder, nonspesifik immünite ve nörotoksisitede rol oynayarak vücut savunma sistemlerine katkıda bulunur (15, 19). Diğer radikallerden farklı olarak NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. Ancak yüksek miktarda NO hücreler üzerine zararlı etkiler göstermektedir (15).

Nitrik oksid, bir çok etkisini guanilat siklazı aktive ederek cGMP yoluyla gerçekleştirir. Düz kas hücrelerine geçen NO, guanilat siklazı uyararak, guanozin trifosfatın cGMP'ye dönüşümünü sağlar. Artan cGMP'de protein kinazı ve iyon kanallarını aktif hale getirir. Sekestrasyon ve hücre dışına çıkarılma yolu ile hücre içi kalsiyum azalır ve gevşeme sağlanır. cGMP'nin fizyolojik etkisi 3'5' bağının fosfodiesteraz enzimi tarafından hidrolize edilmesi ile sonlandırılır. 3 farklı NOS formu vardır; nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS). eNOS ve nNOS kalsiyum bağımlı iken, iNOS kalsiyumdan bağımsızdır (11).

NO aynı zamanda, nitrogliserin ile tetiklenen başağrısında rol alıyor olabilir. Nitrogliserin NO'ya metabolize olur, bu da belli nöronlardan CGRP sentezleterek vazodilatasyon ve başağrısı yaratır (35).

### **Asimetrik Dimetilarjinin**

$N^G$ -monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik  $N^G$ ,  $N^G$ - dimetil-L-arjinin (ADMA) olmak üzere iki tip endojen NO sentetaz inhibitörü vardır (12). ADMA, endotelial hücrelerden sentezlenen ve insan idrar, plazma ve dokularında bulunan bir maddedir. ADMA, L-arjininin guanidin analoglarının bilinen üç endojen sirkülasyon ürününden biridir (11). ADMA ve L-NMMA, L-arjininin NOS'un uzaklaştırılması yoluyla NO oluşumunu

yarışmal olarak inhibe edebilir (11). ADMA, NOS aktivitesinin endojen modölatörü olarak rol oynar (98).

ADMA ve SDMA, iki farklı enzimle proteinlerdeki arjininlerin metillenmesi suretiyle oluşur. ADMA, protein arjinin metil transferaz tip 1 (PRMAT-1) etkisiyle oluşur. SDMA, protein arjinin metil transferaz tip 2 ( PRMAT-2) etkisiyle oluşur. Serbest arjininden ADMA sentezleyen direk yol bilinmemektedir (96). Intraseküler ADMA seviyeleri PRMAT aktivitesi ve protein turnover ile belirlenmektedir (94,96). SDMA yaklaşık ADMA konsantrasyonuna eşit miktarda bulunur, ancak NOS'u inhibe etmez, sadece böbrekler yolu ile idrarla uzaklaştırılır.

Endotel fonksiyonun devamında en önemli yolak, NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünöldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin moleköl ADMA'dır . Dolaşan konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür. ADMA metile nukleer proteinlerin proteolizi sırasında ortaya çıkan aktif bir moleköldür. Simetrik dimetil arjinin (SDMA) ise biyolojik olarak inaktiftir. İnsanlarda günde yaklaşık 300 µmol ADMA üretimi olmaktadır. ADMA renal atılım ve dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) metabolizması ile vucuttan uzaklaştırılır (94). ADMA'nın %90'dan fazlası karaciğerde DDAH ile sitrölin ve dimetilamine degrede olur(11,96). DDAH enziminin aktivitesi detaylı olarak bilinmemekle birlikte, yüksek ADMA düzeylerine katkısı olabileceğı düşünölmektedir (12). DDAH, ADMA için spesifik etkilidir ancak SDMA üzerine spesifik etkisi yoktur (11).

İnsanlarda, ADMA yüksekliğı ilk olarak 1990 yılında kronik böbrek yetmezlikli bireylerde saptanmıştır (11). Birçok çalışma ADMA'nın plazma konsantrasyonunun endotelial disfonksiyon ve kardiovasköler hastalıklar için gösterge olduğunu düşünörmektedir (96,98). Bugün; ateroskleroz, sigara kullanımı, ileri yaş, hipertansiyon, karotis arter intima-media kalınlığı, konjestif kalp yetmezliğı, stroke, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, preeklampsi, hiperhomosisteinemi, akut inflamasyon, karaciğer yetmezliğı, erektil disfonksiyon, periferik arter hastalığı, orak hücreli anemi, hipertiroidizm gibi bir çok durumda ADMA'nın arttığı bilinmektedir (11,14). Sağlam ve arkadaşlarının 127 stroke hastasında yaptığı bir çalışmada, serum ADMA düzeyleri total anterior sirkulasyon infarktı olan grupta diğer stroke subtiplerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ölen hastalar yaşayanlarla karşılaştırıldığında serum ADMA konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (11).

### **Migrende NO ve ADMA'nın Yeri**

Anjina pektoris için sık reçete edilen ekzojen NO sağlayan gliseril trinitratın hem sağlıklı gönüllülerde hem de ağrısız migrenlilerde başağrısı yarattığı uzun süredir bilinmektedir (32). Ekzojen NO sağlayan gliseril trinitratın ve vasküler endotelden NO serbestleştiren histaminin başağrısı yarattığının gözlemlenmesi, NO'nin migren patogenezinde anahtar molekül olacağını düşündürmektedir (16).

Sensitif NO elektrodu kullanılarak tekrarlayan CSD dalgaları sırasında sıçan serebral korteksindeki NO konsantrasyonu ölçülmüştür(69). Buna uygun olarak, immunohistokimyasal, bilgisayarlı görüntü analizleri ve western-blotting tekniği ile somatosensory korteksteeki nNOS pozitif hücrelerin CSD'den sonraki 6 saat ve 6 gün arasında belirgin olarak arttığı görülmüştür(70).

NO-cGMP yolağının aktivasyonu migrenlilerde migren atağına yol açar. Migren ve diğer vasküler başağrıların tedavisinde etkin olan ancak analjezik etkili olmayan ilaçlar etkilerini NO-cGMP yolağında inhibitör veya antagonistik etki göstererek sağlarlar. Migren ve diğer vasküler başağrıların tetikleyen maddeler de yine bu etkilerini NO-cGMP yolağında stimülasyon veya agonistik etki oluşturarak sağlarlar (20). Olesen ve arkadaşları bu 3 etkiye göre NO'nin migren patogenezinde anahtar rol oynadığını düşünmüşlerdir.

NO sağlayan ajanlar arasında, deneysel olarak en fazla araştırılan NTG'dir. NTG, yüksek oranda lipofiliktir ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer(1). Sağlıklı kontrollerde NTG ile tetiklenen başağrısı çok kısa sürelidir, diğer metabolitler daha uzun yarı ömürlü olduğu için bunun NO ile oluştuğu düşünülmektedir (19).

Önceki çalışmalar, NTG verilmesi ile migrenli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha sık başağrısı oluştuğunu göstermiştir. Olesen ve ark. 1993'te yaptıkları bir çalışmada, aurasız migreni olan hastalara ve sağlıklı gönüllülere NTG vermiş ve bunun sonucunda iki tip başağrısı gözlemlenmiştir. Birincisi NTG infuzyonundan hemen sonra oluşan başağrısıydı, bunun migren olmadığı düşünülmekteydi, çünkü migrenin eşlik eden semptomları yoktu. Bu başağrısı migrenlilerde sağlıklı kontrollere göre şiddetli ve migren için daha karakteristikti. İkinci olarak da migrenlilerin çoğunda sağlıklı gönüllülerden farklı olarak tipik migren karakterinde gecikmiş başağrısı oluştu (19). Bu başağrısı infuzyondan 6-7 saat sonra en yüksek şiddetteydi.

Histamin de NO serbestleştirerek başağrısına yol açabilir. Endotelial histamin H1 reseptörünün aktivasyonu endojen NO sağlar. Histamin ile tetiklenen başağrısı, histamin H1

blokeri olan mepiramin ile tama yakın bloke olurken, H2 blokeri olan simetidin ile çok düşük oranda bloke olur. Bu da, NO'in histamin ile tetiklenen başağrısına katkıda bulunduğunu düşündürür (19).

NO trombositler üzerine inhibitör etki göstererek agregasyonu inhibe eder ve ayrıca vazodilatasyona neden olur. NO'in vazodilatasyona yol açarak migren atağını tetikleme olasılığı yüksektir. Bu durumda vazokonstriksiyon yapan ergotamin ve sumatriptan gibi ajanların akut migren atağı tedavisinde etkin olması, NO yolunun aktivasyonu aracılığı ile oluşan intra ve ekstrakraniyal arterlerin dilatasyonunun başağrısı mekanizmasında yer aldığını düşündürmektedir (15).

NTG, serebral kan akımını arttırmadan sefalik arterleri dilate eder. Asetozolamid ise serebral kan akımını arttırır ancak serebral arterleri dilate etmez. Daugaard ve ark. 14 sağlıklı gönüllü ile çalışma yapmış, asetozolamidin NTG ile tetiklenen başağrısını azaltmadığını, NTG ve asetozolamid kombinasyonunun sadece NTG infüzyonuna göre daha fazla gecikmiş başağrısı yaptığını ve 3 hastada migren benzeri başağrısı oluştuğunu gözlemlemişlerdir (22).

Thomsen ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada NOS inhibitörü olan, Nω-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) kedilerdeki trigeminoservikal komplekste Fos ekspresyonunu belirgin olarak azaltmıştır (76). Trigeminovasküler ağrı yapıları primer başağrılarında rol almaktadır ve bu veriler başağrısı ile bağlantılı olan nosiseptif transmisyonunda NO'in rolunu destekler. Aynı madde spontan migren ataklarının tedavisinde etkin bulunmuştur (1).

İlaç endüstrisi de bu çalışmalara bakarak selektif NOS inhibitörleri geliştirmeye yönelmişlerdir. Yakın zamanda selektif iNOS inhibitörü olan, GW274150 klinik faz 2 çalışmasına girmiştir (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Bu madde yüksek oranda selektiftir ve migrende antiinflamatuvar aktiviteyi sağlar. nNOS inhibisyonunun etkinliği hala bilinmemektedir, çok yakın geçmişte selektif bir nNOS inhibitörü faz 1 çalışmasına girmiştir (J. Andrews, Communication at International Headache Research Seminar, Copenhagen, March, 2007) .

## **TANI VE SINIFLAMA**

1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society – IHS) baş ağrısı tanısında standart olabilecek bir tanı ve sınıflama sistemi oluşturdu. Bu kriterlerde bazı değişiklikler yapılarak 2004 yılında ikinci basımı gerçekleştirildi. IHS kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kabul görmüş ve bu sistemin ana hatları Uluslararası

Hastalık Sınıflaması'na (ICD-10) da alınmıştır. IHS sınıflama sistemi kısmen Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen DSM3 sistemine dayanarak şekillendirilmiştir. Migren IHS tanı kriterlerine göre primer baş ağrıları arasında yer alır ve 6 altgruba ayrılır.

## **1-MİGREN**

**1.1** Aurasız migren

**1.2** Auralı migren

**1.3** Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları

**1.4** Retinal migren

**1.5** Migren komplikasyonları

**1.6** Olası migren

### **1.1 Aurasız Migren Tanı Kriterleri :**

A- B-D'yi karşılayan en az 5 atak

B- 4-72 saat süren baş ağrısı atakları ( tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

C- En az ikisi, 1- tek taraflı yerleşim

2-zonklayıcı nitelik

3-orta veya şiddetli ağrı

4-günlük fiziksel aktivite ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma

D- Baş ağrısı sırasında en az birisi,

1-bulantı ve/veya kusma

2-fotofobi ve fonofobi

E- Başka bir bozukluğa bağlanamaz

### **1.2 Auralı Migren : Altı altgruba ayrılır;**

**1.2.1** Migren baş ağrılı özgün aura

**1.2.2** Non-migren baş ağrılı özgün aura

**1.2.3** Baş ağrısız özgün aura

**1.2.4** Ailesel hemiplejik migren (FHM)

**1.2.5** Sporadik hemiplejik migren

**1.2.6** Baziler tip migren

### **1.2.1 Migren Baş ağrılı Özgün Aura Tanı Kriterleri :**

A- B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B- En az birisini içeren fakat motor kuvvetsizliğin olmadığı aura

1-pozitif özellikler (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (örn. görme yitimi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2- Pozitif özellikleri (örn, iğnelenme ve/veya negatif özellikleri (örn. uyuşukluk) içeren tümüyle geri dönebilen duysal belirtiler

3- tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C- En az ikisi 1- Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler

2- En az bir aura semptomu 5 dk veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dk veya üzerindeki sürede ardarda oluşur.

3- Her bir belirti 5 dk veya üzerinde ve 60 dk veya daha altında devam eder.

D- 1.1 Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya auradan sonra 60 dakika içinde başlar.

E- Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

### **1.2.2 Non Migren Başağrılı Özgün Aura Tanı Kriterleri :**

1.1 Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılamayan baş ağrısı, aura sırasında veya auradan sonra 60 dakika içinde başlar. Diğer tanı kriterleri aynıdır.

### **1.2.3 Başağrısız Özgün Aura**

Baş ağrısı aura sırasında ve auradan sonraki ilk 60 dakika içerisinde oluşmaz. Diğer tanı kriterleri aynıdır.

### **1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri :**

A- B-C ölçütlerini karşılayan en az iki atak

B- Tümüyle geri dönebilir motor kuvvetsizliği içeren aura ve en az birisi

1-pozitif veya negatif görsel belirtiler

2- pozitif veya negatif duysal belirtiler

3- tümüyle geri dönebilir disfazik konuşma bozukluğu

C-Aşağıdakilerden en az ikisi,

1-en az bir aura belirtisi 5 dk veya üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura semptomları 5 dk veya üzerindeki sürede artarda oluşur.

2-her bir aura semptomu 5 dk veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer.

3- 1.1 aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içerisinde başlar.

D- 1. ve 2. derece akrabalarından en az birinde bu A-E ölçütlerini karşılayan ataklar vardır.

E- Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

### **1.2.5 Sporadik Hemiplejik Migren**

Hiçbir birinci veya ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik içeren aura yoktur.

Diğer tanı kriterleri familial hemiplejik migren ile aynıdır.

### **1.2.6 Baziler Tip Migren Tanı Kriterleri :**

A- B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak

B- Aura aşağıdaki tümüyle düzelen belirtilerden en az ikisini içerir, fakat motor kuvvetsizlik yoktur; dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, her iki gözün temporal ve nazal alanlarında aynı anda oluşan görsel belirtiler, ataksi, bilinç düzeyinde azalma, eşzamanlı bilateral parestezi

C- Aşağıdakilerden en az birisi,

1- en az bir aura semptomu 5dk ve üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura semptomları 5 dk veya üzerindeki sürede art arda oluşur.

2- her bir semptom 5 dk veya üzerinde ve 60 dk veya daha kısa süre devam eder.

D- 1.1 Aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı aura sırasında başlar veya 60 dk içinde aura izler.

E- Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

## **MİGREN ATAĞININ TANIMLANMASI**

Migren atağı dört faza bölünebilir; Başağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı; başağrısının hemen öncesinde yer alan aura fazı, başağrısı fazı ve başağrısının düzelmeye fazı. Her ne kadar insanların çoğunda birden fazla faz görülse de migren tanısı için zorunlu olarak bulunması gereken bir faz yoktur (36).

### **Prodrom Dönemi**

Ağrıdan önceki saatler, hatta bazı kişilerde günler içinde yavaşça gelişen bazı semptomlar prodrom dönemini oluştururlar (27). Migrenlilerin yaklaşık %20'si ile %60'ında

görülür (36). Prodrom belirtileri kişiden kişiye çok değişkenlik göstermekle beraber, tek tek hastalar ele alındığında oldukça tutarlıdır (36).

En sık gözlenen öncü belirtiler yorgunluk, bitkinlik hissi (uyarıcı özellikler gösteren atakların %72'sinde), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) idi(36).

**Tablo 1. Prodrom döneminde karşılaşılabilecek semptomlar**

Mental Durum	Nörolojik	Genel
Aşırı duyarlılık	Fotofobi	Ense sertliği
Depresyon	Fonofobi	Aşerme
Durgunluk	Koku duyarlılığı	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Konsantrasyon güçlüğü	İştahsızlık
Öfori	Disfazi	Sakarlık
Konuşkanlık	Aşırı uyku	Diyare
Huzursuzluk	Esneme	Konstipasyon
Uykuya eğilim		Susama
Yerinde duramama		Poliüri
		Sıvı retansiyonu

### **Aura Dönemi**

Migren aurası, bir atağın öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin ( pozitif veya negatif) bir karışımıdır (36). Auralı migreni olan kişinin her atağının auralı olması koşulu yoktur (27).

Aura belirtilerinin çoğu 5 ile 20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. Birden fazla aura semptomunun varlığında bu süre uzayabilmektedir (27). Başağrısı sıklıkla auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkarsa da bazen birkaç saat gecikebilir ya da daha seyrek olarak hiç ortaya çıkmayabilir veya başağrısının migrenöz özellikleri yoktur (74,79). Prospektif bir çalışmada başağrısının aurayı %80 oranında izlediği görülmüştür (74).

Görsel aura, en sık görülen aura tipidir. Görsel semptomlar, pozitif veya negatif olabilir. Pozitif semptomlar, yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler olarak tanımlanırken; görme yitimi veya görme bulanıklığını içeren bozukluklar negatif semptomlar olarak değerlendirilir.

En sık görülen ikinci aura şekli duysal belirtilerdir. En sık olarak, elden başlayan uyuşukluk yukarı kola doğru yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Bu durum 'digitolingual' veya 'cheiro-oral' parestezi olarak adlandırılır (27,36).

Hastaların yaklaşık %18'inde motor belirtiler görülür. Duysal ataksi, kore gibi hiperkinetik hareket bozuklukları da aura semptomları arasında bildirilmiştir. Hastaların %17-20'sinde de konuşma bozuklukları bildirilmiştir (74).

### **Ağrı Dönemi**

Genelde, ensede, başın arkasında veya bir tarafında yavaş başlayan bir ağrı, ağırlık, rahatsızlık hissi ile başlar ve bu başlama dönemi genellikle yarım ile iki saat arasında sürer.

Migrenin tipik baş ağrısı tektarafli, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Migren baş ağrılarının yaklaşık %60'ı tek tarafta baskındır (31). Ağrı başlangıcı sıklıkla tedricidir, 2-12 saat içinde maksimum şiddetine ulaşır. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir. Ortalama zaman aralığı erişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda 1-48 saattir(36). Hastaların %85'inde ağrı zonklayıcı olarak tanımlanır(81).

Migrende ağrıya eşlik eden semptomlar vardır. Anoreksi sık görülürse de bazen aşerme hali olur. Bulantı, kusma çok yardımcı tanınal özelliklerdir. Bulantı, hastaların %90'ında, kusma üçte birinde görülür. Fotofobi, fonofobi, osmofobi şeklinde artmış görsel ve duysal algılama vardır. Bulanık görme, açlık, tenezm, diyare karın ağrıları, poliüri, solukluk, sıcak ya da soğuk hissetme ve terleme, ağrı dönemine eşlik edebilecek sistemik belirtiler arasında sayılabilir. Depresyon, yorgunluk, kaygı, sinirlilik, huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu sık görülür . Ortostatik hipotansiyon, boşluk hissi, bayılacakmış hissi olabilir (31,36).

### **Düzelme fazı - Postdrom Dönemi**

Baş ağrısından sonra hasta genellikle kendini yorgun, bitkin, huzursuz hisseder ve konsantrasyonu bozulmuş olabilir, kafatasında duyarlılık ya da ruh durum değişiklikleri olabilir. İştahsızlık giderek yerini acıkma hissine bırakır, bazılarında tatlı yeme isteği belirir, kişi sık idrara çıkma gereği duyar (31). Bazı hastalar, ataktan sonra kendilerini aşırı derecede iyi hissedebilir, yenilenmişlik hissi, öfori olabilir, bazıları da depresif veya hasta gibi hissedebilir (36).

## **MİGREN TETİKLEYİCİLERİ**

Migrenlilerin %85'inde bir veya daha fazla tetikleyici vardır. Çeşitli tetikleyiciler arasında menstruasyon, stres ve stres sonrası dönem, yorgunluk, çok fazla veya çok az uyku, öğün atlama, nitrat, alkollü içecekler (özellikle kırmızı şarap), çukulata, eski peynir, monosodyum glutamat ve aspartam içeren gıdalar, parlak ve titreşimli ışıklar, gürültülü ses, yüksek nem, kimyasal kokular, fizik egzersiz, hava değişikliği, yüksek rakım yer alır (31,36,39). Tetikleyicilerin belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması tedavide önemlidir.

Ancak, turunçgillerin, süt ürünlerinin, çukulatının ve tiramin içeren besinlerin migreni tetikleme ihtimali zayıftır.

## **MİGREN TEDAVİSİ**

### **Akut Atak Tedavisi**

Atak tedavisinde amaç, migren ataklarını, etkili, hızlı, tutarlı ve 24 saat içinde tekrarı olmaksızın kalıcı bir şekilde tedavi etmektir (34).

Başarılı bir atak tedavisi; 2 saat sonra hastanın ağrısız olması, 2 saat sonra baş ağrısının orta-ağır şiddetten hafif dereceye azalması veya tamamen düzelmesi, 3 atağın ikisinde tutarlı etkinlik, başarılı tedaviden sonra 24 saat içinde daha fazla ilaç alınmaması veya baş ağrısının tekrarlamaması olarak tanımlanır (83).

Basit ve kombine analjezikler, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİ), triptanlar, ergot türevleri gibi migrene özgü ilaçlar, antiemetikler, opioidler ve nöroleptikler akut tedavide kullanılan ilaçlardır.

### **Profilaktik Tedavi**

Profilaktik tedavinin amaçları, migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, özür lülük yaratan durumu ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırmak ve akut atak tedavilerini en aza indirmektir (31,34).

Akut tedaviye rağmen günlük rutini bozan ataklar, haftada  $\geq 2$  atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün, seyrek ama uzun süren veya özür lülüğe yol açan ataklar, atak ilaçlarına kontraendikasyon, ciddi yan etki ya da atak ilaçlarının aşırı kullanımı, giderek sıklaşan ataklar, baziler migren, hemiplejik migren gibi nörolojik hasar riski olan özel durumlar profilaktik tedavi endikasyonlarıdır.

Migren önleyici ilaçların hiçbiri migrene spesifik olmayıp, hastaların %60-65'inden daha fazlasında etkili değildirler (31).Etkinlik için genel kabul edilen kriter, ilacın atakların sıklığında 3 ay içinde en az %50 azalma sağlamasıdır (28). Etkinlik sıklıkla tedavinin ilk 4

haftasından sonra fark edilir, yararlar 3 ay boyunca artmaya devam edebilir (31). Yeterli süre; etkinlik kararı için en az 2 ay ve tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilmektedir (34).

Profilaktik Tedavide Kullanılan İlaçlar :

- 1- Beta-adrenerjik blokerler
- 2- Antidepresanlar
- 3- Antiepileptik ilaçlar
- 4- Kalsiyum kanal blokerleri
- 5- Serotonin antagonistleri
- 6- Diğer ilaçlar

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2009 ve Ekim 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve migren tanısı olan veya yeni tanı konulan atak arası dönemde olan 85'i kadın 15'i erkek toplam 100 hasta ile yapıldı. Yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 100 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 07.08.2008 tarihinde TÜTFEK 2008/114 protokol kodu ile onaylandı (Ek 1) ve tüm hastalardan ve kontrol grubundan etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış aydınlatılmış onam formu (Ek 2) alındı.

Detaylı anamnezleri ve nörolojik muayeneleri yapılarak, IHS 2004 sınıflamasına göre tanıları konulan hastalar auralı ve aurasız olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, meslekleri, migren ağrılarının başlangıç yaşı, sıklığı, süresi, lokalizasyonu, karakteri, şiddeti, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesi, fiziksel aktivite ile artması, ağrıyı tetikleyen ve geçiren faktörler, bayanlarda hormonal durumla ilişkisi, kullanılan akut ve profilaktik tedavi, psikiyatrik ve sosyal öyküleri, özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandı. Başağrısının etkileri ve günlük yaşamda kaybettirdiği gün sayısı, migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği (MIDAS) ile belirlendi. Hastaların ve kontrol grubunun serum ADMA, SDMA ve L-arjinin düzeyleri ölçüldü. Bu düzeyleri etkileyebilen durumlar hasta ve kontrol grubu için dışlanma faktörleri olarak belirlendi. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, diabetes mellitus, serebrovasküler hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar, tiroid bozuklukları ve psikotik bozuklukları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

EDTA'lı tüpe alınan 4 cc venöz kan örneği ile hastaların ve kontrol grubunun serum ADMA, SDMA ve L-arjinin düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda HPLC yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen değerler; migrenliler ve kontrol grubu arasında ve migren altgrupları arasında karşılaştırıldı.

### **High Performance Liquid Chromotography Yöntemi ile ADMA Ölçümü (51)**

**Ekipman** : ADMA düzeyleri Waters Alliance 2690 XE separation module ve Model 474 fluorescence dedektör ve Millenium 32 Software kullanılarak ölçüldü. Örneklere solid faz ekstraksiyonu (20 kolon kapasiteli vakum manifoldlu SPE, Waters ) uygulandı.

**Standart solusyonlar** : Arjinin, homoarjinin, ADMA ve simetrik dimetil arjinin (SDMA)'in 1 mM'lık stok solusyonları 10mM HCl solusyonu içinde hazırlanarak, bu stok solusyonlardan 10 mM HCl içinde, 100 mM arjinin ve 10 mM homoarjinin, ADMA ve SDMA içeren bir kombine working standart oluşturuldu. 1mM'lık bir monometil arjinin (MMA) internal standart stok solusyonu 10 mM HCl içinde hazırlanarak, 40 mM'lık bir working solusyon internal standarttan PBS (10mM sodyum fosfat, 140 mM NaCl, Ph 7.0) ile dilue edilerek elde edildi.

**Derivatizasyon reageni** : 10 mg orto-ftaldialdehid (OPA) 0.2 ml metanol içinde çözündürülüp, 1.8 ml 200mM potasyum borat buffer (pH 9.5) ve 10 ml 3- merkaptopropionik asit eklenerek bir stok solusyon oluşturuldu. Derivatizasyondan kısa bir süre önce stok solusyon borat bufferla 5 kez dilue edilerek, bir miktar working solusyon hazırlandı.

**Örneğin temizlenmesi ve derivatizasyon** : Santrifüj (3000gx10 dakika) ile elde edilen serum örnekleri ve standartlara salin faz ekstraksiyon uygulandı. Rutin protokol, 0.2ml örnek veya standart 0.1ml internal standart ve 0.7ml PBS ile karşılaştırılacak, önkoşullama yapılmaksızın Oasis MCX SPE kolonları kullanıldı. Tüm yıkama ve elution basamakları vakumlama ile gerçekleştirildi. Örneklerin uygulanmasından sonra kolonlar sırayla 0.1ml, 100 mM HCl ve 1.0 ml metanol ile yıkandı. Analitler 3.0 ml'lik tüplere, 1.0 ml konsantr amonyak/su/metanol (10/40/50) ile elute edildi. Solvent 60-80 derecede nitrojen ile uçurulup, kalan 0.1ml suda çözündürüldü; 0.1 ml *orto*-fitaldehit reageni eklendi ve karıştırılarak otosampler viyallere aktarıldı. Kromatografide örnek kompartmanı 7 dereceye ayarlandı.

**Kromatografi** : Kromatografi Symmetry C18 kolon (3.9x150mm; 5mM partikül büyüklüğü; 100 Å pore büyüklüğü) ve 3.9x20 mm Sentry Symmetry C18 guard kolon üzerinde alındı. Mobil faz A %8.7 asetonitril içeren 50 mM potasyum fosfat tampon (pH 6.5); mobil faz B ise asetonitril/su (50/50, v/v) bileşiminde, seperasyon izokratik koşullarda, %100 mobil faz A ile, 1.1 ml/dk hız ve 30 derece kolon sıcaklığı değerlerinde yapıldı. Son analitin çıkışından sonra, güçlü bir şekilde retansiyona uğrayan bileşikler güçlü solvent akımı (%50 B 20-22 dakikalar arası) ile dilue edildi; 22. ve 23. dakikalar arasında gradient başlangıç değerlerine döndürülerek kolon 7 dakika daha dengelenmeye bırakıldı; böylece toplam çalışma süresi 30 dakika oldu.. Enjeksiyon hacmi 20ml olarak seçildi, floresans eksitasyon ve emisyon dalgaboyları sırasıyla 340 ve 455 nm olarak ölçüldü. Elde edilen pikler, pik alanlarına göre değerlendirildi.

## **İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ**

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD'da Statistica 7.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Sonuçlarda numerik değerler ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla kategoriden oluşan değişkenler için ise tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı, anlamlı fark bulunduğu hangi gruplar arasında olduğu uygun çoklu karşılaştırma testi (Tukey, Tamhane, ya da Bonferroni) ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkileri incelemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2009- Ekim 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran; migren tanısı olan veya yeni tanı konulan atak arası dönemdeki 100 hasta ve hastalarla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu olan 100 sağlıklı gönüllü kontrol grubu alındı. Hastaların ve kontrol grubunun 85'i (%85) bayan, 15'i (%15) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 33.7±9.9 (min-max;18-65), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 33.0±8.9 (min-max;19-65) olarak bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri**

	<b>Hasta (n=100)</b>	<b>Kontrol (n=100)</b>	<b>P</b>
Yaş	33,7±9,9	33,0±8,9	0,587 <sup>†</sup>
Cinsiyet ( E/K)	15/85	15/85	1.000 <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>:Bağımsız gruplarda t testi, <sup>‡</sup>:Ki-kare testi

Çalışmaya alınan 100 hasta, IHS 2004 tanı kriterlerine göre, auralı ve aurasız migren olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Hastaların 58'i (%58) aurasız migren, 42'si (%42) auralı migren olarak sınıflandırıldı. Aurasız migreni olan hastaların yaş ortalaması, 34.07±10.0, auralı migreni olan hastaların yaş ortalaması ise 33.29±9.94 olarak saptandı. Aurasız migreni olan hastaların 9'u (%15.5) erkek, 49'u (%84.5) kadın, auralı migreni olan hastaların ise 6'sı (%14.3) erkek, 36'sı (%85.7) kadın olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla p=0.700, p=0.865) (Tablo 2).

**Tablo 2. Migren alt tiplerine göre yaş ve cinsiyet özellikleri**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>P</b>
Yaş	34.07±10.0	33.29±9.94	0,700 †
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	9 (% 15.5)	6 (%14.3)	0.865 ‡
<i>Kadın</i>	49 (%84.5)	36 (%85.7)	

† :Bağımsız gruplarda t testi, ‡ :Ki-kare testi

Hastaların, 11'inde (%11) hastalık süresi 1 yıldan az, 23'ünde (%23) 1-5 yıl süreli ve 66'sında (%66) 5 yıldan uzun süreliydi (Tablo 3).

**Tablo 3. Migren alttiplerine göre hastalık süresinin dağılımı**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>p ‡</b>
<b>1 yıldan az</b>	6 (% 10.3)	5 (%11.9)	0.934
<b>1-5 yıl</b>	14 (% 24.1)	9 (%21.4)	
<b>5 yıl &gt;</b>	38 (%65.5)	28 (%66.7)	

‡ :Ki-kare testi

Baş ağrısı sıklığının değerlendirilmesinde ise tüm hastaların 19'unda (%19) migren ağrısı ayda 1 kere veya daha az olurken, 52'sinde (%52) ayda 1-4 arası, 29'unda (%29) haftada 1 kereden fazla olmaktadır (Tablo 4).

**Tablo 4. Migren alt tiplerine göre ağrı sıklığının dağılımı**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>p ‡</b>
<b>Ayda 1≥</b>	11 (%19.0)	8 (%19.0)	0.927
<b>Ayda 1-4</b>	31 (%53.41)	21 (%50.0)	
<b>Haftada 1&lt;</b>	16 (%27.6)	13 (%31.0)	

‡ :Ki-kare testi

Hastaların atak süreleri 67'sinde (%67) 1 günden kısa süreli,24'ünde (%24) 1-3 gün arası, 9'unda (%9) 3 gün veya daha uzun sürmekteydi (Tablo5).

**Tablo 5. Migren alttiplerine göre ağrı süresinin dağılımı**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>p ‡</b>
<b>1gün&gt;</b>	40 (%69.0)	27 (%64.3)	0.684
<b>1-3 gün</b>	14 (%24.1)	10 (%23.8)	
<b>3 gün&lt;</b>	4 (%6.9)	5 (%11.9)	

‡:Ki-kare testi

Ağrı lokalizasyonun değerlendirilmesinde, hastaların %61'inde başağrısı tek taraflı, %21'inde iki taraflı, %18'inde ise değişken lokalizasyondaydı (Tablo 6).

**Tablo 6. Migren alttiplerine göre ağrı lokalizasyonunun dağılımı**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>p ‡</b>
<b>Tek taraflı</b>	35 (%60.3)	26 (%61.9)	0.658
<b>Çift taraflı</b>	11 (%19.0)	10 (%23.8)	
<b>Değişken</b>	12 (%20.7)	6 (%14.3)	

‡:Ki-kare testi

Hastaların %94'ünde başağrısı zonklayıcı karakterdeyken, %6'sında diğer vasıflarda özellikler (sıkıştırıcı, ağırlık hissi, karıncalanma ve yanma hissi) mevcuttu (Tablo7).

**Tablo 7. Migren alttiplerine göre ağrı karakterinin dağılımı**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>p ‡</b>
<b>Zonklayıcı</b>	57 (%98.3)	37 (%88.1)	0.034
<b>Diğer</b>	1 (%1.7)	5 (%11.9)	

‡:Ki-kare testi

Migren başağrısına eşlik eden belirtiler arasında en sık bulantı (%92) bulundu. Bunu sıklık sırasına göre fonofobi (%83), fotofobi (%80), kusma (%49) izledi. Hastaların %74'ünde fiziksel aktivite ile migren ağrısı artmaktaydı (Tablo 8).

Hastaların soygeçmişlerinde, toplam 56 (%56) hastanın 1. derece akrabalarında migren başağrısı olduğu öğrenildi (Tablo 8).

Çalışmamızdaki hastaların 20'si (%20) profilaktik tedavi almaktaydı (Tablo 8).

**Tablo 8 . Migren alttiplerine göre ağrıya eşlik eden özelliklerin dağılımı**

	<b>AURASIZ (n=58) N(%)</b>	<b>AURALI (n=42) N(%)</b>	<b>TOPLAM (n=100) N (%)</b>	<b>p ‡</b>
<b>bulantı</b>	52 (%89.7)	40 (%95.2)	92 (%92)	0.310
<b>kusma</b>	29 (%50.0)	20 (%47.6)	49 (%49)	0.814
<b>fotofobi</b>	47 (%81.0)	33 (%78.6)	80 (%80)	0.761
<b>fonofobi</b>	49 (%84.5)	34 (%81.0)	83 (%83)	0.643
<b>fizik aktivite ile↑</b>	45 (%77.6)	29 (%69.0)	74 (%74)	0.337
<b>profilaktik ted</b>	11 (%19.0)	9 (%21.4)	20 (%20)	0.761
<b>ailede migren</b>	34 (%58.6)	22 (%52.4)	56 (%56)	0.338

‡ :Ki-kare testi

Bayanlarda menstruel dönemle ilişki sorgulandığında, 85 bayan hastanın 48'inde (%56.47) migren ağrılarının menstruel dönemle ilişkili olduğu görüldü .

MİDAS ile belirlenen kısıtlılık derecelerinin dağılımı incelendiğinde, hastaların %26'sı MİDAS I. derece, %21'i MİDAS I I. derece, %28'i MİDAS I I I. derece, %25'i MİDAS IV. derece olarak bulundu. Migrenli hastaların %6'sında başağrısı hafif şiddetli, %40'ında orta şiddetli, %54'ünde şiddetli olarak saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9. Migren alttiplerine göre ağrı şiddetinin dağılımı**

	<b>Aurasız (n=58) N(%)</b>	<b>Auralı (n=42) N(%)</b>	<b>p ‡</b>
<b>hafif şiddetli</b>	1 (%1.7)	5 (%11.9)	0.093
<b>orta şiddetli</b>	23 (%39.7)	17 (%40.5)	
<b>ağır şiddetli</b>	34 (%58.6)	20 (%47.6)	

‡ :Ki-kare testi

Tüm hastalarda, ortalama serum ADMA konsantrasyonu 0.69±0.23 µmol/L (0.35-2.51 µmol/L), ortalama serum L-arjinin konsantrasyonu 98.44±39.00 µmol/L (30.55-308.75 µmol/L), ortalama serum SDMA konsantrasyonları ise 0.42 ±0.09 µmol/L (0.17 -0.70 µmol/L) olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama serum ADMA konsantrasyonu ise 0.69±0.23 160.04 µmol/L), ortalama serum L-arjinin konsantrasyonu 76.56±29.50 µmol/L (11.09-160.04 µmol/L), ortalama serum SDMA konsantrasyonları ise 0.37±0.10 µmol/L (0.16 -0.65 µmol/L) olarak bulundu. Hastaların serum ADMA, L-arjinin ve SDMA

konsantrasyonları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (üçünde de  $p=0.001>$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların ve kontrol grubunun serum L-arjinin, ADMA, SDMA konsantrasyonları**

	<b>Hasta (n=100)</b>	<b>Kontrol (n=100)</b>	<b>p<sup>§</sup></b>
<b>L-arjinin</b>	98.4± 39.0	76.56 ± 29.50	<0.001 <sup>§</sup>
<b>ADMA</b>	0.69± 0.23	0.59 ± 0.20	<0.001 <sup>§</sup>
<b>SDMA</b>	0.42±0.09	0.37 ± 0.10	<0.001 <sup>§</sup>

<sup>§</sup>:Mann Whitney U testi

Migrenli hastaların auralı ve aurasız olarak olarak alt grup değerlendirmesinde ise, serum ADMA konsantrasyonu aurasız grupta  $0.66\pm 0.14\mu\text{mol/L}$ , auralı grupta  $0.73 \pm 0.32 \mu\text{mol/L}$  olarak hesaplandı ( $p=0.451$ ). Serum L-arjinin konsantrasyonu aurasız grupta  $97.6\pm 32.4 \mu\text{mol/L}$ , auralı grupta  $99.5\pm 47.0 \mu\text{mol/L}$ ; serum SDMA konsantrasyonları ise aurasız grupta  $0.42\pm 0.09 \mu\text{mol/L}$ , auralı grupta  $0.40\pm 0.89 \mu\text{mol/L}$  olarak bulundu ( sırasıyla  $p= 0.379$ ,  $p=0.434$ ) (Tablo11).

**Tablo 11. Auralı ve aurasız migrenlilerde serum L-arjinin, ADMA, SDMA konsantrasyonları**

	<b>Aurasız (n=58)</b>	<b>Auralı (n=42)</b>	<b>p<sup>§</sup></b>
<b>L-arjinin</b>	97.6 ± 32.4	99.5 ± 47.0	0.379
<b>ADMA</b>	0.66 ± 0.14	0.73 ± 0.32	0.451
<b>SDMA</b>	0.42 ± 0.09	0.40 ± 0.89	0.434

<sup>§</sup>:Mann Whitney U testi

Kadın ve erkek hastalar arasında serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerleri açısından fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0.417$ ,  $p=0.579$ ,  $p=0.808$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Kadın ve erkek hastalarda serum L-arjinin, ADMA, SDMA konsantrasyonları**

	<b>Kadın (n=85)</b>	<b>Erkek (n=15)</b>	<b>p<sup>§</sup></b>
<b>L-arjinin</b>	87.6± 37.5	86.6± 27.4	0.579
<b>ADMA</b>	0.64± 0.18	0.67± 0.39	0.417
<b>SDMA</b>	0.39 ± 0.10	0.39 ± 0.07	0.808

<sup>§</sup>:Mann Whitney U testi

Tüm hastalarda serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerleri ile hastaların yaşları, ağrı şiddeti, ağrı sıklığı, atak süresi, hastalık süresi arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Ağrı şiddeti ile L-arjinin arasında ve yaş ile ADMA arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 13).

**Tablo 13. Hastaların serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerleri ile yaşları, ağrı şiddeti, ağrı sıklığı, atak süresi, hastalık süresi arasındaki ilişki**

	L- arjinin		ADMA		SDMA	
	r	p <sup>‡</sup>	r	p <sup>‡</sup>	r	p <sup>‡</sup>
<b>Yaş</b>	-0.043	0.543	0.164	0.020 *	0.089	0.209
<b>Atak sıklığı</b>	0.166	0.099	0.023	0.823	0.022	0.828
<b>Atak süresi</b>	0.034	0.740	0.096	0.342	0.002	0.982
<b>Ağrı şiddeti</b>	0.231	0.021 *	0.062	0.540	0.149	0.139
<b>Ağrıbaşlangıcı</b>	-0.024	0.812	-0.005	0.963	-0.060	0.554

<sup>‡</sup>:Spearman korelasyon analizi \* :istatistiksel yönden anlamlı

Profilaktik tedavi alan ve almayan hastaların, serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerlerinde ise, anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.224, p=0.361, p=259) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hastaların profilaktik tedavi almalarına göre serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerleri**

	Profilaktik tedavi (+) (n=20)	Profilaktik tedavi (-) (n=80)	p <sup>§</sup>
<b>L-arjinin</b>	103.8±34.4	97.0 ± 40.1	0.224
<b>ADMA</b>	0.64± 0.14	0.70 ± 0.25	0.361
<b>SDMA</b>	0.41±0.09	0.42 ± 0.08	0.259

<sup>§</sup>: Mann Whitney U testi

MİDAS derecelendirilmesine göre hastaların serum L-arjinin, ADMA ve SDMA konsantrasyonları hesaplandı, ancak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.263, p=0.932, p=0.654) (Tablo 15).

**Tablo 15. Hastaların MİDAS derecelendirilmelerine göre serum ADMA, SDMA ve L-arjinin konsantrasyonları**

	MİDAS 1	MİDAS 2	MİDAS 3	MİDAS 4	p †
<b>L-arjinin</b>	90.90±36.95	94.41±21.28	104.13±56.85	103.31±26.49	0.263
<b>ADMA</b>	0.72±0.39	0.68±0.15	0.69±0.16	0.67±0.12	0.932
<b>SDMA</b>	0.40±0.11	0.41±0.09	0.44±0.08	0.41±0.05	0.654

† : Kruskal Wallis testi

MİDAS derecelendirilmesi ile serum L-arjinin, ADMA, SDMA değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.073, p=0.707, p=0.640) (Tablo 16).

**Tablo 16. Hastaların MİDAS derecelendirilmeleri ile serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerleri aralarındaki ilişki**

	MİDAS	
	r	p †
<b>L-arjinin</b>	0.180	0.073
<b>ADMA</b>	0.038	0.707
<b>SDMA</b>	0.047	0.640

† :Spearman korelasyon analizi

MİDAS derecelendirilmesi ile yaş, hastalık süresi, atak süresi, ağrı şiddeti ve ağrı sıklığı arasındaki ilişkinin Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmesinde ise, atak sıklığı ve ağrı şiddeti arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.(sırasıyla p=0.001>, p=0.025) (Tablo 17).

**Tablo 17. Hastaların MİDAS derecelendirilmesi ile yaş, atak sıklığı, atak süresi, ağrı şiddeti ve hastalık süresi arasındaki ilişki**

	MİDAS	
	r	p †
<b>Yaş</b>	-0.020	0.844
<b>Atak sıklığı</b>	0.525	0.001> *
<b>Atak süresi</b>	0.076	0.454
<b>Ağrı şiddeti</b>	0.225	0.025 *
<b>Hastalık süresi</b>	-0.029	0.777

† :Spearman korelasyon analizi

\* : istatistiksel yönden anlamlı

Yaş ile atak sıklığı, ağrı süresi, ağrı şiddeti ve ağrı başlangıç süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise, yaş ile atak süresi ve hastalık süresi arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p=0.001>$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Hastaların yaşları ile atak sıklığı, ağrı süresi, ağrı şiddeti ve ağrı başlangıç süresi arasındaki ilişki**

	Yaş	
	r	p <sup>‡</sup>
<b>Atak sıklığı</b>	-0.008	0.934
<b>Atak süresi</b>	0.290	0.003 *
<b>Ağrı şiddeti</b>	0.184	0.067
<b>Hastalık süresi</b>	0.394	0.001> *

<sup>‡</sup>:Spearman korelasyon analizi

\* :istatistiksel yönden anlamlı

## TARTIŞMA

Migren şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve devam etme süresi çok değişken olan, periyodik, genellikle başın bir tarafına lokalize, nöbetlerde sıklıkla anoreksi, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği bir baş ağrısı tipidir (15). Yüksek prevalansı, sosyoekonomik yükü ve yaşam kalitesine etkileri nedeniyle önemli bir hastalıktır. Baykan ve arkadaşlarının 41 merkezde 3682 hasta ile yaptıkları çalışmada, nöroloji polikliniği'ne başvuran hastaların %24.9'unun IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı aldığı belirtilmiştir (89). Bu yüksek oran migrenin tanı ve tedavisinin önemini daha da arttırmaktadır.

Güncel çalışmalar, migrenin birçok faktörün etkileşimi sonucu oluştuğunu ileri sürmektedir. Bunlar; genetik hipersensitivite ve vasküler dilatasyon ve inflamasyon, kortikal depresyon yayılımında olduğu gibi inflamatuvar nöropeptid ve nöronal elementlerin salınımı gibi kusurlu ağrı kontrol mekanizmalarını içerir (103). Migren etiyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmekle beraber, altta yatan patofizyolojik mekanizma aydınlatılamamıştır.

Bir çok çalışma, CSD'de NO bağlantılı sinyallerin olduğunu düşündürmüştür. Ulmer ve arkadaşlarının 1995'de yaptığı çalışmada NO salınımını arttıran maddelerin retinal materyallerde CSD'nin hızını azalttığı görülmüştür (71). Read ve arkadaşlarının 1997'de yaptığı çalışmada ise CSD sırasında NO oluşumunun arttığı bulunmuştur (25). Obrenovitch ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı başka bir çalışmada NOS inhibitörü olan, N $\omega$ -nitro-L-arjinin metil ester ( L-NAME ) bireysel CSD dalgalarında iyonik homeostazın düzelmesini belirgin olarak geciktirmiştir (72). CSD, nNOS'da hem mRNA hem de protein seviyelerini artırır. Bu artış muhtemelen CSD'deki sitoprotektif adaptasyona katkıda bulunmaktadır (18).

Yapılan birçok çalışmada; sağlıklı gönüllülerde NO salınımını arttıran maddelerle, baş ağrısının oluştuğu görülmüştür (15,17,19,20,22,73). NO'in kısa yarı ömrü ve yüksek doz verildiğinde oluşabilecek potansiyel toksisitesi, klinik çalışmalarda direk NO kullanımını kısıtlamaktadır. NO donörü olan maddeler kullanılarak, reaksiyonlar anlaşılmaya çalışılmaktadır. NTG, NO donörü olarak en çok araştırılan deneysel maddedir.

Olesen ve arkadaşlarının çalışmasında, NTG ile tetiklenen baş ağrısı, migreni olmayan sağlıklı gönüllülerde hafif veya orta şiddettedir. İnfüzyondan yaklaşık 10 dakika sonra, kararlı duruma ulaşılmıştır. NTG infüzyonu bitince, baş ağrısı kısa sürede düzelmiştir. Oluşan baş ağrısı cevabı doz bağımlıydı ve migrenin bazı bulgularını taşımaktaydı, ancak ağrı şiddetinin daha hafif olması ve bulantı, fotofobi ve fonofobiyi içermemesi ile migrenden ayrılmaktaydı. Sağlıklı gönüllülerde NTG ile tetiklenen baş ağrısı kısa süreli olduğundan ve diğer metabolitler daha uzun yarı ömürlü olduğundan bunun NO ile oluştuğu düşünülmektedir (19). Her ne kadar bu çalışmalarda akut dönemde oluşan baş ağrısının migren karakteristiğinde olduğu belirtilse de, migrenin eşlik eden semptomlarının olmayışı, migren tanısından uzaklaştırmaktadır.

Thomsen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 17 auralı migren, 17 sağlıklı gönüllü ve 9 epizyodik gerilim tipi baş ağrısı olan hastaya, NTG verilmiştir. İnfüzyondan 1 saat sonra migrenlilerde kontrollere göre daha şiddetli ve migren için daha karakteristik baş ağrısı oluşmuştur. 1-24 saat arasında ise, migrenlilerin 13'ünde, gerilim tipi baş ağrısı olanların 7'sinde, sağlıklı gönüllülerin ise 7'sinde baş ağrısı oluşmuştur. IHS tanı kriterlerine göre, migren tipi baş ağrısı olan hastaların 11'inde, gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların 1'inde migren tanı kriterlerine uyan baş ağrısı oluşmuştur. Sağlıklı gönüllülerde migren tanı kriterlerine uyan baş ağrısı oluşmamıştır (93). Migrenlilerdeki bifazik baş ağrısının NO-cGMP yolağındaki hipersensitiviteye bağlı olabileceği düşünülmektedir (90).

Histamin de migrenlilerde migreni olmayanlara göre daha şiddetli baş ağrısı yapar ve spontan migren atağı olan hastalarda NTG infüzyonu sonrası gibi gecikmiş baş ağrısı yapar(1). Lassen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, maksimum dozda kullanılan NOS inhibitörü ile histamin ile indüklenen baş ağrısı veya arteriel dilatasyon engellenememiştir. Bu da histamin ile tetiklenen migrende başka yolların olabileceğini düşündürmüştür (21).

NO ve histaminin gecikmiş baş ağrısı oluşturması, basamakların yavaşça ilerlediği bir fizyolojik olayı düşündürmektedir. İlk basamakların bloke edilmesi gecikmiş cevabı da bloke edeceğinden, teorik olarak akut dönemde gelişen baş ağrısı, stres gibi nonspesifik mekanizmalarla bağlantılı olabilir. NO'in yarı ömrü çok kısa olduğundan saatler sonra oluşan

başağrısının, NO'ye bağlı olma ihtimali azdır. NO'in serbestleşmesiyle beraber, migrenlilerin hipersensitive olduğu fizyolojik siklusların başladığı düşünülebilir. Bu da migrenliler de NTG'ye artmış başağrısı cevabını açıklayabilir.

Lassen ve ark. nonspesifik NOS inhibitörü olan L-N<sup>G</sup>- metil arjinin hidrokloridi (546C88) spontan migren ataklarında plasebo ile karşılaştırmalı olarak çalışmışlardır. İnfüzyondan 2 saat sonra 546C88 alan 15 hastanın 10'unda başağrısında belirgin düzelme görülmüştür, plasebo alan 14 hastanın ise sadece 2'sinde düzelme görülmüştür (75). Fotofobi ve fonofobide anlamlı düzelme sağlanırken, bulantı için anlamlı düzelme sağlanamamıştır. Ancak NOS inhibitörleri NTG ile tetiklenen migrende kullanılamaz, çünkü NTG, NOS'dan bağımsız olarak NO sağlar (19).

ADMA ile kardiovasküler risk faktörlerini araştıran çalışmalara literatürde oldukça sık olarak rastlanmaktadır. ADMA'nın plazma değerinin yüksekliği endotelial disfonksiyon ve kardiovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak belirtilmiştir (94,96). Ancak literatüre baktığımızda migren patofizyolojisinin; NO donoru olan maddeler, ADMA dışındaki NOS inhibitörleri veya NO metabolitleri ile aydınlatılmaya çalışıldığını görüyoruz.

Yılmaz ve arkadaşlarının, migrende NO'un rolunu araştırmak amacıyla yaptıkları 52 hastalık bir çalışmada, hem aurasız hem de auralı migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri hem ataklar arası dönemde hem de atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Atak döneminde, ataklar arası döneme göre artış saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (15).

Shimomura ve ark migrenlilerin plateletlerine NO metabolitlerinin konsantrasyonunu ölçmüş, atak döneminde atak arası döneme göre daha yüksek bulmuştur (104). Stirparo ve ark. ise aurasız migrenlilerde monositlerde NO üretimini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur (105).

Bizim çalışmamızda ölçtüğümüz endojen NOS inhibitörü olan ADMA düzeyleri migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( $p=0.001>$ ). Artmış ADMA değerlerinin NO üretimindeki artışa sekonder gelişen NOS yüksekliğini inhibe etmek için yükseldiği düşünülebilir. ADMA; karotis arter intima-media kalınlığı, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, stroke, hipertrigliseridemi gibi bir çok vasküler hastalıklarla ilişkili durumda artmaktadır. Migren; anjina, myokard infarktüsü, Raynaud sendromu, stroke gibi vasküler hastalıklarla komorbidite gösteren bir nörovasküler bozukluktur. Komorbiditelerin mekanizması tam olarak aydınlatılmamakla beraber; vasküler risk faktörlerinde yüksek bulunan ADMA'nın migrende de yüksek olması beklenen bulgudur.

Auralı ve aurasız migrenin aynı veya farklı patofizyolojik antiteler olabileceği konusunda da ortak bir fikir birliği yoktur. Christiansen ve ark., auralı migreni olan hastalara NTG verilmesinin, aura semptomları oluşturmadan, aurasız migrenli hastalarla aynı cevabı oluşturduğunu göstermişlerdir(73). Bu da NO'nun her iki tip migrende de rol oynadığını düşündürmektedir. D'amico ve ark, plazma NO metabolitlerini ataklar arası dönemde ölçmüşlerdir. Ataklar arası dönemde nitrit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, ancak auralı ve aurasız altgrupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (106). Bizim çalışmamızdaki hastalarda da aurasız ve auralı Grupların serum ADMA, SDMA ve L-arjinin değerleri arasında fark gözlenmedi (sırasıyla  $p=0.451$   $P=0.434$ ,  $p=0.379$ ).

Erişkin sıçanlarda, otolog kan kullanılarak meninkslerin kimyasal stimülasyonu ile yapılan bir çalışmada; frontal kortekste eNOS ve nNOS enzimlerinin ve meningeal damarlarda eNOS enziminin immunoreaktivitesinin arttığı ve dolayısıyla beyin parankiminde ve meningeal damarlarda NO oluşuğu gözlemlenmiştir. Antimigren ilaç olan sumatriptan ile tedavi erişkin sıçanlardaki bu immunoreaksiyonu önlemiştir. Bu sonuçlar da, NOS enziminin migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve gelecekte geliştirilecek spesifik NOS enzim inhibitörlerinin migren tedavisinde önemli bir farmakolojik ajan olabileceğini düşündürmektedir (24). Beta blokerler, valproat, topiramet, metiserjid veya amitriptilin ile uzun süreli tedavi, sıçanlarda potasyumun uyardığı CSD sayılarını azaltmış ve CSD için elektiriksel uyarı eşliğini yükseltmiştir (10). Bizim hastalarımızın %20'si profilaktik tedavi kullanmaktaydı. Tedavi kullanan ve kullanmayan hastaların serum ADMA düzeyleri arasında fark görülmedi ( $p=0.361$ ). Serum L-arjinin ve SDMA düzeyleri de bu iki gruba farklı değildi (sırasıyla  $p=0.224$ ,  $p=0.259$ ).

NOS'un enzimatik aktivitesi, doğal substratı olan L-arjinin ve endojen inhibitörü olan ADMA ile belirlenir. L-arjinin seviyeleri normalden, ADMA seviyelerinde yükselme, optimal NOS aktivitesine etkileri nedeniyle, göreceli L-arjinin eksikliği yaratabilir. ADMA, NOS'un yarışmalı inhibitörü olduğundan, inhibitör etkisi substratı olan L-arjinin konsantrasyonunu arttırarak yenilebilir. Artmış ADMA konsantrasyonu bulunan kronik kalp yetmezlikli hastalarda L-arjinin verilmesinden sonra endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme görülmüştür. Buna karşılık sağlıklı kontrollere L-arjinin verilmesi endotel bağımlı vazodilatasyonu etkilememiştir (98). Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda da yüksek serum ADMA değerlerine paralel olarak, serum L-arjinin düzeyleri de yüksek bulunmuştu ( $p=0.001$ ). Ancak auralı ve aurasız migren hastalarının serum L-arjinin düzeyleri arasında

fark yoktu ( $p=0.379$ ). Bunların dışında L-arjinin ağrı şiddeti ile de pozitif ilişkili bulunmuştu ( $p=0.021$ ).

DDAH'nın substrat spesifikliğı ve NO oluşturan sisteme etkisi düşünüldüğünde, DDAH ile intraselluler ADMA seviyesinin belirlenmesi ve bunun daha sonra NOS aktivitesini etkilemesi muhtemel görülmektedir (94). DDAH'nın artmış ekspresyonu, ADMA konsantrasyonunu düşürebilir ya da DDAH artmış ADMA konsantrasyonuna cevap olarak artabilir. Her iki durumda da artmış DDAH aktivitesi dimetilamin üretimini arttırır (102).

MacAllien ve ark. NOS'u etkilemeyen DDAH inhibitörü olan 4124W ile yaptıkları çalışmada, 4124W'nin insan endotelial hücre kültüründe endojen olarak oluşan ADMA'yı arttırdığını ancak SDMA üzerine böyle bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (95). Dolayısı ile NO üretiminin arttığı durumlarda DDAH aktivitesinin azalması, bunun da ADMA'yı arttırarak NOS'u inhibe etmesi ve NO'in daha fazla üretimini engellemesi beklenir (94,99). Aksotomi sonrası hipoglossal motor nöronda NOS 1 ve DDAH ekspresyonunun arttığı görülmüştür (101). DDAH'nın metabolik kapasitesi yüksektir ve DDAH aktivitesinin ADMA seviyelerinin major belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (96). Ayrıca DDAH ve NOS'un kolokalizasyonu gösterilmiştir (100). Ancak bizim çalışma hastalarımızda serum SDMA düzeyleri de yüksek bulunmuştur ( $p=0.001>$ ). SDMA, biyolojik olarak inaktiftir, NOS inhibisyonu yapmaz, böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır, DDAH'nın SDMA üzerine spesifik etkisi yoktur. Migrende de NO üretimini arttırdığından, NO seviyelerini dengelemek için DDAH aktivitesinin azaldığı ve ADMA seviyelerinin arttığı düşüncesi bizim çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek ADMA seviyesi ile uyumludur. Ancak bu yolak üzerinden düşündüğümüz zaman yüksek SDMA seviyelerini açıklamak mümkün olmayacaktır.

Daha önceki çalışmalarda ADMA ile yaş arasındaki ilişki, inmeli hastalarda ve kardiovasküler hastalığı olanlarda gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da ADMA ve yaş arasında pozitif ilişki bulundu ( $p=0.020$ ). Ancak ADMA; atak sıklığı, atak süresi, ağrı şiddeti ve hastalık süresi ile ilişkili bulunmadı (sırasıyla  $p=0.823$ ,  $p=0.342$ ,  $p=0.540$ ,  $p=0.963$ ).

Beyin arjinin metabolizmasıyla ilgili birçok bulgu tanimsaldır ve NO sentezinde arjininin rolü ile ilgili bulgular koşullara göre değişmektedir (100). Yapılan tüm çalışmalarda NO'in başağrısındaki muhtemel rolü, indirek yaklaşımlarla araştırılmaya çalışılmıştır. NO-cGMP kaskadının migren başağrısını tetiklediğı hipotezi kabul görülmekle beraber, NO ile tetiklenen migrendeki mekanizmalar ve NO ile aktive olan kaskadın migren ağrısında etken olan basamakları gösterilememiştir (90). NO ile tetiklenen deneysel migren ve alkol, stres,

hormonal değişiklikler gibi etkenlerle tetiklenen spontan migren arasındaki bağlantı acil olarak cevaplanması gereken bir sorudur. Plazmada dolaşan ADMA'nın biyolojik olarak aktif kısım olup olmadığı ve plazma ADMA seviyesinin hücre içi ADMA seviyesiyle korelasyonu bilinmemektedir (96). Bizim çalışmamızda serum ADMA değerlerinin migrenli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, ADMA'nın migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve gelecekte migren tedavilerinin belirlenmesinde etken olabileceğini göstermiştir. Ancak bu konuda daha çok sayıda ve seçilmiş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'nde migren tanısı ile izlenen veya yeni tanı konulan atak arası dönemdeki 100 hasta ve 100 sağlıklı gönüllü ile yapılan bu çalışmada; serum ADMA düzeyleri ölçüldü. Migren hastaları IHS 2004 tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Serum ADMA ölçümü, hastalardan ve kontrol grubundan alınan venöz kandan elde edilen serumda “high performance liquid chromatography” yöntemi kullanılarak, Trakya Üniversitesi Farmakoloji AD laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada;

1. 100 hastanın 42'si (%42) auralı migren, 58'i (%58) aurasız migrendi.
2. Serum ADMA konsantrasyonları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
3. Serum ADMA konsantrasyonlarının auralı ve aurasız alttip dağılımlarında fark bulunmadı.
4. Serum ADMA konsantrasyonları, yaş ile pozitif ilişkili bulundu.
5. Profilaktik tedavi alan ve almayan hastaların serum ADMA değerleri arasında fark bulunmadı.
6. MİDAS evrelendirmesi, atak sıklığı ve ağrı şiddeti ile pozitif ilişkili bulundu.
7. Hastaların yaşları ile atak süresi ve ağrı başlangıcı arasında pozitif ilişki bulundu.

## ÖZET

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısıdır. Strüktürel lezyon olmadan nörovasküler transmisyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ekzojen nitrik oksid salgılayan gliseril trinitratla ve vasküler endotelden nitrik oksid serbestleştiren histamin ile migren karakterinde baş ağrısının geliştiğinin görülmesi, nitrik oksidin altta yatan mekanizmadan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Asimetrik dimetilarjinin, nitrik oksid sentazın endojen inhibitörüdür ve migren patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza IHS 2004 tanı kriterlerine göre migren tanısı olan atak arası dönemdeki 100 hasta alındı. Hastalar auralı ve aurasız olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. 42'si (%42) auralı migren, 58'i (%58) aurasız migren olarak bulundu. Hastalarla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 100 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan venöz kandan "high performance liquid chromatography" yöntemi ile serum asimetrik dimetilarjinin, simetrik dimetil arjinin ve L-arjinin değerleri ölçüldü.

Asimetrik dimetil arjinin, simetrik dimetilarjinin ve L-arjinin düzeyleri çalışma hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken ( üçünde de  $p=0.001>$ ), auralı ve aurasız altgrupları arasında fark bulunmadı. Profilaktik tedavi alan ve almayan grubun asimetrik dimetilarjinin düzeyleri arasında da fark saptanmadı. Asimetrik dimetilarjinin düzeyi yaşla, L-arjinin düzeyi ağrı şiddeti ile pozitif ilişkili bulundu (sırasıyla  $p=0.020$ ,  $p=0.021$ ). MIDAS evrelendirmesi ve serum asimetrik dimetilarjinin düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

Bizim çalışmamızda serum asimetrik dimetilarjinin değerlerinin migrenli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, asimetrik dimetilarjinin migren

patofizyoloisinde önemli bir rol oynadığını ve gelecekte migren tedavilerinin belirlenmesinde etken olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler :** Asimetrik dimetilarjinin, migren, nitrik oksid

## **SERUM ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVELS IN MIGRAINE PATIENTS AND ITS EFFECT IN MIGRAINE SUBTYPES**

### **SUMMARY**

Migraine is a primary episodic headache disorder characterized by various combinations of neurological, gastrointestinal and autonomic changes. It is considered to be a disorder of neurovascular transmission without structural lesions. On the basis of studies in migraine induced by glyceryl trinitrat which is an exogenous nitric oxide donor and histamine which liberates nitric oxide from vascular endothelium, it has been suggested that nitric oxide is a likely candidate responsible molecule. Asymmetrical dimethylarginine is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and is considered to play an important role in the pathophysiology of migraine.

100 patients diagnosed as migraine according to the International Headache Society criteria were included in our study. The migraine patients were in the interictal period and classified into two groups as having migraine with aura or migraine without aura. 42(42%) of patients were diagnosed as migraine with aura and 58(58%) of patients were diagnosed as migraine without aura. The control group consisted of 100 healthy volunteers who were age and gender matched. Serum asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels were measured using the high performance liquid chromatography method.

Asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels were found significantly higher in patients with migraine compared to the control group (all comparisons  $p=0.001$ ). But there was no statistically significant difference between the patients with and without aura. Subanalysis of the patients with migraine according to having

prophylactic therapy or not revealed no difference for the levels of asymmetric dimethylarginine. Asymmetric dimethylarginine levels were associated with age and L-arginine levels were associated with headache severity positively. There was no correlation between the MIDAS grading and serum asymmetric dimethylarginine levels

Our study showed that serum asymmetric dimethylarginine levels are significantly higher in patients with migraine compared to the control group which indicates that ADMA plays an important role in the pathophysiology of migraine and may be an important factor in the direction of future migraine therapies.

**Keywords :** Asymmetric dimethyl arginine, migraine, nitric oxide

## KAYNAKLAR

- 1- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Ashina M. Finding new drug targets for the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2009 Sep; 29(9):909-20.
- 2- Lipton BR, 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;41:646-657.
- 3- Karlı N, Akış N, Zarifoğlu M, Akgöz S, İrgil E, Ayvacioğlu U, Çalışır N, Haran N, Akdoğan Ö. Headache Prevalence in Adolescents Aged 12 to 17 : A Student-Based Epidemiological Study in Bursa. *Headache* 2006;46:649-655.
- 4- Bıçakçı Ş, Bozdemir N, Over F, Saatçi E, Sarıca Y. Prevalence of migraine diagnosis using ID Migraine among university students in southern Turkey. *J Headache Pain* 2008; 9:159-163.
- 5- An epidemiologic study of headache in Turkey : a nationwide survey. Turkish Headache Epidemiology Study Group. *Neurology* 1998;50(suppl 4):225
- 6- Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation – a 3T magnetic resonance angiography study . *Brain* 2008;131(8):2192-200.
- 7- Goadsby PJ. The vascular theory of migraine- a great story wrecked by the facts. *Brain* 2009;132(1):6-7.
- 8- Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon. *Ağrı* 2006; 18:4, 24-30
- 9- Olesen J. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? *Curr Opin Neurol.* 2006;19(3):277-80.
- 10- Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(3):294-8.

- 11- Sağlam F. Farklı etiyolojik beyin damar hastalığı alt tiplerinde serum asimetrik dimetil arjinin ve homosistein düzeylerinin klinik ve infarkt büyüklüğüne olan etkisinin araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
- 12- Altınova AE, Arslan M. Endokrin Hastalıklarda Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA). Marmara Medical Journal 2009;22(1);080-084.
- 13- Esertaş K. Subklinik Hipotiroidili olgularda simvastatin ve levotiroksin replasman tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
- 14- Leong T, Zylberstein D, Graham I, Lissner L, Ward D, Fogarty J, Bengtsson C et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women, 24 year follow-up of the population study of women in Gothenburg. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:961-967.
- 15- Yılmaz G, Sürer H, Coşkun Ö, İnan L, Yücel D. Auralı ve aurasız migrende plazma nitrik oksid metabolitleri. Türk Biyokimya Dergisi 2005;30(3);236-240.
- 16- Borroni B, Rao R, Liberini P, Venturelli E, Cossandi M et al: Endothelial nitric oxide synthase (Glu 298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. Headache 2006;46:1575-1579.
- 17- Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. J Headache Pain 2005; 6:105-111.
- 18- Wang M, Obrenovitch TP, Urenjak J : Effects of the nitric oxide donor, DEA/NO on cortical spreading depression. Neuropharmacology 2003;44: 949-957.
- 19- Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. Curr Opin Neurol. 2001;14:315-321.
- 20- Van der Kuy PM, Lohman JJHM. The role of nitric oxide in vascular headache. Pharm World Sci 2003;25(4):146-151.
- 21- Lassen LH, Christiansen I, Iversen HK, Jansen-Olesen I, Olesen J. The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced migraine and arterial dilatation in migraineurs. Cephalalgia 2003;23:877-886.
- 22- Dugaard D, Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Delayed migraine-like headache in healthy volunteers after a combination of acetazolamide and glyceryl trinitrate. Cephalalgia. In press 2009.
- 23- Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. Pharmacology & Therapeutics 2008;120:157-171.

- 24- Kurul SH, Demirpence S, Kiray M, Tugyan K, Yılmaz O, Köse G. Investigation of the immunoreactivities of NOS enzymes and the effect of sumatriptan in adolescent rats using an experimental model of migraine. *J Headache Pain* 2008;9:317-323.
- 25- Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Parsons AA. The dynamics of nitric oxide release measured directly and in real time following repeated waves of cortical spreading depression in the anesthetised cat. *Neuroscience letters* 1997;232:127-130.
- 26- Edvinsson M-L, Edvinsson L. Comparison of CGRP and NO responses in the human peripheral microcirculation of migraine and control subjects. *Cephalalgia* 2008;28:563-566.
- 27- Siva A. Migren. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2002; 30:39-50.
- 28- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009;16:968-981.
- 29- Panconesi A, Pavone E., Franchini M, Mennuti N, Bartolozzi ML, Guidi L, Ranfi B. Triptans : low utilization and high turnover in the general population. *Cephalalgia*. In pres 2009.
- 30- Bigal ME, Krymchantowski AV, Ho T. Migraine in the triptan era, progresses achieved, lessons learned and future developments. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2-B):559-569.
- 31- Ninan T. Mathew. Migraine. In: Evans RW, Mathew NT (Eds). *Handbook of Headache*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p.28-60.
- 32- Strijbos PJLM, Parsons AA. Nitric oxide and its signalling pathways: a rich source of potential targets for migraine therapy .In : Olesen J, Silberstein SD, Tfelt-Hansen P (Eds). *Preventive Pharmacotherapy of Headache Disorders*. New York: Oxford University Press, 2004; p.239-242.
- 33- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1):9-160.
- 34- Başağrısı Çalışma Grubu. Başağrılı Hastada Tanı/Tetikler ve Tedavi Rehberi. 2. baskı, Türk Nöroloji Derneği 2008; s.13-20.
- 35- Silberstein SD, Freitag GF, Bigal ME. Migraine Treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Eds). *Wolff's Headache and other head pain*. 8<sup>th</sup> Edition. New York: Oxford University Press; 2008. p.194.
- 36- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ (Eds). *Headache in Clinical Practice*. 2<sup>nd</sup> Edition. Oxford : Martin Dunitz Ltd; 2002. p.61-82.

- 37- Lüleci A. Maltepe ilçesi doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının araştırılması (tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
- 38- Balkan S. Başağrıları . Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y(Editörler). Nöroloji Ders Kitabı'nda. Yenilenmiş dördüncü baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2000; s.269-272.
- 39- Victor M, Ropper AH. Headache and other craniofacial pains. In: Victor M, Ropper AH (Eds). Adams and Victor's Principle's of Neurology. 7<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p.182.
- 40- Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. Neurology 1994;44(7):33-6.
- 41- Andermann F. Migraine and epilepsy: An overview. In: Andermann F, Lugaresi E (Eds). Boston. Butterworths, 1987; p.31-46, 145-152, 405-422.
- 42- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case control study of migraine and risk of ischemic stroke. Br Med J 1993;307:289-292.
- 43- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. Br Med J 1995;310:830-3.
- 44- Breslau N, Davis GC, Schultz LR et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. Headache 1994;7:387-393.
- 45- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? Neurology 2000; 54:308-13.
- 46- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF et al. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. Neurology 2001; 56:350-54.
- 47- Joutel A, Bousser MG, Biouesse V et al . A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet 1993;5:40-5.
- 48- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergove MN et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the calcium channel gene CACNL1A4. Cell 1996; 87:543-552.
- 49- Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. Br Med J 1995; 311:541-4.
- 50- Stewart WF, Staffa J, Lipton RB et al. Familial risk of migraine: a population based study. Ann Neurol 1997; 41:166-72.
- 51- Henrik S, Steffen B, Winecke T, Kruuse C, Olesen J, Messoud A. PACAP38 induces migraine-like attacks and vasodilatation – a causative role in migraine pathogenesis? Brain. In pres 2008.

- 52- Rahmann A, Wenecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2007;28:226-36.
- 53- Lauritzen M. Long lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO<sub>2</sub> response. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4(4):546-54.
- 54- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
- 55- Goadsby PJ, Edmundson L, Ekman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
- 56- Weiller C, May A, Limmroth V et al. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-660.
- 57- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-624.
- 58- Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15:27-42.
- 59- Teive HA, Kowacs PA, Maranhao Filho P, Piovesan EJ, Werneck LJ. Leao's cortical spreading depression: from experimental artifact to physiological principle. *Neurology* 2005;65(9):1455-9.
- 60- Ebersberger A, Schaible HG, Averbek B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache ? *Ann Neurol* 2001;49(1):7-13.
- 61- Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001; 21:757-60.
- 62- Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Supply* 1958, 10(4):705.
- 63- Lauritzen M. Pathophysiology of migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117:199-210.
- 64- Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-391.
- 65- 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; 128:2068-2077.
- 66- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-434.

- 67- Geraud G, Denuelle M, Fabre N et al. Positron Emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol* 2005; 161:666-670.
- 68- Woods RP, Iacoboni M, Maziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headaches. *N Eng J Med* 1994; 331:1689-92.
- 69- Read SJ, Parsons AA. Sumatriptan modifies cortical free radical release during cortical spreading depression. A novel antimigraine action for sumatriptan? *Brain Res* 2000; 870:44-53.
- 70- Caggiano AO, Kraig RP. Neuronal nitric oxide synthase expression is induced in neocortical astrocytes after spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:75-87.
- 71- Ulmer HJ, de Lima VM, Hanke W. Effects of nitric oxide on the retinal spreading depression. *Brain Research* 1995;691:239-242.
- 72- Obrenovitch T, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2002;22:680-688.
- 73- Christiansen I, Thomsenn LL, Daugaard D et al. Glyceryl trinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia* 1999;19:660-667.
- 74- Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986;73:359-362.
- 75- Lassen LH, Ashina M, Christiansen I et al. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997;349:401-402.
- 76- Hoskin KL, Bukner DC, Goadsby PJ. Fos expression in the trigeminocervical complex of the cat after stimulation of the superior sagittal sinus is reduced by L-NAME. *Neurosci Lett* 1999; 266:173-176.
- 77- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 2005; 58:561-8.
- 78- Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schiffer S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005; 58:561-8.
- 79- Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992;340:355-6.
- 80- Selby G, Lance JW. Observation on 500 cases of migraine and allied vascular headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:23-32.
- 81- Stewart WF, Schechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity: disability, pain intensity, attack frequency, and duration. *Neurology* 1994; 44:524-539.

- 82- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans : a race against the developing alloydinia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
- 83- Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine : second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-786.
- 84- Silverman K, Evans SM, Strain SC et al. Withdrawal syndrome after double blind cessation of caffeine consumptin. *N Engl J Med* 1992; 327:1109-1114.
- 85- Couch JR, Ziegler DK, Hassaneur R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine : effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology* 1976; 26:121-127.
- 86- Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong S, van Leeuwen PA. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2002;303(2):131-7.
- 87- Zarifoğlu M, Siva A, Hayran O and the Turkish headache epidemiology study group (1998) An epidemiological study of headache in Turkey : a nationwide survey. *Neurology* 50(4) :A225.
- 88- Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. *Lancet* 2009;8:679-690
- 89- Baykan B, Ertaş M, Karlı N, Akat-Aktaş S, Uzunkaya Ö et al. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Practice*, Volume 7, Issue 4, 2007; 313-323
- 90- LL Thomsen. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia* 1999;17:873-95.
- 91- Rogers NE, Ignarro LJ. Constitutive nitric oxide synthase from cerebellum is reversibly inhibited by nitric oxide formed from L-arginine. *Biochem Biophys Res Com* 1992; 189:242-9.
- 92- Assreuy J, Cunha FQ, Liew FY, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993;108:833-7.
- 93- Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TA, Olesen J. Arteriel supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia* 1993;13:395 -9.
- 94- Tran TLC, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 2003;4:33-40.
- 95- MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine demethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996;119:1533-40.
- 96- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-1030.

- 97- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine the über marker? *Circulation* 2004;109:1813-1819.
- 98- Böger RH. Arginine metabolism: Enzymology, nutrition and clinical significance. *J. Nutr* 2004;10:2842S-2847S.
- 99- Leiper JM, Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethyl arginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62;33-38.
- 100- Wiesinger H. Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Progress in Neurobiology* 2001;64:365-39.
- 101- Nakagomi S, Kiryu-Seo S, Kimoto M. Et al. Dimethylarginine dimethyl aminohydrolase (DDAH) as a nerve injury associated molecule: mRNA localization in the rat brain and its coincident up-regulation with neuronal NO synthase in axotomized motoneurons. *Eur J Neurosci.* 1999;11:2160-2166.
- 102- Mulder C, Wahlund LO, Blomberg M, de Jong S et al. Alzheimer's disease is not associated with altered concentrations of the nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine in cerebrospinal fluid. *J Neurol Transm* 2002;109:1203-1208.
- 103- Marmura MJ. Systemic abnormalities in migraine : what comes first? *The Neurologist* 2009; 15:53-54
- 104- Shimomura T, Murakami F, Kotani K et al. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999;19:218-222
- 105- Stirparo G, Zicari A, Favilla M et al. Linked activation of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in peripheral monocytes of asymptomatic migraine without aura patients. *Cephalalgia* 2000;20:100-106
- 106- D'Amico D, Ferraris A, Leone M et al. Increased plasma nitrite in migraine and cluster headache patients in interictal period : basal hyperactivity of L-arginine- NO pathway? *Cephalalgia* 2002;22:33-36

## **EKLER**

# EK 1

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 114
	PROTOKOL ADI	Migren Hastalarında Serum ADMA Düzeyi Değerleri, ADMA Düzeyinin Migren Altıplerinde Dağılımı ve Kliniğe Olan Etkileri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Yahya ÇELİK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.07.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	23.07.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 16 / 12	Tarih: 07.08.2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yahya ÇELİK'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Aylin REYHANI'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	izinli
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU  
Dekan V.

## EK 2

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Migren hastalarında serum ADMA düzeyi değerleri, ADMA düzeyinin migren alttıplerindeki dağılımı ve kliniğe olan etkileri’dir.

Bu araştırmanın amacı, kandaki ADMA maddesinin migrenli hastalardaki değerini ölçmek ve migrenin seyrine olan etkilerini araştırmaktır. Bu araştırmada sizden kan alınarak, kandaki ADMA maddesinin düzeyi ölçülecektir. Bu araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 52 olmak üzere, toplam 200 kişi olacak şekilde planlanmıştır.

Bu araştırma migren tanısı ile takip edilen hastaların sadece serumlarında ADMA bakılması şeklinde olduğundan hastalar için herhangi bir risk taşımamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 533 225 59 08 no.lu telefondan Dr. Aylin Reyhani’ye başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır .

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:  
Görevi:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

\* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır. Bilgilendirilmiş Olur Formu metni en az 11 punto ve 1,5 satır aralıklı olmalıdır.