



**T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KATAMENİAL MİGRENDE SEREBRAL
VAZOMOTOR REAKTİVİTE
VE
OKSİDATİF STRESİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR HASİBE ÖZGEÇEN DİNCEL

Nöroloji Anabilim Dalı

DANIŞMAN

PROF. DR. ALİ AKYOL

AYDIN 2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KATAMENİAL MİGRENDE SEREBRAL
VAZOMOTOR REAKTİVİTE
VE
OKSİDATİF STRESİN ROLÜ**

DR HASİBE ÖZGEÇEN DİNCEL

Nöroloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ AKYOL

AYDIN

2012

Bu tez, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPFT 10001 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DEKANLIĞINA,

Dr. Hasibe Özgeçen Dincel ‘ in ‘Katamenial Migrende Serebral Vazomotor Reaktivite Ve Oksidatif Stresi Rolü’ isimli çalışması jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı’ nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 07.02.2011

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ali Akyol
Nöroloji Anabilim Dalı

İmza

Üye

Prof. Dr. Nefati Kıyılıoğlu
Nöroloji Anabilim Dalı

İmza

Üye

Doç.Dr. Ayça Özkul
Nöroloji Anabilim Dalı

İmza

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu’ nun 01 Mart 2011 Tarih ve 2011/IV Sayılı oturumun 10 no’lu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdulvahit Yükselen
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tez çalışmam sürecince beni en doğru şekilde yönlendiren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr Ali Akyol ve Doç. Dr. Ayça Özkul' a, mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Nefati Kıyılıoğlu, sayın Prof. Dr. Cengiz Tataroğlu ve sayın Yrd. Doç. Dr. Utku Akyıldız ile uzmanlık eğitimim boyunca birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Mesleğime olan saygısı, gösterdiği sonsuz sabır ve anlayış ile hayatımın her aşamasında bana destek olan sevgili eşim Tolga Dincel' e, en çokta zamanından çaldığım canım oğlum Lider'e ve beni en iyi şekilde yetiştirdiklerine inandığım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasibe Özgeçen Dincel

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO.
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	2
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
ŞEKİLLER	6
TABLolar	8
GRAFİKLER	9
KISALTMALAR	10
ÖZET	12
SUMMARY	14
1. GİRİŞ	16
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1. BAŞ AĞRISININ NÖROANATOMİSİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ	19
2.2. MİGREN	21
2.2.1. MİGREN KLİNİĞİ	21
2.2.2. MİGRENDE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER	21
2.2.3. MİGREN EPİDEMİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMASI	22
2.2.4. MİGREN PATOGENEZİ	23
2.3. MENSTRÜEL MİGREN	31
2.3.1. MENSTRÜAL SIKLUSTAKİ HORMONAL DEĞİŞKENLİK	32
2.3.2. MENSTRÜEL MİGREN KLİNİĞİ	33
2.3.3. MENSTRÜEL MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ	34
2.4. NO VE OKSİDATİF STRESE REAKTİF ORTAYA ÇIKAN ANTİOKSİDANLAR	38
2.4.1. NİTRİK OKSİT	38
2.4.2. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ VE OKSİDATİF STRES	40
2.4.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ	45
2.5. SEREBRAL VASKÜLER ANATOMİ	51
2.5.1. BOYUNUN ANA ARTERLERİ VE DALLARI	52
2.5.2. TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ	53
2.6. VASONÖRONAL COUPLİNG VE VOZOMOTOR REAKTİVİTE	58
3. YÖNTEM VE GEREÇ	58

3.1. DIŞLAMA KRİTERLERİ	58
3.2. TCD İLE VAZOMOTOR REAKTİVİTE DEĞERLENDİRMESİ	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR	85

ŞEKİLLER

- ŞEKİL 1: Migren patofizyolojisi ile ilgili anatomik yapılar ve bağlantılar
- ŞEKİL 2: Menstruel siklus (28 günlük) Foliküler ve Luteal faz . Serum östrojen ve progesteron seviyeleri
- ŞEKİL 3: Nitrik oksit (NO)
- ŞEKİL 4: Beyin dokusunda arginin-nitrik oksit yolu
- ŞEKİL 5: Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları
- ŞEKİL 6: Malondialdehit
- ŞEKİL 7: Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu
- ŞEKİL 8: İnsan dokularındaki major antioksidan enzimler ve bağlı yollar
- ŞEKİL 9: Redükte Glutasyon (GSH)
- ŞEKİL 10: H₂O₂ ve lipid hidroperoksitlerin GSH-Px tarafından Okside Glutatyona indirgenmesi
- ŞEKİL 11: Okside glutasyonun GSH-Rd ile redükte glutatyona indirgenmesi
- ŞEKİL 12: Glutasyon redoks döngüsü
- ŞEKİL 13: Süperoksit molekülünün SOD ile H₂O₂ ye katalizlenmesi
- ŞEKİL 14: Süperoksit Dismutaz elektron Cu⁺²'a transfer
- ŞEKİL 15: Katalaz enzimi ile hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene katalizasyonu
- ŞEKİL 16: Hidrojen peroksitin Katalaz enzimi ile detoksifikasyonu
- ŞEKİL 17: Boyunun Ana Arterleri ve Dalları
- ŞEKİL 18: Transtemporal pencere
- ŞEKİL 19: Transforaminal akustik pencere ile vertebrobaziler sistem ve PCA segmentlerinin ilişkisi
- ŞEKİL 20: Hasta grubu foliküler faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm
- ŞEKİL 21: Hasta grubu luteal faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean, Vmaksimum, V minimum değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm
- ŞEKİL 22: Hasta grubu foliküler faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm
- ŞEKİL 23: Hasta grubu luteal faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm

ŞEKİL 24: Hasta grubu BIH ölçümü esnasında sabitlenen bilateral MCA kan akımlarına ait görünüm

ŞEKİL 25: Hasta grubu VEBF ölçümü esnasında sabitlenen bilateral PCA kan akımlarına ait görünüm

ŞEKİL 26: Kontrol grubu foliküler faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm

ŞEKİL 27: Kontrol grubu luteal faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean, Vmaksimum, V minimum değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm

ŞEKİL 28: Kontrol grubu foliküler faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm

ŞEKİL 29: Kontrol grubu luteal faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm

ŞEKİL 30: Kontrol grubu BIH ölçümü esnasında sabitlenen bilateral MCA kan akımlarına ait görünüm

ŞEKİL 31: Kontrol grubu VEBF ölçümü esnasında sabitlenen bilateral PCA kan akımlarına ait görünüm

TABLÖLAR

TABLO 1: Menstrüel Migrenin Tanımlandığı Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalarda Pür Menstrüel Migren veya Menstrüasyonla İlişkili Migren Prevalans Oranları

TABLO 2: Çalışmaya katılan kadınların dermografik özellikleri

TABLO 3: Hasta ve kontrol grupları arasında çalışılan parametrelerin karşılaştırılması

TABLO 4: Hasta ve kontrol grupları arasında çalışılan parametrelerin menstrüel fazlar arasındaki karşılaştırmaları

GRAFİKLER

GRAFİK 1: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen GSH-Px değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik

GRAFİK 2: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen GSH-Rd değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik

GRAFİK 3: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen MDA değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmediğine dair grafik

GRAFİK 4: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen GSH değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmediğine dair grafik

GRAFİK 5: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen NO değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik

GRAFİK 6: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen SOD değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik

GRAFİK 7: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sol PCA dan elde edilen VEBF verilerine ait grafik

GRAFİK 8: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sağ PCA dan elde edilen VEBF verilerine ait grafik

GRAFİK 9: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sol MCA dan elde edilen BHI verilerine ait grafik

GRAFİK 10: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sağ MCA dan elde edilen BHI verilerine ait grafik

KISALTMALAR

ACA: Anterior Cerebral Arter
ACoA: Anterior Communican Arter
ATP: Adenosin Tri Phosphat
AVM: Arterio Venöz Malformasyon
BFV: Blood Flow Velocity (Kan Akım Velositesi)
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
CBF: Cerebral Blood Flow (Serebral Kan Akımı)
CCA: Common Carotid Arter
cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP: Calsitonin Gen Releated Peptid
CO₂: Karbondioksit
CSD: Cortical Spreading Depression (Kortikal Yayılan Depresyon)
E1: Estron
E2: Östradiol
E3: Östriol
ECA: Eksternal Carotid Arter
EEG: Elektroensephalography
FHM: Familyal Hemiplejik Migren
fMRI: Functional Magnetic Resonance İmaging
FSH: Folikül Stimülan Hormon
GSH: Redükte Glutasyon
GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rd: Glutasyon Redüktaz
GST: Glutasyon-S-Transferaz
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
HCG: Human Coryonic Gonadotrophyn
ICA: Internal Carotid Arter
IHS: International Headache Society (Uluslararası Başağrısı Derneği)
iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

LBHI: Left Breath Holding Index
LH: Luteinize Hormon
LVEBF: Left Visuel Evoked Blood Flow (Sol Görsel Uyarılmış Kan Akımı)
MMP: Matriks metalloproteinaz
MCA: Middle Cerebral Arter(Orta Serebral Arter)
MDA: Malondialdehit
MG: Magnezyum
MM: Menstrüel Migren
MRS: Magnetic Resonans Spectroscopy
NA: Noradrenalin
NKA: Nörokinin A
NMDA: N-Metil D-Aspartat
nNOS: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO: Nitrik Oksit
NO2: Nitrit
NO3: Nitrat
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
O2: Oksijen
OKS: Oral Kontraseptif
PCA: Posterior Cerebral Arter
PCoA: Posterior Communican Arter
PET: Positron Emission Tomography
rBHI: Right Breath Holding Index
ROS: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Radikalleri)
rVEBF: Right Evoked Blood Flow (Sağ Görsel Uyarılmış Kan Akımı)
SOD: Süperoksit Dismutaz
SSS: Santral Sinir Sistemi
STA: Superficial Temporal Arter
TCD: Transkranyal Doppler Ultrasonografi
TNC: Trigeminal Nükleus Kaudalis
VA: Vertebral Arter
VC: Vasonöronal Coupling

1- GİRİŞ

Baş ağrısı, toplumda çok sık görülen ve sık aralıklarla tekrarlayan nörolojik bir semptomudur. Baş ağrısı geniş bir hastalık yelpazesini içerdiği için sistematik bir sınıflandırma gereği duyulmuştur. 2004 yılında ICHD-II adı verilen sınıflandırma yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmada migren, klinik nörolojik, gastrointestinal ve otonomik bozuklukların farklı kombinasyonlarla eşlik edebildiği, primer epizodik baş ağrısı bozukluğu olarak tanımlanabilir. Migren, günümüze kadar yapılan çalışmalar dikkate alındığında nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayılımı depresyon mekanizmalarının birlikte oluşturduğu, trigeminal sinir ağrı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin rol oynadığı, kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Migren kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık izlenmektedir. Migren baş ağrısı olan kadınların % 60 kadarı ovarian hormonların hızla azaldığı mens ile tetiklenmektedir. Bazı kadınlarda migren ataklarının gebelik süresince ve menopozda ortadan kalktığını, postpartum dönemde arttığını gösteren klinik gözlemler mevcuttur. Bu veriler migrenin menstrüasyon siklus boyunca oluşan hormonal değişikliklerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Çok sayıda migren hastasında perimenstrüel dönem ve menstrüasyon sırasında baş ağrısının artması, menstrüel migren (MM) kavramını gündeme getirmiştir.

Menstrüel migren ile ilgili çalışmalar uzun bir geçmişe dayanmakla beraber, MM tanı kriterleri Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) 2004 yılındaki IHS kriterlerinde ek bölümde yer almıştır. Uluslararası Baş ağrısı Derneği 2004 tanı kriterlerine göre, MM iki alt başlık ta ele alınmıştır. Bunlar ‘ pür menstrüel migren’ ve ‘menstrüasyonla ilişkili migren’ olarak sınıflandırılmıştır. Bu kriterlere göre pür MM, menstrüasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstrüel siklusun 2’sinde var olan aurasız migren atağı olarak tanımlanmıştır. Menstrüasyonla ilişkili migren ise perimenstrüel dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir.

Migrende östrojenin rolüne baktığımızda ise; bir çok kadında menstrüasyonla ilişkili migrenin olması, hamilelik ile migrenin göreceli olarak hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan bazı kadınlarda migren sıklığının değişmesi, kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğuna açıkça işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar ovulasyonda değil ama geç luteal evrede olduğu gibi, uzamış östrojen etkisinin ardından östrojen seviyesinin düşmesinin migreni tetiklediğini düşündürmüştür. Perimenstrüel

dönemde oluşan hormonal değişiklikler migren eşiğini düşürmektedir. Bu dönemde var olan östrojen piki sonrası ani östrojen düşmesinin migren için bir sebep değil, tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Östrojen düşüşünün hangi mekanizma ile migrene sebep olduğu tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş değildir.

Migren etyopatogenezinde mekanizmalardan bir tanesi de oksidatif strestir. NO, sinir sistemi morfogenezisinde ve sinapsların şekillenmesinde rol oynar, nörotransmitter salınımı ve gen oluşumunu düzenleyebilir. NO, aşırı miktarda üretildiğinde fizyolojik nöromodülatör özelliğinden nörotoksik hale geçer. NO'nun nöron ölümünü tetiklediği baskın mekanizma NO'nun sitotoksik bir madde olan peroksinitrit (ONOO-) üretmek üzere süperoksit anyonuyla (O₂⁻) reaksiyona girmesini ifade eder. Bu reaksiyon oldukça yüksek oranda gerçekleşir ve süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit anyon substratıyla rekabet eder. Peroksinitrit, hidroksil radikali gibi çok daha güçlü nörotoksinleri yaratmak üzere proteinleri, lipitleri ve DNA'yı okside etme ve homolitik şekilde kompozisyonunu bozma yeteneğine sahip olan oldukça reaktif bir moleküldür. NO, mitokondrial solunum zincirindeki kompleks I ve II ile akonitaz benzeri demir-sülfür kümeleri veya tiyol kalıntıları içeren esansiyel proteinlerin fonksiyonu olan nitrosilasyon yoluyla doğrudan hasar yaratabilir.

Hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Reaktif oksijen türlerine karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılır. Bunlar arasında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz sayılabilir.

Bugüne kadar migrenin patofizyolojisini anlamaya yönelik yapılan birçok klinik ve deneysel çalışmada migrende intrakranial damarlardaki değişikliklerin de patofizyolojide önemli olduğu görülmüştür. Migrende vasküler yapıları inceleyen çalışmalarda genellikle atak sırasında ve interiktal dönemde serebral kan akımı, akım hızları ve akım hızlarının çeşitli stimuluslara gösterdiği yanıtlar (vazoreaktivite) araştırılmıştır. Vazoreaktivite damarın dilate olabilme potansiyelini gösterdiğinden oto-regülasyon ile yakından ilişkilidir ve dolayısıyla dokunun gerekli durumlarda serebral kan akımını sabit tutabilme, azaltma veya arttırabilme potansiyelini göstermektedir.

Nöronların fonksiyonu için gerekli metabolik gereksinim bölgesel serebral kan akım artışı ile sağlanabilir. Buna "vasonöronal coupling" (VC) denir. VC, iki ayrı cevabın entegrasyonuna dayanır; 1) Nöronun uyarılması, 2) Aktivasyon için gerekli olan kan akım hızının artışı. Kan akım hızının artışı vasküler, hemodinamik ve serebrovasküler oto-regülasyon ile çok yakından ilişkilidir.

Vazoreaktivite, bir damarın internal ya da eksternal bir stimulusa direkt ya da indirekt yanıt olarak gösterdiği çap değişiklikleridir. Internal stimuluslardan en önemlisi kan

PCO₂ seviyesindeki değişikliklerdir ve hiperventilasyon, nefes tutma, CO₂ inhalasyonu veya asetazolamid testi gibi yöntemlerle indüklenebilir. Normalde PCO₂ arttığında serebral arterioller dilate olur ve buna bağlı olarak büyük serebral arterlerde akım hızları artar. PCO₂ düştüğünde ise bunun tersi geçerlidir. Eksternal stimuluslardan reaktivite ölçümünde en sık kullanılanı ise visuel stimuluslardır ve bu sayede oksipital korteksin aktivasyonu sonucu artan metabolik ihtiyaca cevaben oluşan arterioller vazodilatasyon (vazonöronal coupling) posterior serebral arterden gösterilebilir.

TCD, ucuz, güvenilir, kolay uygulanabilir ve girişimsel olmayan bir tetkik olması nedeni ile son yıllarda nöroloji pratiğinde çok kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

Çeşitli çalışmalarda östrojenin migren ve serebral vazoreaktivite üzerine etkileri gösterilmiş olup literatürde bu tablonun menstruel migren hastalarındaki olası etkilerine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada menstruel migrenli hastalarda foliküler ve luteal fazlarda transkranyal doppler ölçümleri ile serebral vazoreaktiviteyi BHI, VEBF üzerinden değerlendirerek ve bu durumun serum östrojen, NO, MDA, SOD, GSH, GSH-Px, GSH-Rd serum düzeyleri ile ilişkisini inceledik.

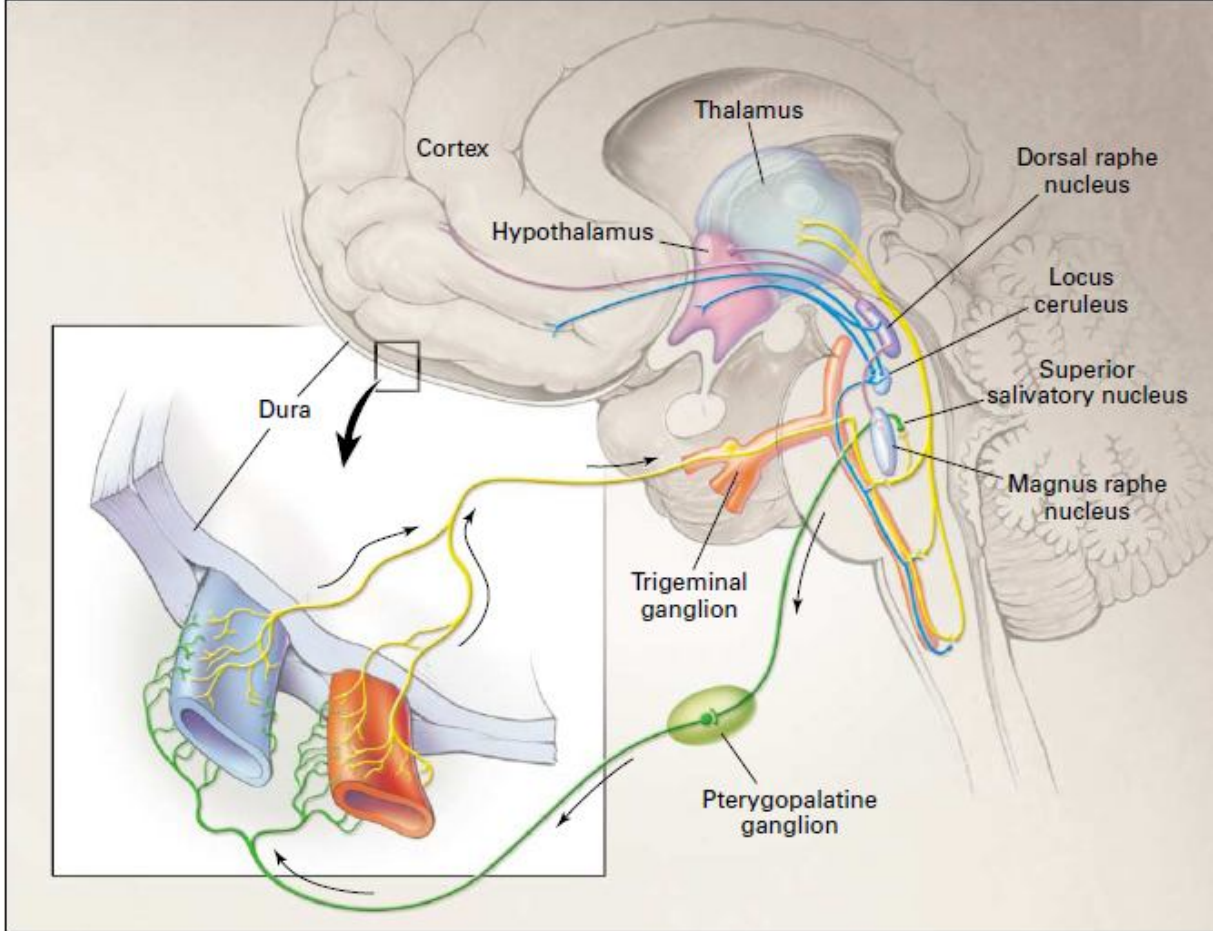
2.GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ AĞRISININ NÖROANATOMİSİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ

Baş ağrısı, toplumda çok sık görülen ve sık aralıklarla tekrarlayan nörolojik bir semptomdur. Baş ağrısı, kranial ağrıya duyarlı anatomik yapıların değişik nedenlerle etkilenmeleri sonucunda oluşur. Ancak kranial anatomik yapıların tamamı ağrıya duyarlı değildir. Ağrının kaynaklandığı intrakranial anatomik yapılar; özellikle kafatası ön ve arka fossa tabanı durası, tentoryum, 5, 9 ve 10. kranial sinirler ile 1, 2 ve 3.servikal spinal sinirler, dural arterler, venöz sinüsler ve büyük venler, arterlerin Willis poligonuna yakın proksimal kısımlarıdır. Ekstrakranial ağrıya duyarlı oluşumlar ise; baş, yüz ve boynun çizgili kasları, dişler, nazal septum, paranasal sinüslerin muköz membranı, orbita ve gözler, baş ve yüzdeki arter ve arteriollerdir. İntrakranial yerleşimli supratentoriyel yapılar ve ekstrakranial yerleşimli yüz ve saçlı deri ön bölümünden kaynaklanan ağrılar 5. kranial sinir (n.trigeminalis) aracılığıyla, intrakranial infratentoriyel yerleşim gösteren ağrıya duyarlı anatomik yapılardan kaynaklanan ağrılar ise 9. (n.glossofaringeus) ve 10. (n.vagus) kranial sinir ve üst servikal sinirlerle santral sinir sistemine (SSS) taşınırlar. Bu nedenle genellikle supratentoriyel kökenli ağrılar başın frontal, temporal, parietal bölgelerinde, infratentoriyel kaynaklı ağrılar ise oksipital bölgede hissedilir. Trigeminal ağrı lifleri medulla spinaliste nükleus kaudalis ve ikinci servikal segment nöronları ile sinaps yapar. Bu anatomik bağlantılar vasküler kaynaklı baş ağrılarının göz, temporal ve frontal bölgede belirgin olması veya servikal bölgeden kaynaklanan ağrının frontal bölgeye yansımalarını açıklar (1). Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile beyin dokusunun koruyucu zarları olan pia, araknoid ve dura materde bulunan damarları ve intrakranial damarların proksimalini innerve etmektedir. Bu perivasküler inervasyon nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, buna karşın beyin parankiminde trigeminal inervasyon olmadığından bu bölgelerden kaynaklanan ağrı duyusu bulunmamaktadır. Küçük çaplı trigeminal sinir aksonlarının bir kısmı dallara ayrılarak hem orta serebral arteri hem de dural damarları inerve etmektedir. Ağrının trigeminal nükleus kaudaliden (TNC) rostral beyin bölgelerine (beyin parankiminin burun boşluğuna yakın olan ön kısımları) iletilmesi sırasında beyin sapındaki superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır. Üst servikal spinal köklerden gelen duyu lifleri TNC'deki duyu lifleri ile interferans yapmaktadır ve böyle bir

işlevsel ilişki nedeniyle nosiseptif (ağrı reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan) uyarılar boyuna veya yüz ve kafadaki trigeminal reseptif alana yansıyabilmektedir.

Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda lokus ceruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus ve korteksi de içeren çeşitli beyin yapıları rol oynamaktadır (Şekil 1) (1).



Şekil.1: Migren patofizyolojisi ile ilgili anatomik yapılar ve bağlantılar (1)

Baş ağrısı geniş bir hastalık yelpazesini içerdiği için sistematik bir sınıflandırma gereği duyulmuştur. Bu amaçla kurulan Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) tarafından, 1988 yılında “Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırılması (ICHD-1)” adı verilen bir belge yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmaya daha sonra yeni eklemeler ve düzenlemeler yapılarak 2004 yılında ICHD-II adı verilen sınıflandırma yayınlanmıştır (2). IHS’nin yayınladığı bu sınıflandırma standart tanı kriterleri olarak kabul görmüştür. Bu sınıflandırmaya göre baş ağrısı bozuklukları genel olarak primer, sekonder ve diğer kranial nevraljiler olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Sekonder baş ağrısı beyin tümörü, kafa travması, serebrovasküler hastalıklar ve intrakranial enfeksiyonlar gibi organik bir nedene bağlı baş ağrılarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Primer baş

ağrısı ise, etiyolojisi çok iyi bilinmeyen baş ağrılarını tanımlar ve en çok görülen tipler olan gerilim tipi, migren ve küme baş ağrılarını içerir. Diğer kranial nevraljiler olarak sınıflandırılan gruba örnek olarak trigeminal nevralji, glossofaringeal nevralji, kranyal sinirlerin veya üst servikal köklerin yapısal lezyonlar tarafından kompresyonu, irritasyonu veya distorsiyonu, herpes zostere bağlanan baş veya yüz ağrısı, oftalmoplejik migren sayılabilir (2,3).

2.2. MİGREN

Migren klinik nörolojik, gastrointestinal ve otonomik bozuklukların farklı kombinasyonlarla eşlik edebildiği, primer epizodik baş ağrısı bozukluğu olarak tanımlanabilir (4).

2.2.1. MİGREN KLİNİĞİ

Paroksizmal gelen, tedavisiz ya da tedavinin etkin olamaması nedeni ile 4 – 72 saat sürebilen, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede şiddetli ve baş ve boyun hareketleri ile artan baş ağrıları migren olarak kabul edilmektedir. Bu ağrılara bulantı ve kusma, fonofobi ve fotofobi eşlik edebilir.

Migrenli hastaların bazılarında ağrı atağı öncesinde aura adı verilen fokal nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır (5). Migren hastalığını anlamak için baş ağrısıyla birlikte görülen uyarıcı belirtileri ve auranın mekanizmasını anlamak gerekir (6) .

Migrenden söz edildiği zaman çoğunlukla ilk akla gelen baş ağrısıdır. Halbuki ağrı, migrenin sadece bir dönemidir. Migreni serebral bozukluktan kaynaklanan ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha uygundur. Migren'in bu dönemlerini, ağrı öncesinde ortaya çıkan ve kişinin duyu durumunda veya bilişsel işlevlerinde değişikliklerle şekillenen, kimi zamanda otonom ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği “prodrom dönemi”, varsa “aura dönemi”, ardından ağrının başlaması ve ağrının sonlanması ile şekillenen “ağrı dönemi” ve son olarakda “postdrom dönemi” olarak sıralayabiliriz. Migrenin bu dönemsel özelliklerini bilmek ve migrene özel tetik faktörlerin varlığını sorgulamak klinik olarak daha doğru bir tanıya ulaşılmasını sağlayacaktır. Bu dönemsel klinik özellikler, migren etyopatogenezinin netleştirilmesi için yol gösterici olabilir (5) .

2.2.2. MİGRENDE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Migrenin en önemli özelliği paroksizmal oluşu ve ataklar arasında hiçbir semptom olmayışıdır. Bazı faktörler migren atağını tetikleyici ya da hızlandırıcı olabilir. En sık

görülenler; açlık, ışık, gürültü, kirli hava, yorgunluk, stres, kadınlarda menstruasyon dönemi, aşırı uyku, alkol, bazı yiyecekler ve ilaçlardır (7).

Türk toplumundaki migrenlilerde yapılan bir çalışmada; migrenli hastalarda baş ağrısını tetikleyen ve daha önceden migrenle ilişkisi kabul edilmiş faktörlerin hem auralı hem aurasız olgularda sorgulanması ve bunların Türk toplumundaki migrenlilerde etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucuna göre migreni başlatan ve kötüleştiren nedenler genel başlıklar altında aşağıdaki gibidir ;

1. Mental ve endojen nedenler: Stres, mental gerginlik, hormonal değişiklikler (menstruasyon), okuma, araba kullanmak, yorgunluk,
2. Diyet: Yiyecekler (özellikle çikolata, peynir, deniz ürünleri, çay, kahve), açlık (öğün atlama), alkol, sigara, ilaçlar (östrojen, ergotamin, indometazin, nifedipin, dipiridamol),
3. Kronobiyolojik Faktörler: Uykusuzluk, aşırı uyuma, seyahat,
4. Çevresel faktörler: Koku, aşırı ışık, gürültü, hava durumu,
5. Fiziksel Aktivite: Fiziksel ve seksüel aktivite, öksürme,
6. Baş boyun hareketleri: Öne eğilmek, boyun hareketleri, kafa travması, alçak yastıkta yatmak (7).

2.2.3. MİGREN EPİDEMİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMASI

Migren hastalığının sınıflandırılmasında uluslararası alanda kriterler yayınlayan IHS, 2004 yılında yayınladığı ICHD-II (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004) adı verilen belgeyle migren tanı ve tedavisinde standart tanı kriterlerini de yayınlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre migren altı majör gruba ayrılmıştır. Bunlardan toplumda en sık görülen iki migren alt tipinden birincisi; basit migren olarak da adlandırılan “aurasız migren” ve ikincisi; klasik migren olarak da adlandırılan “auralı migren” dir (3).

Primer baş ağrısı olarak tanımlanan, herhangi bir nedene bağlı olmayan grubun görülme sıklığı toplumdan topluma değişmektedir. Baş ağrısı, ülkemizdeki birinci basamak sağlık kurumlarına yapılan başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir yakınmadır. Ülkemizde yapılan geniş çaplı bir çalışmada primer baş ağrılarından; migren prevalansı % 28,8 olarak bulunmuş olup, bu oran erkekler için % 20, kadınlar için % 38 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gerilim tipi baş ağrısı prevalansı % 14,5 bulunmuştur. Daha sonra yapılan pek çok çalışmada örneklenen yaş grubuna göre farklar olsa da primer baş ağrılarının toplumumuzda yaygın olduğu görülmüştür (8).

Migren ICHD-II sınıflamasına göre majör olarak altı gruba ayrılmıştır.

IHCD-II Migren Sınıflandırması (2,3)

1.1. Aurasız (Basit) migren

- 1.2. Auralı (Klasik) migren
 - 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. Familial hemiplejik migren
 - 1.2.5. Sporadik hemiplejik migren
 - 1.2.6. Baziler migren
- 1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağıının periyodik sendromları
 - 1.3.1. Sıklık kusma atakları
 - 1.3.2. Abdominal migren
 - 1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu
- 1.4. Retinal migren
- 1.5. Migren komplikasyonları
 - 1.5.1. Kronik migren
 - 1.5.2. Migren statusu
 - 1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura
 - 1.5.4. Migrenöz infaktlar
 - 1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler
- 1.6. Olası migren
 - 1.6.1. Olası aurasız migren
 - 1.6.2. Olası auralı migren
 - 1.6.3. Olası kronik migren

2.2.4. MİGREN PATOGENEZİ

Eski Sümerlerden beri bilinen, Mısır ve Grek uygarlıklarından beri araştırılan bir hastalık olmasına karşın, migren patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (9,10) .

Migren baş ağrısının, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucunda ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının oluşmasında önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.

Migren patofizyolojisinde migrenin farklı dönemleri için öne sürülen mekanizmalar şunlardır:

A- Atak Dönemi İçin Eşik Modelleri

1- Aura Modelleri

1a-Serebral Vazospazm (geçici serebrovasküler oklüzyon)

1b-Yayılan Depresyon

2- Baş Ağrısı Modelleri

2a-Trigeminovasküler Model

2b-Sagittal Sinüs / Beyin Sapı Modeli

B- Ataklar Arası Dönem İçin Eşik Modelleri

1- Beyin / oksipital korteks hipereksitabilitesi

2- Serebral hipereksitabiliteyi tetikleyen modeller

2a- Mitokondriyal Defekt

2b- Kanalopati

C- Atakların Tetiklendiği Modeller

1-Oksidatif Stres

A- ATAK DÖNEMLERİ İÇİN EŞİK MODELLERİ

1-AURA MODELLERİ

1a-Serebral Vazospazm

Migren patofizyolojisinde vasküler teori eski bir teoridir. Bu görüşü 1938 yılında Graham ve Wolf ortaya atmıştır. Bu hipoteze göre; migren ataklarını, büyük serebral damarların çevresindeki perivasküler sinirlerdeki major patofizyolojik değişiklikler başlatır. İntrakranial vazokonstriksiyon geçici migren aurasının oluşumuna neden olur. Sonradan rebound olarak oluşan vazodilatasyonla perivasküler yerleşimli olan duyuşal sinirlerdeki ağrı duyusu reseptörlerinin uyarılmasıyla baş ağrısı oluşumu söz konusudur. Atak esnasında görülen ekstrakranial damarlarda genişleme ve pulsasyonlar bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla migren baş ağrısının sadece vazodilatasyon modeliyle açıklanamayacağı görüşü savunulmaya başlanmıştır (11,12).

1b- Nörojenik hipotez ve kortikal yayılan depresyon (CSD)

Migren baş ağrısına prodrom ve aura dönemi öncülük edebilir ve ağrı bitiminden itibaren postdromal belirtiler de ortaya çıkabilir. Aura fazı en fazla çalışılan ve anatomik lokalizasyonu, baş ağrısı ile ilişkisi ve genetiği en iyi bilinen dönemidir (3).

Migrenlilerin % 20'sinde ağrıdan 5-60 dk önce ortaya çıkan görsel semptomların kaynağı olarak, beyin parankiminin oksipital lobundan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial oligemi sorumlu tutulmuştur. Son zamanlarda fMRI (Functional magnetic resonance imaging) ve PET (Positron emission tomography) radyolojik görüntüleme çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun yayılan

kortikal depresyon dalgaları (CSD) olduğu ileri sürülmüştür. Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dk) bir dalganın beyin korteksi boyunca sulkus sentralise ilerlemesi şeklinde tanımlanmıştır. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Laser speckle adı verilen yeni bir görüntüleme tekniği kullanılarak serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin, yayılan kortikal depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği ileri sürülmüştür. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu ve matriks metalloproteinazlarını aktif hale getirdiği de öne sürülmüştür. MMP-9 düzeyinin artışı çalışmalarda gösterilmiştir. (34).

CSD' da kortikal travma, yüksek eksitator aminoasit konsantrasyonu ve potasyum düzeyi, direkt elektriksel stimülasyon ve Na/ K ATP az pompasının inhibisyonu tetikleyici faktör olarak düşünülmektedir. Genetik ve çevresel faktörler CSD eşiğini düşürüp, kortikal eksitasyona sebep olmaktadır (34).

Migren hastalarının ataklar arası döneminde düşük uyarılma eşiği ve kortikal hipereksitabilitenin fizyolojik temeli, defektif mitokondrial oksidatif fosforilasyon, düşük hücre içi magnezyum, nörotoksik aminoasit düzeylerinin artması, bozulmuş kalsiyum kanal fonksiyonu veya bu faktörlerin kombinasyonuna dayandığı öne sürülmektedir (5).

2- BAŞ AĞRISI MODELLERİ

2a- Trigeminovasküler sistem

Migren baş ağrısının tek taraflı olması patolojisinin trigeminovasküler kökenli olabileceğini gösterir. Son 20 yıl içerisinde, trigeminovasküler sistemin migren patogenezinde etkin bir rolü olduğunu ileri süren araştırmalar vardır (13,14).

Migren çeşitli nöropeptitler, sitokinler, nöroinflamatuvar durumlar ve vazomotor değişiklikler gibi birçok faktörler ile ilişkili bulunmuştur (15,16,17). Migren ataklarının serebral ve ekstraserebral damarların nörovasküler inflamasyonları sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür (17). Nörojenik inflamasyonun da yer aldığı "trigeminal vasküler modele" göre migren oluşumunda önce beyin sapı aktivasyonu ve trigeminal aktivasyon olmakta

bunlar nörojenik inflamasyona yol açmakta böylece serebral kan akımı değişiklikleri ve migren ağrıları başlamaktadır (18). Sefalik damarları innerve eden trigeminal duyusal nöronlarda substans P, CGRP ve nörokinin A (NKA) bulunur. Herhangi bir nedenle trigeminal aktivasyon bu nöropeptidlerin damar çevresindeki sinir uçlarından salınmasına ve sonuçta nörojenik inflamasyona yol açar. Nörojenik inflamasyon; vasküler permeabilite artışı, vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve platelet hasarı ile karakterizedir. Auralı migrenli hastalarda ağrı atağı esnasında kortikal yayılım gösteren depresyona nöronal aktivasyon eşlik eder. Bu durum nöronal sinir sonlanmalarından proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına, oksidatif strese, lökosit aktivasyonuna, inflamasyona, intrakranial ve ekstrakranial arterlerde dilatasyona neden olur. Aurasız (basit) migrende de benzer şekilde inflamatuvar mekanizmalar izlenmiştir (15,17). Bu durumda lokal trigeminal aktivasyonu başlatan etkenler önem kazanmaktadır. Lokal ya da sistemik bir inflamasyon ve/veya oksidatif hasar lokal trigeminal aktivasyonu başlatan sebepler olabilir. Tekrarlayan steril vasküler inflamasyonların kranial kan damarlarında endotelial hasara neden olabileceği bildirilmiştir. Oluşan kranial arteriyel bozukluğu trombozis izler. Bu durum migrende artmış serebrovasküler hastalıkla ilişkilendirilebilir. Ayrıca kranial kan damarlarının tekrarlayan steril inflamasyonları sonucu migren ataklarının oluştuğu bildirilmiştir (16).

2b-Sagital Sinüs ve Beyinsapı Modeli:

Goadsby tarafından kedilerin daha spesifik olarak sagittal sinüslerinin stimülasyonu ile geliştirilen bu modelde, stimülasyon sırasında kranial dolaşımda CGRP artışı izlenmiştir. Beyin sapı nükleuslarının fonksiyonlarını açıklamak için çeşitli gözlemler yapılmıştır. Birincisi, migren ağrısında etkili olan 5-HT_{1D} agonisti olan dihidroergotaminin kan beyin bariyerini geçerek beyin sapındaki nükleuslara özellikle de dorsal rafe nükleusuna bağlandığının gösterilmesidir. İkincisi, Deiner'in yaptığı insan CBF-PET çalışmasının migren atağında lokus ceroleus ve rafe bölgesindeki santral nükleusların aktive olduğunun gösterilmesi olmuştur (35,36).

B- ATAKLAR ARASI DÖNEMLER İÇİN EŞİK MODELLER

1-BEYİN HİPEREKSİTABİLİTESİ

Nörofizyolojik olarak, CBF ve beyin metabolik ölçümleri migren atakları arasında nöronal ve nörovasküler instabiliteyi göstermiştir. Fizyolojik şifti açıklamayı sağlayan son bir model, özellikle oksipitalde olmak üzere serebral korteksteki nöronlarda gelişen geçici veya kalıcı artmış nöronal eksitabiliteyi öne sürmüştür.

Elektrofizyolojik kanıtlar, ataklar arasında EEG’de fotik sürüş cevaplarının genişlediğini uyarılmış cevapların arttığını ve zorunlu negatif varyansların amplitüdlerinin yükseldiğini desteklemiştir.

Friberg ve ark.’ları IV sumatriptan vererek yaptıkları bir çalışmada atak sırasında baş ağrısı ile aynı tarafta MCA kan akımını ölçmüşler ve bunun sonucunda bölgesel CBF’de geniş ve hızlı değişimleri göstermişler, bunun serebrovasküler kontroldeki instabiliteye bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir(37). Transkraniyal Doppler kullanarak yapılan çalışmalarda CO2 inhalasyonundan sonra anormal yükseklikte kan akım hızı cevapları ve yüksek temel hızlar gibi fizyolojik aktivasyonun gösterilmesi bu teoriyi desteklemiştir. Buna bağlı olarak otonomik serebrovasküler kontrol instabilitesinin muhtemel kortikal nöronal instabiliteye sekonder olabileceği açıklanmıştır(35,36).

Migren atakları arasında beyin metabolizmasını değerlendirmeye yönelik çok az sayıda çalışma olmasına rağmen bulgular nöronal eksitabilite ile açıklanabilmektedir. Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile beyin enerji metabolizması ölçümleri ataklar arasında değişkenlik göstermiştir(38).

2- SEREBRAL EKSİTABİLİTEYİ TETİKLEYEN DEFEKTLER

2a- Mitokondriyal defekt

Mitokondriyal ensefalopati (mitokondriyal myopati, ensefalopati, laktik asidoz ve stroke benzeri sendrom (MELAS)) olan kişilerde migren benzeri ataklar gösterilmesi üzerine mitokondriyal metabolizma defektine bağlı hücresel enerji metabolizma bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür(35,36).

Son MR spektroskopisi çalışmaları ile desteklenen bu bilgi oksipital kortekste interiktal mitokondriyal enerji rezervinin önemli derecede azaldığını göstermektedir. Mitokondriyal metabolik defekt primer veya sekonder olabilir. Mitokondriyal primer bozukluk da, magnezyuma duyarlı Na/K ATP ‘az pompasının bozukluğu ile hücresel iyonik denge bozulur ve magnezyuma duyarlı ATP bağlı Ca pompasının fonksiyonu aksar. Hücreye Ca, Na ve daha az da K ve fosfor girişi ile hücre membranı depolarize olur. Böylece nöronların depolarizasyonla tetiklenmesi ile yayılan depresyon ve migren aurası başlayabilir(40).

Auralı ve aurasız migrende serum, eritrosit ve tükürükteki Mg düzeyi kontrollere göre % 20-30 düşük bulunmuştur. Bu bulgu ile BOS Mg düzeylerinin de migrende düşük olup olmadığı araştırılmış ve migren atakları sırasında beyindeki Mg düzeyinin %20 azaldığı gösterilmiştir. Sistemik Mg konsantrasyonlarında ki değişiklikler, BOS ve beyin sapsı arasındaki kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeriyle oldukça iyi tamponlanır. Plazmadan BOS’a Mg hareketi aktif transport sistemiyle sınıra yakın olarak sürdürülür.

Plazma magnezyum düzeylerinin normalin altında uzun süre kalmasıyla taşıyıcı etki bozulur ve beyin magnezyum düzeyi düşer. Magnezyum, enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve membran stabilitesinin sürdürülmesi için sellüler ve subsellüler bölgelere bağlanarak etki eder. Böylece Mg azlığında 1) Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozulur, 2) Nöronal polarizasyon instabilitesi olur. Bu iki özellikte migrende karakteristiktir. Mg eksikliği sonucu gelişen nöronal hipereksitabilite veya mitokondriyal metabolizma defekti veya her ikisi yayılan depresyonun spontan başlaması için beyinde predispozisyon yaratır veya migrenin aktivasyonunda tetikleyici faktörler olarak rol oynarlar (41,42).

2b- Kanalopatiler

Migrenlilerde migren atakları için daha düşük eşik seviyesi vardır ve bu genetik nedene bağlı olabilir. Genetik epidemiyoloji çalışmaları, auralı migrenlilerin birinci dereceli akrabalarında 4 kat, aurasız migren hastalarında ise 1,9 kat daha fazla migrene rastlamışlardır. Familial hemiplejik migren olarak adlandırılan OD tip genetik geçiş gösteren tek genli migren formunun kalsiyum kanalı (CACNA1A), Na-K-ATPaz pompası (ATP1A2) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynakladığı kesin olarak kanıtlanmıştır. Bu veriler de migrenin bir kanalopati, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir. Bunun yanı sıra birinci ve ikinci derece yakınlarının en az birinde kas güçsüzlüğü ile seyreden en az iki migren atağının varlığı FHM tanı kriterleri arasında yer almaktadır(2). Ailesel hemiplejik migrenli ailelerin yarısında 19.kromozoma ait gen mutasyonları (19p13) tanımlanmıştır (FHM-1). Bu migrene spesifik anormallik 19.kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missens mutasyondur(39). Spontan olarak kalsiyum kanal mutasyonu gösteren “leaner” tipi fareler incelendiğinde P/Q tipi kalsiyum kanal mutasyonlarının kortikal uyarılabilirliği ve kortikal yayılan depresyonu (migren aurası) modifiye edebileceği gösterilmiştir. Bu kanalların eksitator aminoasit glutamat salınımı ve 5- hidroksitriptamin salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(43). Bunu izleyerek saptanan ikinci FHM (FHM-2) mutasyonu 1. kromozomda (1q23) Na-K-ATPaz genindedir. Mutasyona uğrayan bu proteinde 2 aminoasitte işlev kaybına yol açabilen nokta mutasyonları gösterilmiştir. Na-K-ATPaz alfa2 alt ünitesi erişkinlerde başlıca astrositlerde bulunmaktadır ve depolarizasyon sonrası hücre dışına çıkan K iyonlarının hücre dışı ortamdan uzaklaştırılması ve glutamatın dolaylı olarak sinaptik aralıktan geri alınmasında kritik rol oynamaktadır. P/Q tipi kalsiyum kanalları da özellikle glutamaterjik nöronlarda bulunurken, benzer fenotip oluşturan bir mutasyonun astrositlerde iyon dengesi ve enerji metabolizması ile ilişkili bir fonksiyon kaybına yol açması FHM olgularında klinik fenotipe katkıda bulunan oldukça karmaşık bir

patofizyolojik olaylar döngüsüne işaret etmektedir(44). Bu her iki gende de mutasyon bulunamayan FHM olgularında SCN1A nöronal voltaj kapılı sodyum kanalının alfa 1 subünitesinde FHM tip 3'e neden olan bir mutasyon belirlenmiştir. Literatürde ayrıca klinik olarak hemiplejik migren, renal tübüler asidoz ve oküler bulguları eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir. Bu vakalarda SLC1A3 mutasyonu ve SLC4A4 homozigot delesyonu genetik olarak saptanmıştır. Bu durum bu gen defektleri ile ortaya çıkan kliniğin FHM tip4 ve FHM tip 5 olabileceğini düşündürmüştür(45).

Kanalopatilerde en sık karakteristik özellikler epizodik oluş, atak sıklığının değişkenliği, spontan remisyonların izlenmesi, atak sürelerinin farklılık göstermesi, yaşamın erken dekatlarında başlayıp geç dekatlarda iyileşmenin izlenmesi ve egzersiz, yiyecek, stres ve hormonlar gibi tetikleyici faktörlerin olmasıdır. Bu genel özelliklerin hepsi migrende de görülebilmekte olup bu anlamda da migreni bir çeşit kanalopati olarak düşünülebilir (35,36).

C-ATAKLARIN TETİKLENDİĞİ MODELLER

1-OKSİDATİF STRES

Migren ve diğer vasküler baş ağrılarında pial kan damarlarının perfüzyon artışına bağlı olarak bölgesel serebral kan akımı artar (46).

Vasküler baş ağrısı ve kan akımı artışına yol açan afferent aktivasyona meninkslerde bulunan önemli 3 kimyasal mediyatörün yol açtığı düşünülmektedir. Birincisi, migren atakları sırasında başın venöz akımında yüksek düzeylerde bulunan nöropeptid CGRP'dir. İkincisi, **NO** ve üçüncüsü de prostaglandinlerdir. Ratlarda in vitro trigeminal gangliyonun elektriksel stimülasyonu ile duramaterde CGRP salınımı olmuş ve bu da inflamatuvar mediyatörlerin salınımını provoke etmiştir(47,48). Prostaglandin sentez inhibitörleri (nonsteroid antiinflamatuvar gibi) ile migren baş ağrılarının çok etkili tedavisi gösterilmiştir (49). NO, arterial kan damarlarında direkt vasodilatör etki eder, bunun yanı sıra indirekt olarak perivasküler afferentlerden CGRP salınımını da uyarır. Yayılan depresyon sırasında NO salınımı önemli bir tetikleyici olmaktadır. NO endotelial hücreler, nöronlar, makrofajlar ve plateletlerden salınabilmektedir. İnsan plateletlerinde platelet agregasyonu ile ilişkili bulunan L-arginin / NO yolu migren ve diğer vasküler baş ağrılarının patogenezinde rol oynamaktadır. Bazı araştırmacılar migrende serebral kan akımı (CBF) değişiklikleri ve migren ataklarında vasodilatasyon gibi biyolojik süreçlerde NO'nun modülatör rol oynadığını göstermiştir(50,51). NO'nun son ürünleri nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) olup Shimomura ve ark.'ları migren hastalarında atak ve ataklar arası periyoda NO'nun bu son ürünlerini ve sıklık guanozin 3,5'- monofosfat (cGMP)

düzeylerini ölçmüşler ve auralı ya da aurasız migrenlilerde kontrollere göre platelet nitrit, total nitrat / nitrit ve cGMP seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır(51). Oral propranolol ile tedavi sonrası baş ağrısız periyotta ise bu mediyatörlerde önemli derecede azalma olmuştur. Bu da NO'in migren atakları sırasında üretildiğini desteklemiştir.

Read ve ark.'ları anestezi altındaki kedilerde kortikal yayılan depresyon sırasında NO salınımı olduğu ve bunun SB-220453 adlı antimigren ajanla önlendiğini göstermiştir(52). SB-220453, santral sinir sistemine bağlanabilmekte ve nöbet eşiğinin artmasına ve trigeminal sinir stimülasyonu ile oluşan nörojenik plazma protein ekstrasvazasyonunun inhibe olmasına yol açmaktadır. Böylece nöronal hipereksitabilite ve/veya inflamasyonda potansiyel etki göstermektedir. Aynı zamanda kortikal NO salınımını da inhibe etmektedir.

Nitrogliserin güçlü bir vasodilatör ajan olup anjina pectoris tedavisinde NO salınımı ile etkili olmaktadır. Ancak migrensiz hastalarda sistemik uygulamayla migren benzeri baş ağrısı ataklarına yol açtığı görülmüştür. Tassorelli ve ark.'ları ratlara sistemik nitrogliserin uygulamasıyla, subkortikal bölgelerde özellikle de beyin sapında monoaminerjik nükleuslarda nöronal aktivasyon oluştuğunu gözlemlemiştir(53). Çalışmada sistemik nitrogliserin uygulamasının 1, 2 ve 4. saatte mezensefalon, pons, medulla ve hipotalamustaki serotonin düzeyleri azalmıştır. Başlangıçtaki NA artışı, ilacın hızlı otonomik etkisi ile kardiyovasküler etkisini yansıtırken, geç dönemde santral bölgelerdeki NO ve 5 HT salınımı ile nosiseptiv modülatuar etkisini göstermiştir. Böylece nitrogliserinin sistemik uygulaması rat beyinlerindeki özel bölgelerde fos proteininin (nöronal aktivasyonun nonspesifik belirteci) yoğun ekspresyonu ile sonuçlanmıştır. Nükleus trigeminalis kaudalisin sensoriyal nosiseptif uyarımı, lokus ceruleus ve hipotalamusun paraventriküler nükleuslarının otonomik cevapları 4. saatte maksimum olmuştur.

Aurasız migren hastalarının semptomsuz döneminde NO 'in önemli bir kaynağı olan monositlerin aktivasyonunda artış olduğu ve periferik monositlerden önemli oranda NO salınımı olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca ilginç olarak prostaglandin E2 salınımı da aurasız migren hastalarında kontrollere göre önemli oranda daha yüksek bulunmuştur (54,55). Bu nedenle de monositlerde nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz yolunun birbiri ile bağlantılı olduğu ve aurasız migren hastalarının semptomsuz periyodunda NO ve PGE2 aşırı üretimine yol açarak nörovasküler modifikasyonla migren ataklarına yol açtığı gösterilmiştir.

Strecker ve ark.'ları ratların duramaterine lokal NO uygulamasından sonra, doza bağlı meningeal kan akımı artışını laser Doppler flowmetre ile kayıtlamış ve CGRP artışını göstermişlerdir(56). CGRP ise vasodilatör etki ile serebral kan akımını artırmıştır. Gliseril trinitrat, egzojen NO ve histamin kaynağıdır ve endoteliumda NO formasyonunda

bulunur. Migren ataklarını aktive ettiği NO sentetaz inhibitörü olan L-N metilarginin hidrokloridinin ise spontan migren ataklarını önlediği gösterilmiştir(36).

Tüm bu çalışmaları özetlersek; serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, güncel bir konudur. Migren patogeneğinde oksidatif stresin rolü olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur(19). Oksidatif hasarın belirleyicilerinden olan MDA (malondialdehit), kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar. MDA membran bileşenleri ile çapraz bağlar yaparak polimerizasyona yol açar. Bu değişiklikler membran fonksiyonunda bozulmaya, membran akışkanlığında azalmaya, membrana bağlı mediatörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna ve iyonların membran geçişlerinde artışlara yol açabilir. Ayrıca lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I₂ (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin tromboksan yolunda dengesizliğe yol açarlar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler. Prostasiklin güçlü bir vazodilatatördür. Tromboksanlar ise güçlü vazokonstrüksiyon yaparlar. Prostasiklin/tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünölen trombosit agregasyonu fokal serebral hipoksiye neden olabileceğinden bu durum migren patogeneğinde önemli olabilir (19,20).

2.3. MENSTRÜEL MİGREN

Birçok epidemiyolojik çalışmada ovarian hormonların migren baş ağrısında etkili olduğu gösterilmiştir. Migren kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık izlenmektedir. Kadın yaşamında adolesan, menarş ve menapoz dönemlerinde migren baş ağrısının sıklığı, süresi ve tipi farklılık göstermektedir(57). 2001 yılında yapılan bir çalışmada prepubertel kız ve erkek çocuklarda migren % 4 oranında görülürken(58), başka bir çalışmada bu oran ergen kızlarda %18.2, ergen erkeklerde ise % 6.5 oranında saptanmıştır(59). Birleşik Devletleri'nde 25-44 yaşları arasındaki kadınlarda yapılan bir çalışmada, migren prevalansı erkeklere göre 2,5 kat fazla bulunmuştur(60). Türkiye'de 15-45 yaşları arasında,1835 kadında yapılan bir çalışmada migren prevalansı %15,8 bulunmuştur. Yine bu çalışmayla migren başlangıç yaşı 22,7 olarak saptanmıştır(23).

Migren, baş ağrısı olan kadınların % 60 kadarında ovarian hormonların hızla azaldığı mens ile tetiklenmektedir. Ovarian hormonlar kadın hayatının çeşitli dönemlerinde farklılık gösterdiği için migren baş ağrısı da değişkenlik gösterebilir (61). Doğum kontrol

hapları ilk migren atağını ortaya çıkarabilmekte veya bilinen atakların şiddet ve frekansını değiştirebilmektedir (26).

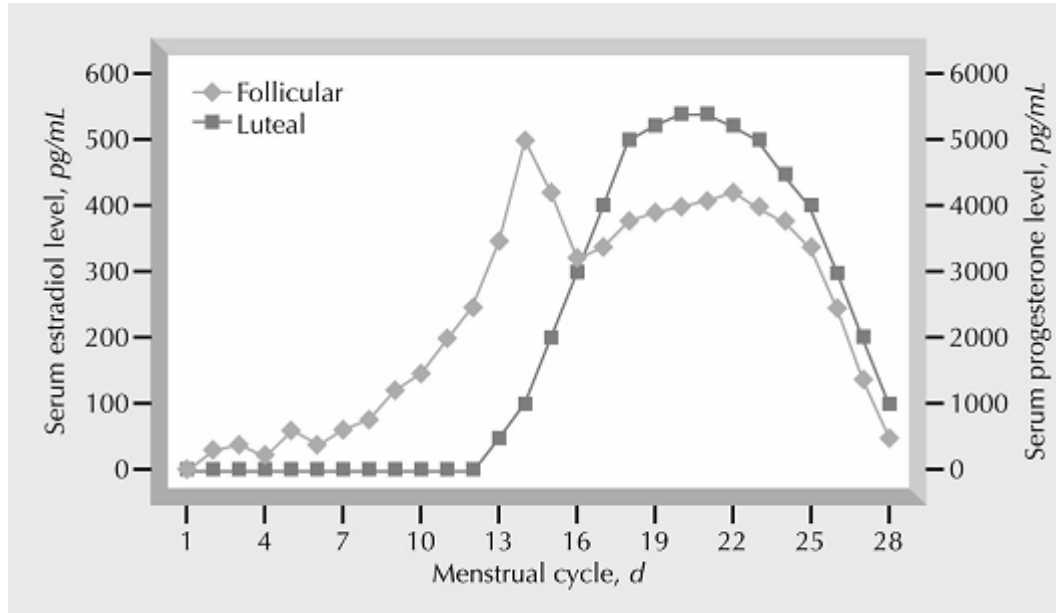
Bazı kadınlarda migren ataklarının gebelik süresince ve menopozda ortadan kalktığını, postpartum dönemde arttığını gösteren klinik gözlemler mevcuttur (27).

Bu veriler migrenin menstrüasyon siklusu boyunca oluşan hormonal değişikliklerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Çok sayıda migren hastasında perimenstrüel dönem ve menstrüasyon sırasında baş ağrısının artması, menstrüel migren (MM) kavramını gündeme getirmiştir. Migrenin günlük yaşam aktivitelerini belirgin olarak etkilediği pek çok çalışma ile desteklenmiştir. MM atağının ise siklusun diğer zamanlarındaki ağrıya göre daha şiddetli olduğu ve daha fazla kısıtlılığa yol açtığı gösterilmiştir (28).

1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, MM'nin kadınların %84'ünde sosyal aktivitede azalma, %58'inde aile içi aktivitede azalma, %15'inde spor yapamama ve %45'inde ise iş yapmada kısıtlılığa neden olduğu gözlenmiştir (29).

2.3.1.MENSTRÜEL SIKLUSTAKİ HORMONAL DEĞİŞKENLİK

Menstrüel siklus foliküler ve luteal faz olarak adlandırılan iki fazdan oluşur. Foliküler faz menstrüel kanamadan ovarian folikülün maturasyonuna kadar geçen ilk 10-14 günlük süreyi içerir. Luteal faz ise ovulasyondan menstrüel kanamaya kadar geçen zamandır (Şekil 2) (62).



Şekil 2: Menstrüel siklus (28 günlük) Foliküler ve Luteal faz . Serum östrojen ve progesteron seviyeleri.

Menstrüel döngü düzenli aralıklarla görülen siklik menslerle karakterizedir. Menstrüasyonun düzenliliği hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve buna bağlı olarak hedef organ endometriumda meydana gelen siklik değişikliklere bağlıdır. Tanım gereği her döngü menstrüasyonun birinci günü başlar ve bir sonraki menstrüasyonun başlayacağı gün öncesi biter. Ortalama döngü 28 gün sürerse de bu süre 21-40 gün arasında değişir. Siklus uzaması en çok menarş sonrası ve menapoza yaklaşırken görülür. Menstrüel döngünün en düzenli olduğu dönem 20-30 yaşları arasındır. Menstrüasyon siklusunun iki fazı vardır. Foliküler faz ve luteal faz. Luteal faz uzunluğu fazla çeşitlilik göstermez ve 14 gün sürer. Bunun aksine foliküler faz çok değişkenlik gösterir ve 7 gün ile 3 hafta arasında değişir. Menstrüasyon, yeni bir siklusun başlangıcını işaret eder. Plazma folikül stimulan hormon, bir önceki siklusun luteal fazının sonlarına doğru yükselmeye başlar ve folikül olgunlaşmasını sağlar. Bu fazda gelişen folikül gittikçe artan miktarda östradiol salgılar, luteinizan hormonun ovülasyon sırasındaki yükselişinden yaklaşık 12 saat önce salgı zirveye ulaşır. Östradiol düzeyindeki bu ani yükseliş, ön hipotalamusa pozitif geri-besleme etki ile LH/FSH artışına sebep olur. Siklus ortasında görülen gonadotropin artışı, ovulasyona sebep olur. Ovülasyonu takiben yırtılan folikül, korpus luteum haline dönüşür. Luteal fazın başlangıcında serum östradiol düzeyinde hızlı bir düşme ve serum progesteron düzeyinde ise yükselme olur. Gelişen korpus luteum, gittikçe artan miktarda progesteron ve östradiol salgılar ve bunların düzeyleri ovülasyondan sonra yaklaşık yedinci günde zirveye ulaşır. Daha sonra, korpus luteumda regresyon olur ve serum hormon düzeyleri düşer. Siklusun 28'inci gününde, östradiol ve progesteron seviyeleri en düşük seviyededir ve menstrüasyon meydana gelir, yeni siklus başlar (63)

Perimenstruel dönem geç luteal faz ve erken foliküler fazı kapsar. Menstruel migren bu dönemde ortaya çıkar.

2.3.2. MENSTRÜEL MİGREN KLİNİĞİ

Menstrüel migren ile ilgili çalışmalar uzun bir geçmişe dayanmakla beraber, MM tanı kriterleri Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) 1988 kriterlerinde yer almamıştır. 2004 yılındaki IHS kriterlerinde ise ek bölümde yer almıştır (2,31).

Menstrüel migren ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, migren atağının sıklıkla, menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan 3 gün sonra ortaya çıktığını göstermektedir(30, 32, 33).

Uluslararası Başağrısı Derneği 2004 tanı kriterlerine göre, MM iki alt başlıkta ele alınmıştır. Bunlar pür menstrüel aurasız migren ve menstrüasyonla ilişkili aurasız migren olarak sınıflandırılmıştır. Bu kriterlere göre pür MM, menstrüasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstrüel siklusun 2'sinde var olan aurasız migren atağı olarak tanımlanmıştır. Menstrüasyonla ilişkili migren ise perimenstrüel dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir(30). Epidemiyolojik çalışmalarda pür menstruel migren prevalansı % 3,5-12 arasında gösterilirken menstruasyonla ilişkili migren % 50 oranında gösterilmiştir.

TABLO 1: Menstrüel Migrenin Tanımlandığı Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalarda Pür Menstrüel Migren veya Menstrüasyonla İlişkili Migren Prevalans Oranları (64,65,66,67,68)			
		Migren Prevelansı, %	
KAYNAK	Menstrüasyondaki migren atak günleri	Pür menstrüel	Mens ile ilişkili
Dzoljic et al, 2002	-2 mens +2'	12	49
Granella et al, 1993	-3 mens +3'	9,1	50,8
MacGregoret al,1990	-2 mens +2'	7,2	34,5
Granella et al, 2000	-2 mens +2'	3,5	53,5
Mattsson et al ,2003	-2 mens +3'	21,2	-

PÜR MENSTRÜEL MİGREN TANI KRİTERLERİ

1-Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan başağrısı atakları

2-Ataklar özellikle menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkar, en az 3 menstrüel siklusun 2' si süresince gözlenmelidir. Menstrüel siklusun diğer zamanlarında aurasız migren atağının olmaması gerekmektedir.

MENSTRÜASYONLA İLİŞKİLİ MİGREN TANI KRİTERLERİ

1-Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan başağrısı atakları

2-Ataklar özellikle menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkar, en az 3 menstrüel siklusun 2' si süresince gözlenmelidir. Ayrıca siklusun diğer zamanlarında da migren atakları olur.

2.3.3. MENSTRÜEL MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

ÖSTROJEN VE MİGREN İLİŞKİSİ

Genel olarak kadınlarda sık görülmesi, birçok kadında menstrüasyonla ilişkili migrenin olması, hamilelik ile migrenin göreceli olarak hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan bazı kadınlarda migren sıklığının değişmesi, kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğuna açıkça işaret etmektedir.

Östrojen

18 karbonlu steroidlerdir. Esas olarak folliküllerin teka interna ve granüloza hücrelerinden FSH kontrolü altında salgılanır. Ayrıca korpus luteum, plasenta tarafından ve az miktarda adrenal korteks ve testisten salınır. Yine karaciğer, böbrek, beyin ve yağ dokusu da sentezlenebildiği yerlerdir.

Overlerde prekürsörü androstenediondur. Bu madde overlerde testosteron ve östrona dönüşür. Testosteron sonradan östradiol(E2)'e dönebilir. Estron (E1)'da östradiole dönüşebilir. Vücutta en etkin olan östradiol, en az etkin olan ise % 90 fetal kaynaklı olan

östriol(E3)'dür. Östradiol düzeyi 20-60 pg/ml'dir. Ovulasyon sırasında 200 pg/ml'yi aşar. Erkeklerde 50 pg/ml'nin altındadır. Dolaşımdaki östradiol'ün yaklaşık 1/3'ü serbesttir, geri kalanı proteinlere bağlıdır. Albümine % 60, gonadal steroid bağlayan globuline % 37 oranında bağlanır. Karaciğerde östrojenler okside olurlar veya glukronit ve sulfat konjugatlarına çevrilirler. Dikkate alınacak miktarı safraya salınır ve kan akımına geri absorbe olurlar (enterohepatik sirkülasyon). İnsan idrarında en az 10 farklı östradiol metaboliti vardır.

Östrojenlerin arttığı durumlar; gebelik, ovulasyon, luteoma, HCG üreten tümör varlığı ve granüloza hücreli tümördür.

Östrojenin etkileri:

1. Endometriumda proliferatif dönemden sorumludur. Uterus kan akımını artırır. Servikste mukus sekresyonunu, ovaryan folikül maturasyonunu sağlar. Fazlalığı endometriumda hiperplazi ve uterus kanamaları yapar.
2. Vajina, uterus, dış genital organ gelişimi, memede duktal sistem gelişimi ve büyümesi, dişi sekse yönelik fenotipin sağlanması gibi dişi seksin gelişimi üzerine etkileri vardır.
3. Östrojenlerle kadın sekse özgü davranış kazanılır ve libido artar.
4. Epifizlerin puberte sırasında kapanmasını sağlar.
5. Faktör 2, 7, 9, 10 düzeylerini artırır. Plazminojeni artırır. Antitrombin 3 düzeylerini azaltır. Sonuç olarak pıhtılaşmayı artırıcı etki yapar. Venöz tromboza eğilim yaratır.
6. HDL kolesterol artar, LDL kolesterol azalır. Yağ dokusunda lipid oksidasyonu azalır, trigliserid sentezi artar. Anti insülin etkisi vardır.
7. İntraselüler sıvının ekstraselüler bölgeye geçişini artırarak ödem oluşumunu kolaylaştırır.
8. Kemik yıkımını engeller, parathormon etkisini azaltır.
9. Barsak hareketliliğini azaltır. Karaciğerde taşıyıcı proteinleri artırır (63).
10. Östrojenin S.S.S üzerindeki etkileri ise şunlardır;
 - Kan-beyin bariyeri modülasyonu
 - Serebral kan akımı artışı
 - Nöronlara glukoz ve oksijen sağlanmasının artması
 - Membrandaki elektrolit kanallarının düzenlenmesi
 - Konvülzyon eşiğinde düşme
 - Dendrit büyümesi
 - Sinaps oluşumu artması
 - Kolinerjik nöron fonksiyonlarını güçlendirmesi
 - İntranöronal sinyal ileti modülasyonu
 - Gen ekspresyonuna etki

- Nöroproteksiyon (antioksidan, antiinflamatuvar, apoptozdan koruyucu, glutamat eksitotoksitesinde azalma)
- Homeostaz

Serum östrojen seviyesindeki değişimler migren atağı ve tipini yakından ilgilendirmektedir. Aurasız migrenli hastalarda bu birliktelik daha sık olmakla beraber, olayın etyopatogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır.

Hormonal dalgalanmalar ile migren arasındaki ilişkiyi gösteren, en fazla kabul gören çalışma Somerville ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Somerville bir çalışmada normal ve migrenli kadınlardaki serum hormon seviyelerini ölçmüştür. Bu çalışmada, östradiolun iki kez yükselmekte ve düşmekte olduğu; preovulatuvar yükselmeyi hızlı bir düşüşün, luteal fazdaki yükselmeyi ise menstrüasyona kadar devam eden yavaş bir düşüşün izlediği tespit edilmiştir. Progesteronun ise foliküler fazda düşük kalmakta, siklus ortasında yükselmeye geçip, luteal faz süresince yüksek kalmakta ve menstrüasyon öncesi düşmekte olduğu saptanmıştır(74). Bu çalışmada, menstrüel siklusta geç luteal faz boyunca pik yapmış östrojenin ani azalması ile baş ağrısının tetiklendiği ileri sürülmüştür. Ayrıca Somerville, premenstrüel östrojen desteğinin şiddetli MM'de ataklarını geciktirdiğini, ancak progesteron verilmesinin migreni etkilemediğini ortaya koymuştur. Östradiol enjeksiyonunun kanamayı geciktirmediğini, ama migreni 3-9 gün ertelediğini, östradiol 20 ng/100ml'nin altına düştüğünde ise migren atağının başladığını tespit etmiştir. Bu çalışmayı izleyen 3 çalışmada, Somerville en az 6 ay boyunca, özellikle menstrüasyonla ilişkili migren öyküsü olan 14 migrenli kadın hasta ile çalışmıştır. Normal menstrüel döngünün geç luteal fazında östrojen seviyesinin düşmesinin migreni tetiklediğini göstermiştir. Uzun etkili östradiol valerat ile yüksek plazma östradiol seviyesi korunduğunda, migren atağının ertelenebildiği saptanmıştır. Endojen progesteron seviyelerinin düşmesi ile normal menstrüel kanamanın ortaya çıktığı, fakat bunun migren atağına neden olmadığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte sadece serum östradiol seviyesindeki düşüşün migren atağı oluşturduğu, fakat kısa etkili bir östrojen preparatı uygulandığında aynı etkiyi ortaya çıkarmadığı tespit edilmiştir. Bu durum Somerville'e, ovulasyonda değil ama geç luteal evrede olduğu gibi, uzamış östrojen etkisinin ardından östrojen seviyesinin düşmesinin migreni tetiklediğini düşündürmüştür (127).

Perimenstrüel dönemde oluşan hormonal değişiklikler migren eşiğini düşürmektedir. Bu dönemde var olan östrojen piki sonrası ani östrojen düşmesinin migren için bir sebep değil, tetikleyici olduğu düşünülmektedir (75).

Uzun süreli östrojen maruziyeti ardından östrojen düşüşünün migren atağını başlattığını destekleyen durumlara örnek verecek olursak;

- OKS kullanımı sonucu 21 gün yüksek östrojene maruz kalan kadınların sonraki bir haftalık ilaçsız dönemde atak ortaya çıkması,
- Östrojen seviyeleri düşünce migren ataklarının oluşması,
- Migrenin hamilelik sırasında östrojen seviyeleri yükselince kısmen düzelmesi, ama doğum sonrası östrojen seviyesi düşünce tekrar şiddetlenmesi,
- Migrenin, menapozdan sonra over siklusu sona erip östrojen ufak dalgalanmalar ile birlikte düşük seviyelerde kalınca düzelmesi.

Östrojen düşüşünün hangi mekanizma ile migrene sebep olduğu tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş değildir.

Grant “baş ağrısına eğilimli” kadınlardan söz etmiştir. Bu kadınların uterus arterleri hipertrofik bulunmuştur. Aynı değişikliklerin karotis arter sisteminde de görülebileceğini öne sürmüş ve normal hormon oynamalarının patolojik bir damar cevabına yol açacağına dikkati çekmiştir(128).

Mc Gregor ve arkadaşları 29-49 yaşları arasında, menstrüel veya menstrüasyon ilintili migreni olan 40 kadın ile yaptığı çalışmada, idrarda östrojen, progesteron, FSH ve LH değerlerini ölçmüştür. Bu çalışmanın sonucunda migren atağının, menstrüel siklusun geç luteal veya erken foliküler fazında, östrojen hormonunun ani düşüşü ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Progesteron seviyeleri ile migren atağı arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (129) .

Dopaminin migren patofizyolojisindeki rolü net olmasada migrende görülen esneme, huzursuzluk, hipotansiyon, bulantı ve kusma gibi belirtiler ve bazı dopamin antagonistlerinden(metoklopramide, flunarizin) tedavide yararlanılması gibi nedenlerden dolayı bu konu üzerine bir takım çalışmalar yapılmıştır.

Hans-Jürgen Gruber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her iki cins migren hastaları karşılaştırılmıştır. Kadınlarda dopamin seviyesi migren atak dışı dönemlerde dahi yüksek ölçülmüştür. Fakat bu durumun menstrüel dönemle ilişkisi gösterilememiştir(130).

Trigeminal ganglion 5HT sentezi üzerine etkilidir. Bunu periferik 5HT sentezine etkisi olan triptofan hidroksilaz ekspresyonu üzerinden yapar. Triptofan hidroksilaz seviyeleri menstrüel sıklusa göre değişim gösterir. Fizyolojik olarak dişi farelerde triptofan hidroksilaz 1 ve aromatik amino asit dekarboksilaz ekspresyonu premenstrüel dönemde yüksek elde edilmiştir. Bu enzimlerin her ikisinde 5HT sentezinde yer alır ve trigeminal gangliondan eksprese olur. Bu enzimlerin seviyesinin cinsiyet ve menstrüel siklus evresine bağımlı olması ovarian steroidlerin duysal nöron 5HT sentezinin regülasyonunda rolü olabileceğini destekler(131).

Yüksek östrojen seviyeleri trombosit agregasyonunu arttırmaktadır; bu durum inme için bir risk faktörüdür. Kombine oral kontraseptif kullanımı östrojen yüksekliğine bağlı trombosit agregasyonu artar (132).

Birçok hormon migren patogenezi üzerinde etkilidir. Fakat östrojen doğrudan vasküler akım üzerine etkilidir. Östrojen endotel hücrelerdeki nitrik oksit sentezini aktive eder. Bu direkt uyarı fosfatidil inozitol 3-OH kinaz artışına ve belki de damar yapısındaki membran atak kompleksinin artışına yol açar(69,70).

Yapılan çalışmalarda menstruel migren, non menstruel migren ve migreni olmayan kadınlar karşılaştırılmış, menstruel migreni olan kadınlarda luteal fazda nitrik oksit ve L arginin yolunun aktivitesinin arttığı saptanmış (71). Bu durum ile doğru orantıda luteal fazda kanda serotonin miktarının düşmesi ve migren atak sıklığında artış gösterilmiş (72,73).

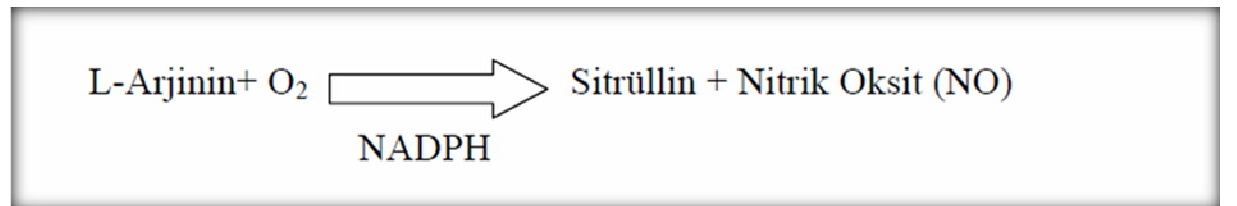
2.4. NO VE OKSİDATİF STRESE REAKTİF ORTAYA ÇIKAN ANTİOKSİDANLAR

2.4.1.NİTRİK OKSİT

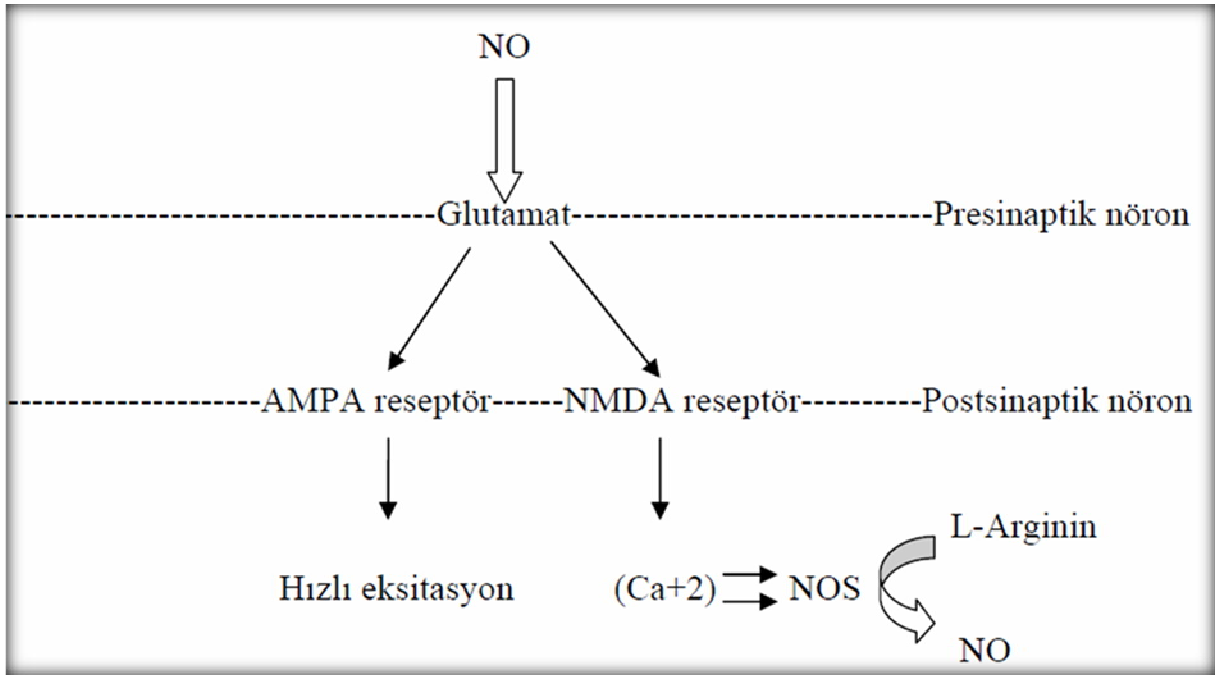
Nitrik oksit (NO), ilk kez endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak tanımlanmış ve günümüzde birçok memeli hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenlediği anlaşılmıştır. NO, argininin nitrik oksit sentetaz enzim ailesi tarafından oksitlenmesiyle kalsiyuma bağımlı ya da kalsiyumdan bağımsız indüklenebilir olarak sentezlenir.

Endojen olarak üretilen NO konak savunması ve immüniteyi etkilediği gibi kan damar tonusu ve nöronal ileti dahil bir çok fizyolojik olayların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. NO, bir biyolojik haberci moleküldür. Sinir sisteminde fizyolojik ve patolojik rolleri vardır. Sinir sistemi morfogenezinde ve sinapsların şekillenmesinde rol oynar, nörotransmitter salınımı ve gen oluşumunu düzenleyebilir. NO, aşırı üretilmesi halinde, çeşitli sinir sistemi hastalıklarında önemli bir nörotoksin olarak karşımıza çıkar. Ayrıca, bir çok çalışmada NO'nin inflamatuvar cevapları düzenlemede kompleks bir rol oynadığı anlaşılmıştır (76).

Nitrik oksit sentetaz vücudun çok değişik dokularından (damar endoteli, beyin, makrofaj, üriner sistem dokuları vb.) izole edilmiştir. NO, L-arjinin den sentez edilmektedir(Şekil 3) (77). NOS ise beyin dokusunda glutamat üzerinden sentezlenmektedir(Şekil 4)(77).



Şekil 3: NO' in sentezlendiği biyokimyasal reaksiyon (L-arjinin nitrik oksit yolu)



Şekil 4: Beyin dokusunda arginin-nitrik oksit yolu

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-arjininden sentez edilir. Bu enzimin üç izoformu tanımlanmıştır; nöronal NOS (Tip I NOS, nNOS), indüklenabilir NOS (Tip II NOS, iNOS) ve endotelial NOS (Tip III eNOS) (78).

Endotelial NOS ve nöronal NOS, yapısal NOS olarak da bilinir ve bunların aktiviteleri hücre içi kalsiyumu tarafından düzenlenir. iNOS normal şartlar altında dokularda bulunmaz ve sadece patolojik süreçlerde tespit edilebilir. Transkripsiyonel seviyede kalsiyumdan bağımsız şekilde sentez edilir. Bazı pro-inflamatuar uyarılar iNOS üretimini tetikleyebilirler. Nitrik oksit (özellikle nitrik oksitle ilişkili iNOS) serebral vazospazm, travmatik beyin hasarı gibi çeşitli patolojik süreçlerin gelişiminde önemli role sahiptir. Bu yüzden, nitrik oksit sentaz inhibitörleri söz konusu durumların tedavisinde rol alıyor olabilirler (77,79,80)

n-NOS

NOS isoformu olan n-NOS normalde parankimal nöronlarda yapılır ve salınır. Ca²⁺ ye bağımlı şekilde NO üretir. Travmatik veya iskemik depolarizasyon hücre dışı glutamat seviyeleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ile hücre içine Ca²⁺ akışını artırarak NO sentezinin Ca²⁺ gereksinimini karşılar.

NO aşırı miktarda üretildiğinde fizyolojik nöromodülatör özelliğinden nörotoksik efektör özelliğine geçer. Endotoksin veya sitokinler benzeri ayrı uyarılar tarafından indükte edilen iNOS ve/veya glutamat toksisitesini yöneten eksitator aminoasit reseptörlerinin ısrarcı stimülasyonunu takiben nNOS aşırı NO üretiminde bulunurlar. NO'nun nöron ölümünü tetiklediği baskın mekanizma NO'nun sitotoksik bir madde olan peroksinitrit

(ONOO-) üretmek üzere süperoksit anyonuyla (O_2^-) reaksiyona girmesini ifade eder. Bu reaksiyon oldukça yüksek oranda gerçekleşir ve süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit anyon substratıyla rekabet eder. Peroksinitrit, hidroksil radikali gibi çok daha güçlü nörotoksinleri yaratmak üzere proteinleri, lipitleri ve DNA'yı okside etme ve homolitik şekilde kompozisyonunu bozma yeteneğine sahip olan oldukça reaktif bir moleküldür. NO, mitokondrial solunum zincirindeki kompleks I ve II ile akonitaz benzeri demir-sülfür kümeleri veya tiyol kalıntıları içeren esansiyel proteinlerin fonksiyonu olan nitrosilasyon yoluyla doğrudan hasar yaratabilir (81,82).

2.4.2. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ VE OKSİDATİF STRES

Yaşamın sürdürebilmesi için havadaki moleküler oksijene (O_2) gereksinim vardır. Total oksijen tüketimimizin %90'ından fazlasından hücrel elektron transport zinciri (solunum zinciri), %5-10'undan da diğer oksijen gerektiren reaksiyonlar sorumludur.

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species; ROS) de denilmektedir. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda eşleşmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Eşleşmemiş (ortaklanmamış) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler.

Organizmada reaktif oksijen türleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Radikaller: Süperoksit radikal (O_2^-), peroksil anyonu (O^-), hidroksil radikali (OH^-), alkoksil radikali (LO^-), peroksil radikali (LOO^-)
2. Radikal olmayanlar: Hidrojen peroksit (H_2O_2), lipid hidroperoksit ($LOOH$), hipoklorik asit ($HOCl$)
3. Singlet oksijen (eşleşmemiş ancak zıt spinli çift elektronlara sahip oksijen olup oksijene enerji transferi sonucunda oluşabilir).

Reaktif oksijen türleri terimi, süperoksit gibi radikaller için ve hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir. Diğer ROS grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "singlet oksijen" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet zıt spinli eşleşmemiş elektron taşır.

ROS, en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikali oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır

iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehit grubundan **MDA**'dır (Şekil 6).

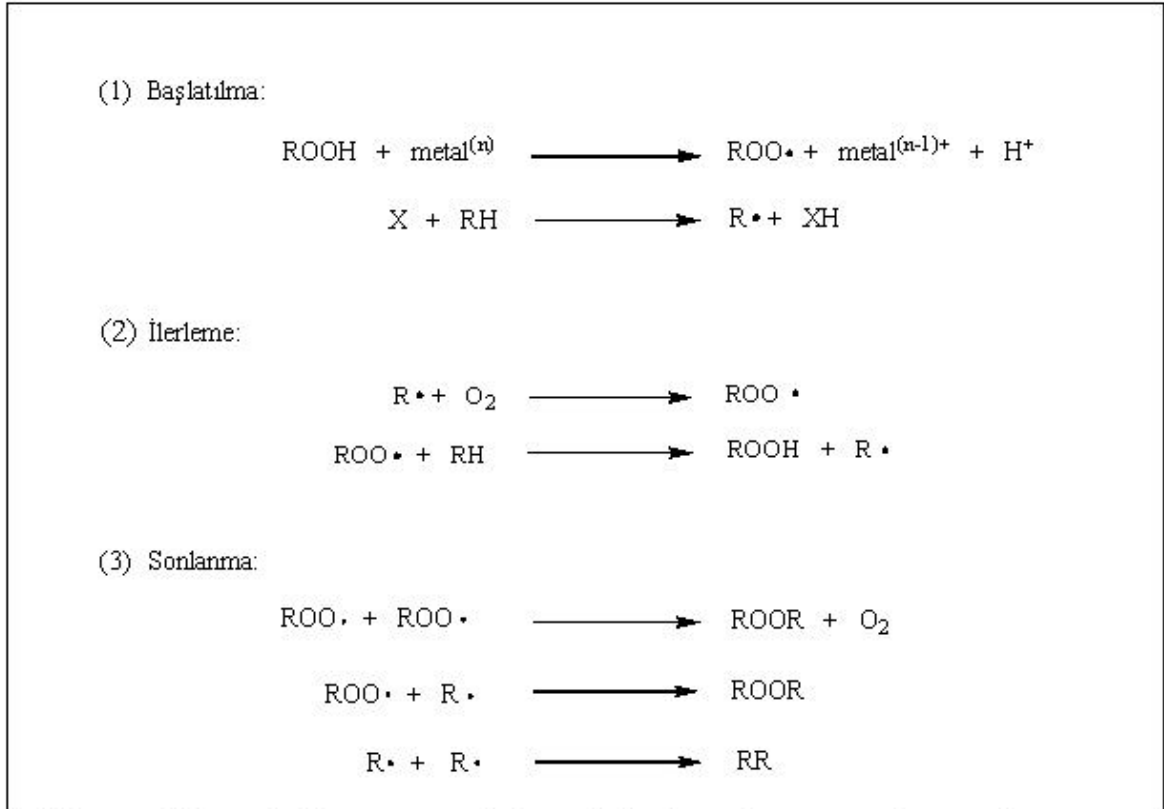
Singlet oksijen hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROS' leri oluşur (83, 84, 85).

Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. **Prooksidan/ antioksidan dengenin bozulması pek çok hastalığın patogenezinde yer alır** (19).

LİPİD PEROKSİDASYONU VE MALONDİALDEHİT (MDA)

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri ve lipid peroksit radikallerinin (LOO•) oluşması reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlar(Şekil 5).



Şekil 1.4. Lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları (Murray ve ark., 1996).

Lipid radikali (L•) dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin (L•) moleküler oksijenle (O₂) etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri (LOO•) oluşur. Lipid peroksit radikalleri (LOO•), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine (LOOH) dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder.

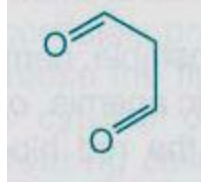
Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerinin (LOOH) yıkılımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Plazma membranı ve subsellüler organel lipid peroksidasyonu serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve geçiş metallerinin varlığında artar. Lokal olarak hidrojen peroksitten (H₂O₂) Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikali (OH•) oluşması zincir reaksiyonunu başlatabilir.

Fenton reaksiyonu: Fe⁺² + H₂O₂ → OH• + OH⁻ + Fe⁺³

Lipid peroksitleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir(Şekil 7). Malondialdehit(MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ

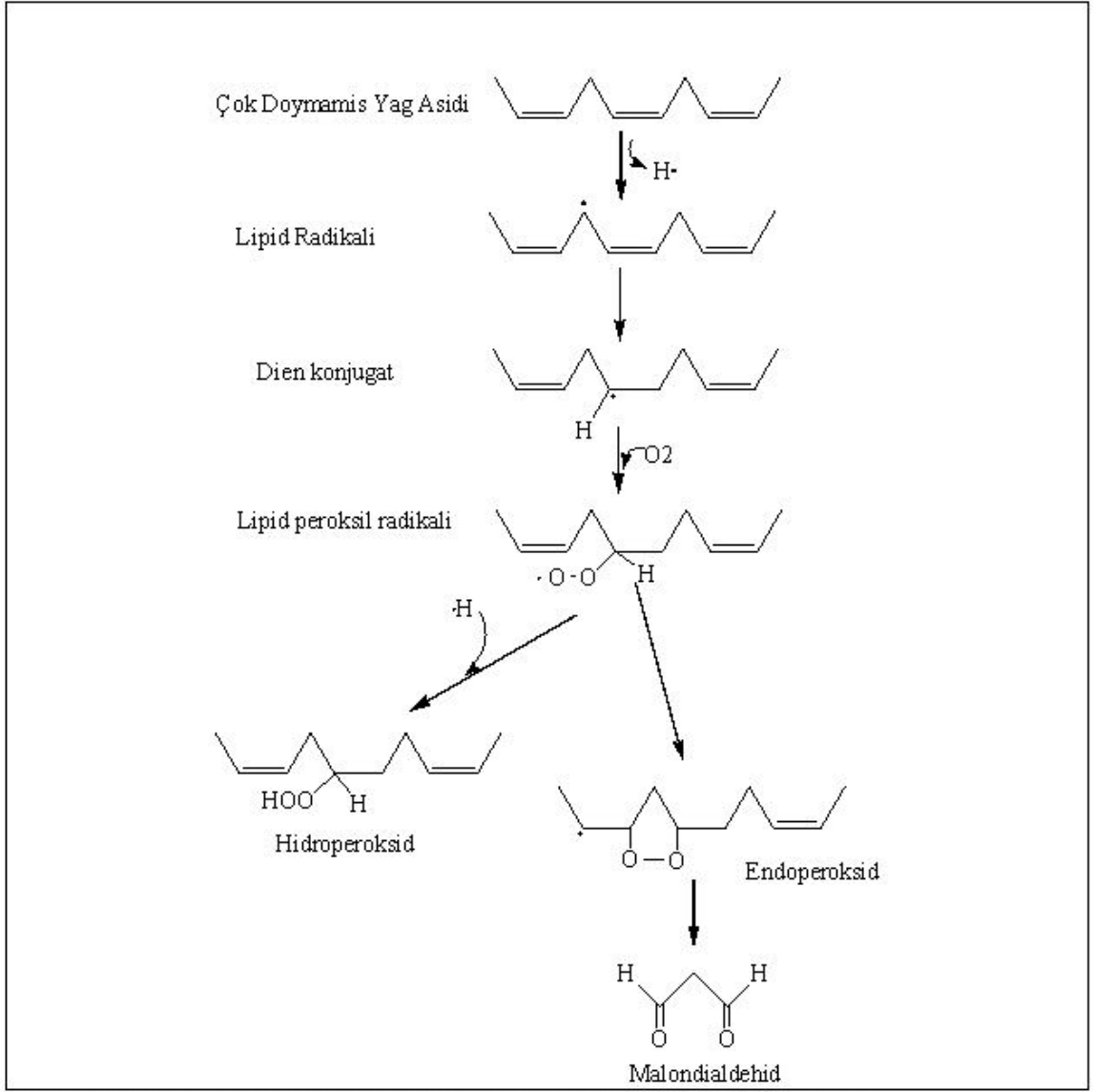
asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.



Şekil 6: Malondialdehit

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehyitlerle de indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur(84).

Lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit matabolizmasında oluşurlar. Lipid peroksidasyon reaksiyonları, genel olarak serbest radikal kaynaklı zincir reaksiyonları olarak bilinir ve serbest radikal poliansatüre çoklu doymamış yağ asitleri olarak temsil edilen çok sayıdaki substratın oksidasyonunu indükleyebilir (19).



Şekil 1.5. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Murray ve ark., 1996).

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyonu ürünlerinden MDA membran bileşenleri ile çapraz bağlar yapar, polimerizasyona neden olur. Bu değişiklikler membran fonksiyonunda bozulmaya, membran akışkanlığında azalmaya, membrana bağlı mediatörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna ve kalsiyum gibi iyonlar için membran permeabilitesinin artışına yol açar. Öte yandan lipid peroksidasyon ürünleri lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I₂ (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan yolunda dengesizliğe yol açarlar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağırlı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler. Prostasiklin / tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte

trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu, migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal serebral hipoksiye neden olabilir (19).

Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemdir. Oksidatif stres çalışmalarında, organizmada serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için çeşitli biyolojik materyalde lipid peroksidasyonunun çeşitli ürünlerinin konsantrasyonları sıklıkla ölçülmektedir.

Serbest oksijen radikallerin başlattığı lipid peroksidasyon zincir reaksiyonu sonucunda lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve konjuge dienler oluşur. Lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve konjuge dienler de daha sonra alkan aldehytler, alken aldehytler, hidroksialken aldehytler, malondialdehit (MDA) ve uçucu hidrokarbonlar oluşturmak üzere parçalanırlar. Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) ölçümü, konjuge dienlerin ölçümü, MDA dışındaki aldehytlerin ölçümü, uçucu hidrokarbonların ölçümü, lipid peroksidasyonu fluoresan ürünlerinin ölçümü ve malondialdehit (MDA) ölçümü yapılabilir. MDA ölçümü Lipid peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için en sık başvurulanan testtir

(84).

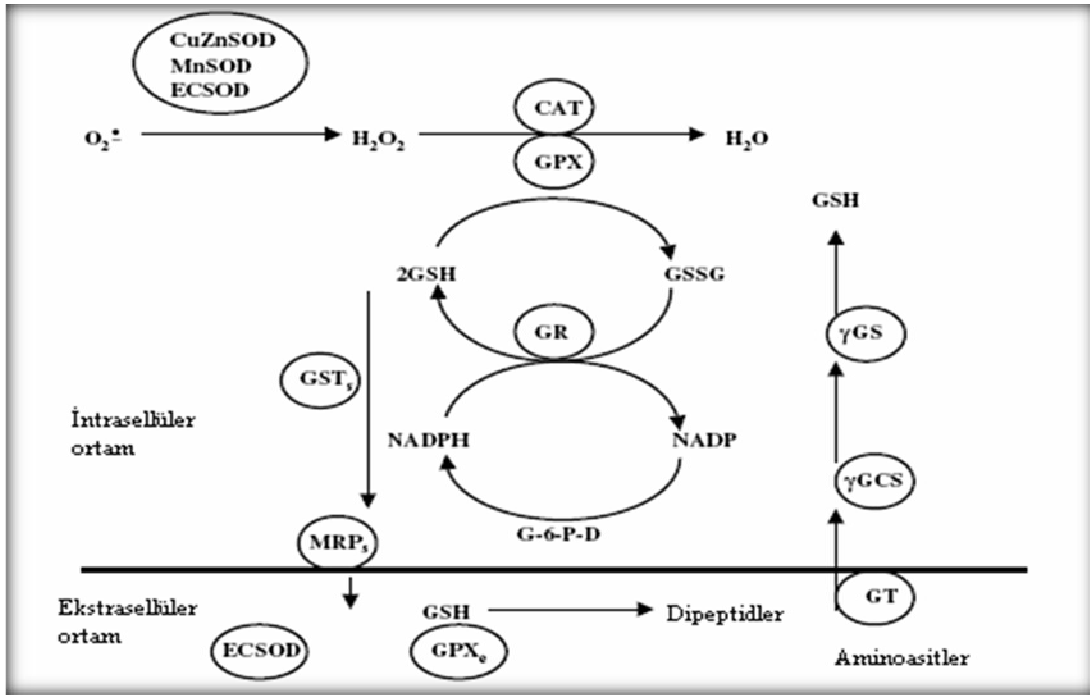
2.4.3. ANTIOKSIDAN SAVUNMA SİSTEMİ

Hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem endojen ve eksojen orjinli, etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir. Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler (86).

Antioksidanları hücre içi, hücre dışı ve hücre zarı antioksidanları olarak sınıflandırabiliriz. Bunlara örnek vermek gerekirse;

- Hücre içi antioksidanlar; süperokit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz
- Zar antioksidanları; E vitaminini, β karoten, koenzim Q,
- Hücre dışı antioksidanlar; transferrin, laktoferrin, haptoglobin, hemopeksin, albumin, seruloplasmin, ekstrasellüler süperokit dismutaz, ekstrasellüler glutatyon peroksidaz, bilirubin, askorbik asit olarak sıralayabiliriz (87).

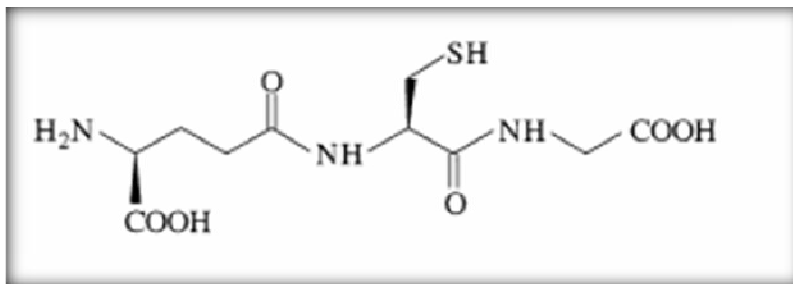
Reaktif oksijen türlerine karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılır (Şekil 8) (88).



Şekil 8: İnsan dokularındaki major antioksidan enzimler ve bağlı yollar. CuZnSOD (bakır-çinko SOD), MnSOD (manganez SOD), ECSOD (ekstrasellüler SOD), CAT (katalaz), GSH-Px (glutasyon peroksidaz), GSH-Rd (glutasyon redüktaz), GSH (redükte glutasyon), GSSG (okside glutasyon), GST (glutasyon S transferaz), MRP (Multidrug resistans protein), G6PD (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz), cGS (gama glutamil transpeptidaz), cGCS (gama glutamil sisteinil sentetaz),(glutamat sistein ligaz), GS (glutasyon sentaz), GPXe (ekstrasellüler glutasyon peroksidaz) .

Redükte Glutasyon (GSH)

Tripeptid yapıdaki GSH (L-γ- glutamil-L-sisteinil-glisin) oksidatif ve elektrofilik stres ve radyasyona karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynar (Şekil 9). GSH sitozolik GSH redoks döngüsünde substrat olarak rol alırken, ROS'a karşı direkt olarak da savunma yapabilir (89).



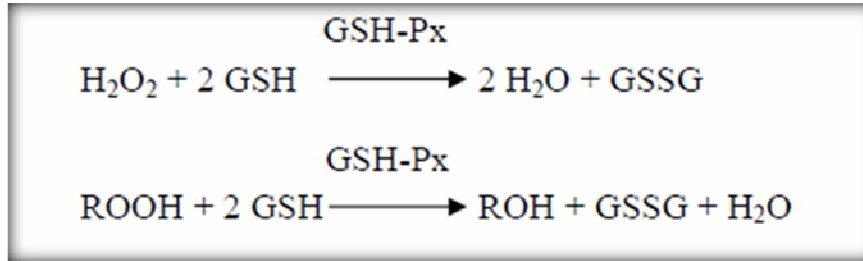
Şekil 9: Redükte Glutasyon (GSH).

Hücrede milimolar derişimde bulunan GSH primer olarak redükte formda(GSH) bulunur. Ancak okside formda disülfüd dimeri (GSSG) olarakta bulunabilir (90,91) .

GSH'ın hücresel seviyesi γ-glutamil transpeptidaz, aminoasit transportları, glutatyon sentetaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazı içeren çoklu bir enzim sistemi tarafından korunur (92).

Glutatyon Peroksidaz Enzimi (GSH-Px)

Glutatyon Peroksidaz organik hidroperoksitlerin (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) veya hidrojen peroksinin GSH tarafından indirgenmesi tepkimesini katalizler. 1957'de Mills tarafından keşfedilmiştir(Şekil 10) (89).



Şekil 10: H₂O₂ ve lipid hidroperoksitlerin GSH-Px tarafından Okside Glutatyona indirgenmesi

Glutatyon Peroksidaz enzimi iki gruba ayrılabilir: selenyum bağımlı ve selenyum bağımlı olmayan. Selenyum bağılı grupta hidrojen peroksit ve diğer organik peroksitleri indirgeyen beş üye vardır, selenyum bağımsız Glutatyon Peroksidaz ise hidrojenperoksit ile ihmal edilebilir bir aktifliğe sahip olup sadece organik hidroperoksitleri redükler (92).

Selenyum bağımlı üyelerden;

GSH-Px 1 veya hücresel GSH-Px bütün hücrelerde eksprese edilen, tetramerik yapıda, sitozolik bir enzimdir. Eritrosit, böbrek ve karaciğerde yüksek miktarda bulunur.

GSH-Px 2 veya gastrointestinal GSH-Px insanlarda karaciğer ve gastrointestinal kanalda eksprese edilir; böbrek, kalp, akciğer, plasenta ve uterusunda bulunmaz.

GSH-Px 3 veya plazma GSH-Px plazmanın lipit kısmından izole edilmiş bir glikoproteindir, akciğer, plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunur.

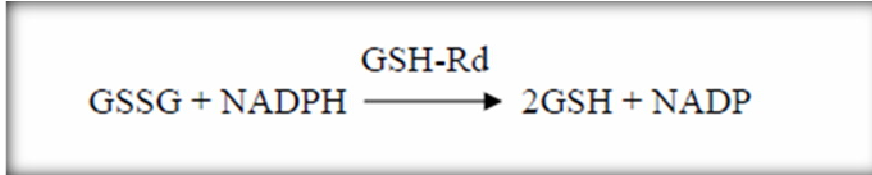
GSH-Px 4 veya fosfolipit GSH-Px sitozolde, mitokondri ve hücre zarında bulunur.

GSH-Px 5 veya epididimal GSH-Px selenyum bağılı değildir ve yalnız epididimiste eksprese edilir.

GSH-Px 6, hücresel GSH-Px ile homoloji gösterir, burun epiteli ve embriyolarda eksprese edilir (93,94).

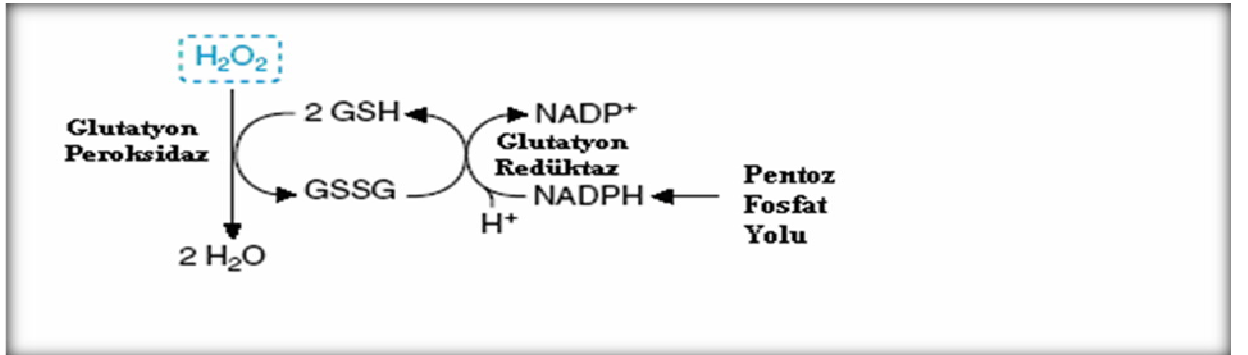
Glutasyon Redüktaz Enzimi (GSH-Rd)

Okside glutasyon (GSSG) NADPH bağlı flavo enzim olan Glutasyon Redüktaz tarafından redükte formuna (GSH) indirgenir(Şekil 11) (95).



Şekil 11: Okside glutasyonun GSH-Rd ile redükte glutatyona indirgenmesi

Glutasyon redüktazın kalıtımı otozomal dominanttır, 8. kromozom üzerindedir. Glutasyon peroksidaz ile benzer doku dağılımı gösterir. Glutasyon redüktaz flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir, NADPH'tan bir elektronun GSSG'nin disülfüd bağlarına aktarılmasını katalizler. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarına karşı gereklidir ve major kaynağı pentoz fosfat yoludur (Şekil 12) (96).



Şekil 12: Glutasyon redoks döngüsü

Glutasyon-S-Transferaz Enzimi (GST)

GST memeli türlerinde elektrofilik bileşenlerin GSH ile konjugasyonunu katalizleyen izoenzimlerin oluşturduğu çoklu bir gen ailesinden oluşur; alfa, mu, teta, pi, zeta, sigma, kappa ve omega olarak gösterilen 8 esas gen sınıfı ile düzenlenmiştir.

Alfa kromozom 6'da, mu kromozom 1'de, teta kromozom 22'de, pi kromozom 11'de, zeta kromozom 14'de, sigma kromozom 4'de, kappa ve omega kromozom 10'da kodlanır(97).

GST karsinojenleri, çevresel etmenleri, ilaç ve geniş spektrumlu kasenobiotikleri metabolize eder. Mikrozomal GST belirlendiyse de GST aktivitesi esasen sitozoliktir (89).

GST iki subüniteden oluşmuş dimerik bir proteindir. Bu subünitelerden her biri glutatyon bağlanma bölgesi (G bölgesi) ve buna komşu elektrofilik substrata bağlanan nispeten hidrofobik olan bölge içerir. Bunun yanında çeşitli izoenzimlerde transport veya düzenleyici fonksiyonu olduğu düşünülen substrat bağlanmayan bölge de belirlenmiştir. GST, hidroksialkenler, lipid peroksidasyonunun ürünlerinden propenaller ve DNA hidroperoksitleri gibi endojen zararlı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlayabildiği için oksidatif strese karşı savunmaya katılır, bunun yanında epoksidler ve kinonlar gibi maddelerin biotransformasyonunda elektrofilik ksenobiotikler ve/veya reaktif ara ürünler oluşabilir (92,96).

GST enziminin teta ve alfa sınıfları selenyum bağlı olmayan Glutatyon peroksidaz aktivitesi gösterirler, GST pi formu lipid hidroperoksitleri ve hidroksialkenler, malondialdehitler ve propenalleri inaktive eder. GST pi ayrıca hassas SH- grubuyla ROS ile direkt reaksiyona girerek disülfüd yapımının inaktif olmasına neden olur (92).

Süperoksit Dismutaz Enzimi (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzim Süperoksit Dismutaz'dır. Formları arasında aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılım farkı vardır. Prokaryotlarda Fe ve Mn-SOD bulunurken, ökaryotlarda Mn,Cu,Zn ve ekstrasellüler SOD (EC-SOD) bulunur (98).

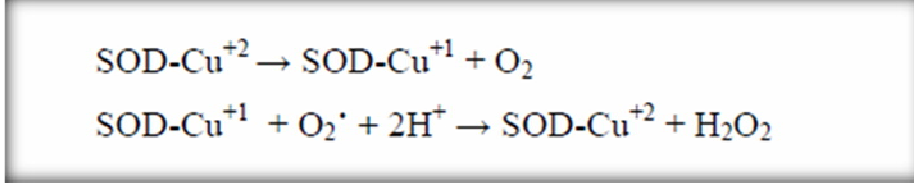
Mn-SOD homotetramer yapıdadır, her subünitesinde bir Mn iyonu bulunur, ve 88 kDa ağırlığındadır. Hücresel Mn-SOD içeriği kalp, beyin, karaciğer, böbrek gibi yüksek metabolik aktivitesi olan dokularda daha fazladır. CuZn-SOD 32 kDa ağırlığında olup memelilerde en çok karaciğer, böbrek, eritrosit ve santral sinir sisteminde bulunur. İki protein subünitesi içerir her subünitede Cu ve Zn atomları bulunur. EC-SOD ise en çok vasküler, akciğer, uterus ve tiroid bezlerinde bulunur(99,100).

SOD, süperoksit molekülünün hidrojen peroksite ve moleküler oksijene tepkimesini katalizler(Şelik 13) (95,101,102).



Şekil 13: Süperoksit molekülünün SOD ile H₂O₂ ye katalizlenmesi

Tepkimedeki süperoksit anyonu Cu^{+2} ve bir arjinin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu şekilde süperoksitten bir elektron Cu^{+2} 'a transfer olurken Cu^{+1} ve moleküler oksijen oluşur. İkinci süperoksit anyonu Cu^{+1} 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki elektron alarak hidrojen peroksiti oluşturur (Şekil 14) (99,101)



Şekil 14: Süperoksit Dismutaz elektron Cu^{+2} 'a transfer

Katalaz Enzimi

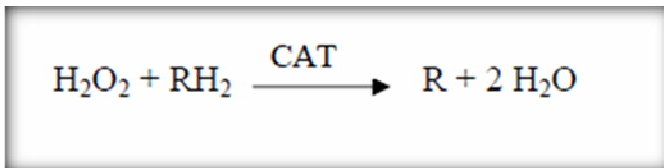
Katalaz çoğu organizmada bulunan ve hem içeren homotetramerik bir enzimdir. Peroksizomlarda yüksek derişimlerde bulunur, yapı ve işlevlerine göre bifonksiyoneldir (103,104). Tüm prokaryot ve ökaryotlarda bulunur. Her subünite bir hem grubu ve NADPH molekülü içerir.

Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır. Bu kofaktörün peroksitin oksijene dönüşümünde katalazın inaktivasyonunu koruduğu ve etkisini arttırdığı gözlenmiştir (104). Katalaz hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalizler (Şekil 15).



Şekil 15: Katalaz enzimi ile hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene katalizasyonu

Katalaz ayrıca fenol, alkol gibi farklı substratların, hidrojen peroksitin çift redüksiyonu ile detoksifikasyonunu sağlar (Şekil 16).



Şekil 16: Hidrojen peroksitin katalaz enzimi ile detoksifikasyonu.

Glukoz-6-fosfat eksikliklerinde NADPH'ın olgun eritrostlerdeki düşüklüğünün katalazda inhibisyona neden olduğu ve hemolizin GSH-Rd/GSH-Px'den çok katalazdan kaynaklandığı düşünülmektedir (102).

2.5. SEREBRAL VASKÜLER ANATOMİ

Beyin iki adet internal karotid arter (ICA) ve iki adet vertebral arter (VA) olmak üzere toplam dört damar tarafından beslenir. İnsan vücudundaki ana damar olan aorta üç bölümden oluşmaktadır:

- Ascendan aorta
- Arcus aorta
- Descenden aorta

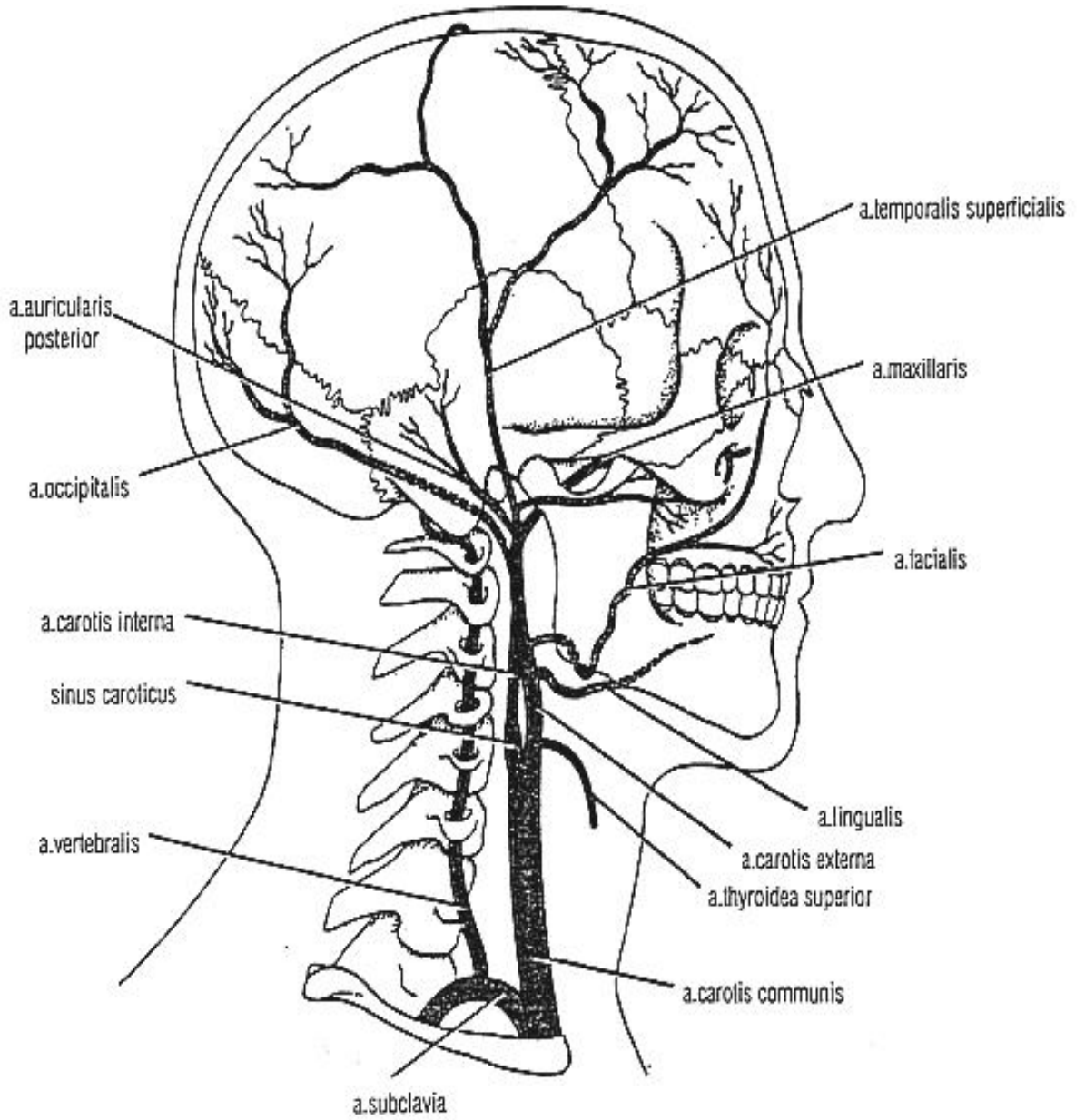
Santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte kafa, boyun ve üst ekstremitenin kan ihtiyacı Arcus aorta'dan çıkan üç büyük damar tarafından karşılanmaktadır.

Bunlar sağdan sola doğru sırasıyla;

- Truncus brachiocephalicus
 1. Sağ ana karotid arter (CCA)
 2. Sağ subklavian arter
- Sol ana karotid arter (CCA)
- Sol subklavian arter

Truncus brachiocephalicus, Her iki servikal CCA hiç dal vermeksizin kraniyale doğru ilerleyerek, tiroid kartilajın üst konturu hizasında ikiye ayrılır. Bu dallardan birincisi yüz, kafanın dış kısmı ve boynun büyük bölümünü besleyen eksternal karotid arter (ECA), ikincisi ise beynin ön bölümünü ve orbitanın dolaşımını sağlayan ICA'dır. Parotis bezi içerisinde ECA, STA ve maxiller arter olarak ikiye ayrılır. ECA' dan sırasıyla şu dallar ayrılır (Şekil 17).

1. A.thyroidea superior
2. A.pharyngea ascendas
3. A.lingualis
4. A.facialis
5. A.occipitalis
6. A.auricularis posterior
7. A.temporalis superficialis
8. A.maxillaris



Şekil 17: Boyunun Ana Arterleri ve Dalları

2.5.1. BOYUNUN ANA ARTERLERİ VE DALLARI

İnternal karotis arterlerin serebral parçaları ile VA' lar, basis cranii' de birleşerek Willis poligonunu oluştururlar. Poligon, önde anterior kommunikan arter (ACoA) ile ACA' lar, arkada posterior cerebral arterler (PCA) ve bu iki grubu birleştiren PCoA' nın anastomozundan meydana gelir. Bu poligon beyin içi dolaşımda en önemli kollateral yollardan biridir. Serebral dolaşımın herhangi bir noktasında bir tıkanıklık olması halinde devreye girebilecek kolletaral ağ bulunmaktadır. Bu ağın en önemli elemanı Willis poligonudur. Bir tıkanıklık olduğunda bu anastomoz ağı açılır ve ECA' lar arasında

subklavian ve VA' lar arasında gereğinde kollateral akımı sağlayacak anastomozlar devreye girer (105,106).

2.5.2. TRANSKRANİAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler sonografi konvansiyonel sonografiye ek olarak vücutta hareketli elemanların hareketlerinden kaynaklanan eko frekans şift bilgisini algılayıp, bu bilgiyi akım grafiği, ses veya renk sinyali olarak inceleme olanağı sağlayan sonografik tekniktir.

TCD, Manyetik Rezonans Anjiografi (MRA) ve Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi (BTA) noninvaziv modalitelerdir ve çoğu zaman sonuçları hala altın standart olan intraarteriyel konvansiyonel veya Dijital Substraksiyon Anjiografi (DSA) ile karşılaştırılırlar. Bazı alanlarda noninvaziv modaliteler, DSA' ya ciddi rakip olsalar da tümünün kısıtlı kaldığı alanlar vardır (106). Noninvaziv bir metod olması, kolay uygulanabilmesi ve pahalı bir metod olmaması TCD' nin kullanılabilirliğini artıran nedenler arasındadır. TCD ile serebral arterleri akım yönleri ile ilgili olarak renklerle kodlanmış biçimde vizualize etmek mümkündür. TCD incelemeleri maksimal in situ intensiteleri 86-405 mW/cm² gibi yüksek enerji çıktısı olan düşük frekanslı (2-2,5 MHz) transduserlerle yapılır(107).

Skalp, kraniyal kemik yapıları ve beyin dokusu hem üretilen ultrasonik dalgaları yansıtip penetrasyonu azaltmaları hem de şekilleri nedeniyle sanki bikonkav mercek gibi davranmaları sonucu, kafa içine ulaşan ultrasonik dalgaların intensitelerini zayıflatarak, dispersiyona uğratırlar. Bu nedenle gönderilen ve geri alınan ses dalgalarının amplifiye edilmesine ve distorsiyonlarının düzeltilmesine gereksinim vardır(106,107,108). Bilgisayarlı sistemler aracılığıyla bu sorun bugün çözülmüşse de, parankim görüntü kalitesi hala BT ve MRG' ye göre istenen düzeyde değildir. İzlenen anatomik oluşum ile transduser arasındaki mesafe de diğer önemli bir konudur, çünkü ses dalgasının intensitesi ses dalgasının katettiği mesafenin üssü ile ters orantılı olarak azalır. Ayrıca popülasyonun %3-5' inde kalvaryal kemiklerin hiperosteotik olması nedeniyle serebral arterlerin bir kısmı veya hiçbirini görüntülemek mümkün olamaz(107,110).

İnceleme Tekniği

Tüm TCD incelemeleri serebral vasküler yapıların simültane olarak Bmod ve renkli Doppler ile görüntülenmesine dayanır. TCD incelemesi supin pozisyonda hareketsiz olarak yatabilen tüm kişilere uygulanabilir. İnceleme için ön hazırlık gerekmez. İncelemeyi yapacak olan hekimin pozisyonu hastaya göre hastanın başucunda ya da hastanın sağında olmalıdır. Hasta supin pozisyonda ileri bakar şekilde yatar(108).

TCD incelemelerinde insan kraniyumunda doğal olarak bulunan dört değişik "akustik pencere" kullanılır(107,108,110,112).

1. Transtemporal pencere
2. Transorbital pencere
3. Transforaminal pencere
4. Submandibular pencere

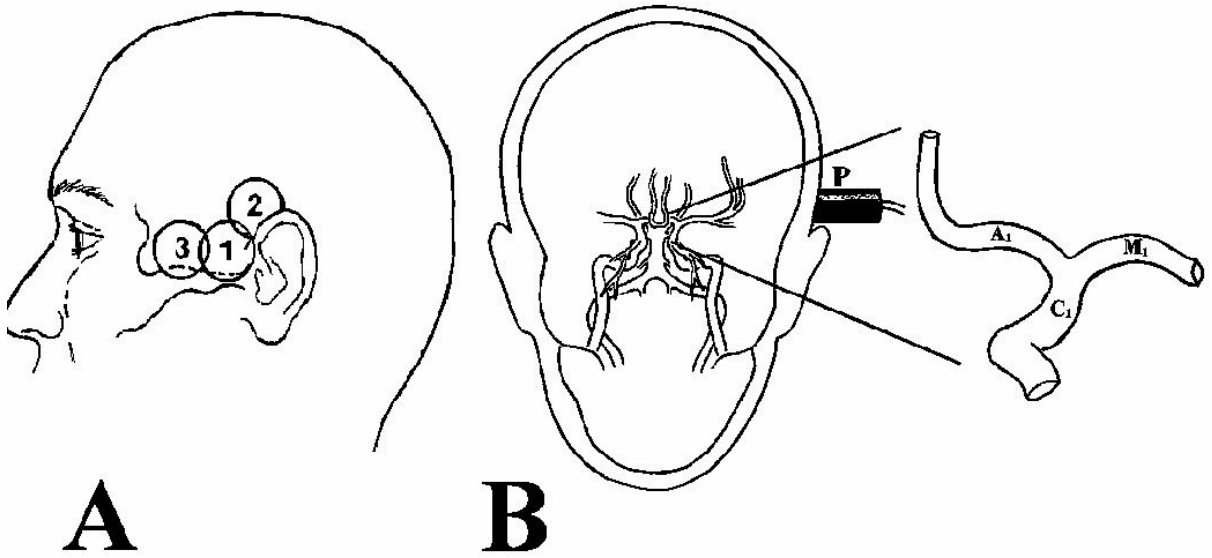
Ayrıca kapanmamış fontanel veya kraniektomi defektleri de kullanılabilir (107).

1-Transtemporal Pencere (TTP): Temporal kemiğin suprazigomatik parçasının inceliğine bağlı olarak üç tane TTP tanımlanmıştır(Şekil 18) (107,108,110,111).

a-Posterior TTP: Eksternal akustik kanalın hemen anteriorunda, tragusun yanında yer alır. Anterior ve posterior serebral dolaşım ayırımı en iyi bu pencereden yapılır. Çoğu zaman tüm TKD incelemesi boyunca tek başına yeterli bilgi edinilmesini sağlar.

b-Medial TTP: Posterior TTP' nin 1,5 cm anteriorunda yer alır.

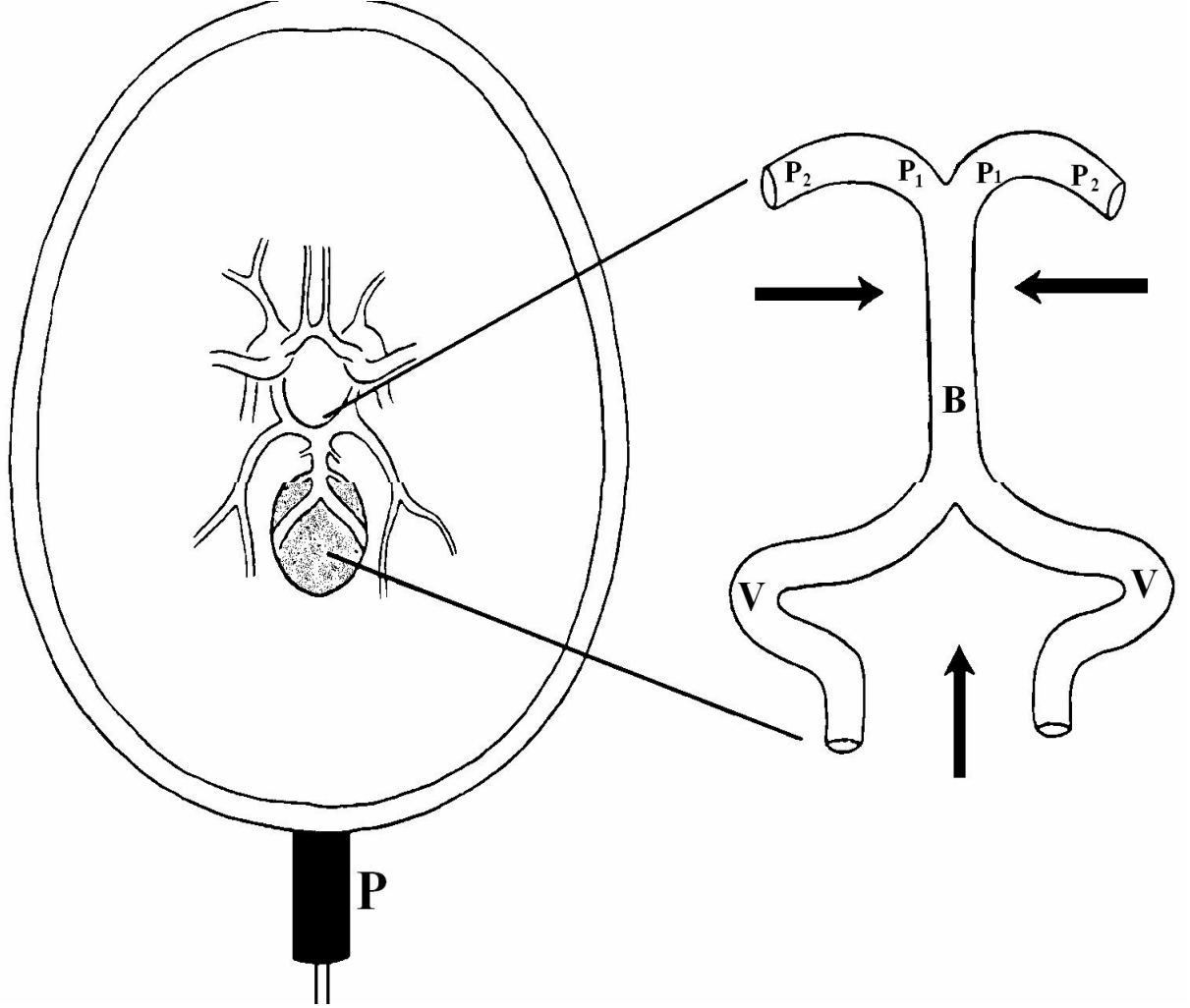
c-Anterior TTP: Medial TTP' nin 1,5 cm anteroinferiorunda bulunur. TTP' ler rutin olarak MCA, PCA, ACA ile İCA intrakranial parçasının değerlendirilmesinde yeterlidir. ACoA ve PCoA normal kişilerde saptanmazken kollateral olarak görev yaptıklarında artmış hızları ile kendilerini gösterirler.



Şekil 18: Transtemporal pencere. A: Olası TTP lokalizasyonları (1: Medial TTP, 2: Posterior TTP, 3: Anterior TTP) B: TTP ile MCA, ACA ve intrakranial İCA ilişkisi

2-Transorbital Pencere (TOP): Frontal kemiğin orbital yüzlerinin ince olması, optik foramen ve superior orbital fissürün doğal kemik defektleri oluşturmaları nedeniyle OA ve İCA' nın sifon kısmının parasellar, genu ve supraklinoid parçaları iyi biçimde incelenebilir (107,108,110,111).

3-Transforaminal Pencere (TFP): BA ve VA' ların intrakranial parçaları bu pencereden incelenir, iyi bir görüş için hastanın oturur durumda veya sırtı hekime dönük olacak şekilde dekübit pozisyonda, başı hafif antefleksiyon yapmış olmalıdır(Şekil 19) (107,108,109,111).



Şekil 19: Transforaminal akustik pencere ile vertebrobaziler sistem ve PCA segmentlerinin ilişkisi.

4-Submandibular Pencere (SMP): Transduserin angulus mandibularisin alt posterior kısmına konmasıyla elde edilen bu pencere yoluyla İCA' nın ekstradural kısmı gözlemlenir (107,108,109,111).

Transmisyon jeli ile kaplı transduser TTP üzerine yerleştirildikten sonra maksimum akustik intensitede, 50-65 mm' lik örnekleme aralığı kullanılarak aksial planda, kalvaryuma dik olacak biçimde incelemeye başlanır. Bu pozisyonda transduserin aldığı en kuvvetli sinyal MCA' ya aittir (107,108,109).

MCA incelendikten sonra örnekleme aralığı 60-65 mm olacak şekilde İCA'nın bifurkasyonu araştırılır. Bu noktada MCA ve ACA' ya ait çift yönlü akım izlenir. Bu bulgu Willis poligonunun diğer komponentlerini araştırmada kullanılan önemli bir kriterdir. Örnekleme aralığı 75 mm' deyen transduser anterosuperiora çevrilerek ACA incelenir. Sonra transduser inferiora çevrilir ve İCA' nın terminal kısmı gözlemlenir. Bu segment anterior dolaşım içinde hızı en düşük olan segmenttir. Ekstrakraniyal karotid kompresyon testi (EKKT) yapıldığında akım yönünün değişmemesi ile MCA ve ACA' dan kolayca ayırt edilir. Tekrar İCA bifurkasyonuna dönülür ve transduser posteroinferiora çevrilerek örnekleme aralığı 60-75 mm' de iken PCA araştırılır(108,110,111).

İncelemenin ikinci aşamasında, göz kapakları kapalıyken TOP üzerinde, minimum akustik intensitede örnekleme aralığı 45-60 mm olacak biçimde OA' yı izlemek için aksiyal planda tarama yapılır. Örnekleme aralığı 60-75 mm' ye çıkarılarak transduser yukarı-aşağı hareketler yaptırılarak karotid sifon aranır. Tipik olarak karotid sifonun parasellar parçasında akım transduserine doğrudur. Genu parçasında akım çift yönlüdür. Supraklinoid parçada ise akım transduserden uzaklaşır biçimdedir(108,110,111).

VA' ların intrakraniyal parçalarını incelemek için TFP' de transduser hafif laterale çevrilir. Örnekleme aralığı 65-85 mm olmalıdır. BA 90-120 mm derinlikte suboksipital orta hatta olacak biçimde araştırılır(108,110,111).

Fast-Fourier dönüşümlü doppler spektrum analizleri ile incelenilen vasküler yapının Vmax ve Vmean hızları ile pulsatilite (Gosling Pulsatilite indeksi) hesaplanabilmektedir (108,110,111).

Hız ölçümlerinin doğruluğu için elektronik açı düzeltme işlemi yapılması gereklidir. Bunun için incelenilen damar mümkün olduğunca düz ve uzun bir segment olarak ortaya konmalıdır. Bu yapıldığında düzeltme açısı da kabul edilir en küçük düzeyde olacak ve kaydedilen hız ölçümleri ve spektral analiz in vivo değerlere göre doğru çıkacaktır. İncelemelerde düzeltme açısı hiç bir zaman 45° yi geçmemelidir.

TCD ENDİKASYONLARI

1-Intrakraniyal oklüziv arteriyel hastalıkların araştırılması

2-Intrakraniyal anevrizmaların tanı ve takibi

3-Ekstrakraniyal oklüziv hastalıkların intrakraniyal dolaşım üzerine olan hemodinamik etkilerinin araştırılması:

- İCA stenozları
- Subklavian steal sendromu
- Kombine ekstra-intrakraniyal patolojiler

4-AVM' lerin araştırılması tanımlanması

5-Willis poligonunun kollateral kapasitesinin incelenmesi

- Karotid endarterektomi
- Embolizasyon
- Balon oklüzyon gibi işlemlerden önce ve sonra
- 6-İntermittan monitorizasyon ve takip çalışmaları
- 7-Subaraknoid hemorajiye bağlı vasospazm
- Migren
- Akut inmede zamana bağlı değişiklikler
- Künt kafa travmalarında zamana bağlı değişiklikler
- Serebral arter oklüzyonlarında rekanalizasyonun araştırılması
- İntrakranial basıncın arttığı durumlar
- Ekstra/intrakranial by-pass cerrahisi
- Karotid endarterektomide pre-/per-/postoperatif monitörizasyon amacıyla
- 8-Beyin ölümü

Yukarda belirtilen endikasyon ve uygulamalar 1989' da American Academy of Neurology adlı kuruluşun alt komitesi olan Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee tarafından onaylanmış olan uygulamaları işaret etmektedir(108,109).

TCD' nin Kontrendikasyonları

TCD' nin kontrendike olduğu bilinen bir durum yoktur.

TCD' nin Klinik Uygulamaları

- 1-Kan Akım Hızları
 - a. Ekstrakraniyal damarlara yönelik incelemeler(113,114)
 - b. İntrakraniyal damarların incelenmesi(115)
- 2- Emboli Varlığının Saptanması(116,117)
- 3- Vazospazmın incelenmesi(118)
- 4- Vazomotor Reaktivite ve Dinamik Otoregülasyon Testleri(119,120)
- 5- İntrakraniyal Basınç Görüntülemesi(121)
- 6- Bubbles Testi(122)
- 7- Beyin Ölümü(123)
- 8- Vazonöronal Coupling(124)

2.6. VASONÖRONAL COUPLİNG VE VOZOMOTOR REAKTİVİTE

Nöronların fonksiyonu için gerekli metabolik gereksinim bölgesel serebral kan akım artışı ile sağlanabilir. Buna “vasonöronal coupling” (VC) denir. Bugüne kadar bu ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu SPECT, PET ve fMRI ile yapılmıştır. Serebral kan akım hızlarının anlık değişimlerine ait bilgileri kolayca verebilme özelliğine sahip, girişimsel olmayan bir tanı aracı

olan Transkraniyal Doppler' in (TCD) yaygın olarak nöroloji pratiğine girmesi ile birlikte bazı nörolojik hastalıklardaki VC çalışmaları da sunulmaya başlanmıştır.

VC, iki ayrı cevabın entegrasyonuna dayanır; 1) Nöronun uyarılması, 2) Aktivasyon için gerekli olan kan akım hızının artışı. Kan akım hızının artışı vasküler, hemodinamik ve serebrovasküler otoregülasyon ile çok yakından ilişkilidir. Vazoaktif bir ajan olan asetazolamid veya hiperkapni, serebrovasküler yatakta vasodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otoregülasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. **Vasoreaktivite bir damarın internal ya da eksternal bir stimulusa direkt ya da indirekt yanıt olarak gösterdiği çap değişiklikleridir.** İnternal stimuluslardan en önemlisi kan PCO₂ seviyesindeki değişikliklerdir ve hiperventilasyon, nefes tutma, CO₂ inhalasyonu veya asetazolamid testi gibi yöntemlerle indüklenebilir. Normalde PCO₂ arttığında serebral arterioller dilate olur ve buna bağlı olarak büyük serebral arterlerde akım hızları artar. PCO₂ düştüğünde ise bunun tersi geçerlidir. Eksternal stimuluslardan reaktivite ölçümünde en sık kullanılanı ise visuel stimuluslardır ve bu sayede oksipital korteksin aktivasyonu sonucu artan metabolik ihtiyaca cevaben oluşan arterioller vazodilatasyon (vazonöronal coupling) posterior serebral arterden gösterilebilir(125,126).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışma Mayıs 2009 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı' nda gerçekleştirildi. Çalışmaya 2004 yılı Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) kriterlerine göre menstrüel migren tanısı almış 20 menstrüel migren hastası ve yaş açısından benzer özellikli 20 sağlıklı gönüllü kadın alındı. Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek, 01 Mart 2009 Tarih ve 2009/IV Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Dışlama Kriterleri

1-Migren hastalarının oral kontraseptif veya profilaktik tedavi kullanması

2-Vazomotor reaktiviteyi ve oksidatif stres durumu yaratabilecek ilaç kullanımı ve vaskülit, iskemik inme, diyabetes mellitus, hipertansiyon, pulmoner, karaciğer, renal, kardiyak, hematolojik, immünolojik, enfeksiyöz ve endokrinolojik hastalık öyküsü olması

3-Sigara kullanması

4-Ölçüm öncesi en az 24 saat içerisinde alkol ve kafeinli içecek kullanmış olması

5-Menstrüel sikluslarının düzensiz olması

Çalışmaya alınan bütün hastalara detaylı bilgi verilerek onam formu imzalatıldı. Ayrıntılı anamnez ile baş ağrısı öyküsü sorgulandı. Katılanların değerlendirmesi yapılmadan

önce tansiyon, ateş, nabız, EKG ile kardiyovasküler parametreleri ölçüldü. Katılımcılar östrojenin ve progesteronun düşük seyrettiği erken foliküler faz (menstruel siklus 3-8. günleri) ve progesteronun ve östrojenin yüksek seyrettiği geç luteal fazda (18-23. gün) sabah NO, GSH, GSH-Rd, GSH-Px, MDA, SOD, östrojen, progesteron, LH, FSH kan düzeyleri tespit edilmek üzere kan örnekler alındıktan sonra serebral vasomotor reaktivite, breath holding index (BHI) ve görsel uyarılmış akım hızı (VEBF) ölçümü ile değerlendirildi.

3.2. TCD İLE VAZOMOTOR REAKTİVİTE DEĞERLENDİRMESİ

Hastalar oturur pozisyonda ve belirlenen kriterlere uygun olarak TCD (Multidop X, DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen) ile incelendi. Yapılacak işlem için uygun başlık kullanılarak 2MHz'lik TCD probaları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi, temporal kemik üzerinden (güç=100 sample, volüm=13, gain=8) 60-70 milimetre derinlikte her iki PCA' nın ikinci parçası (P2) bulundu ve probalar sabitlendi. Bulunan damarların PCA olduğu gözler açıkken kapalı olduğu zamana göre kan akımlarının arttığının izlenmesi ile ispatlandı. Gözler açık iken 20 saniye her iki yöne hareket eden parmakları takip ederken ve peşinden gözler kapalı iken 20 saniye olmak 40 saniyelik her bir periyod peşisıra 10 kez tekrarlandı ve bilgisayara kayıtlı. Reaktivite, göreceli olarak kan akım hızlarındaki değişimler olarak hesaplandı $[rBFv=100*(vs-vr)/vr]$. r, göreceli kan akım hızı değişimini; Vs, en fazla kan akım hızını; Vr, en düşük kan akım hızını göstermektedir. Bu işlemin ardından breath holding testine geçildi. Problara daha öne doğru açı verilerek 50-60 milimetre derinlikte her iki MCA bulundu ve probalar sabitlendi. Hastalara normal soluma sonrası 30 saniye nefeslerini tutması söylendikten sonra kan akım velositesinde (BFV) maksimum artış kaydedildi. 2 dakika aralarla bu işlem 3 kere tekrarlandı ve ölçümlerde peşpeşe elde edilen her iki test ölçüm ortalamaları esas alındı (Şekil 20). Reaktivite göreceli kan akım hızı değişikliğinin zaman içinde değişimi şeklinde hesaplandı. (Reaktivite; $NTI=(100*(Vmax-Vmin)/Vmin)/zaman$).

4. BULGULAR

Demografik özellikler:

Çalışmaya IHS kriterlerine göre katamenial migren tanısı almış yaş ortalaması $32,65 \pm 8,75$ (21- 50 yaş) menstrüel migren gün sayısı $28,2 \pm 1,3$ olan 20 kadın ve kontrol grubu olarak sağlıklı, çalışma kriterlerini karşılayan yaş ortalaması $30, 25 \pm 8,6$ (18-43 yaş) menstrüel migren gün sayısı $28 \pm 0,7$ olan 20 kadın alındı.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, aylık menstrüel periyod günü yönü ile anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.(tablo 2). Öte yandan iki grup arasında foliküler faz ve luteal fazda çalışılan oksidatif stres göstergeleri ve vazomotor yanıt verileri karşılaştırıldığında oksidatif stres ile ilgili olarak hasta grubunda foliküler fazda GSH-Px enziminin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ($5818,89 \pm 1526,32$; $6396,32 \pm 918,2$, $p= 0,04$) saptandı. Bununla birlikte vazomotor yanıt verilerine baktığımızda sadece sol MCA' dan elde edilen BHI 'nde ($0,271 \pm 0,069$; $0,305 \pm 0,09$ $p= 0,33$) iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Foliküler faza ait sağ BHI ($0,276 \pm 0,074$; $0,34 \pm 0,086$ $p= 0,02$), sağ görsel uyarılmış kan akım hızı ($0,266 \pm 0,062$; $0,361 \pm 0,13$ $p= 0, 00$), sol görsel uyarılmış kan akım hızı ($0,277 \pm 0,069$; $0,316 \pm 0,033$ $p= 0,013$). Luteal fazda tüm vazomotor yanıt verileri anlamlı farklılık gösterdi. Bu dönemde sağ BHI ($0,305 \pm 0,095$; $0,374 \pm 0,094$ $p= 0,018$) , sol BHI ($0, 286 \pm 0,069$; $0,376 \pm 0,139$ $p= 0,028$), sağ görsel uyarılmış kan akım hızı ($0,294 \pm 0,055$; $0,377 \pm 0,091$ $p= 0,001$), sol görsel uyarım kan akım hızı ($0,300 \pm 0,051$; $0,351 \pm 0,043$ $p= 0,004$) . Veriler tablo 3' de özetlenmiştir.

Çalışılan parametreler, hasta ve kontrol grubunda, hem foliküler faz hem luteal faz göz önüne alınarak ayrı ayrı karşılaştırıldı. Hasta grubunda GSH-Rd ($62,96 \pm 17,22$; $84,69 \pm 38,64$ $p= 0,04$) değerleri için luteal ve foliküler faz arasında anlamlı farklılık izlenirken bu fark kontrol grubunda izlenmedi. Hasta grubunda SOD luteal fazda yüksek iken foliküler fazda düşük elde edildi ($3834, 44 \pm 1423,8$: $4562,41 \pm 1825,34$; $p= 0,003$).

Kontrol grubunda ise NO($26,73 \pm 10,4$; $22,1 \pm 11,7$ $p= 0,03$) ve GSH-Px ($6396,32 \pm 918,2$; $7655, 34 \pm 971, 16$ $p= 0,006$) değerleri için luteal ve foliküler faz arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Veriler tablo 4 'de özetlenmiştir.

Vazomotor reaktivite için ise hasta grubunda foliküler ve luteal fazda elde edilen değerler anlamlı farklılık göstermedi. Kontrol grubunda ise her iki taraftan elde edilen görsel uyarım akım hızı ve sol BHI yönü ile anlamlı farklılık izlendi. Bu grupta sol BHI ($0,30 \pm 0,09$; $0,38 \pm 0,13$ $p= 0,009$), sağ görsel uyarılmış kan akım hızı ($0,36 \pm 0,13$; $0,38 \pm 0,09$ $p= 0,04$) sol görsel uyarılmış akım hızı ($0,31 \pm 0,03$; $0,35 \pm 0,04$ $p= 0,003$) verileri tablo 4' de özetlenmiştir.

TABLO 2: Çalışmaya katılan kadınların dermografik özellikleri			
	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Yaş	32,65 ± 8,75	30, 25 ± 8,6	>0,05
Menstrüel periyod günü	28,2 ± 1,3	28 ± 0,7	>0,05

TABLO 3: Hasta ve kontrol grupları arasında çalışılan parametrelerin karşılaştırılması						
		Hasta grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	CI		P
				Alt değer	Üst değer	
Östrojen	Östrojen -F	52,23±24,82	52,66±22,46	-15,58	14,71	>0,05
	Östrojen-L	105,99±52,89	124±46	-50,19	13,26	>0,05
Oksidatif stres göstergeleri	NO-F	23,65±13,9	26,73±10,4	-10,97	4,8	>0,05
	NO-L	20,63±12,35	22,14±11,72	-9,2	6,2	>0,05
	GSH-F	3,04±0,57	3,11±0,44	-0,39	0,26	>0,05
	GSH-L	3,16±0,56	3,10±0,49	-0,28	0,39	>0,05
	GSH-Rd-F	62,96±17,22	67,66±34,09	-22,19	12,8	>0,05
	GSH-Rd-L	84,69±38,64	65,75±29,6	-3,16	41,1	>0,05
	GSH-Px-F	5818,89±1526,32	6396,32 ± 918,2	-1389,6	234	0,04
	GSH-Px-L	5440,13±1104,53	7655,34±9971,1	-6902,8	2472,38	>0,05
	MDA-F	11,73±2,9	10,25±1,86	-0,09	3,07	>0,05
	MDA-L	12,20±3,1	10,76±2,35	-0,34	3,2	>0,05
	SOD-F	3834,43±1423,7	3872,65±2115,6	-1197,9	1121,5	>0,05
	SOD-L	4562,40±1825,34	4020,96±1681,1	-582,12	1665	>0,05
Vazomotor reaktivite göstergeleri	Sağ BHI-F	1,38 ± 0,36	1,7 ± 0,4	-0,57	-0,06	0,017
	Sağ BHI-L	1,52 ± 0,47	1,87 ± 0,47	-0,6	-0,04	0,02
	Sol BHI-F	1,35 ± 0,34	1,52 ± 0,45	-0,42	0,08	>0,05
	Sol BHI-L	1,43 ± 0,34	1,88 ± 0,7	-0,80	-0,09	0,01
	Sağ VEBF-F	26,6 ± 6,1	36,1 ± 13,14	-16,12	-2,98	0,006
	Sağ VEBF-L	29,4 ± 5,5	37,7 ± 9,1	-13,2	-3,5	0,001
	Sol VEBF-F	27,7 ± 6,9	31,6 ± 3,35	-7,3	-0,38	0,03
	Sol VEBF-L	30 ± 5,1	35,1 ± 4,3	-8,1	-2,08	0,002

TABLO 4: Hasta ve kontrol grupları arasında çalışılan parametrelerin menstrüel fazlar arasındaki karşılaştırmaları							
		Hasta grubu			Kontrol grubu		
		Foliküler faz	Luteal faz	p	Foliküler faz	Luteal faz	P
Östrojen		52,23±24,82	105,99±52,89	0,000	52,66±22,46	124±46	0,000
Oksidatif stres göstergeleri	NO	23,65±13,9	20,63±12,35	>0,05	26,73±1	22,14±11,72	0,03
	GSH	3,04±0,57	3,16±0,56	>0,05	3,11±0,44	3,10±0,49	>0,05
	GSH-Rd	62,96±17,22	84,69±38,64	0,04	67,66±34,09	65,75±29,6	>0,05
	GSH-Px	5818,89±1526,3	5440,13±1104,5	>0,05	6396,32 ± 918,2	7655, 34 ± 971	0,006
	MDA	11,73±2,9	12,20±3,1	>0,05	10,25±1,86	10,76±2,35	>0,05
	SOD	3834,44±1423,8	4562,41±1825,3	0,003	3872,65±2115,6	4020,96±1681,1	>0,05
TCD bulguları	Sağ BHI	1,38 ± 0,36	1,52 ± 0,47	>0,05	1,7 ± 0,4	1,87 ± 0,47	>0,05
	Sol BHI	1,35 ± 0,34	1,43 ± 0,34	>0,05	1,52 ± 0,45	1,88 ± 0,7	0,009
	Sağ VEBF	26,6± 6,1	29,4 ± 5,5	>0,05	36,1 ± 13,14	37,7 ± 9,1	0,04
	Sol VEBF	27,7 ± 6,9	30 ± 5,1	>0,05	31,6 ± 3,35	35,1 ± 4,3	0,003

Grafik 1: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen GSH-Px değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik. Kontrol grubunda luteal fazda GSH-Px anlamlı olarak daha yüksek elde edildi ($6396,32 \pm 918,2$ vs $7655,34 \pm 971$, $p=0.006$)

Grafik 2: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen GSH-Rd değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik. Hasta grubunda foliküler fazda GSH-Rd anlamlı daha düşük elde edildi ($62,96 \pm 17,22$ vs $84,69 \pm 38,64$, $p=0,04$)

Grafik 3: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen MDA değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmediğine dair grafik.

Grafik 4: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen GSH değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmediğine dair grafik.

Grafik 5: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen NO değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik. Kontrol grubunda luteal fazda NO değeri foliküler faz ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük elde edildi ($26,73 \pm 1$ vs $22,14 \pm 11,72$, $p=0,03$).

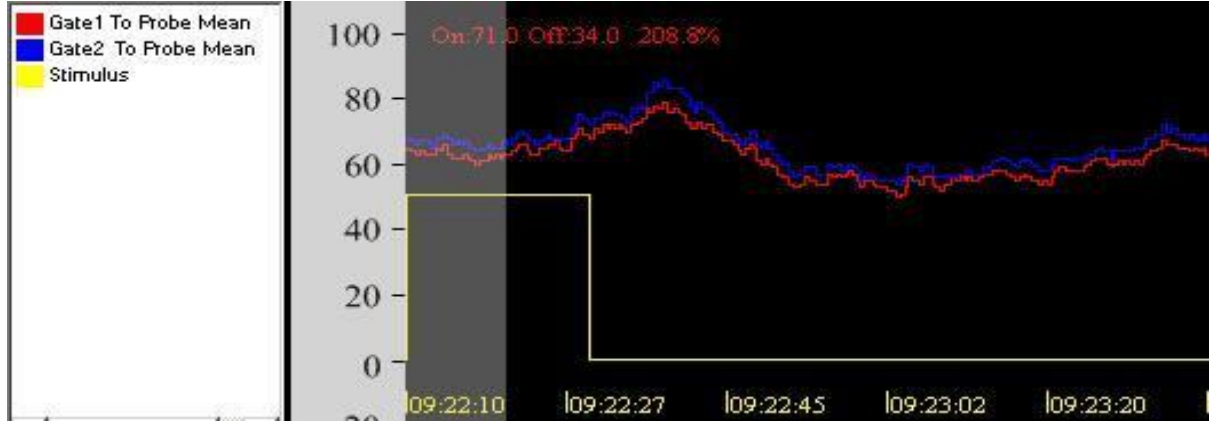
Grafik 6: Hasta ve kontrol grupları arasında foliküler ve luteal fazlarda elde edilen SOD değerlerinin karşılaştırılmasına dair grafik. Hasta grubunda foliküler fazda SOD değeri anlamlı olarak daha düşük elde edildi ($3834,44 \pm 1423,8$ vs $4562,41 \pm 1825,3$; $p=0,003$)

Grafik 7: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sol PCA dan elde edilen VEBF verilerine ait grafik. Hasta grubunda foliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı farklılık izlenmezken kontrol grubunda foliküler fazda daha düşük yanıt elde edildi ($31,6 \pm 3,35$ vs $35,1 \pm 4,3$, $p=0,003$) . Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında foliküler ($27,7 \pm 6,9$ vs $31,6 \pm 3,35$, $p=0,03$) ve luteal ($30 \pm 5,1$ vs $35,1 \pm 4,3$, $p= 0,002$)fazlarda hasta grubunda daha düşük yanıt elde edildi.

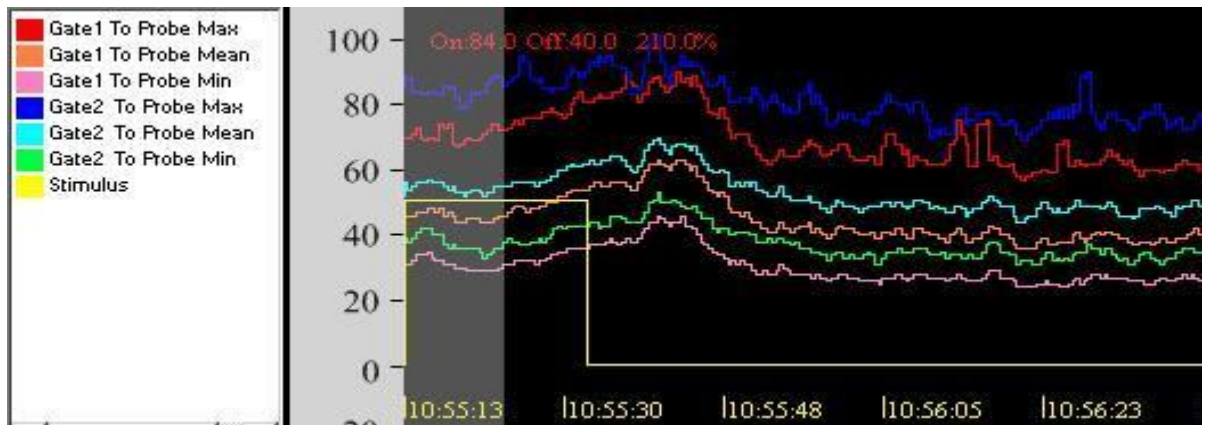
Grafik 8: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sağ PCA dan elde edilen VEBF verilerine ait grafik. Hasta grubunda foliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı farklılık izlenmezken kontrol grubunda foliküler fazda daha düşük yanıt elde edildi ($36,1 \pm 13$ vs $37,7 \pm 9,1$, $p=0,04$). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında foliküler ($26,6 \pm 6,1$ vs $36,1 \pm 13,14$, $p=0,006$) ve luteal ($29,4 \pm 5,5$ vs $37,7 \pm 9,1$, $p= 0,001$) fazlarda hasta grubunda daha düşük yanıt elde edildi.

Grafik 9: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sol MCA dan elde edilen BHI verilerine ait grafik. Hasta grubunda foliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı farklılık izlenmezken kontrol grubunda foliküler fazda daha düşük yanıt elde edildi ($1,52 \pm 0,45$ vs $1,88 \pm 0,7$, $p=0,009$). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında luteal fazda hasta grubunda daha düşük yanıt elde edildi ($1,43 \pm 0,34$ vs $1,88 \pm 0,7$, $p=0,01$). Bu iki grupta foliküler fazda BHI değerlerinde anlamlı fark izlenmedi.

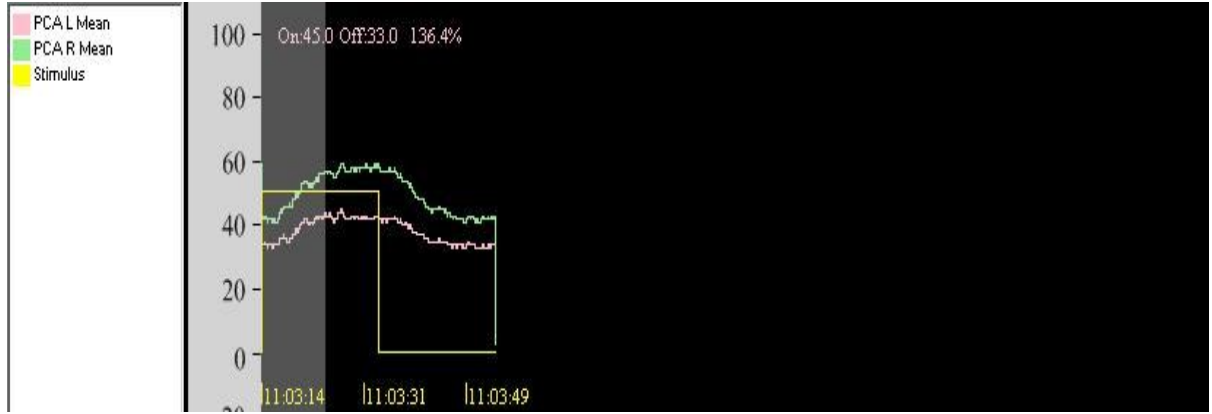
Grafik 10: Hasta ve kontrol grupları arasında luteal ve foliküler fazlarda sağ MCA dan elde edilen BIH verilerine ait grafik. Hasta grubunda foliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında foliküler ($1,38 \pm 0,36$ vs $1,7 \pm 0,4$, $p=0,017$) ve luteal ($1,52 \pm 0,47$ vs $1,87 \pm 0,47$, $p= 0,02$) fazlarda hasta grubunda daha düşük yanıt elde edildi.



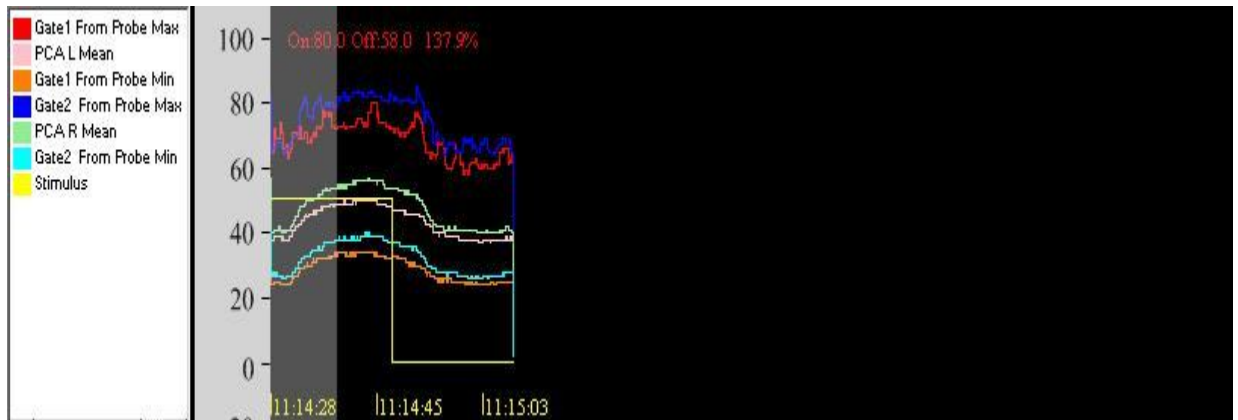
Şekil 20: Hasta grubu foliküler faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



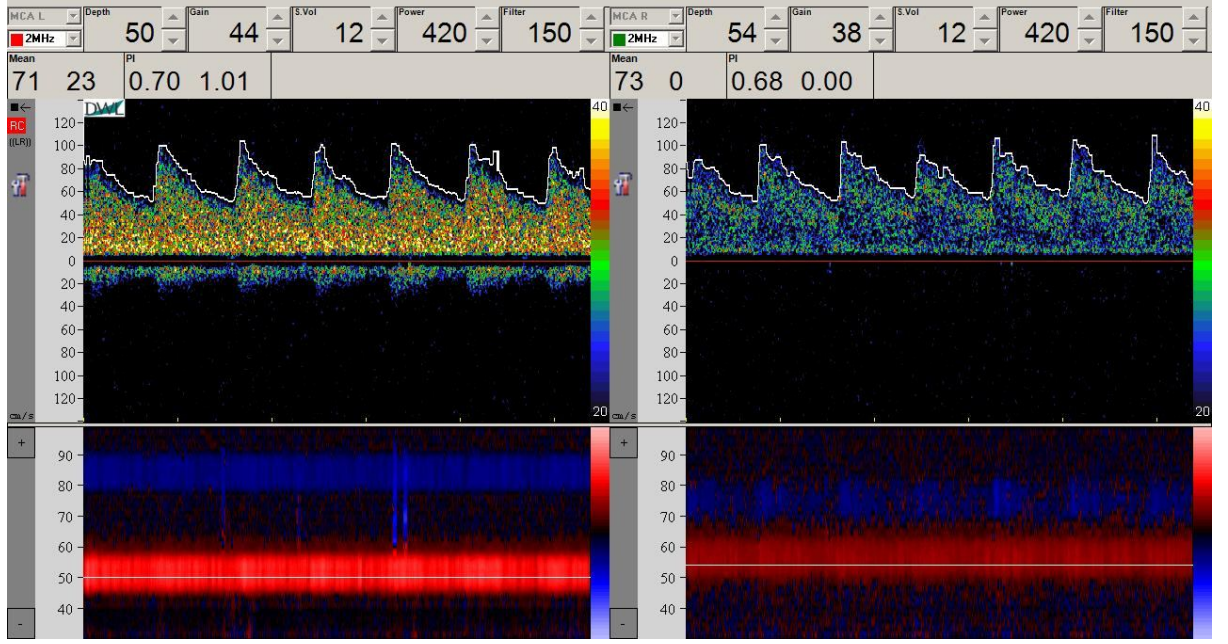
Şekil 21: Hasta grubu luteal faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean, Vmaksimum, V minimum değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



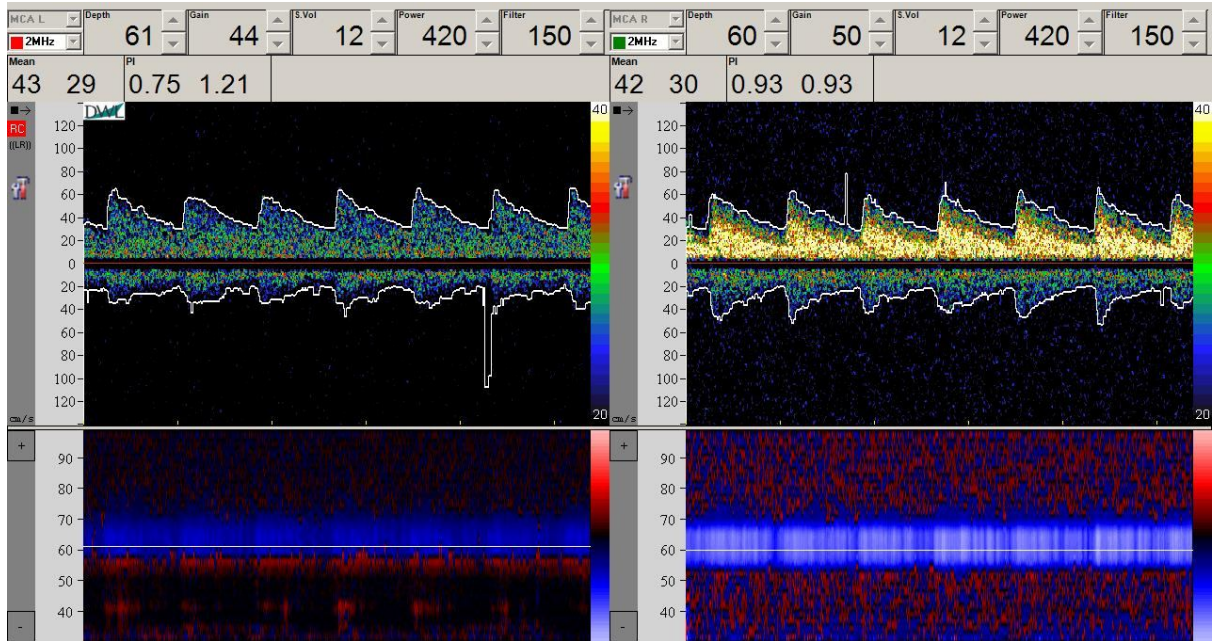
Şekil 22: Hasta grubu foliküler faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



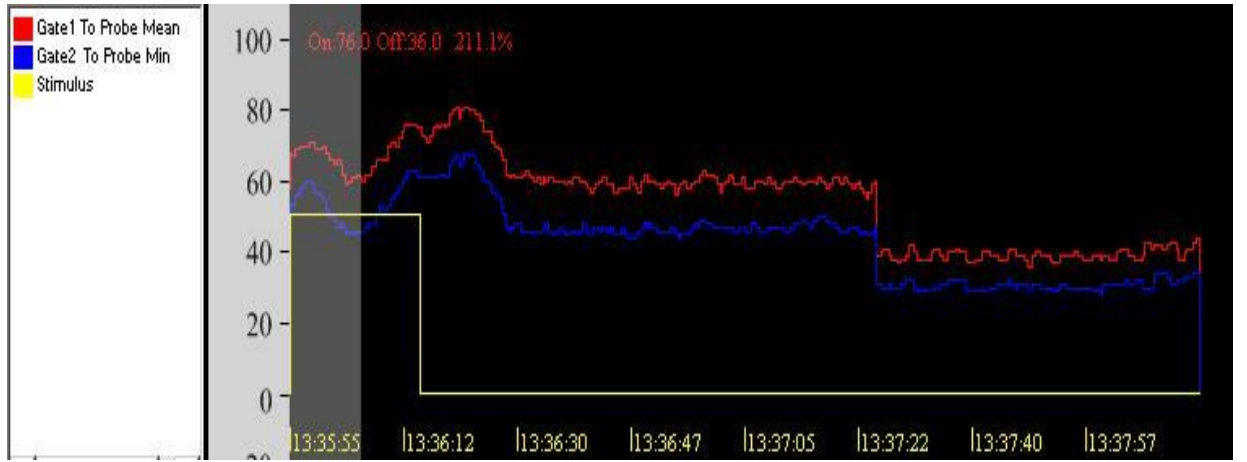
Şekil 23: Hasta grubu luteal faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



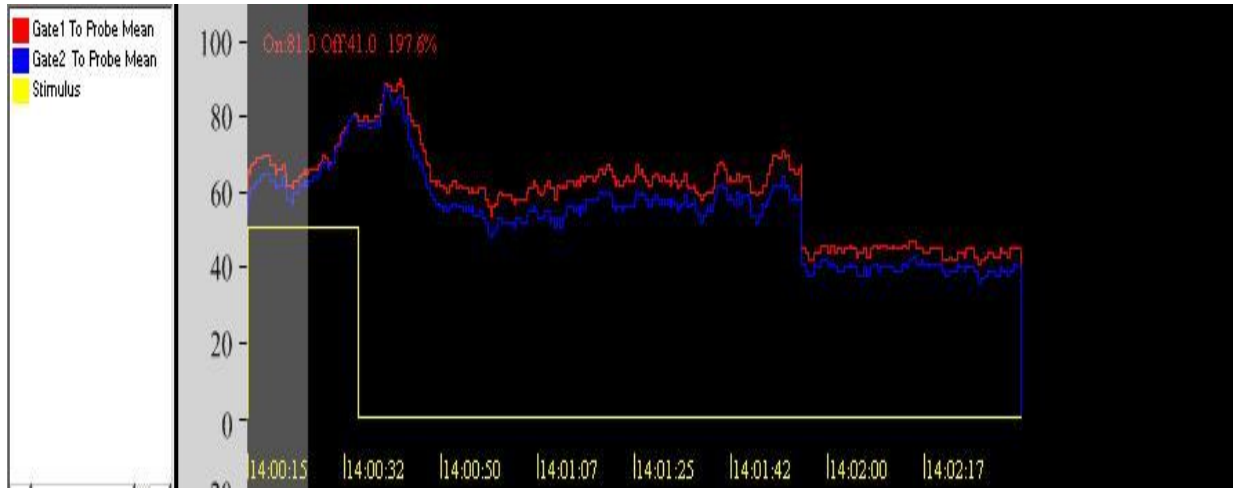
Şekil 24: Hasta grubu BIH ölçümü esnasında sabitlenen bilateral MCA kan akımlarına ait görünüm



Şekil 25: Hasta grubu VEBF ölçümü esnasında sabitlenen bilateral PCA kan akımlarına ait görünüm



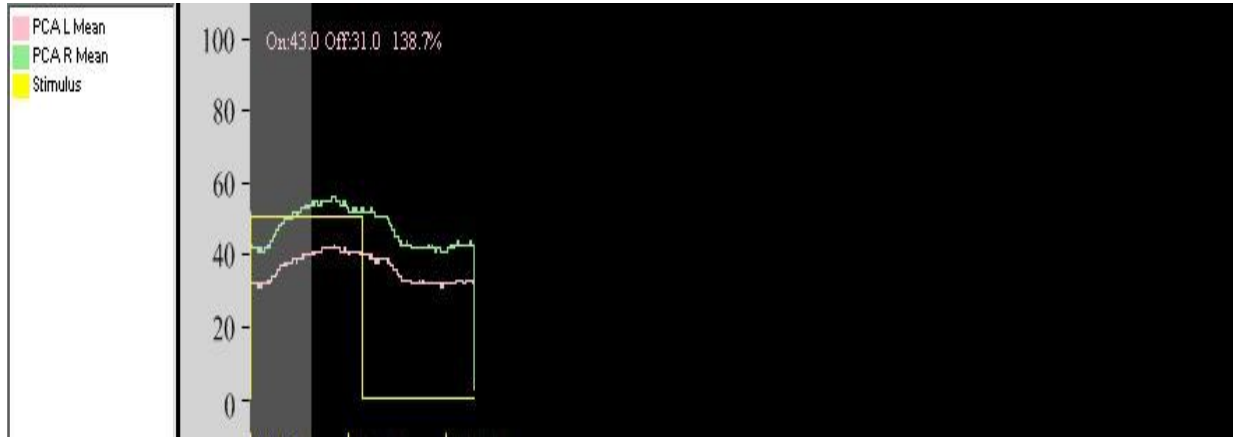
Şekil 26: Kontrol grubu foliküler faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



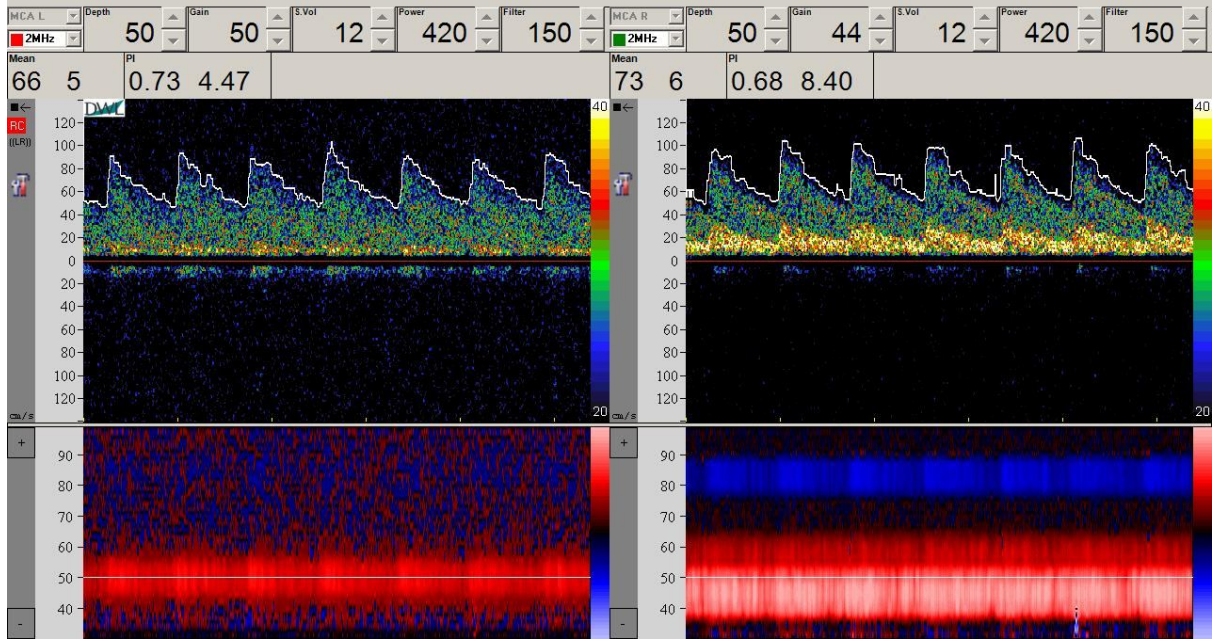
Şekil 27: Kontrol grubu luteal faz BHI ölçümü esnasında bilateral MCA Vmean, Vmaksimum, V minimum değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



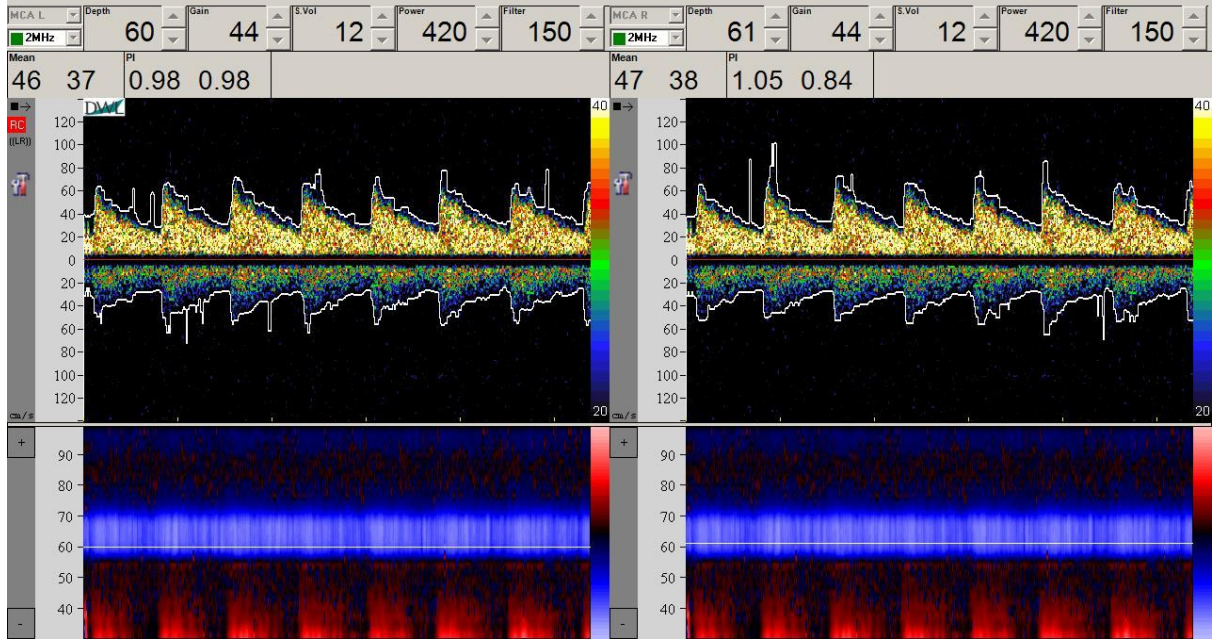
Şekil 28: Kontrol grubu foliküler faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



Şekil 29: Kontrol grubu luteal faz VEBF ölçümü esnasında bilateral PCA Vmean değerlerindeki değişkenliğe dair görünüm



Şekil 30: Kontrol grubu BIH ölçümü esnasında sabitlenen bilateral MCA kan akımlarına ait görünüm



Şekil 31: Kontrol grubu VEBF ölçümü esnasında sabitlenen bilateral PCA kan akımlarına ait görünüm

5.TARTIŞMA

Migren tipi başağrısı ile menstrüel siklus arasındaki ilişkiye dair günümüzde birçok çalışma mevcuttur. Ancak menstrüel özellik taşıyan migren hastalarında bu ilişkinin temelindeki patofizyolojik mekanizma üzerine yeterli veri yoktur. Serebral vazomotor reaktivite eksternal stimulasyonla oluşturulan metabolik ihtiyaç durumuna cevaben gelişen vazodilatasyonun değerlendirildiği bir tetkiktir. Çalışmamızda sağlıklı bireylerde, serebral vazomotor reaktivitenin foliküler ve luteal faz değişimlerinin menstrüel migrenli hasta grubuna göre belirgin yüksek olduğunu saptadık. Bununla beraber normal bireylerde izlenen foliküler faz serebral vazomotor reaktivite değerleri, luteal fazda artma eğilimi gösterirken menstrüel migrenlilerde her iki faza ait vazomotor reaktivite verileri birbirlerine yakın ve kontrol grubundan belirgin düşük elde edildi. Menstrüel sıklusa dair hormonal değişimlerin serebral vazomotor reaktivite üzerine oluşan etkisi menstrüel migrenli hastalarımızda izlenmedi. Bu serebral otoregulasyonun menstrüel migrenli hastalarda bozuk olduğunu düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında, menstrüel migrenli hastalarda menstrüel siklus dönemlerine yönelik serebral vazomotor reaktiviteyi değerlendiren çalışma günümüzde mevcut değildir. Konuyla ilişkili olarak yapılan çalışmalar migren auralı ve aurasız tipleri ve atak, atak dışı dönemlere ait vazomotor coupling üzerinedir. Bu çalışmalarda serebral vazomotor reaktivite TCD kullanılarak incelenmiştir(133). TCD, migren hastalarında atak sırasında ve ağrısız dönemlerde serebral hemodinamik değişiklikleri değerlendirmede gittikçe artarak kullanılan noninvaziv radyolojik bir inceleme yöntemidir (134).

TCD, migren başağrısına bağlı olarak gelişen serebral vazoreaktif değişiklikleri gösterir. Vazodilatatör etkiler tipik olarak kan akım hızında azalmaya neden olur. Vazokonstriktif etkiler kan akım hızında artışa yol açarlar. TCD, migrende ilaç tedavi etkinliğini değerlendirmek için faydalıdır (135,136). Zanette ve arkadaşları, migrenli hastalarda istirahat ve spontan atak sırasında TCD ile ACA, MCA ve PCA da kan akım hızlarını auralı ve aurasız migrenlilerde değerlendirmişler, auralı migrenlilerde atak sırasında diastolik kan akım hızında azalma, aurasız migrenlilerde diastolik akım hızında artış olduğunu tespit etmişlerdir (137).Bu durumu auralı migrenlilerde vazokonstriksiyona bağlı vasküler direnç, aurasızlarda ise vasodilatasyona bağlamışlardır.

Yakın tarihli yapılan bir başka çalışmada auralı ve aurasız migren hastalarında ataksız dönemde L-arjinin ile indüklenen serebral vasküler reaktivite PCA üzerinden kayıtlarda normal bireylere göre belirgin olarak düşük elde edilmiştir(138). Bu durumuda tüm migrenli hastalarda posterior dolaşım enfarktlerinin daha fazla olabileceği lehine yorumlamışlardır.

Silvestrini ve ark. 'nın yaptığı bir başka çalışmada ise atak dışı periyotta migren hastalarında ön ve arka dolaşım üzerinden serebral vazomotor reaktivite yanıtları

değerlendirilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ön dolaşıma dair anlamlı farklılık bulunmazken, posterior dolaşıma dair vazomotor yanıtlar düşük elde edilmiştir. Veriler posterior dolaşımda adaptif serebral hemodinamik mekanizmaların bozulduğu yönünde değerlendirilmiştir (139).

Auralı migren hastalarında benzer olarak BHI değerleri normal bireylerden düşük bulunmakla beraber bu farklılık flunarizin tedavisi ile kaybolmuştur (140).

Rieke ve ark.'ları 50 migren hastasında atakta, interiktal dönemde fonksiyonel TCD değerlerini 20 sağlıklı bireyin verileri ile karşılaştırmışlardır. Migren grubunda kontrollere göre MCA' dan ölçülen ortalama kan akım hızlarını istirahatte başağrılı tarafta yüksek ve aynı tarafta CO₂' e vasomotor yanıtı düşük bulmuşlardır (141).

Bir başka çalışmada Totaro ve ark.'ları baş ağrısız intervaller sırasında migrenlilerdeki serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmişlerdir. 30'ar kişilik auralı, aurasız ve kontrol gruplarında ataksız intervallerde, TCD ile %5 CO₂ ve %95 O₂ karışım inhalasyonundan sonra hiperkapni sırasında ve ardından spontan hiperventilasyonda hipokapniye dair vasomotor cevapları değerlendirmişlerdir. Bir hafta arayla iki farklı ölçüm sonucunda CO₂ inhalasyonu sırasındaki reaktivite indeksi her iki ölçüm içinde her üç grupta farklılık göstermiştir. Aurasız migren grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük değerler bulunmuştur. Hipokapniden sonra ise reaktivite indeksi migren hastalarında ve kontrol grubunda farklılık göstermemiştir (142). Bu sonuç aurasız migren hastalarının serebral arteriollerinin hiperkapniye vasodilatör cevabının kontrollere göre azalmış olduğunu göstermiştir ki bu da migren hastalarında zaten gelişmiş olan vasodilatasyona bağlı olabilmektedir.

Bizim çalışmamızda da ataksız dönemde değerlendirilen menstrüel migrenli hastalarımızın hem foliküler hem de luteal fazda elde edilen ön dolaşıma ait BHI ve arka dolaşımın değerlendirildiği görsel uyaranla tetiklenen kan akım hızında artış kontrol grubuna göre belirgin düşük elde edilmiştir. Literatürde vazomotor reaktivitenin menstrüel sıklusa bağlı değişimlerine dair yapılan bir çalışmada östrojenin daha yüksek seyrettiği luteal fazda vazomotor reaktivite yanıtları yüksek elde edilmiştir(143). Menstrüel migrene dair bu tür bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerde izlenen foliküler fazda düşük, luteal fazda artış gösteren vazomotor reaktivite yanıtlarının menstrüel migren hastalarında benzer artışı göstermediği gibi düşük seyrettiğini saptadık. Bu bize serebral otoregulasyonun menstrüel migrenli hastalarda bozuk olduğunu düşündürmektedir.

Migren başağrılarında oksidatif stresin etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların birinde migren hastalarında atak ve ataklar arası periyoda NO'nin son ürünlerini ve sıklık guanozin 3',5'- monofosfat (cGMP) düzeyleri auralı ya da aurasız migrenlilerde kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (144,145). Oral propranolol ile

tedavi sonrası baş ağrısız periyotta ise bu mediyatörlerde önemli derecede azalma olmuştur. Bu da NO'nun migren atakları sırasında üretildiğini desteklemiştir. Literatürde Sarchielli ve arkadaşlarının bir çalışmada trombositlerde NO formasyonunda, kontrol grubunda luteal fazda NO düzeyi hasta grubuna göre daha yüksek elde edilmiş olup, bu çalışma değerleri istatistiksel farklılık göstermektedir (71). Bizim çalışmamızda her iki grubu kıyasladığımızda kontrol grubunda luteal fazda NO düzeyi hasta grubuna göre anlamlı istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte daha yüksek elde edildi. Ve aynı zamanda kontrol grubunda foliküler fazda luteal faza göre artmış NO düzeyleri saptandı. Bulgular daha önce Sarchielli ve ark (71) yaptığı çalışmadaki kontrol grubu verileriyle uyumludur. Ancak bahsedilen bu çalışmada menstrüel migren hastalarında NO üretimi kontrol grubundan farklı olarak luteal fazda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise menstrüel migrenlilerde böyle bir farklılık saptanmadı.

PMS hastaları ile normal bireylerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da kontrol grubunda midluteal fazda foliküler faza göre düşük NO değerleri elde edilmiştir (146). Literatürde NO'nun menstrüel siklus değişimlerine dair geniş çaplı çalışma mevcut değildir. Karşılaştırılan çalışmalardaki veriler küçük gruplara aittir. Yukarıda belirtildiği gibi menstrüel siklusun her iki fazı karşılaştırıldığında NO düzeylerine dair çelişkili veriler mevcuttur. Burada NO'nun çevresel faktörlerden çok kolay etkilenebilmesi önemli bir faktördür ve bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Premenopozal kadınlarda arteriyel reaktivitenin geçici değişiklik göstermesinin primer mekanizmalarından biri menstrüel siklusa NO üretimindeki değişiklikler olabilir. NO konsantrasyonları erken ve geç foliküler fazlar arasında %85'e varan artış göstermekte ve erken ve geç luteal fazlarda temel değerlerine gerilemektedir. Tüm endotel ve vasküler düz kas hücreleri östrojen reseptörü içerir. Östrojenin bu reseptörlere bağlanması ile NO biyoyararlanmasını artırıcı etkileyen yollar aktive olur (71). Geç foliküler fazda östrojen sekresyonunda artış NO biyoyararlanmasında artışa neden olması muhtemeldir. Bu da vazomotor reaktiviteyi etkileyecektir. NO vasküler yapıda vazodilatasyona yol açarak vazomotor reaktiviteyi olumsuz etkileyebilir.

Antioksidan bir enzim olan GSH-Rd ise migren hastalarında luteal fazda yüksek, foliküler fazda ise düşük olarak elde edildi. Benzer farklılık kontrol grubunda izlenmedi. Literatürde menstrüel siklusa antioksidan enzimlerin fluktuasyonlarına dair kısıtlı bilgi mevcuttur. Literatürde geniş serili bir çalışmada normal bireylerde GSH-Rd foliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı değişkenlik göstermemiştir(147) Bu veriler bizim kontrol grubu verilerimiz ile uyumludur. **Menstrüel migrenlilere ait benzer bir çalışma mevcut değildir.** Bizim hasta grubumuzda GSH-Rd midluteal fazda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek elde edilmekle beraber, hasta grubu içinde veriler karşılaştırıldığında foliküler

faza göre midluteal fazda artış izlenmektedir. Bu sonuç, östrojen hakimiyetindeki luteal fazda, serbest oksijen radikallerinin artışına bağlı antioksidan savunma sisteminin devreye girmesi lehine yorumlanabilir.

Literatürde GSH-Px ile daha çok çalışma mevcut olup bunun menstrüel siklus faz karşılaştırmalarına dair çelişkili veriler mevcuttur. Menstrüel siklus antioksidan enzim fluktuasyonlarının incelendiği geniş serili çalışmada GSH-Px düzeyinin midluteal fazda foliküler faza göre daha yüksek bir değere ulaştığı ancak istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür(148). Literatürdeki benzer çalışmalarda da plasma ve eritrositte GSH-Px aktivitesinin östrojen seviyesi ile paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır(149,150). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda östrojenin yüksek seyrettiği midluteal fazda GSH-Px değeri foliküler faza göre anlamlı artış göstermekteydi. Ancak hasta grubumuzda bu fark izlenmemekteydi. Bununla beraber hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında foliküler fazda GSH-Px, kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Yine foliküler dönem verileri incelendiğinde GSH-Px'in kontrol grubuna göre migren hastalarında daha düşük elde edilmesi migren hastalarında antioksidan savunma sisteminin foliküler fazda normal bireylere göre daha kötü olduğunu destekler. Bu sonuç menstrüel migrenlilerde antioksidan savunma sisteminin GSH-Px üzerinden yetersiz olduğunu akla getirmekle beraber kandaki enzim aktivitesindeki değişkenlik, bireysel ve çevresel farklılıklar nedeniyle net olarak yorumlanamamaktadır.

Bir diğer çalışılan parametre SOD olup bu enzim reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzimlerdendir. Menstrüel migrenlilerde luteal fazda yüksek, foliküler fazda düşük SOD değerleri bulmamıza karşılık bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubunda da mevcuttu. Karowicz-Bilinska ve ark' larının düzenli mens gören kadınlarda yaptıkları bir çalışmada hidrojen peroksid idrar düzeyleri luteal fazda artmış olarak izlenmiştir (151). Bunun paralelinde reaktif oksijen türevlerinin hidrojen peroksid substratına çevrilmesinde rol alan SOD enziminin luteal fazda artması muhtemeldir. Bir hayvan çalışmasında da luteotrofinlere bağlı olarak SOD değerlerinde artış saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda hasta grubunda fazlar arası yapılan karşılaştırma da LH'in baskın olduğu luteal fazda muhtemel ROS mevcudiyetine yanıt olarak SOD düzeyinde artış izlenmiştir. Aynı farklılık kontrol grubunda da olmakla beraber istatistiksel anlamlılık kazanmamaktadır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında luteal ve foliküler faz SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın bu iki grup luteal faz değerlerinde hasta grubunda belirgin yükseklik elde edilmiştir. Verilerimiz migrenli hastalarda luteal fazda muhtemel oksidatif stres ürünlerinin ortaya çıkmasına bağlı olarak antioksidan savunma sisteminin bir

parçası olan SOD enzim düzeyindeki artış olarak yorumlanabilir. Ve bu bağlam da menstrüel migrenli hastalarda östrojen seviyesinin yüksek olduğu luteal fazda antioksidan enzim aktivitesinin de buna paralel artabileceği düşünülebilir.

Oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynayan GSH, sitozolik GSH redoks döngüsünde substrat olarak yer alır. ROS'a karşı direk olarak savunma yapabilmesi dolayısıyla oksidasyonda önemli role sahiptir(153,154). MDA ise lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Dolayısıyla lipid peroksidasyonu üzerinden oksidatif strese dair bir göstergedir. Ancak bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hem MDA, hem de GSH seviyelerinde menstrüel migrenliler ve kontrol grubu arasında menstrüel siklusun fazlarına ait serum düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Oksidatif stres ve antioksidan savunma sisteminin bir göstergesi olarak çalışılan parametreler arasında GSH-Rd ve SOD menstrüel migren hastalarında foliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı farklılık gösterdi. Buna göre menstrüel migrenlilerde luteal fazda LH ve östrojen seviyelerinin yüksek seyretmesiyle beraber ortaya çıkan reaktif oksijen türevlerine yanıt olarak antioksidan savunma mekanizması devreye girmektedir. Bu mekanizmanın bir parçası olarak da GSH-Rd ve SOD artışı izlenmektedir. Aynı yanıtın normal bireylerde de izlenmesine karşılık çalışmamızda bu fark istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde değildi.

6.SONUÇ

Menstrüel migrenlilerde geç luteal fazda ani östrojen düşmesi ile ortaya çıkan migren tipi baş ağrılarının oksidatif stres ile ilişkili olması muhtemeldir. Buna reaktif antioksidan savunma mekanizmasının luteal fazdaki hakimiyeti olası mekanizmalardan biridir. Ancak bu konuda yeterli yorum yapmak eldeki verilerimizle mümkün değildir. Çalışmamızda her ne kadar oksidatif stresi etkileyen faktörleri kontrol etmeye çalışsak da çok sayıda çevresel faktörlerin oksidatif stres üzerine etkisi olması, kan enzim aktivite değişiklikleri ve bireysel farklılıklar dolayısıyla verileri sağlıklı değerlendirmemiz kısıtlanmaktadır.

Çalışmamızın bir diğer amacı da vazomotor reaktivite ile oksidatif göstergeler arasında ilişkiyi incelemektir ancak veriler arası bir korelasyon bulunamadı. Bununla beraber vazomotor reaktivite hem kontrol hem menstrüel migrenlilerde karşılaştırıldığında ataksız dönemde değerlendirilmiş olmalarına karşılık hasta grubunda düşük elde edildi. Hatta kontrol grubunda fizyolojik ortaya çıkan fazlar arası farklılık vazomotor reaktivitenin etkilenmiş olmasına bağlı hasta grubunda izlenmedi. Halbuki kontrol grubunda foliküler fazda daha düşük elde edilen hem anterior hem de posterior sirkulasyona ait vazomotor

reaktivite değerleri luteal fazda artış göstermekteydi. Bu durum serebral otoregulasyonun katamenial migrenli hastalarda bozuk olduğunu düşündürmektedir.

Özellikle genç migrenli kadınlarda oral kontraseptif ve sigara kullanımının inme riskini arttırması bozulmuş olan vazomotor reaktivite ile açıklanabilir. Bunun için daha geniş serili ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yine migrenli hastalarda gelişen nöroradyoloji ile beraber küçük iskemik lezyonların tespit edilmesi bozulmuş serebral otoregulasyonla ilişkili olabilir. Çalışmamızda hem n, hem arka dolaşıma ait vazomotor reaktivitenin etkilenmiş olması, bu iskemik lezyonların mekanizmasını ortaya koyabilme yönüyle değerli olabilir. Ancak bu konuda daha detaylı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Menstrüel migrenli kadınlarda iskemiye yatkınlığı değerlendirmede iskemik lezyon yükü ve vazomotor reaktivite ilişkisine dair literatürde veri yoktur. İleride bu konuda yapılabilecek çalışmalarla menstrüel migren patofizyolojisi ve serebral otoregulasyon ile ilişkisi daha net ortaya konarak yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir.

ÖZET

Migren, nörovasküler disfonksiyon, trigeminal sinir ağrı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin rol oynadığı, kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Migrenin patofizyolojisinde serebrovasküler faktörler ve hemodinamik değişikliklerin önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Çok sayıda migren hastasında perimenstrüel dönem ve menstruasyon sırasında baş ağrısının artması, menstrüel migren (MM) kavramını gündeme getirmiştir. Perimenstrüel dönemde oluşan hormonal değişiklikler migren eşiğini düşürmektedir. Bu dönemde var olan östrojen piki sonrası ani östrojen düşmesinin migren için bir sebep değil, tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Östrojen düşüşünün hangi mekanizma ile migrene sebep olduğu tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş değildir.

Premenopozal kadınlarda arteriyel reaktivitenin geçici değişiklik göstermesinin primer mekanizmalarından biri menstrüel siklusa NO üretimindeki değişiklikler olabilir. NO vasküler yapıda vazodilatasyona yol açarak vazomotor reaktiviteyi olumsuz etkileyebilir. Transkraniyal Doppler (TCD), noninvaziv, kolay uygulanabilen, bir yöntem olup fonksiyonel testlerle, migrende hemodinaminin değerlendirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Vazoreaktivite damarın dilate olabilme potansiyelini gösterdiğinden otonöregülasyon ile yakından ilişkilidir ve dolayısıyla dokunun gerekli durumlarda serebral kan akımını sabit tutabilme, azaltma veya arttırabilme potansiyelini göstermektedir. Literatüre bakıldığında migren hastalarında vazomotor reaktiviteyi, oksidatif stres parametrelerini ve bunlar arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlar olmasına karşın menstrüel migrene dair çalışma yoktur. Çalışmamızda menstrüel migrenli hastalarda foliküler ve luteal fazlarda transkraniyal doppler ölçümleri ile serebral vazoreaktiviteyi BHI, VEBF üzerinden değerlendirmeyi ve bu durumun serum östrojen, NO, MDA, SOD, GSH, GSH-Px, GSH-Rd serum düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza IHS 2004 tanı kriterleri ile tanısı konan 20 menstrüel migren hastası ve 20 sağlıklı gönüllü kadın katıldı. Düzensiz menstrüel siklus olması, oral kontraseptif kullanımı, migren profilaksi tedavisi ve sigara kullanması, enfeksiyon veya ek başka hastalığı ve ilaç kullanımı olması ve ölçüm öncesi en az 24 saat alkol ve kafeinli içecek kullanmış olması dışlama kriterleri olarak belirlendi. Katılımcılar foliküler (menstrüel siklusun 3-8. günleri) ve luteal fazda (menstrüel siklusun 18-23. gün) sabah östrojen, NO, MDA, SOD, GSH, GSH-Px, GSH-Rd kan düzeyleri tespit edilmek üzere kan örnekleri alındıktan sonra serebral vazomotor reaktivite, BHI ve VEBF ölçümü ile değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, aylık menstrüel periyod günü yönü ile anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Öte yandan iki grup arasında foliküler ve luteal fazda

çalışılan oksidatif stres göstergeleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda foliküler fazda GSH-Px enziminin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Vazomotor reaktivite bulgularında ise sol BHI foliküler faz değerleri hariç tüm vazomotor reaktivite değerleri hem foliküler hem de luteal fazlarda hasta grubunda belirgin olarak daha düşük elde edildi. Vazomotor reaktivite foliküler ve luteal fazlar göz önüne alınarak karşılaştırıldığında kontrol grubunda bilateral VEBF ve sol BHI değerlerinde luteal fazda belirgin artış gösterirken aynı farklılık hasta grubunda izlenmedi. Antioksidan etkili GSH-Rd ve SOD değerleri hasta grubunda luteal fazda anlamlı artış gösterdi ancak bu fark kontrol grubunda izlenmedi. Kontrol grubunda ise; NO foliküler fazda, GSH-Px ise luteal fazda anlamlı düzeyde artmaktaydı. Vazomotor reaktivite ile oksidatif göstergeler arası herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmada kontrol grubunda izlenen foliküler fazda düşük, luteal fazda artış gösteren vazomotor reaktivite yanıtları menstrüel migren hastalarında mevcut olmadığı gibi düşük elde edildi. Bu durum serebral otoregulasyonun menstrüel migrenli hastalarda bozuk olduğunu düşündürmekte olup bu konuda literatürde yeterli veri yoktur. Öte yandan oksidatif stres parametrelerine bakıldığında literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda foliküler fazda luteal faza göre artmış NO düzeyleri saptandı. Migren hastalarında antioksidan etkili GSH-Rd ve SOD ise kontrol grubundan farklı olarak luteal fazda yüksek, foliküler fazda ise düşük olarak elde edildi. Bu sonuç, östrojen hakimiyetin de ki luteal fazda, serbest oksijen radikallerinin artışına bağlı antioksidan savunma sisteminin devreye girmesi lehine yorumlandı. Diğer antioksidan etkili GSH-Px foliküler fazda hasta grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Yine foliküler dönem verileri incelendiğinde GSH-Px'in kontrol grubuna göre migren hastalarında daha düşük elde edilmesi, migren hastalarında antioksidan savunma sisteminin foliküler fazda normal bireylere göre daha yetersiz olduğunu düşündürdü. Bununla beraber kontrol grubunda fizyolojik olarak ortaya çıkan vazomotor reaktivitenin luteal fazda artış göstermesi migrenlilerde izlenmedi. Bu durum serebral otoregulasyonun menstrüel migrenli hastalarda bozuk olduğunu düşündürmektedir. Menstrüel migren patofizyolojisi ve serebral otoregülasyon ile ilişkisi ileri çalışmalarla daha net ortaya konarak yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir.

SUMMARY

Migraine, is defined as a neurovascular disease having complex pathophysiology, where the peripheral and central components of the trigeminal nerve play a role.

Cerebrovascular factors and hemodynamic changes play an important role in the pathophysiology of migraine. Many migraine patients, had also increased headache during menses and this led to the notion of Menstrual Migraine. Hormonal changes occurring during premenstrual period decrease the threshold of migraine. In this period the sudden decrease of estrogen levels after the its peak is not a cause but thought of as a trigger. The mechanism by which the decrease of estrogen triggers migraine is not well understood. In premenopausal women, one of the primary mechanisms of transient change of arterial reactivity is probably the change in the production of NO.

NO causes vasodilation in the vascular structure and this has unfavorable effects on the vasomotor reactivity. Transcranial doppler (TCD) is a noninvasive, easily used procedure, utilized, in functional tests to evaluate the hemodynamics of migraine.

Because, vasoactivity shows the potential of artery dilatation, it is closely related to autoregulation and therefore it indicates the potential of tissue to keep constant, decrease or increase the blood flow as required.

In the literature, although there are publications about the vasomotor activity and oxidative stress parameters in migraine patients, there are no studies examining menstrual migraine. In our study, we used transcranial doppler measurements in menstrual migraine patients and we aimed at evaluating the cerebrovascular reactivity with BHI and VEBF. We also studied the relationship of menstrual migraine with serum estrogen, NO, MDA, SOD, GSH, GSH-Px and GSH-Rd.

In our study, 20 menstrual migraine patients (diagnosed based on IHS- 2004 diagnosis criteria) and 20 healthy volunteers participated. Criteria for exclusion included irregularities in menstrual cycle, oral contraceptive use, migraine prophylaxis therapy, smoking, infection, other drug usages, alcohol and caffeine intake during in the last 24 hours.

Participants had their blood tested for the levels of estrogen, NO, MDA, SOD, GSH, GSH-Px and GSH-Rd in the follicular (3-8 days of the menstrual cycle) and luteal (18-23 days of the menstrual cycle) phases and then were tested for cerebral vasomotor reactivity, BHI and VEBF measurement. There was no statistical significant difference between the control and the patient groups in according to age and menstrual cycle. In contrast, looking at the worked oxidative stress indicators in the follicular and luteal phases, the patient group had significantly more GSH-Px in the follicular phase than the control group. In the vasomotor reactivity findings however, except for the left BHI

follicular phase values, all vasomotor reactivity values were significantly lower in the follicular and luteal phases. The values of antioxidants, GSH-Rd and SOD increased significantly in the luteal phase only in the patient group but not in the control group. In the control group, however, NO and GSH-Px increased significantly in the follicular and luteal phases respectively.

There was no correlation between oxidative indicators and vasomotor reactivity. Vasomotor reactivity responses, which were low in the follicular phase, high in the luteal phase, in the control group, were low in menstrual migraine patients.

In this condition, cerebral autoregulation in menstrual migraine patients, led us to think it was out of order but there is less than enough literature and data about this subject.

On the other hand, looking at oxidative stress parameters, the fact that higher NO levels were found in the follicular phase than in the luteal phase, was compatible with existing literature. In migraine patients, GSH-Rd and SOD were higher in the control group in the luteal phase, and low in the follicular phase. This result was explained in terms of defence mechanism of antioxidant system in response to the release of free radicals because of the domination of estrogen in the luteal phase. GSH-Px was higher in the follicular phase in the control group relative to the patient group.

Looking at follicular phase data, it is noticed that GSH-Px is lower in migraine patient group than in the control group. It can be concluded that the antioxidant system in the follicular phase is inadequate relative to healthy subjects.

Also, there was no increase, physiologically, of vasomotor reactivity in the luteal phase in the control group. This condition leads to the idea that cerebral autoregulation in menstrual migraine patients is out of order.

The relationship between menstrual migraine pathophysiology and cerebral autoregulation can be further clarified and new treatment strategies can be devised with further research and studies.

KAYNAKLAR

1. BolayH. Primer baş ağrılarının patofizyolojisi.Ocak 2010. www.med.gazi.edu.tr/akademik/noroloji/bolay.htm.
2. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 suppl 1: 1-160.
3. Bigal ME, Lipton RB. Classification. Headache Ocak 2010 www.textbookofpain.com/common/showimage.cfm
4. Silberstein S.D. Migraine. Lancet 2004; 363: 381–91.
5. Siva A. Migren. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002; 30: 39-50.
6. Alemdar M, Selekler M. Migraine and cortical spreading depression, Ağrı 2006;18(4): 24-30.
7. Yaman M, Demirkıran MK, Oruç S. Migrende başağrısını tetikleyici ve kötüleştirici faktörler. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 3: 9-13.
8. Ertaş M, Baykan B, Orhan E.K, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. One- year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain 2012 Mar;13(2):147-57.
9. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. Neurology October 28, 2003 61:S2-S8.
10. Özbenli T. Migren patogenezi. Ondokuz Mayıs Univ. Tıp Derg.1994; 11(1): 59- 66.
11. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. J.Atherosclerosis 2009; 205 (1): 15-22.
12. Andrew A, Strijbos P. The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. Curr Opin Pharmacol 2003; 3:73-77.
13. Buzzi G, Moskowitz M. The pathophysiology of migraine. J Headache Pain 2005; 6: 105–111.
14. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 16: 157- 168.
15. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346 (4): 257-270.

16. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. *J.Atherosclerosis* 2009; 205 (1): 15 -22.
17. Bolay H, Reuter U, Dunn K. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2): 110-112.
18. www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D5/7/4248.doc (Varlık, Baş ağrıları, 2010)
19. Yılmaz G, Sürer H, Üçler S ve ark. Auralı ve aurasız migrende plazma malondialdehit düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2004; 24: 309-315.
20. Gutteridge J. Lipid peroxidation and as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem* 1995; 41(12): 1819-1828.
21. Stang P, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the national health interview survey. *Headache* 1993; 33: 29-35.
22. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M. Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K. Population based door-to-door survey of migraine in Japan: the Disen study. *Headache* 2004; 44: 82-91.
23. Börü ÜT. Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atlı H. Prevalence characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 51-59.
24. Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, Liu J, Zoma W, Rebar R. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache* 2005; 45: 1190-1201.
25. Edelson RN. Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine. *Headache* 1985; 25: 376-379.
26. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC. Migraine and menstruation. *Cephalalgia* 1990; 10: 305-10.
27. Loder E. Menstrual migraine: clinical considerations in light of revised diagnostic criteria. *Neurol Sci* 2005; 26: 121-124.
28. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache* 2005; 45: 274-282.
29. Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine, *The Neurologist* 2007; 13: 197-204.
30. Başak G. Menstruel Migren ve Tedavisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2008 Cilt: 14 Sayı: 1 5-14.

31. MacGregor EA. Menstrual migraine: towards a definition. *Cephalalgia* 1996;16:11-21.
32. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004; 63(2):351-353.
33. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000; 55: 1517-1523.
34. Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigemino vascular system. *Neurology Science* 2006; 27: 86-90.
35. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practiselsis Medical Ltd in Oxford 1998; 41-114.
36. Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache, Lippincott William and Wilkins. Houston 2000: 1-86.
37. Frieberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991; 338: 13-17.
38. Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, Lotti S, Zaniol P, Lugaresi E, Barbiroli B. 31P- Magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44: 666-668.
39. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, ve ark. Familial hemiplegic migraine and Episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the calcium channel gene CACNA 1A4. *Cell* 1996;87: 543–552.
40. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992; 40: 284-292.
41. Benedek K, Tajti J, Janakay M, Vecsei L, Benedek G. Spatial contrast sensivity of migraine patients without aura. *Cephalalgia* 2002; 22-2: 142-5.
42. Wray GH, Mijovic- Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1994; 118: 25-35.
43. Jun K, Piedras-Renteria ES, Smith SM. Ablation of P/QtypeCa(2+) channel currents, altered synaptic transmission, and progressive ataxia in mice lacking the alpha(1A)subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15245–50.
44. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F. A G301R Na⁺/K⁺-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenet* 2004 ;5: 177-85.
45. Freilinger T, Koch J, Dichgans M, et al. A novel mutation in SLC1A3 associated with pure hemiplegic migraine. *J Headache Pain* 2010; 11 (suppl 1): 90.

46. Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience* 1999; 89: 901-7.
47. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000; 86: 133-8.
48. Tzourio C, El Amrani M, Ladislav R, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol* 2000; 47: 648-51.
49. Chabriot H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994; 14: 297-300.
50. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Characterization of the L-arginine: nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 325-8.
51. Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 218-222.
52. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM. *The Headaches* 1993; Cilt 1: 165-508.
53. Tassorelli C, Blandini F, Costa A, Preza E, Nappi G. Nitroglycerin induced activation of monoaminergic transmission in the rat. *Cephalalgia* 2002; 22: 226-232.
54. Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience* 1999; 89:901-7.
55. Stirparo G, Zicani A, Favilla M, Lipari M, Martelletti P. Linked activation of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in peripheral monocytes of asymptomatic migraine without aura patients. *Cephalalgia* 2000; 20: 100-6.
56. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Increase in meningeal blood flow by nitric oxide-interaction with calcitonin gene-related peptide receptor and prostaglandin synthesis inhibition. *Cephalalgia* 2002; 22: 233-41.
57. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology* 1991; 41: 786-793.
58. Bille BA. 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488-491.

59. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-657.
60. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemo-graphic factors. *JAMA*. 1992; 267:64-69.
61. Nattero G. Menstrual headache. In *Advances in Neurology* 1982: 215–226.
62. Silberstein S, Merriam G: Sex hormones and headache (menstrual migraine). *Neurology* 1999, 53(suppl 1):S3–S13.important review of the female reproductive cycle and the patho-physiology of menstrual migraine.
63. Oktay K, Bükülmez O, Arıcı A. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Bölüm 6: S1119-S1144.
64. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache* 2002;42: 185-193.
65. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, NappG. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20:701-707.
66. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population- based study of women aged 40 to 74 years. *Headachen* 2003; 43: 27-35.
67. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC.Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in1300 women. *Headache*. 1993;33: 385-389.
68. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia*.1990;10: 305-310.
69. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, LeyK, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol- 3-OH kinase. *Nature* 2000;407:538-541.
70. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 2003; 83: 965-1016.
71. Sarchielli P, Tognoloni M, Russo S. Variations in the platelet arginine/nitric oxide pathway during the ovarian cycle in females affected by menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1996;16 468-475.
72. Fioroni L, Martignoni E, Facchinetti F. Changes of neuroendocrine axes in patients with menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1995; 15: 297-300.
73. Benedetto C, Allais G, Ciochetto D, De Lorenzo C. Pathophysiological aspects of menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(suppl 20):32-34.

74. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine Neurology 1971;21: 853-859.
75. Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact. Headache 2006; 46:55-60.
76. Türköz Y, Özerol E. Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Roller. Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4 453-461.
77. Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. Acta Physiology Scand 1992; 145(3): 201-27.
78. Nara K, Konno D, Uchida J, Kiuchi Y, Oguchi K. Protective effect of nitric oxide against iron-induced neuronal damage. Journal of Neural Transsmisssion 1999; 106: 835- 848.
79. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. Journal Leukoc. Biol 1993; 54 (2): 171-8.
80. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Pharmacology Reviews 1991; 43(9): 109-37.
81. Stewart VC, Heslegrave AJ, Brown GC, Clark JB, Heales SJR. Nitric oxide-dependent damage to neuronal mitochondria involves the NMDA receptor. European Journal of Neuroscience 2002; 15(3): 458-464.
82. Demougeot C, Garnier P, Mossiat C, Bertrand N, Giroud M, Beley A, Marie C. N Acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury. Journal of Neurochemistry 2001; 77(2): 408-415.
83. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3-4: 92-95.
84. www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf (Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar) 2010.
85. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33(2): 110 -118.
86. Percival M. Antioxidants. Clinical Nutrition Insights 1998; 98(10): 1-4.
87. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. Neurology 1992;32 Suppl:S22-7.
88. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. J R Soc Med 1989; 82: 747-752.
89. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. Cancer Res Suppl 1994; 954:1969-1975.
90. Cochrane C.G. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991; 56;23-30.

91. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189: 41-54.
92. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37-56.
93. Halliwell B. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phyto* 1974; 73: 1075-1086.
94. Yılmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I, Ozcelik N. Protective effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxicol* 2004; 18: 234-38.
95. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 25. Yıl onuncu baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık, 2002;282-283.
96. Reznick A.Z, Packer L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233:357-363.
97. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: Rol of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002; 73: 21-29.
98. Castalo S, Caposso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002; 73: 1-6.
99. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer RF, Limson J, Weintraub ST. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin transformation. *Free Rad Biol Med* 2000; 29: 1177–85.
100. Havateen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96: 66-207.
101. Serarslan G, Altug E, Konaş T, Atik E, Avcı G. Caffeic acid phenethyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(6):709-15.
102. Maher P, Schubert D. Signaling by reactive oxygen species in the nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1287-1305.
103. Son S, Lobkowsky EB, Lewis BA. Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE): Synthesis and X-Ray crystallographic analysis. *Chem Pharm Bull* 2001; 49: 236-38.
104. Wang X, Bowman PD, Kerwin SM, Stavchansky S. Stability of caffeic acid phenethyl ester and its fluorinated derivative in rat plasma. *Biomed Chromatogr* 2007; 21: 343-350.
105. Clemente CD. Gray's anatomy, 30th American ed. LA & Sebigier, Philadelphia. 1984; 666-694.

106. Dahnert W. Radiology Review Manual 4th ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 209.
107. Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial Color-Coded Doppler Sonography, Magnetic Resonance Angiography, And Computed Tomograph Angiography: Methods, Applications, Advantages And Limitations. J Clin Ultrasound 1995; 23: 89-111
108. Lupetin RA, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler Sonography. Part 1: Principles, Technique And Normal Appearances. Radiographics 1995; 15: 179- 191.
109. Zwiebel WJ. Cerebrovascular Doppler Applications. Clinical Applications Of Doppler Ultrasound. (Eds) Taylor K.J.W, Burns P.N, Wells PNT. NewYork, Raven Pres 1995;109 133.
110. Otis SM, Ringelstein EB. Transcranial Doppler Sonography. Introduction To Vascular Sonography. (Ed) Zwiebel W.J. Philadelphia-London, W. B. Saunders Company 1992; 145-171.
111. Aaslid R, Markwalder TM, Normes H. Non-Invasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording Of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries. J Neurosurg 1982; 57: 769-774.
112. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation Of Cerebrovascular Spasm With Transcranial Doppler Ultrasound. J Neurosurg 1984; 60: 37-41.
113. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 1985; 63: 890-8.
114. Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, Bragoni M, Benavides JG. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. Stroke 1997; 28: 133-6.
115. Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. Stroke 1999; 30: 1604-9.
116. Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, Cantelmo NL, Winter MR, Baker E. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. Stroke 1997; 28: 1314-8.
117. Uzuner N, Özdemir G, Gücüyener G. Micro embolic signals in patients with cerebral ischemic events. Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998; 4: 113-8
118. Proust F, Callonec F, Clavier E, Lestrat JP, Hannequin D, Thiebot J, et al. Usefulness of transcranial colorcoded sonography in the diagnosis of cerebral vasospasm. Stroke 1999; 30: 1091-8.

119. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994; 25: 793-7.
120. Rohrberg M, Brodhun R. Measurement of vasomotor reserve in the transcranial Doppler- CO2 test using an ultrasound contrast agent (Levovist). *Stroke* 2001; 32: 1298- 303.
121. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1989; 71: 654-60.
122. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1827-32.
123. Van der Naalt J, Baker AJ. Influence of the intraaortic balloon pump on the transcranial Doppler flow pattern in a brain-dead patient. *Stroke* 1996; 27: 140-2.
124. Uzuner N, Gücüyener D, Özkan S, Özdemir G. Migren hastalarında yüksek dereceli görsel uyarı ile nöron fonksiyonuna eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1998; 3: 133-9.
125. Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Nöron fonksiyonuna eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri (vasoneural coupling); Transkraniyal Doppler Sonografi çalışması. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997; 3: 17-20.
126. Gücüyener D, Uzuner N, Özkan S, Özdemir G. Transkranyal Doppler nöronal aktivasyonu direkt olarak değerlendirebilir mi? *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2001; 7: 29-33.
127. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355-65.
128. Grant ECG. Relation between headaches from oral contraceptives and development of endometrial arterioles. *Br Med J* 1968; 3: 402-5.
129. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Estrogen 'withdrawal' : a trigger for migraine? A double-blind placebo-controlled study of estrogen supplements in the late luteal phase in women with migraine. *Cephalgia* 2003; 23: 684.
130. Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, Fazekas F, Truschnig-Wilders M. Increased dopamine is associated with the cGMP and homocysteine pathway in female migraineurs. *Headache* 2010 Jan;50(1):109-16. Epub 2009 Oct 5.

131. Asghari R, Lung MS, Pilowsky PM, Connor M. Sex differences in the expression of serotonin-synthesizing enzymes in mouse trigeminal ganglia. *Neuroscience*. 2011; Dec 29;199:429-37.
132. Hanington E, Jones RJ, Amess JA. Platelet aggregation in response to 5-HT in migraine patients taking oral contraceptives. *Lancet* 1982; 1: 967-968.
133. Wolf ME, Jager T, Bazner H, Hennerici M. Changes in functional vasomotor reactivity in migraine with aura. *Cephalalgia*. 2009 Nov;29(11):1156-64.
134. Wolf ME, Held VE, Förster A, Griebbe M, Szabo K, Gass A, Hennerici MG, Kern R. *Neurology*. Pearls & oy-sters: dynamics of altered cerebral perfusion and neurovascular coupling in migraine aura. 2011 Nov 29;77(22):e127-8.
135. Min JH, Kwon HM, Nam H. The effect of propranolol on cerebrovascular reactivity to visual stimulation in migraine. *J Neurol Sci*. 2011 Jun 15;305(1-2):136-8.
136. Lassen LH, Christiansen I, Iversen HK, Jansen-Olesen I, Olesen J. The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced headache and arterial dilatation in migraineurs. *Cephalalgia*. 2003 Nov;23(9):877-86.
137. Zanette, A Agnoli, C Roberti, F Chiarotti, R Cerbo and C Fieschi. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine Stroke. 1992; 23:680-685.
138. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Department of Neurology Cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation in migraine patients. *Acta Neurol Scand*. 2011 Oct;124(4):269-74.
139. Silvestrini M, Baruffaldi R, Bartolini M, Vernieri F, Lanciotti C, Matteis M, Troisi E, Provinciali L. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. *Headache*. 2004 Jan;44(1):29-34.
140. Fiermonte G, Annulli A, Pierelli F. Transcranial Doppler evaluation of cerebral hemodynamics in migraineurs during prophylactic treatment with flunarizine. *Cephalalgia*. 1999 Jun;19(5):492-6.
141. Rieke K, Galen CC, Baker L, Dalessio DJ, Schwartz BJ, Torruella AK, Otis SM. Transcranial Doppler ultrasound and magnetoencephalography in migraine. *J Neuroimaging* 1993; 3: 109- 114.
142. Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache- free intervals. *Cephalalgia* 1997; 17: 191- 194.

143. Debert CT, Ide K, Poulin MJ. Effects of estrogen and progesterone on cerebrovascular responses to euoxic hypercapnia in women. *Climacteric* 2011 December 30.
144. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther.* 2008 Nov;120(2):157-71.
145. Olesen J, Thomsenn LL, Lassen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995 ;15: 94-100.
146. Levin AM. Pre-menstrual syndrome: a new concept in its pathogenesis and treatment. *Med Hypotheses* 2004;62(1):130-2.
147. Lutosławska G, Tkaczyk J, Panczenko-Kresowska B, Hübner-Woźniak E, Skierska E, Gajewski AK. Plasma TBARS, blood GSH concentrations, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in regularly menstruating women with ovulatory and anovulatory menstrual cycles. *Clin Chim Acta.* 2003 May;331(1-2):159-63.
148. Kato H, Sugino N, Takiguchi S, Kashida S, Nakamura Y. Roles of reactive oxygen species in the regulation of luteal function. *Rev Reprod.* 1997 May;2(2):81-3.
149. Massafra C, Gioia D, De Felice C, Picciolini E, De Leo V, Bonifazi M, Bernabei A. Effects of estrogens and androgens on erythrocyte antioxidant superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities during the menstrual cycle. *J Endocrinol.* 2000 Dec;167(3):447-52.
150. Massafra C, De Felice C, Gioia D, Buonocore G. Variations in erythrocyte antioxidant glutathione peroxidase activity during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Jul;49(1):63-7.
151. Karowicz-Bilinska A, Plodzydym M, Krol J, Lewinska A, Bartosz G; Changes of markers of oxidative stress during menstrual cycle. *Redox Rep.* 2008;13(5):237-40.
152. Takiguchi S, Sugino N, Kashida S, Yamagata Y, Nakamura Y, Kato H.; Rescue of the corpus luteum and an increase in luteal superoxide dismutase expression induced by placental luteotropins in the rat: action of testosterone without conversion to estrogen. *Biol Reprod.* 2000 Feb;62(2):398-403.
153. Ohkawa, HN. Ohishi and K. Yagi, 1979: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95, 351-358.
154. Beutler E, Durgun O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 51: 882-888.

