



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



Nöroloji Ana Bilim Dalı

**MİGREN ETYOLOJİSİNDE OKSİDAN-ANTİOKSİDAN
DENGİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Tuğba ÇALIŞIR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nebahat TAŞDEMİR

DİYARBAKIR
2010

ÖNSÖZ

Dicle Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimi sırasında yetişmemde büyük emeği olan kendilerinden pek çok konuda istifade ettiğim Anabilim Dalı Başkanımız ve tezimin yürütücülüğünü üstlenen sayın hocam Prof. Dr. Nebahat Taşdemir’e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimimde tez danışmanlığımı yapan ve bilimsel alanda ilerlemem için beni daima destekleyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yusuf Tamam’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı Anabilim Dalımız Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Ufuk Aluçlu ve Sayın Yard.Doç.Dr.Abdullah Acar,Ertuğrul Uzar,Yavuz Yücel,Mehmet Uğur Çevik’e,

Tezimin laboratuvar analizlerinde ve istatistiksel değerlendirmesinde bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Sedat Yılmaz ‘a ve onun şahsında Biyokimya Anabilim Dalına,

Asistan Arkadaşlarım ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum sağlık personelleri’ne

Ayrıca hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen, en sıkıntılı anlarımda bana sabır ve anlayış gösteren değerli anneme ve babama, biricik kardeşlerim Murat , Gülşah,Vahit’e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Tuğba ÇALIŞIR

İÇİNDEKİLER	Sayfa
İç Kapak	1
Önsöz	2
İçindekiler Dizini	I-II
Şekiller Dizini	III
Grafikler Dizini	III
Tablolar Dizini	III
Simgeler ve Kısaltmalar	IV-V
Türkçe Özet	VI-VII
İngilizce Özet	VIII-IX
1.Giriş ve Amaç	1-3
2.Genel Bilgiler	4-28
2.1. Migren Tanımı	4
2.2. Migrenin Tarihçesi	4-5
2.3.Migrenin Epidemiyoloji	5-6
2.4.Migrenin Sınıflandırması	6-11
2.5.Migrenin Patofizyolojisi	11
2.5.1.Vasküler Teori	12
2.5.2.Nörojenik Teori	13-14
2.5.3.Biyokimyasal Teori	14-15
2.5.4.Trombositik Teori	15
2.6.Malonil Dialdehid (MDA)	15-18
2.7.Total Antioksidant Status(TAS):	18-19
2.8.Paraoksonaz (PON1)	20-23
2.9.Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)	24
2.10.Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)	24-25
3.Gereç ve Yöntem	27-35

3.1.Serum Malonil Dialdehid (MDA) analizi	28-30
3.2Total Antioxidant Status (TAS) Analizi	31
3.3.Paroksanaz (PON1) Analizi	32-33
3.3.1 Aktivite Hesaplaması	34
3.4.Biyokimyasal Analizler	34
3.5.İstatistik Analiz	34-35
4.Bulgular	36-43
4.1.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının aritmetik ortalama ve standart sapma sonuçları:	36
4.2.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının MDA analizi sonuçları:	37
4.3.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TAOK analizi sonuçları:	38
4.4.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının LDL-C analizi sonuçları:	39
4.5.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının PON1 analizi sonuçları:	40
4.6.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının HDL-C analizi sonuçları:	41
4.7.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının KOL analizi sonuçları:	42
4.8.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TG analizi sonuçları:	43
5. Tartışma	44-49
6. Sonuç	49
7. Kaynaklar	50-57

ŞEKİLLER	Sayfa
Şekil 1.MDA'nın oluşum reaksiyonu	16
Şekil-2.Glutatyon sentezi ve fonksiyonu	19
Şekil-3.Paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkisi	23
Şekil-4.Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)	24
Şekil-5.HDL Siklusu	26
Şekil-6.Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)	27
Şekil-7.MDA'nın TBA ile renkli kompleks oluşturması	28
Şekil-8. Fe ²⁺ -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturması	31
GRAFİKLER DİZİNİ	Sayfa
Grafik-1. Absorbans –konsantrasyon grafiği	30
Grafik-2. Absorbans –Zaman grafiği	33
Grafik-3.. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının MDA analizi sonuçları grafiği.	37
Grafik-4. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TAOK analizi sonuçları grafiği.	38
Grafik-5. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının LDL-C analizi sonuçları grafiği.	39
Grafik-6. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının PON1 analizi sonuçları grafiği.	40
Grafik-7. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının HDL-C analizi sonuçları grafiği.	41
Grafik-8.. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının KOL analizi sonuçları grafiği	42
Grafik-9. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TG analizi sonuçları grafiği.	43
TABLolar	Sayfa
Tablo-1.MDA standartlarının hazırlanması	29
Tablo-2.Paroksonaz (PON1) Analizi karışım oranları	32
Tablo-3.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının tüm analizlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma sonuçları:	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

1. **5-HT**: 5-Hidroksi triptamin
2. **31P**: Fosfor 31
3. **BOS**: Beyin omurilik sıvısı
4. **CGRP**: Kalcitonin gen ilişkili peptit
5. **CSD**: Kortikal yayılan depresyon
6. **FHM**: Familyal Hemiplejik Migren
7. **IHS**: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
8. **NMDA**: N-metil D- aspartat
9. **PAG**: Periaquaduktal gri cevher
10. **SG**: Substansia Gelatinoza
11. **SP**: Substance P
12. **TNC**: Trigeminal nukleus kaudalis
13. **VIP**: Vasoaktif intestinal polipeptit
14. **CAT** : Katalaz
15. **Fe** : Demir
16. **GSH** : Glutasyon
17. **GSH-Px** : Glutasyon Peroksidaz
18. **GSH-Px3** : Glutasyon Peroksidaz-3
19. **GST** : Glutasyon S-transferaz
20. **GSSG** : Okside Glutasyon
21. **GR** : Glutasyon Redüktaz
22. **H2O2** : Hidrojen peroksit
23. **HOCl** : Hipoklorus
24. **LOOH** : Lipit Hidroperoksit
25. **MDA** : Malondialdehit
26. **NADPH** : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
27. **NMDA** : N-Metil D-Aspartat
28. **PON-1**:Paraoksonaz-1
29. **MDA**:Malondialdehit
30. **TAOK**:Total Antioksidan Kapasite

31. **SKA:**Serebral kan akımı
32. **CO2:**Karbondioksit
33. **5-HIAA :**5 Hidroksi İndol Asetik Asit
34. **PET:**Pozitron emisyon tomografi
35. **MRG:**Manyetik rezonans görüntüleme
36. **GABA:** Gama amino bütirik asit
37. **ROS:**Reaktif oksijen türleri
38. **SOD:**Süperoksid dismutaz
39. **Cu:**Bakır
40. **LDL:**Düşük yoğunluklu lipoprotein
41. **HDL:**Yüksek yoğunluklu lipoprotein
42. **TG:**Trigliserid
43. **TC:**Total kolesterol
44. **PAF-AH:**Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet
45. **LCAT:**Lesitin kolesterol açıl transferaz
46. **CE:**Kolesterol esteri
47. **VLDL:**Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
48. **LPL:**Lipoprotein lipaz
49. **HL:**Hepatik Lipaz

ÖZET

Migren, biyokimyasal, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili multifaktöryel patogeneze sahip bir nörovasküler hastalıktır. Migren etyopatogenezini araştıran birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen kesin bir sonuca varılamamıştır. Son yıllarda çoğu hastalıkta olduğu gibi migren patogenezinde de oksidatif stresin önemi araştırılmaktadır. Azalmış serum paraoksonaz-1 (PON-1) aktivitesi, iskemik strok, koroner arter hastalığı ve Alzheimer gibi çeşitli hastalıklar için bir risk faktörüdür. PON-1 enzimi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol oksidasyonunu önlemektedir.

Bu çalışmada, migrenli hastalarda lipid peroksidasyon ürünü Malondialdehit (MDA), Total Antioksidan Kapasite, serum PON-1 aktivitelerini ve serum lipid profilini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak patofizyolojik süreçteki muhtemel rolünü araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 28 auralı ve 32 aurasız migrenli hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum PON-1 aktivite, MDA, total antioksidan kapasite ve lipid profili, spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Migren hastalarıyla kontrol grubu arasında, PON-1, Total Antioksidan Kapasite düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit ettik ($p < 0.05$). Fakat bu parametrelerde auralı migren ve aurasız migren hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit etmedik (sırasıyla, $p = 0.342$ ve $p = 0.917$). Plazma MDA düzeyi, migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Ve auralı migren ve aurasız migren hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p = 0.000$). Serum LDL, TC, TG düzeyleri migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Serum HDL düzeyleri migren

hastalarında kontrol grubuna göre düşüktü($p<0.05$). Bu parametrelerde auralı migren ve aurasız migren hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit ettik(sırasıyla $p=0.000$, $p=0.029$, $p=0.000$, $p=0.000$).Migren hastalarını auralı ve aurasız olarak gruplandırdığımızda, plazma MDA,LDL,TC,TG düzeyleri, aurasız ve auralı migren hastalarında anlamlı derecede yüksek ve serum PON-1 ,Total Antioksidan kapasite ,HDL düzeyleri anlamlı düzeyde düşüktü($p=0.000$). Sonuç olarak,migrende bulduğumuz MDA yüksekliği, total antioksidan kapasite düzeyinde azalma ,aşırı serbest radikal üretiminin oksidatif stresi artırarak ataklara yol açabileceğini düşündürmektedir ve PON-1 aktivitesinde,HDL düzeyinde azalma,TC ,LDL düzeyinde artma, migren tedavisinde vasküler risk faktörleri açısından dikkat edilmesi gereken bir klinik öneme sahip olabilir.

Anahtar kelimeler:**MİGREN,MALONDİALDEHİT,PARAOKSONAZ,TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE**

ABSTRACT

Migraine is a neurovascular disorder, which has a multifactorial pathogenesis associated with the various biochemical, genetic and environmental factors.

Although many researches have been conducted to research migraine etiopathogenesis, no exact conclusion could be reached yet. In recent years, importance of oxidative stress on migraine pathogenesis like on many diseases is being researched. Decreased serum paraoxonase-1 (PON-1) activity is a risk factor for several disorders, including ischaemic stroke, coronary artery disease and Alzheimer's disease. PON-1 prevents oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol.

In this study, we investigated Malondialdehyde (MDA) of a lipid peroxidation, total antioxidant capacity, serum PON-1 activity and the serum lipid profile in patients with migraine and healthy subjects in order to reveal their role in the pathophysiology of the disease. Sixty patients with migraine (28 with aura, 32 without aura) and 30 healthy volunteers were included in the study. Serum PON-1 activity, MDA, total antioxidant capacity and the parameters of lipid profile were measured using spectrophotometric methods.

We detected a statistically remarkable decrease in PON-1, Total Antioxidant Capacity levels between the patients suffering from migraine and control group ($p < 0.05$). But these parameters were not different between of patients migraine with and without aura ($p = 0.342$ and $p = 0.917$, respectively). Plasma MDA levels were significantly higher in patients than in controls ($p < 0.05$). And there was a

statistically remarkable difference between of patients migraine with and without aura($p=0.000$).Serum LDL,TC,TG levels were found significantly higher in migraineurs than controls ($p < 0.05$). Serum HDL levels were significantly lower in migraine than controls ($p<0.05$). These parameters were different between of patients migraine with and without aura ($p=0.000,p=0.029,p=0.000,p=0.000$ respectively). When the patients were divided into subgroups of migraine with aura and migraine without aura, plasma MDA ,LDL,TG,TC levels were significantly higher and PON-1,HDL,Total Antioxidant capacity levels were significantly lower than in controls in both subgroups ($p=0.000$).

Consequently,higher MDA ,lower TAOK levels were found in migraine patients has been postulated that the synthesis of free radicals may trigger migraine attacks by increasing oxidative stres and lower PON-1 activity,HDL levels,higher TC,LDL levels may have a clinical importance in the treatment of migraine.

Key words: MIGRAINE, MALONDIALDEHYDE,PARAOXONASE,TOTAL ANTIOXIDAN CAPASITY

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, kadınların % 17'sini, erkeklerin % 6'sını etkileyen, ataklar halinde gelen ve yaşam kalitesini düşüren bir baş ağrısı tipidir. Migren tipi baş ağrısında ataklar 4 saatten 72 saate kadar değişen uzunlukta olabilir ve bulantı, kusma, ışığa veya sese karşı aşırı hassasiyet gibi semptomlar baş ağrısına eşlik edebilir .

Migren atakları kişinin sağlığını, okul başarısını,iş verimliliğini ve aile mutluluğunu etkileyerek yaşam kalitesini bozmaktadır.Yirmi üç milyon Amerikalının migrenden muzdarip olduğu ve 11 milyon kişinin baş ağrısıyla ilişkili maluliyet yaşadığı, bu nedenle Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 1-17 milyar dolar ekonomik maliyet ortaya çıktığı belirtilmektedir (1).

Migren etyopatogenezini araştıran birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bu konuda hala kesin bir etyopatogenetik mekanizma ortaya konulamamıştır. Migren patogenezini açıklamaya yönelik birçok teori mevcuttur (2) .Öne sürülen teorilerden en çok kabul görenleri vasküler hipotez, nörojenik hipotez ve kortikal yayılan depresyondur(3). Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. Prooksidan/antioksidan dengenin bozulması pek çok hastalığın patogenezinde yer alır.Migren patogenezinde de oksidatif stresin rolü olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur(4).

Lipid peroksidasyon (LPO) reaksiyonları,genel olarak serbest radikal kaynaklı zincir reaksiyonları olarak bilinir ve serbest radikal poliansatüre yağ asitleri(PUFA) olarak temsil edilen çok sayıdaki substratın oksidasyonunu indükleyebilir.Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile MDA oluşur.MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Lipid peroksidasyonu ürünleri lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I2 inhibisyonu ile kan damarlarında,trombositlerde prostasiklin/tromboxan dengesizliğine yol açarlar.Böylece lökotrienleri stimule ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler. Prostasiklin/tromboxan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombus oluşumuna yol açar.Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu ,migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal

serebral hipoksiye neden olabilir(5). Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir. Keza migren hastalarında MDA'nın, dolayısıyla lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin önemli olduğuna dair bulgular literatürlerde ifade edilmektedir. Yılmaz ve ark. migrenli hastalarda oksidatif stresin etkilerini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada plazmada MDA, tiyol grupları, ürik asit, albumin ve bilirubin düzeylerini ölçmüşler ve plazma MDA düzeyini migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır(6). Tozzi ve ark. yapmış olduğu çalışmada kontrol grubuna göre yüksek MDA düzeyleri tespit etmişlerdir. Zıt olarak Matteis ve ark, Seda ve ark.'ı birbirine paralel olarak migren hastalarında MDA düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar saptayamamışlardır(7-8). Antioksidan defans sistemi serbest radikallerin oluşturduğu hasardan dokuları koruyan ve oksidatif stresi bastıran kompleks bir sistemdir. Vücudun total antioksidan kapasitesine major katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelir. Plazma farklı kan bileşenlerini oksidatif hasara karşı koruyabildiği gibi, diyetle alınan antioksidanların vücudun diğer kısımlarına dağılmasında sağlayabilir(9). Bununla birlikte plazma oksidatif stresle savaşmak için basit bir kimyasal sistem değildir. İlaveten plazma, transferin ve seruloplazmin gibi demir tutucu antioksidan proteinlere ve direk olarak radikalleri toplayabilen zincir kırıcı antioksidanlara sahiptir. İn vivo her antioksidanın nisbi katkısı onun etkinliğine ve biyolojik sıvılarda ki konsantrasyonuna bağlıdır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasiteye ana katkıyı(>%85) sağlar. Bu üstünlük büyük ölçüde onların kandaki diğer antioksidanlara (bilirubin, alfa tokoferol, beta karoten vs) nisbeten yüksek konsantrasyonlarına bağlıdır. Bireysel antioksidanlar antioksidan defans sisteminde özel bir rol oynamasına rağmen bu antioksidanlar in vivo oksidatif hasara karşı organlara sinerjistik bir koruma sağlamak için birlikte etki edebilir(10). Bu yüzden antioksidan defans sistemini değerlendirmek için total antioksidan kapasiteyi ölçmek daha anlamlıdır.

Antioksidan bir etkiye sahip oldukları söylenen HDL partiküllerinin bu özelliği kısmen subfraksiyonlarında bulunan PON1'in lipid peroksidasyonuna karşı koruma görevi olabileceği literatürlerde yayımlanmıştır(11). Ayrıca, plazma kolesterol

içeriğindeki bazı anormalliklerin ve dislipidemilerin migren morbiditesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir(12).

Paraoksonaz,Alridge sınıflama sistemine göre A grubu aridilalkilfosfataz sınıfı ester hidrolaz enzimidir.Önceleri organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliği nedeni ile toksikoloji alanında çalışılmış,son yıllarda ise antioksidan etkileri nedeni ile KAH riskinden korunulabileceği düşünülerek güncellik kazanmıştır. Paraoksonazın primer fizyolojik rolü tam olarak hala bilinmemesine rağmen,son çalışmalarda HDL ve LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayarak lipid peroksidasyonunu engellediği,antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmektedir(13).PON,biyolojik olarak aktif olan LDL'yi hidrolizleyip lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağ çizgisinin(fatty streak) oluşmaması içinde önemli koruma rolü üstlenir.DM,hiperkolesterolemi,böbrek yetmezliği gibi KKH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesi çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.Diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi,lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklanmaktadır(14).Sporodik İdiopatik Parkinson olgularında PON1 ile metabolize olan çevresel nörotoksinlerin yaşla birlikte nörodejenerasyonundan sorumlu tutulabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir(15).Bununla birlikte yaptığımız literatür taramalarında migrenli hastalarda PON-1 düzeyini araştıran tek bir çalışmaya rastladık ve migrenli grupta serum PON-1 aktivitesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştı(16).

Bugüne kadar yapılan birçok araştırmaya rağmen migren etyopatogenezinin tek bir teoriyle açıklamak hala mümkün görünmemektedir.Pekçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stres artışı migren atakları açısından da önemli olabilir.Bu nedenle bu tez çalışmasında biz migren etyolojisinde oksidan-antioksidan dengenin rolünün araştırılması amacıyla MDA,TAOK,paraoksonaz enzim-1 düzeylerini sağlıklı kontrollerle araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Migren Tanımı

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur Migren aynı zamanda “genetik olarak yatkın bireylerde, santral sinir sistemindeki siklik değişmelere veya bir takım uyarılara bağlı nörovasküler reaksiyonların ürünü olarak aralıklarla gelen baş ağrısıdır” şeklinde de tanımlanabilir (17).

Şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve süresi değişken, sıklıkla zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Ataklara bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve halsizlik eşlik eder (18).

2. 2. Migrenin Tarihçesi

Baş ağrısı, insanoğlunu ilk çağlardan beri rahatsız etmiştir. Milattan önce 7000 yılından kalan neolitik insan kafataslarında, kafatasının delindiği trepanasyon denen bir işlemin bulguları mevcuttur. Bu işlem baş ağrısı, delilik ve epilepsiye yol açtığı düşünülen şeytanların ve kötü ruhların atılması amacıyla yapılmış olabilir. Milattan önce 2500’den kalma belgelere dayandığı söylenen Ebers papirüsü migren, nevralji ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamaktadır (19). Sonraki dönemlerde, Mezopotamya’da baş ağrısına eşlik eden görsel bozukluklar tariflenmiştir. Milattan önce 400 yıllarında Hipokrat migrenden söz etmiştir (20). Hipokrat baş ağrısının egzersizle veya cinsel ilişki ile tetiklenebildiğine ,migrenin mideden başa yükselen gazlardan kaynaklandığına ve kusma ile baş ağrısının kısmen rahatlayabildiğine inanmaktaydı (21). Celsus (M.S. 215-300) şarap içmenin,soğuğa ya da sığağa maruz kalmanın migreni başlatacağına inanıyordu. Milattan sonra 2. yüzyılda Roma’da yaşayan Yunanlı hekim Aretaeus migreni başın bir tarafında hissedilen heterocrania olarak adlandırmış ve “Belirgin uykuya eğilim, başta ağırlık, kaygı ve yorgunluk vardır. Işıktan kaçtıkları için karanlık hastalıklarını yatıştırır; rahatsız eden hiçbir şeye bakmak veya hiçbir şeyi duymak istemezler” diyerek, ilişkili duygu durum değişiklikleriyle fotofobiye tanımlamıştır (19). Migren terimi ilk kez Galen’in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca ‘hemicrania’ kelimesinden türetilmiştir. Bu terim Latinceye hemikranium olarak çevrilmiş, daha

sonra ‘migranea’ olarak söylenmeye başlanmıştır. Günümüzdeki ismi olan Fransızca telaffuzla ‘migraine’ 18. yy’dan bu yana kullanılmaktadır (19).

Yüzyıllar önce olduğu gibi bugün de migren sırrını koruyor. Tedavideki hızlı ilerlemelere karşın hastalığın nedeni tam olarak bilinmiyor. Özellikle son 10 yılda migren patogenezi ve tedavisine yönelik karanlık noktaların bir bölümünün aydınlatılması sağlanmıştır (22).

2. 3. Migrenin Epidemiyoloji

Migren bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalans ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Batı ülkelerinde son yapılan çalışmalarda standart tanısal kriterlere göre migrenin yıllık prevalansı yaklaşık %10-12 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda % 12-24, erkeklerde ise % 5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir (23).

Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 belirlenmiştir. Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılmış çalışmalar ile uyumludur (24).

Migren prevalansı yaş ve cinsiyete bağlıdır. Migren başlangıç yaşı erkek çocuklarda kızlardan öncedir. İlk migren atağının başlangıcı 5-8 yaşlarında olabilirse de sıklıkla 10-20 yaşlarında başlar. Ancak başlangıç herhangi bir yaşta da olabilmektedir. Her iki cinsde pik prevalans değerleri orta yaşlarda görülür. Puberteye kadar kız ve erkek çocuklarında prevalans aynıdır. Ergenlik yaklaştıkça kızlardaki prevalansı erkeklere oranla artar. 25-55 yaşlar arasında kadınlarda en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Sonra bu oran düşer. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sıktır. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, kadın cinsiyet hormonlarının olayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (23,25). Beyaz ırkta siyah ve sarı ırkta oranla prevalansı daha yüksektir (26).

Migren genel nüfusta erkeklerde %3,5, kadınlarda %7,4 olarak saptanmıştır (25). Yapılan bir çalışmada yıllık migren prevalansı yaklaşık olarak erkeklerde %6, kadınlarda %15; yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (27). Rasmussen ve arkadaşlarının prevalans çalışmasında erkek/kadın oranı auralı migren için 1:2, aurasız migren için 1:7 oranında verilmektedir (28).

Başka bir çalışmada yetişkin erkeklerde yıllık prevalans %2,1-14,9 (ortalama %9,2) ve kadınlarda %6,3-25,4 (ortalama %16,1) olarak bulunmuştur. Kadın/erkek oranı ise 2/1 olarak bildirilmektedir (29).

Türkiye’de yapılan bir çalışma sonucunda migren prevalansı %16,4, aurasız migren oranı %12,9, auralı migren oranı ise %3,5 olarak bulunmuştur (30).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek entelektüel kişilerde daha sık görüldüğü yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (25). Ancak okul çocuklarında migren sıklığı ile zeka düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Amerikan Migren Çalışması 1 ve 2’de migren sıklığı gelir ile ters orantı göstermektedir . Bu hastalar genel olarak mükemmelliyetçi, katı, yarışmacı ve aşırı duyarlı kişilerdir (1,31).

.2. 4. Migrenin Sınıflandırması

Migren tanısını koymada objektif bir belirleyici yoktur. Hastanın medikal öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, lokalizasyonu, ağrı özellikleri, birlikte olan belirtiler ve nörolojik disfonksiyon belirtileri önemli faktörlerdir (32). Fizik, nörolojik muayeneler ve laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur ve ikincil baş ağrısını dışlamada işe yarar. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı kriterleri 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından yayınlanmış, 2004 yılında IHS tarafından yeniden düzenlenmiştir (33). 2004 sınıflamasına göre migren 6 alt gruba ayrılmıştır:

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
 - a. Migren baş ağrısıyla birlikte tipik aura
 - b. Migrenöz olmayan baş ağrısıyla birlikte tipik aura
 - c. Baş ağrısı olmaksızın tipik aura
 - d. Familial hemiplejik migren (FHM)
 - e. Sporadik hemiplejik migren
 - f. Baziler tip migren
3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları
 - a. Siklik kusmalar
 - b. Abdominal migren
 - c. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu

4. Retinal migren
5. Migren komplikasyonları
 - a. Kronik migren
 - b. Migren statusu
 - c. İnfarktsız inatçı aura
 - d. Migrenöz infarkt
 - e. Migrenin tetiklediğı nöbet
6. Olası migren
 - a. Olası aurasız migren
 - b. Olası auralı migren
 - c. Olası kronik migren

Başka yerde kodlanmış olan:

Başka bir bozukluğa ikincil migren benzeri baş ağrıları, semptomatik migren olarak isimlendirilir.

IHS tarafından migren, aurasız migren ve auralı migren başlığı altında iki ana alt gruba ayrılmış, auralı ve aurasız migren tanı kriterleri ayrı olarak belirlenmiştir:

Aurasız Migren (yaygın migren): IHS kriterlerine göre aurasız migren tanısı;4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, genelde tek taraflı, orta veya şiddetli,zonklayıcı nitelikte olan, günlük fiziksel aktivite ile artan, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birlikte en az 5 atağın olduğu bir başağrısı sendromudur. %80-85 oranla migrenin en sık görülen tipidir (34).

Aurasız migren tanı kriterleri:

- A. B ve D'ye uyan en az 5 atak
- B. 4- 72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunduğu baş ağrısı
 - Tek taraflı yerleşim
 - Zonklayıcı nitelik
 - Orta veya şiddetli ağrı
 - Günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artma ya da bunlardan kaçmaya neden olma
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur.

Bulantı ve/veya kusma

Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması

Auralı Migren (klasik migren): Geri dönebilen, sıklıkla yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik belirtilerle seyreden tekrarlayıcı bozukluktur. Genellikle aura dönemini aurasız migren kriterlerine uygun baş ağrısı atağı izler. Daha seyrek olarak baş ağrısı migren özelliklerini taşımaz ya da hiç olmaz. Aura büyük oranda baş ağrısı öncesi olmakla birlikte nadiren baş ağrısı sırasında da görülebilir. Auralı migren tüm migrenlilerin yaklaşık %20'sini içerir (33). Tüm auranın yaklaşık %90'ını vizüel, kalanını da duysal, motor veya konuşma bozuklukları oluşturur (35). Tanı kriterleri:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Aşağıdakilerden en az birisini içeren fakat motor kuvvetsizliğin olmadığı aura:

1. Pozitif özellikleri (yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı gibi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler,
2. Pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duysal belirtiler
3. Tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur
3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder

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

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Familiyal Hemiplejik Migren (FHM): Motor kuvvetsizlik ile birlikte olan, birinci

dereceden en az bir akrabada benzer atakların bulunduğu migren tipidir. FHM tek bir gen defekti ile ilişkili bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren ilk migren sendromudur. Tanı kriterleri:

A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Tümüyle geri dönebilir motor kuvvetsizliği içeren aura ve aşağıdakilerden en az birisi:

1. pozitif özellikleri (parlak ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi) ve/veya negatif özellikleri (görme yitimi gibi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2. pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşsal belirtiler

3. tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. en az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur

2. her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer

3. aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

D. Birinci veya ikinci derece akrabalarında en az birinde bu A-E kriterlerini karşılayan ataklar vardır

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Sporadik hemiplejik migren: Motor kuvvetsizlik içeren auralı migrendir. Fakat birinci ve ikinci derece akrabalarında motor kuvvetsizliği içeren aura yoktur.

FHM'den bu özelliği ile ayrılır.

Baziler migren: Beyin sapı ve/veya her iki hemisferin aynı zamanda

etkilenmesi ile ortaya çıkan auralı migren belirtilerinin olmasıdır. Fakat kuvvet kaybı yoktur. Tanı kriterleri:

A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Aura aşağıdaki tümüyle düzelen belirtilerin en az ikisini içerir, fakat motor kuvvetsizlik yoktur:

1. dizartri

2. vertigo
3. tinnitus
4. hipoakuzi
5. diplopi
6. her iki gözün temporal ve nazal alanlarında aynı anda oluşan görsel belirtiler
7. ataksi
8. bilinç değişikliği
9. eş zamanlı bilateral parestezi

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

- 1.en az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur
- 2.her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder

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

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Retinal migren: Migren baş ağrısı, birlikte parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlüğü içeren tek gözde yineleyici görsel bozukluk ataklarını içerir.

Tanı kriterleri:

- A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak
- B. Atak sırasında muayene ile tespit edilen veya hasta tarafından çizilen tek gözde atak sırasında görme alanı defekti ile desteklenen tek gözde tümüyle geri dönebilen pozitif ve/veya negatif görsel fenomen (parlak ve dalgalanan ışıklar,skotomlar veya körlük)
- C. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, görsel belirtiler sırasında başlar veya bunları 60 dakika içerisinde izler
- D. Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Kronik migren: İlaç aşırı kullanımı olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısıdır.

Migren statusu: 72 saatten uzun süren migren atağıdır. Uyku ile ağrının kesintiye uğraması hesap edilmez.

İnfarktsız auralı migren: İnfarktın radyografik kanıtları olmaksızın 1 haftadan uzun süren auradır.

Migrenöz infarkt: Nörogörüntüleme ile gösterilmiş uygun alanlarda iskemik beyin lezyonlarının eşlik ettiği, bir veya daha fazla migrenöz aura belirtileridir.

Migrenin tetiklediği nöbet: Migren aurası sırasında veya auradan sonraki 1 saat içinde oluşan nöbet olarak tanımlanır.

2.5.Migrenin Patofizyolojisi :

Migren ataklarının patogenezi ile ilgili olarak vasküler, nörojenik, biyokimyasal ve trombositik teoriler ortaya atılmış olmakla birlikte atağı başlatan neden halen tam olarak ortaya konamamıştır (36). Migren kraniyal damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Migren atağının başlangıç noktası intrakraniyal vazokonstrüksiyondur. Genellikle bu durum belirgin şekilde tek taraflıdır. Radyoaktif xenon ile yapılan serebral kan akımı çalışmalarında, auralı migrenin aura döneminde bölgesel kortikal akımın belirgin derecede azaldığı görülmüştür (37). Vazokonstrüksiyon serebral kan akımında (SKA) azalmaya neden olur. Serebral kan akımındaki bu azalma ile birlikte beyinde iskemi meydana gelir. Bu durum aura evresindeki fokal nörolojik belirtileri ortaya çıkarır (38, 39). Lashley, 1941’de, kendi puslu skotomu üzerinde çalışırken teorik olarak oksipital kortekste dakikada 3 mm olarak bir değişim akımı olduğunu bulmuştur(40). 1944’de Leao hayvanlar üzerinde epilepsi çalışmaları yaparken tavsanın beyin kesitine zararlı bir uyarı verildiğinde, kortekste elektriksel aktivitede 2–3 mm/dakika hızla ilerleyen bir depresyon oluştuğunu göstermiştir (41). Yayılan depresyon insan korteksinde gösterilememiştir. Ancak, Leao ve Lashley’in gözlemleri, yayılan depresyonun migrenin aurasına neden olabileceğine işaret etmektedir (40, 41).

Beyin iskemisi sonucu meydana gelen karbondioksit (CO₂) artışı arteriollerde genişlemeye ve SKA’da artışa sebep olur. Serebral kan akımındaki bu artış prodrom dönemini sonlandırır ve nörolojik belirtiler kaybolur. Ancak vazodilatasyonun başlamasıyla ağrı dönemine girilmiş olur (38, 39).

2.5.1.Vasküler Teori

İlk kez 1938’de Wolf serebrovasküler olayların migren patogenezindeki etkisine yönelik çalışmalar yapmıştır. Migreni kendini sınırlayan nörojenik steril bir inflamasyon olarak tanımlamış ve ataklardan dört dinamik olayın sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Bunlar;

- 1- Serebral vazokonstriksiyon (aura ile birlikte ve migrenin habercisi)
- 2- Ekstrakraniyal ve intrakraniyal vazodilatasyon (ağrı sebebi)
- 3- Steril inflamasyon (ağrı arttırıcı, atağı uzatıcı)
- 4- İkincil kas kasılmasıdır (42, 43, 44).

Heyck, ağrılı dönemde kanın daralmış kılcal damarlardan genişlemiş saçlı deri damarlarına doğru yöneldiğini ve arteriovenöz anastomozların açıldığını göstermiştir. Ayrıca migren atağı esnasında arteriovenöz oksijen farkının baş ağrısının olduğu tarafta daha düşük olduğunu saptamıştır (44,45). Yapılan çalışmalarda karotid arteriovenöz anastomozların dilatasyonunun migren patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (44,46). Ayrıca vasodilatasyon ve vasküler pulsasyonun gerilme reseptörlerini aktive ettiği, kalsitonin gen ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptit içeren perivasküler sinirlerin uyarılmasıyla da ağrının ortaya çıktığı öne sürülmektedir (42, 46). Bulgulardan yola çıkarak seçici kranyal vazokonstriksiyonun tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (46, 47).

Farmakolojik çalışmalar sonunda migrenin vasküler teorisiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş, serotonin (5-HT), histamin, katekolaminler, prostoglandinler gibi birçok vazoaktif maddenin rolü üzerinde durulmuştur (45, 48). Vazoaktif ajanlar içerisinde en çok çalışanlardan birisi 5-HT dir. Migren atakları esnasında 5-HT metaboliti olan 5-HİAA (5 Hidroksi İndol Asetik Asit) düzeyinin idrarda arttığı, trombosit 5-HT düzeyinin ise %40 düştüğü gösterilmiştir(49).

Migrende ponsta bulunan lokus seruleusun aktivasyonu ile kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin de etkilenmiş olabileceği belirtilmektedir. Bu konu ile ilgili klinik ve görüntüleme çalışmaları devam etmektedir (50).

2.5.2.Nörojenik Teori

Nörojenik teorinin temeli; beyinde anormal nöronal ateşleme ve

nörotransmitter salınımı sonucu oluştuğuna dayanmaktadır. Migren baş ağrılarının yavaş gelişim göstermesi ve stres, açlık gibi nöral sistem kaynaklı faktörlerden etkilenmesi nörojenik teoriyi desteklemektedir (51). Ayrıca beyinde ve beyin sapında birçok bölgenin etkilendiğini gösteren semptomlar da nörojenik teoriyi destekleyen diğer bulgulardır (52). Nöral teorinin temel özelliği Leao'nun 1941 yılında ortaya koyduğu "yayılan depresyon" (Leao'nun yayılan depresyonu)'dur. Kortikal depresyon 3–5 mm/dakika bir hızla kortekste yayılan nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır(53).

Kortikal yayılan depresyonun temel özelliği, kortekste hidrojen iyonları, potasyum, nitrik oksit ve glutamat düzeylerindeki geçici artışlar sonucu kan akımının artması ve ardından azalmasıdır. Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar (50). Aura başlangıçta hiperemik bir evreyle ilişkili iken, bunu kortikal kan akışında korteks boyunca hareket eden bir azalma izler (yayılan oligemi). Yayılan oligemi damarsal alanlarla bir ilişki göstermez ve vazokonstriksiyona bağlı olması olası değildir (50). Kortikal yayılan depresyon ile tek taraflı trigeminal kaudal nükleus sistemi aktive edilmekte ve bir dizi nörovasküler mekanizma tetiklenmektedir (54).

Serebral damarların norepinefrin içeren nöronları superior servikal ganglion, lokus seruleus ve alt beyin sapında bulunup, otonomik kontrolden sorumlu olan hipotalamusla bağlantılar yapar. Lokus seruleustan noradrenerjik eksitasyonun başlaması, kortekse ulaşması ve nöronlarda depresyon yaparak SKA'nda azalmaya sebep olması migren prodromunun nörojenik teoriye göre patofizyolojik temelini oluşturur (44). Ağrı ise beyin sapı monoaminerjik nöronları, trigeminal sinirin spinal nükleusları ve ara yolların aşırı desarjına bağlanır. Bu desarj ile birlikte parasempatik aktivasyon yoluyla ekstrakraniyal vazodilatasyon oluşur. Ağrıyı ileten perivasküler sinir lifleri öncelikle trigeminal sistemden yükseldiği için "trigeminovasküler sistem" olarak adlandırılmıştır. Trigeminal sinirin uyarılmasıyla salınan P maddesi ve kalsitoninin nörojenik inflamasyona sebep olduğu ve vazodilatasyona katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Migren ağrısının boyun ve omuzlarda da hissedilmesi servikal köklerin trigeminal sinirin spinal bölümünün inen liflerini de taşımasına bağlanmaktadır (55). Beyin sapında yer alan lokus seruleus ve dorsal rafe gibi çekirdekler trigeminovasküler sistemden gelen ağrı

duyusunun modülasyonunda rol oynar. Bu çekirdekler beyin kan akımını ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile migren atakları sırasında yapılan görüntülemelerde beyin sapı aktivasyonunun saptanması, migren patogeneğinde beyin sapının önemli rol oynadığını desteklemektedir (56).

Migrenli hastalardaki kortikal hipereksitabileden intrakortikal inhibitör süreçlerdeki yetmezliğin sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) ağlarının vizüel kortekste primer inhibitör etki yarattığı bilinmektedir .Migren tedavisinde GABA aktivitesini arttıran ilaçların yarar sağladığı da düşünüldüğünde migrenli hastalarda GABA fonksiyon bozukluğu da olduğu söylenebilir (57).

2.5.3.Biyokimyasal Teori

Biyokimyasal teori atak sırasında kan serotonin düzeylerinde azalma görülmesi üzerine oluşturulmuştur (36). Serotonin düzeyinin düşürülmesi ile atağın başlatılabilmesi ve intravenöz 5-HT uygulanması ile atağın sonlandırılabilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (58).

Migren ve serotonin metabolizma bozukluğu arasındaki ilişki ilk olarak 1950’lerde ortaya atılmıştır (59).Daha sonraki çalışmalarda plazma serotonin düzeyleri ile migren atakları arasındaki ilişki gösterilmiş ve “serotonin hipotezi”ortaya konulmuştur (60).

Migren atağı sırasında saptanan biyokimyasal değişiklik plazma serotonin düzeylerinde azalmadır. Serotonin düzeyindeki düşüşün kranyal damarlarda vasodilatasyona ve ağrı kapısının açılması ile ağrı algısında artışa neden olduğu düşünülmektedir (55). Bu değişikliklerin serotonin serbestleştirici faktörden kaynaklandığı veya bozulmuş trombosit fonksiyonundan oluştuğu, bunun da serebral damarlarda anormal vazomotor cevaplara sebep olduğu ileri sürülmektedir (48).

Serotonin hipotezinde santral 5-HT nörotransmisyonundaki eksikliğin migrende biyolojik belirteç olduğu ve 5-HT reseptörlerinde hipersensitiviteye yol açtığı belirtilmektedir (61). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin salgılatıcılar, serotonin yapıtaşları ve serotonin reseptör agonistleri gibi santral serotonin nörotransmisyonu üzerinde etkileri olan ilaçların migren hastalarında yararlı etki göstermesi biyokimyasal teoriyi destekleyen diğer bulgulardır .

Farmakolojik çalışmalarda ilaçların beyin 5-HT düzeyini rafe nükleuslarının ateşlenmesini yavaşlatarak azalttığı tespit edilmiştir. Beyindeki serotonin düzeyindeki azalma zararlı uyarılara beynin duyarlılığını artırır ve beraberinde hiperaljeziye sebep olur (62). Rafe bölgesindeki serotonerjik nöronlar sadece ağrı duyusundan sorumlu olmayıp, aynı zamanda uyku, kişilik ve hormonal salınımın düzenlenmesinde de rol oynar. Santral serotonerjik sistemin aktivasyonu çeşitli serebral yapılardaki nöronal ateşlenmeyle birlikte, serebral ve periferik vasküler yapıları da etkiler (60,62). Atakların rafe nöronlarının inhibe edilmemesinden ya da serebral damarlarda ortaya çıkan tonus düzenlenme bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda 5-HT reseptör alt tiplerinin tanımlanmasıyla patofizyoloji ve tedavi açısından büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (44).

2.5.4.Trombositik Teori

Trombositler ve serotonerjik nöronlar arasında morfolojik, biyokimyasal ve farmakolojik açıdan pek çok benzerlik bulunması nedeniyle trombositlerin serotonerjik nöronlar için periferik model oluşturduğu düşünülmektedir. Kandaki serotoninin büyük bölümü trombositlerde depolanmakta ve salındığında serebral damarlarda vasodilatasyona neden olmaktadır. Trombositik teori bu bilgilerden yola çıkarak oluşturulmuştur. Bu teoride migrenin trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir (36).

2.6.Malonil Dialdehid (MDA)

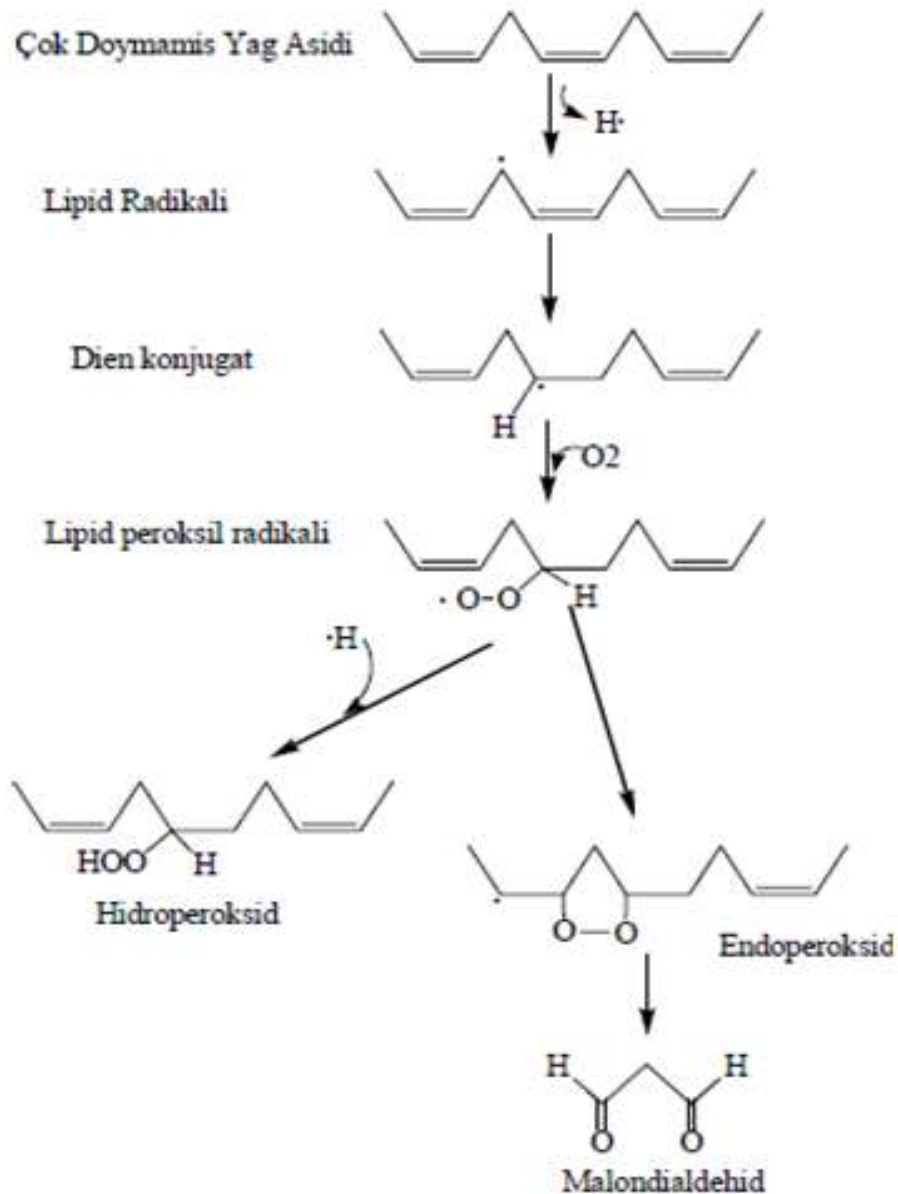
Vücuttaki moleküler oksijenin %95'i enzimatik yolla suya dönüşürken, %5'ine elektron eklenmesiyle, stabil olmayan ve reaktif oksijen metabolitleri denen oksijen türevleri meydana gelmektedir. Oksijenden oluşan serbest radikaller (süperoksit anyonu O_2^- , hidroksil radikali HO^-) veya metabolitleri (hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloro asit $HOCl$) genel olarak serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılır (63). Oksijen radikalleri hem endojen kaynaklardan (nötrofil fagositoz sistemi gibi) hem de ekzojen kaynaklardan (X ışınları, sigara vb.) köken alabilmektedir.

Serbest radikaller biyolojik sistem üzerinde çeşitli zararlı etkiler vermektedir. Canlı sistemdeki biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından

etkilenir fakat lipitler en hassas olanıdır(64).Lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve endirekt olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir; sonuçta birçok doku hasarı ve hastalıklara sebep olur. Lipit peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitlerinin yıkımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir.

Lipit hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

MDA, non-enzimatik oksidatif lipit peroksitlerinin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden birisidir. İki den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoit sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağını oluşturmaktadır.



Şekil-1.MDA'nın oluşum reaksiyonu

MDA miktarının ölçümü, lipit peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Lipit peroksidasyonu birçok yolla kantitatif olarak saptanabilmektedir. Bunlardan birisi lipit peroksidasyon ürünlerinden Malonil Dialdehid (MDA) , tiobarbütirik asit reaktivitesi yöntemi kullanılarak ölçülür. Ölçülen MDA lipit peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon gösterir (65).Bunun yanı sıra, peroksidasyon sırasında oluşan dien konjugatlarının ölçümü de in vivo lipit peroksitlerinin düzeyini yansıtmaktadır.

Alzheimer hastalığının tanı koydurucu bulgularından olan senil plaklardaki amiloid depoları ve nöronlarda filamentlerin görülmesi hastalığın ROP ile ilişkisini akla getirmektedir .Aynı zamanda hastalarda eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesinin ve membran lipit peroksidasyonunun artışı, antioksidanlardan vitamin A ve vitamin E'nin plazma düzeylerinin düşük olması (66) hastalığın patogenezinde oksidatif stresin etkili olabileceğini göstermektedir.

Down Sendromu; Trizomi 21'li kişilerin eritrositlerinde süperoksit dismutaz enzim aktivitesi ve ekspresyonunun artmış olması hastalıkta ROP'nin rolünü ortaya koyması açısından önemlidir (67).

Parkinson hastalığındaki nigrostriatal dopaminerjik nöronların hasarından sorumlu mekanizmalardan birisi de ROP ile oluşturulan hasardır (68) Ayrıca bu hastalarda glutatyon konsatrasyonunun substansia nigrada azalmış olarak bulunması da oksidatif stresin hastalığın patogenezinde önemini göstermektedir.

Son yıllarda çoğu hastalıkta olduğu gibi migren patogenezinde de oksidatif stresin önemi araştırılmaktadır. Migrenli hastaların kanlarında antioksidan enzim ve plazma MDA düzeylerinin bakıldığı çalışmalar mevcuttur (69,70).Bütün bu çalışmaların

sonuçları migren hastalarında oksidatif stresin önemini ve migren patofizyolojisinde vasküler faktörlerin önemini desteklemektedir (69).

2.7.Total Antioksidant Status(TAS): Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir. Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken kuraldır. İkinci kural ise Reaktif oksijen türleri (ROS) ile tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede yapılması gereken ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidan vermektir.

Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır.

Hücre içi antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise Selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar.

Hücre dışı antioksidanlar: E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β - karoten ve α -1 antitripsin sorumludur.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar(71)

Organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar oluşturduğu oksitleyici ürünlerin uzaklaştırılması enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar aracılığıyla sağlanır.

2.8.Paraoksonaz(PON1) : İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON1 enziminin HDL-K' un Apo-A1 ve APO-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarca gösterilmiştir.(72) Ayrıca PON1'in, LDL-K'yi Cu iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir.En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL (HM-LDL)'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2)'i %25 oranında hidro-liz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.(73)

Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.(74) İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar.Paraoksonaz enziminin yapısı Şekil 1'de özetlenmiştir.(75) Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır(73). Paraoksonaz enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapılı bir enzimdir. Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır.Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur.(75) Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve

simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir(76). Paraoksonaz, 3 tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Üç sistein rezidüsünün varlığı PON1'in serin esterazların katalitik merkezlerinde serin amino asitleri yerine nükleofilik sistein amino asitlerini kullanan bir sistein esteraz olduğu hipotezini destekler.(75)

Paraoksonaz aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir.(76)

Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. Paraoksonaz enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir.

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir.

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

Paraoksonaz; LDL-K'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.(73)

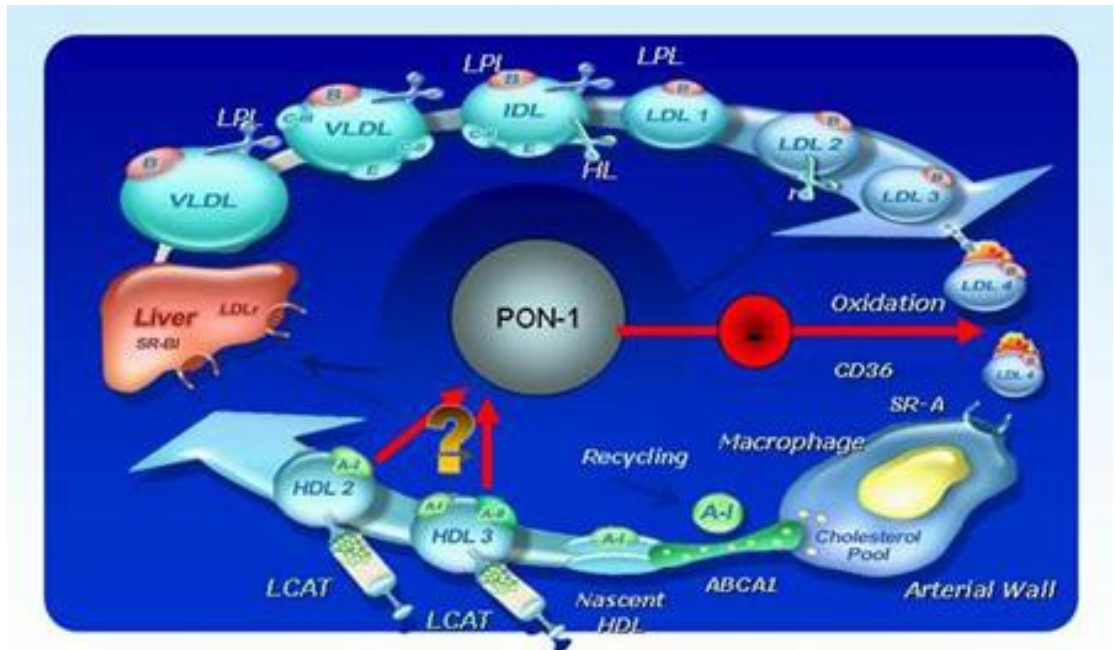
HDL-K yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder.

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

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır(77). Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir(73)

Oksidatif sistemdeki $\text{Cu}^{1+}/\text{Cu}^{2+}$ iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/ arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MM-LDL'nin, Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin

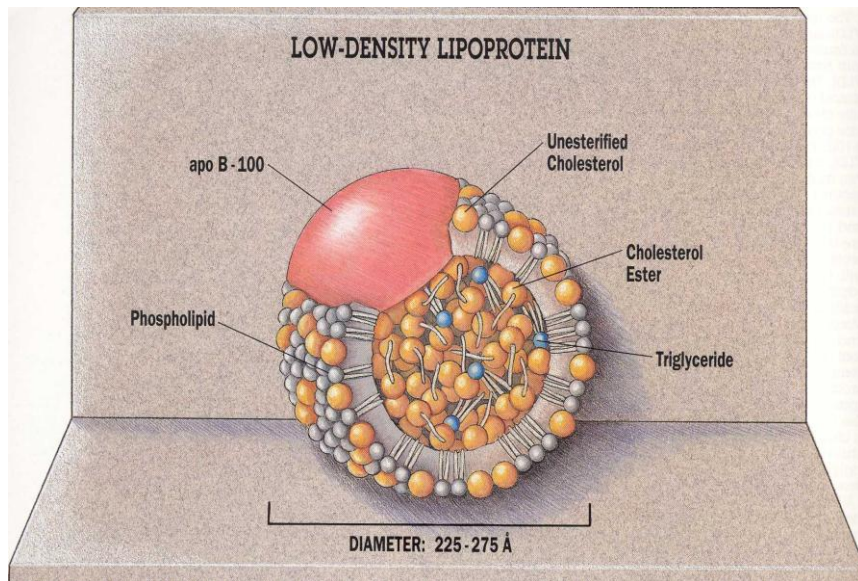
okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez.(73,78) Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulunduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin Cu^{2+} iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak TBARS oluşumu üzerine etkisi yoktur. Paraoksonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL-K'nin ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır(79)



Şekil-3. Paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkisi

Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL) : LDL ($d= 1.019-1.063$, $\text{çapı yaklaşık } 200\text{\AA}$) plazmada başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir; total plazma kolesterolünün yaklaşık % 70'i LDL'dedir. LDL yaklaşık % 75 lipid (% 35 CE, % 10 serbest kolesterol, % 10 trigliserid ve % 20 fosfolipid) ve % 25 proteinden oluşur. ApoB100 eser miktardaki apoE dışında gerçekte bu partiküllerde bulunan yegane proteindir. LDL β -elektroforetik mobilite gösterir. Yaklaşık % 75 LDL alımı, hepatositlerce sağlanır. Birçok diğer doku daha küçük miktarlarda LDL alırlar. Alımın yaklaşık 2/3'ü LDL reseptörü aracılığıyla gerçekleştirilir, geri kalan ise iyi açıklanamamış reseptör dışı yola olur. LDL'nin aterojenik olduğu bilinmektedir.

Bütün hücreler yeniden (de novo) olarak kolesterol sentez edebilir. Bununla beraber, LDL-kol birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılır. Karaciğer aldığı kolesterolü membran biyosentezi için, VLDL biyosentezi için, safra asidi yapımı için kullanabilir. Adrenal, ovaryum ve testisler hormon sentezinde, diğer dokular ise hücre tamiri ve proliferasyonunda kullanırlar.(80)



Şekil-4.Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL) : HDL küçük ($70-120 \text{ \AA}$ çapında) partiküllerdir ($d= 1.063-1.21 \text{ g/ml}$).Başlıca iki gruba ayrılabilir: HDL-2 ($d= 1.063-1.125\text{g/ml}$) ve HDL-3 ($d= 1.125-1.21 \text{ g/ml}$). Yaklaşık % 50 lipid (% 25 fosfolipid, %

15 CE, 55 serbest kolesterol, %5 trigliserid) ve %50 proteinden oluşur. Başlıca apoAI (%65), apoAII (5-25) ve az miktarda apoE ve C içerir. ApoE HDL alt grubunun (HDL-1) küçük bir komponentidir, fakat plazma apoE'nin yaklaşık %50'si HDL'de bulunur. HDL'nin başlıca sınıfları apoE içermez ve böylece LDL reseptörü ile etkileşmez. HDL plazmaya girdiklerinde diğer lipoproteinlere dağıtılmak üzere apoE ve C için bir rezervuar işlevi görür. HDL alt grupları sadece apoAI veya apoAI/II içerebilir. Bir sınıf olarak HDL α -elektroforetik mobilité gösterir.

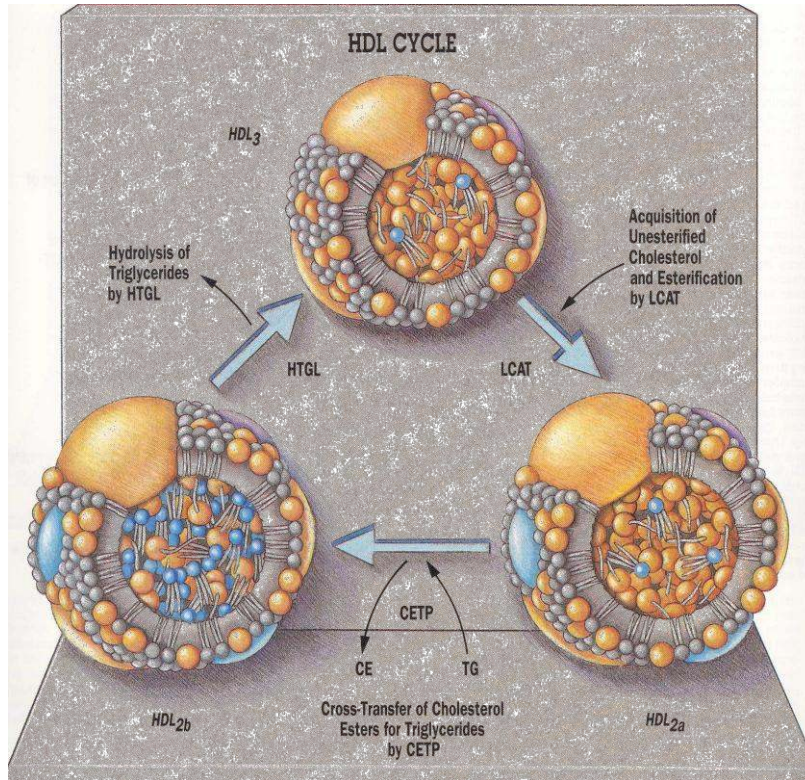
HDL 3 ana kaynaktan gelişir. Birincisi karaciğer yeni "HDL" denen bir apoAI fosfolipid salgılar, ikincisi, barsak direkt olarak küçük bir apoAI içeren "HDL" partikülü sentez eder ve üçüncü olarak, lipoliz sırasında VLDL ve şilomikronlardan gelen yüzey materyalinden (başlıca apoAI ve fosfolipid) "HDL" sağlanır. Şilomikron ve VLDL LPL tarafından etkilenip trigliseridden zengin çekirdek hidroliz edilince fazlalık yüzey materyali küçük HDL diskleri oluşturmak üzere yüzeyden apoAI ile birlikte dökülür.

Yeni sentezlenmiş veya plazma prekürsör plazma HDL partikülleri apoAI fosfolipid diskleri halinde bulunur. Diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterolü olan hücre zarlarından mükemmel serbest kolesterol alıcılarıdır. Bu diskler tarafında sınırlı bir miktar serbest kolesterol tutulabilir. Bununla beraber, kolesterolün uzun bir yağ asidi zinciri ile esterifikasyonu hidrofilliğini önemli ölçüde azaltır ve yeni oluşmuş kolesterol ester disk yüzeyinden uzaklaşarak kolesterol esterden zengin bir çekirdek oluşturur ve diski bir küreye çevirir. Plazma serbest kolesterolü estere dönüştürmekten sorumlu enzim LCAT'tır.

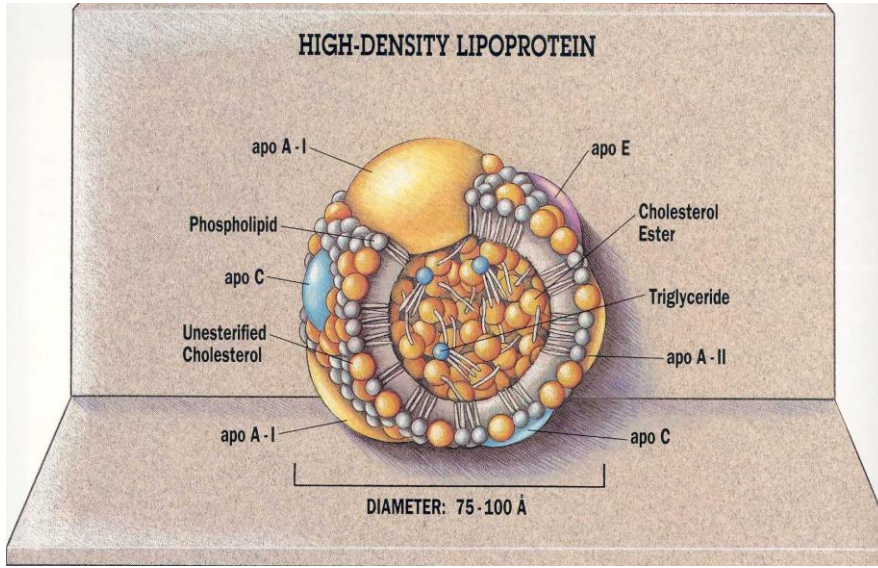
Küçük küresel olgun HDL (HDL3) ayrıca serbest kolesterol için alıcı işlevi görür ve daha fazla serbest kolesterol alınıp esterleştirildiğinde, partiküllerin hacmi artar ve HDL2 oluşturulur. HDL2 kolesterol esterden daha zengin hale getirilebilir ve aynı zamanda apoE tutabilir. ApoE içeren HDL (HDL1) HDL'nin minör fakat metabolik olarak aktif bir alt grubudur. ApoE varlığı apoE HDL'i LDL reseptörüne yönlendirir. Tipik apoE içermeyen HDL, LDL reseptörü ile etkileşmez. HDL1 birçok alttürde ve bazı genetik bozukluğu olan insanlarda (abetalipoproteinemi ve CETP eksikliği) majör bir HDL sınıfını temsil eder.

HDL iki farklı mekanizma ile hücrelerden kolesterol sağlar: Hücrelerden sulu transfer; serbest kolesterol hücreden HDL partikülüne doğru bir fizikokimyasal konsantrasyon gradyanı izler, bu olaya pasif desorpsiyon denir. Hücre yüzey bağlayıcı protein ile kolaylaştırılmış transport; HDL hücre zarına bağlanır, bu olay özellikle kolesterol içeriği artmış hücreler için geçerlidir.

HDL lipidlerin lipoproteinler ve hücreler arasında dağılımını sağlar. Ters yönlü kolesterol transportu adı verilen bir olayda yer alırlar. HDL hücrelerden kolesterolü alır ve atılım için karaciğere veya kolesterole ihtiyacı olan hücrelere aktarır. HDL₃, HDL₂'e çevrilir ve sonra da HDL₁'e gider. CETP VLDL,IDL ve şilomikron artıklarına kolesterol esteri taşır. Böylece kolesterol VLDL ve şilomikron artıkları yoluyla karaciğere iletilir. CETP etkisiyle aynı zamanda HDL₂'e trigliserid taşınır. CETP yolu HDL'den karaciğere kolesterol taşınmasında başlıca yoldur. HL HDL₂ trigliseridlerini hidroliz ederek HDL₂'i HDL₃'e çevirir. Böylece HDL₂-3 döngüsü devam eder. Bir miktar HDL de karaciğer tarafından alınarak yıkıma uğratılır. (81)



Şekil-5.HDL Siklusu



Şekil-6.Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

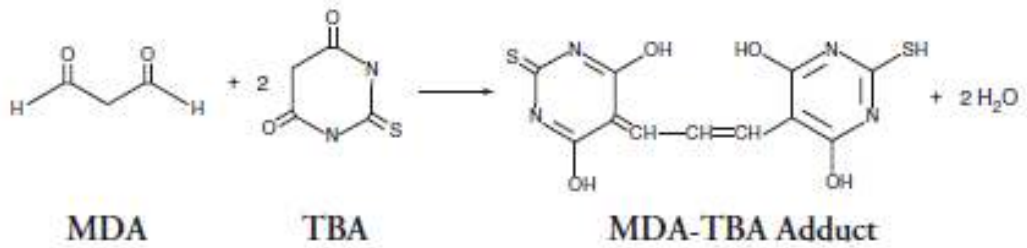
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.05.2010 tarih ve 14-26.05.12 sayılı onayı ile yapılmıştır. Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine baş ağrısı şikayetiyle gelip, baş ağrısı yapabilecek herhangi bir sekonder etyolojiye sahip olmayan migren tanısı almış 32 aurasız migren hastası, 28 auralı migren hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubu, hasta grubuna uygun yaş ve cinsiyet uyumlu herhangi bir sağlık sorunu olmayan gönüllü kişiler arasından seçildi. 18 yaşından büyük, Uluslararası Baş ağrısı Komitesi kriterlerine göre kesin migren tanısı almış, ayda 2'den fazla migren atağı olan, profilaktik migren tedavisine ihtiyaç duyan ve migren dışında bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi.

Migrenli hastalardan hem migren atağı sırasında hemde ataksız dönemde Jelli biyokimya tüplerine alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 3500 x g'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar – 80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

3.1.Serum Malonil Dialdehid (MDA) analizi: MDA analizi Ohkawa ve arkadaşlarının metoduyla Shimadzu UV-160 A spektrofotometre cihazında Cayman Chemical Company TBARS Assay kiti ile ölçüldü.

Malondialdehit ölçüm prensibi: Malondialdehit (MDA) aerobik şartlarda, pH 3,4'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95°C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan bu renkli kompleks spektrofotometrede 532 nm'de okutularak absorbansı ölçülür. Ölçülen absorbans değeri ile Standart MDA grafiğini kullanarak örnekteki MDA konsantrasyonunu hesaplanır.



Şekil-7. MDA'nın TBA ile renkli kompleks oluşturması

Reaktifler ve Hazırlanmaları: Tiyobarbitürik asit (TBA), Asetik asit (CH_3COOH), Sodyum hidroksit (NaOH) Sodyum Dodesül Sülfat (SDS), MDA standart solüsyonundan oluşmaktadır.

Asetik asit hazırlanması: 250 ml'lik 160 ml distile su içeren balon jöjeye yavaş yavaş 40 ml asetik asit ilave edildi. Bu oluşan dilüe asetik asit solüsyonu color reagent hazırlamada kullanılacaktır.

Sodyum hidroksit hazırlanması: 250 ml'lik 180 ml distile su içeren balon jöjeye 20 ml sodyum hidroksit ilave edildi. Bu oluşan dilüe sodyum hidroksit solüsyonu da color reagent hazırlamada kullanılacaktır.

Color reagent hazırlanması: 250 ml'lik balon jöjeye 530 mg toz Tiyobarbitürik asit tartılarak konuldu. Daha sonra 50 ml dilüe asetik asit solüsyonu ve 50 ml dilüe sodyum hidroksit solüsyonu ilave edip karıştırılarak color reagent solüsyonu hazırlandı. Bu hazırlanan color reagent solüsyonu 24 örneği ölçmeye yetecek kadardı.

Standart MDA'ların hazırlanması: Sekiz tane 2ml'lik ependorf tüpü numaralandırılarak hazırlanır. Tüplere sırasıyla 0 µl, 5 µl, 10 µl, 20 µl, 40 µl, 80 µl, 200 µl, 400 µl MDA standart solüsyonu konulur. Daha sonra tüplere içindeki toplam sıvı hacim 1000 ml'ye tamamlanacak şekilde sırasıyla 1000 µl, 995 µl, 990 µl, 980 µl, 960 µl, 920 µl, 800 µl, 600 µl distile su ilave edilir.

Tablo-1. MDA standartlarının hazırlanması

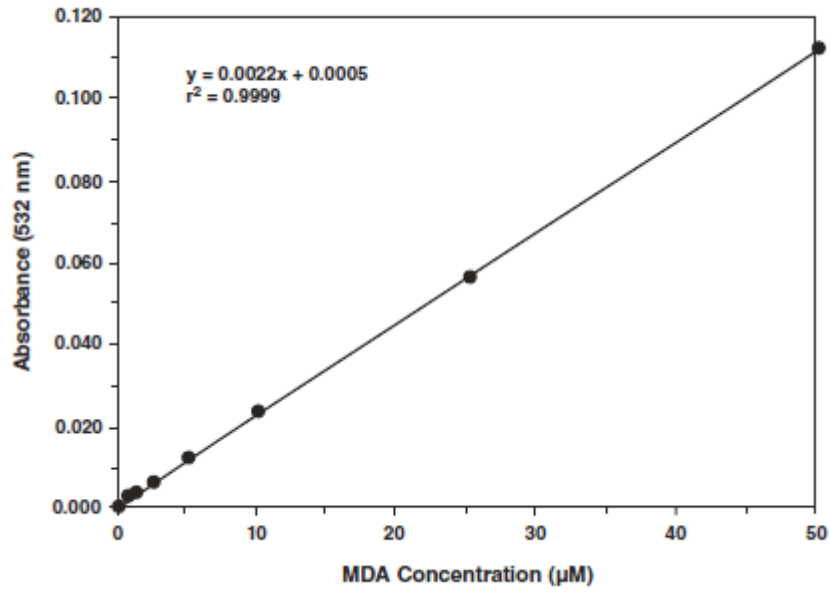
Tüpler	MDA(µl)	Su(µl)	MDA Konsantrasyon (µM)
A	0	1000	0
B	5	995	0.625
C	10	990	1.25
D	20	980	2.5
E	40	960	5
F	80	920	10
G	200	800	25
H	400	600	50

Ölçümün yapılması:

- 1.5ml'lik cam deney tüpleri örnek tüpleri ve standart tüpleri olarak numaralandırıldı.
- Örnek tüplerine 100µl örnek, standart tüplerine de 100µl standart konuldu.
- Bütün tüplere 100 µl Sodyum Dodesül Sülfat (SDS) ilave ettikten sonra rotorda 1 dakika karıştırdık.
- Bütün tüplere 4ml hazırladığımız color reagentten ilave ettikten sonra 1 saat kaynayan su içinde tuttuk.
- Bir saat sonunda sonra tüpleri kaynayan sudan çıkartıp 10 dakika buz üzerinde tutarak reaksiyonu durdurduk.
- Sonra tüpler 1600 devirde $+4^{\circ}C$ de 10 dakika santrifuj edilerek tüpler oda ısısında 30 dakika bekletildi. Tüplerin üzerinde oluşan süpernatant MDA ölçümü için kullanıldı.

Standart MDA grafiğinin Çizilmesi:Konsantrasyonlarını bildiğimiz standartların ölçtüğümüz absorbans değerlerine göre absorbans –konsantrasyon grafiğini oluşturduk.

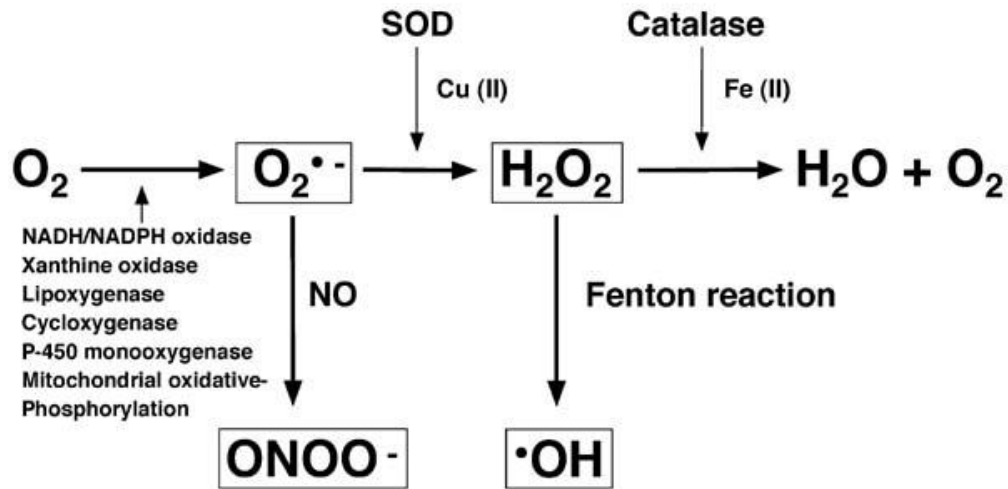
Grafik-1. Absorbans –konsantrasyon grafiği



Hesaplama:Ölçtüğümüz örnek absorbanslarını Standart MDA grafiğinden karşılaştırılarak MDA düzeyini nmol/mL olarak hesapladık.

3.2.Total Antioxidant Status (TAS) Analizi:

Dicle Üniversitesi merkez Laboratuvarında Abbott firmasının Architect c16000 cihazında spektrofotometrik metotla Rel Assay Diagnostics firmasının Total Antioxidant Kapasite (TAK) test kiti ile Total Antioksidan Kapasite ölçüldü. Total Antioksidan Kapasite Erel (3,15) tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Bu yöntemin çalışma prensibi; Fe^{2+} -*o*-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz *o*-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarıkahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek mmol/L şeklinde sonuçlar elde edildi.



Şekil-8. Fe^{2+} -*o*-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturması

3.3.Paroksanaz (PON1) Analizi: Dicle Üniversitesi merkez Laboratuvarında Abbott firmasının Architect c16000 cihazında spektrofotometrik metotla Rel Assay Diagnostics firmasının Paraoxonase enzim test kiti ile Paroksanaz enzim aktivitesi ölçüldü.

PON-1 aktivitesi ölçümünde, daha önce Charlton-Menys ve ark. [157] tarafından yayımlanmış yöntem esas alındı. Tam otomatik paraoksonaz enzim aktivitesi ölçüm metodu iki farklı ardışık reaktiften oluşmaktadır. İlk reaktif uygun bir Tris tampon ki kalsiyum iyonu içerir ve aynı zamanda PON1 enzim bir kofaktörüdür. İkinci reaktif yeni geliştirilmiş stabil substrat (paraokson substrat) solüsyondur.

PON-1 enzimi, paraokson substratı 4-nitrofenol'e hidroliz etmektedir. Oluşan 4-nitrofenol'ün 412 nm dalga boyunda vermiş olduğu absorbans, aktivite hesaplamasında kullanıldı. Paraoksonun hidroliz ürünü 4-nitrofenolden kaynaklanan dakikadaki absorbans değişiminden (AA/dk) yararlanılarak enzim aktivitesi hesaplandı.

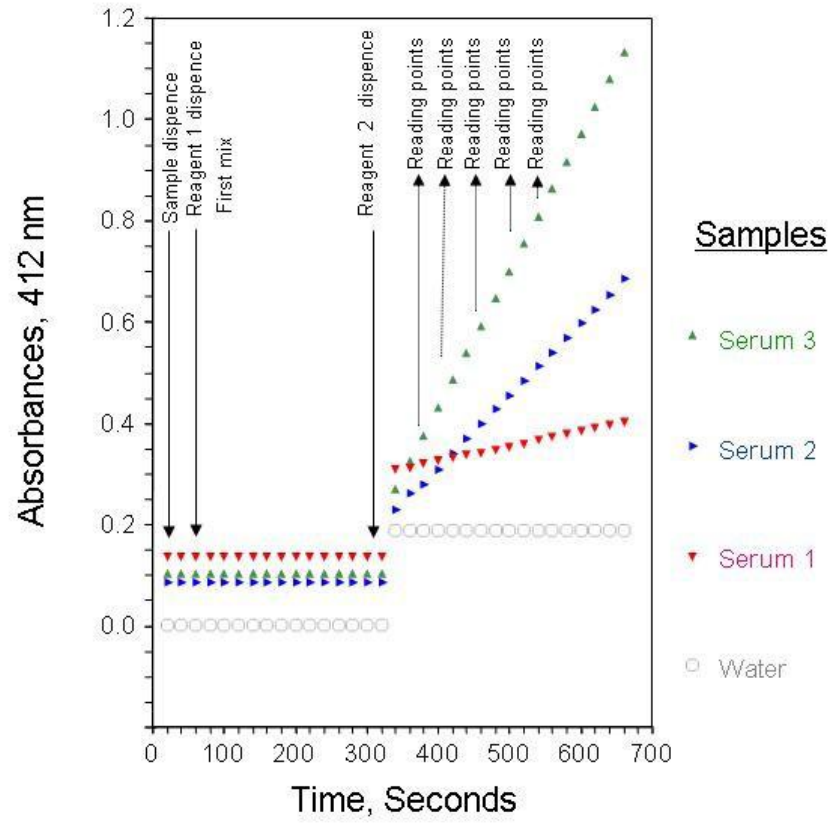
Aşağıda tabloda verilen miktarlarda Reaktif 1 örnek ile karıştırılır bu karışıma da stabil substrat solüsyonu eklenir. Oluşan renk spektrometrede 412 nm dalga boyunda okutulur.

Tablo-2. Paroksanaz (PON1) Analizi karışım oranları

Reaktifler	Miktar
Reaktif 1(PON1 enzim kofaktörü)	500µL
Örnek	25µL
Reaktif2(stabil substrat solüsyonu)	25µL

paraoxan tarafından oluşturulan *p*-nitro phenol absorbansının lineer artışı Kinetik ölçüm modunda ölçülür. Total hidroliz hızından paraoxonun nonenzimatik hidrolizi çıkarılır. *p*-nitrophenolün molar absortivitesi 18,290 M⁻¹ cm⁻¹dir ve bir ünite

paroxasanaz aktivitesi 37 C'deki 1 mol paraoxonun 1 litrede 1dakikadaki hidrolizine eşittir.



Grafik-2. Absorbans –Zaman grafiği

3.3.1 Aktivite Hesaplaması

Aktivite hesaplamasında molar absorbtivite katsayısı ($\epsilon = 17600$) kullanıldı [157]. PON-1 enzim aktivitesi, dakikada 1 nmol 4-nitrofenol oluşturan enzim miktarı 1 ünite olarak tanımlandı ve sonuçlar U/ml ($\text{nmol} \times \text{dk}^{-1} \times \text{ml}^{-1}$) olarak ifade edildi. Hesaplama aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\text{U/mL (nmol} \times \text{dk}^{-1} \times \text{ml}^{-1}) = \frac{A / \text{dk} \times 10^6 \times \text{TH (JLXI)}}{\epsilon \times \text{Işık yolu} \times \text{NH (jıl)}}$$

A /dk: Dakikadaki absorbans değişimi

ϵ : 4-nitrofenol'ün 405 nm deki molar absorbtivite katsayısı ($17600 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) TH:

Mikroweldeki toplam sıvı hacmi NH: Serum hacmi

Işık yolu: Mikrowel küvetin ışık yolu, 0.6 cm 10^6 : Milimölü, nanomole çevirme katsayısı

3.4.Biyokimyasal Analizler:Dicle Üniversitesi merkez

Laboratuarında Abbott firmasının Architect c16000 cihazında spektrofotometrik metodla Abbott clinical chemistry Architect Abbott clinical chemistry Architect Triglicerit kiti ile triglicerit(TG),Abbott clinical chemistry Architect kolesterol kiti ile total kolesterol(TK),Abbott clinical chemistry Architect ultra HDL kiti ile yüksek dansiteli lipoprotein(HDL),Abbott clinical chemistry Architect multigent kiti ile LDL Kolesterol (LDL-C) değeri ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 programı kullanıldı. Elde edilen Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

İlk olarak verilerin normal dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. MDA,TAOK,PON1,LDL-C,HDL-C,KOL,TG analizlerinin p değerleri sırasıyla 0.020, 0.044, **0.143**, **0.390**, **0.452**, **0.567**, **0.309** olarak bulundu. İkinci olarak aynı verilerin varyans homojenite analizi için Levene's F-test uygulandı.

MDA,TAOK,PON1,LDL-C,HDL-C,KOL,TG analizlerinin p değerleri sırasıyla 0.000, 0.000, **0.162**, 0.000, **0.107**, **0.242**, **0.236** olarak bulundu.

Bu sonuçlara göre MDA,TAOK, LDL-C analizleri için üç deney grubunun karşılaştırılması nonparametrik Kruskal Wallis testi ile, MDA,TAOK, LDL-C analizleri için ikili grubunun karşılaştırılması nonparametrik Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

PON1,HDL-C,KOL,TG analizleri için üç deney grubunun karşılaştırılması parametrik One way Anova testi ile, PON1,HDL-C,KOL,TG analizleri için ikili grubunun karşılaştırılması parametrik Student's t-Testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının aritmetik ortalama, standart sapma ve standart hata sonuçları:

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
MDA	Auralı	30	6,6980	,51598	,09420
	Aurasız	30	3,9593	,55801	,10188
	Kontrol	30	2,5627	,11172	,02040
	Toplam	90	4,4067	1,78203	,18784
TOS	Auralı	30	1,0487	,14357	,02621
	Aurasız	30	1,0657	,08685	,01586
	Kontrol	30	1,2197	,04853	,00886
	Toplam	90	1,1113	,12619	,01330
PON1	Auralı	30	106,567	13,1372	2,3985
	Aurasız	30	103,650	10,2922	1,8791
	Kontrol	30	143,960	12,2658	2,2394
	Toplam	90	118,059	21,9183	2,3104
LDL-C	Auralı	30	114,77	15,500	2,830
	Aurasız	30	98,09	13,154	2,402
	Kontrol	30	85,13	26,037	4,754
	Toplam	90	99,33	22,457	2,367
HDL-C	Auralı	30	40,27	9,443	1,724
	Aurasız	30	49,90	9,260	1,691
	Kontrol	30	40,67	7,893	1,441
	Toplam	90	43,61	9,865	1,040
KOL	Auralı	30	180,80	26,007	4,748
	Aurasız	30	162,43	19,285	3,521
	Kontrol	30	166,83	22,102	4,035
	Toplam	90	170,02	23,722	2,501
TG	Auralı	30	155,30	37,666	6,877
	Aurasız	30	113,43	29,508	5,387
	Kontrol	30	113,10	44,526	8,129
	Toplam	90	127,28	42,297	4,459

Tablo 3:Aritmetik ortalama, standart sapma ve standart hata sonuçları:

4.2.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının MDA analizi

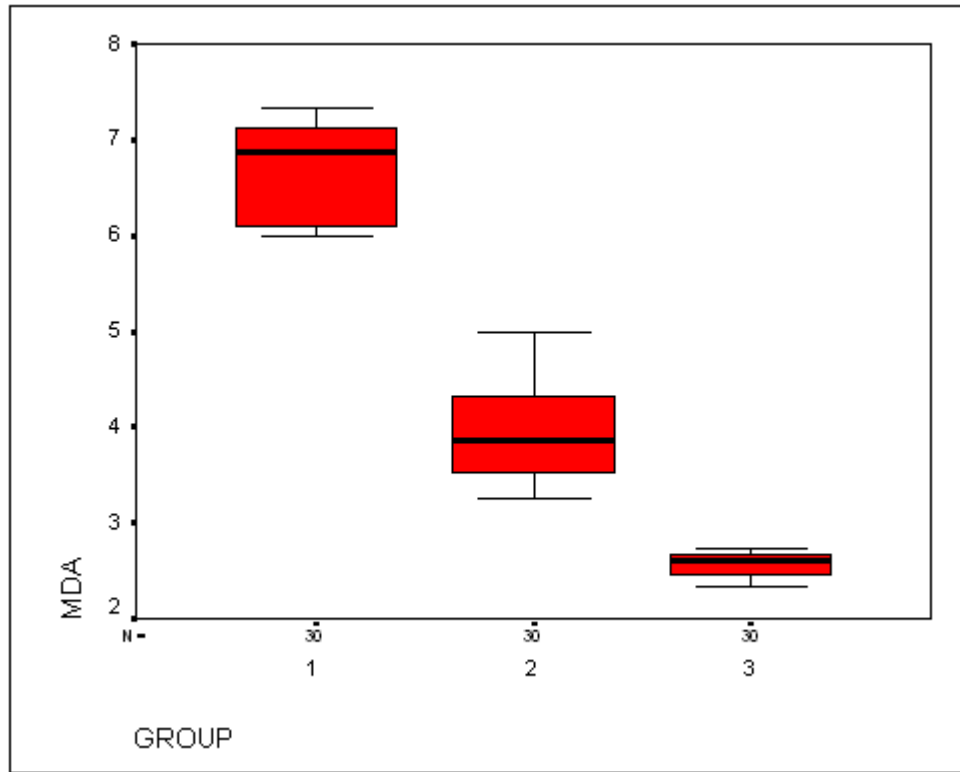
sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu MDA seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda MDA düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu MDA seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda MDA düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır($p<0.05$).

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu MDA seviyesi karşılaştırıldığında, aurasız migren grubunda MDA düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu MDA seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda MDA düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır($p<0.05$).



Grafik-3. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının MDA analizi sonuçları grafiği.

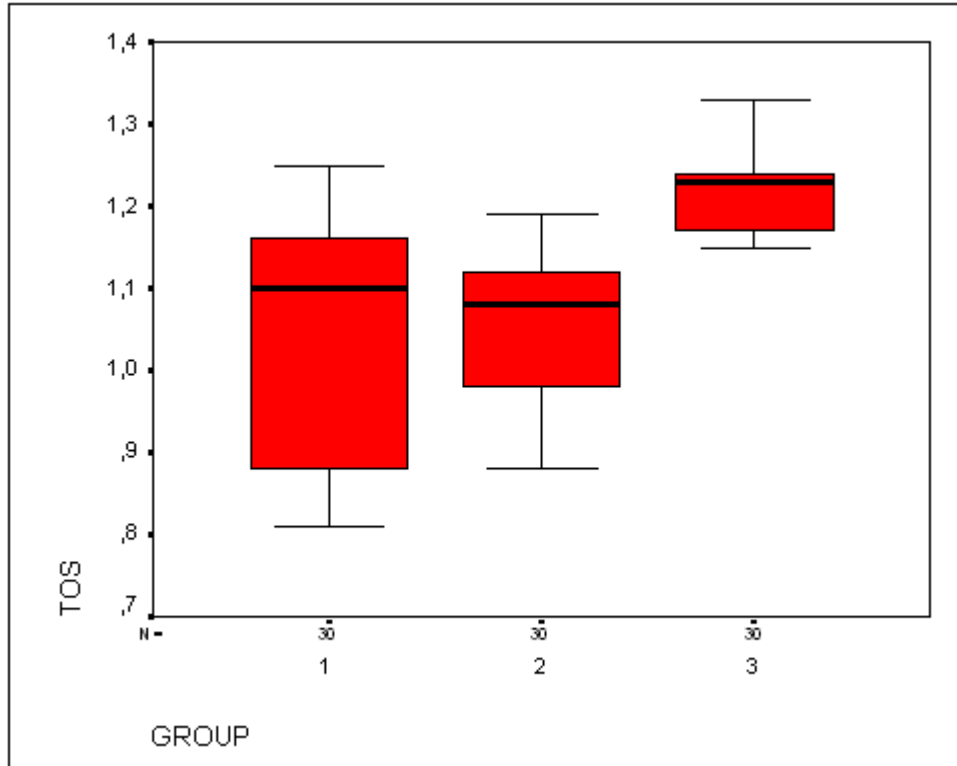
4.3.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TAOK analizi sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu TAOK seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda TAOK düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu TAOK seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda TAOK düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır($p<0.05$).

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu TAOK seviyesi karşılaştırıldığında, aurasız migren grubunda TAOK düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu TAOK seviyesi karşılaştırıldığında, istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır.



Grafik-4. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TAOK analizi sonuçları grafiği.

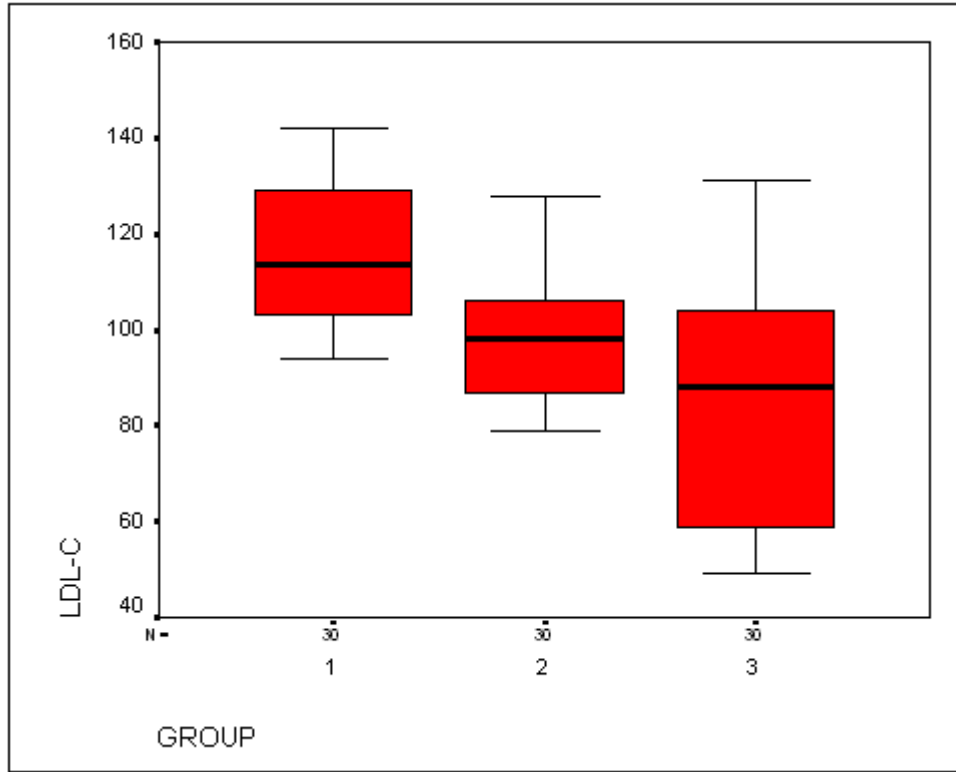
4.4.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının LDL-C analizi sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu LDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda LDL-C seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu LDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda LDL-C seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır($p<0.05$).

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu LDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, aurasız migren grubunda LDL-C seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p=0.030$).

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu LDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda LDL-C düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p=0.03$).



Grafik-5. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının LDL-C analizi sonuçları grafiğı.

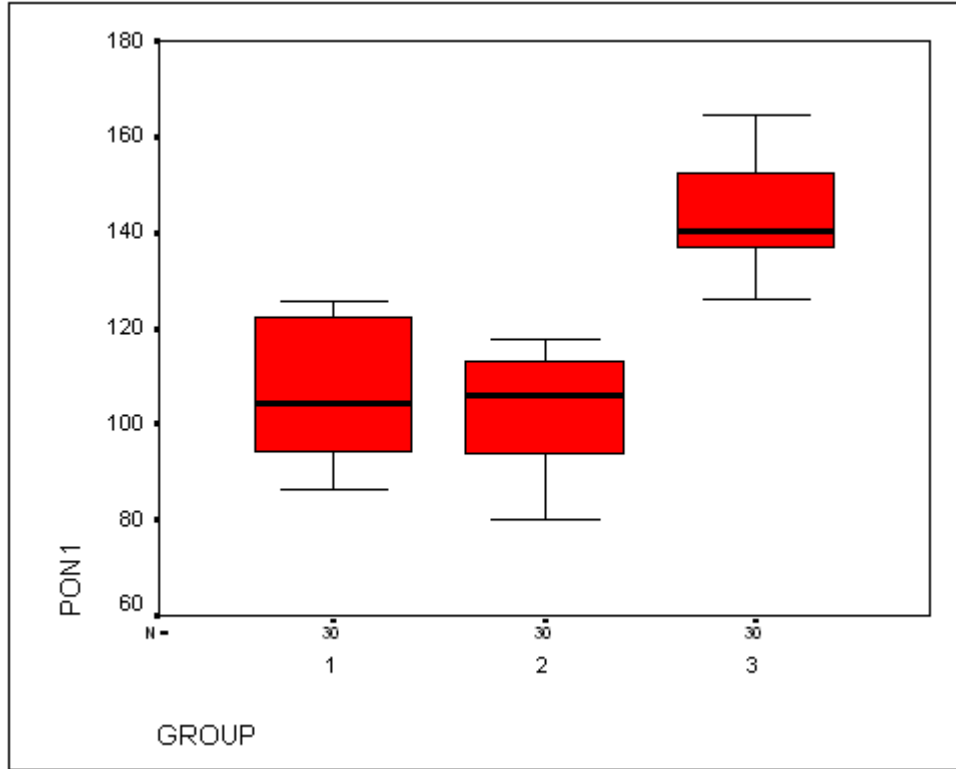
4.5.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının PON1 analizi sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu PON1 seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda PON1 düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu PON1 seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda PON1 seviyesinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır($p<0.05$).

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu PON1 seviyesi karşılaştırıldığında, aurasız migren grubunda PON1 seviyesinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu PON1 seviyesi karşılaştırıldığında, istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır



Grafik-6. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının PON1 analizi sonuçları grafiği.

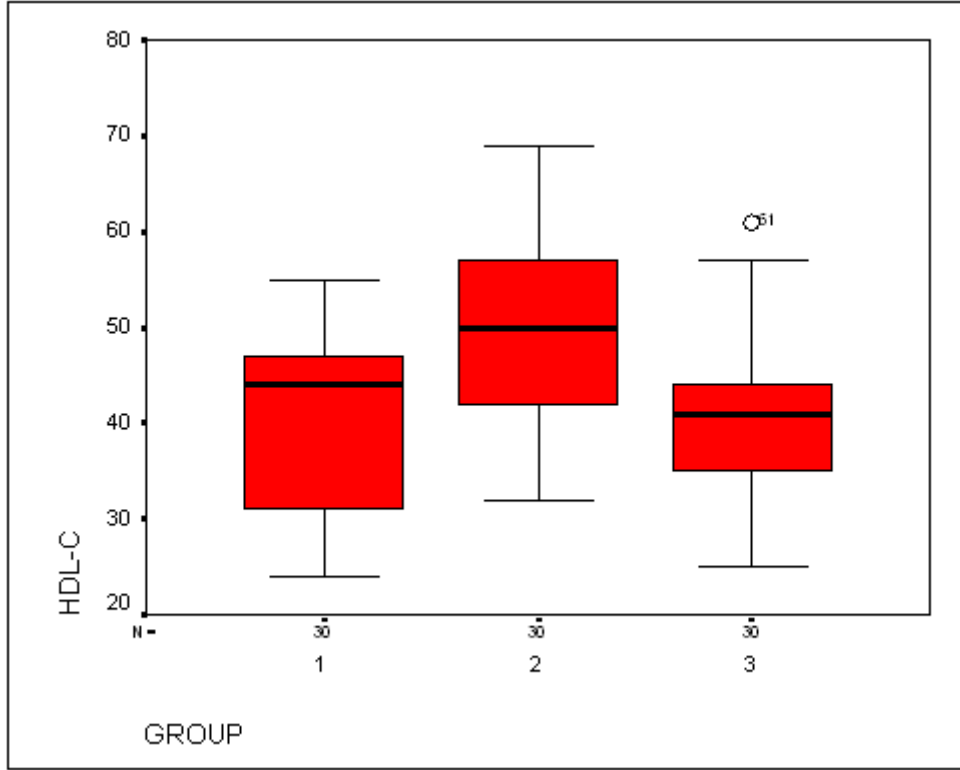
4.6.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının HDL-C analizi sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu HDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda HDL-C düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu HDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu HDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, aurasız migren grubunda HDL-C düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu HDL-C seviyesi karşılaştırıldığında, aurasız migren grubunda HDL-C düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmaktadır($p<0.05$).



Grafik-7. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının HDL-C analizi sonuçları grafiği.

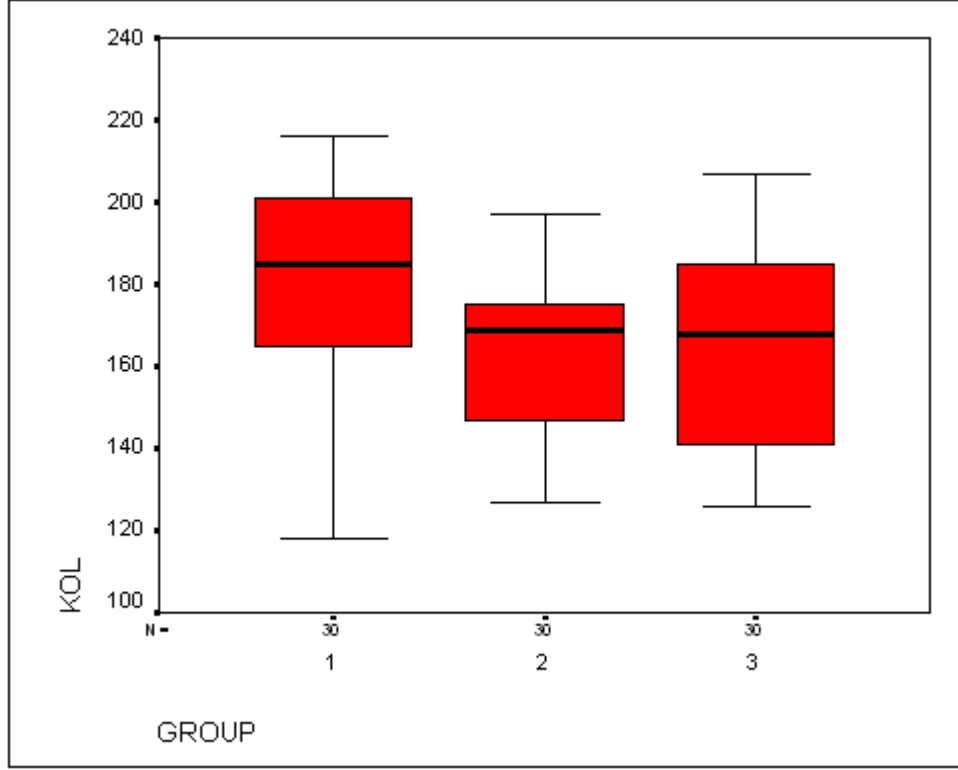
4.7.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının KOL analizi sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu KOL seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda KOL seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu arasında KOL değerlerine göre istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır.

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu arasında KOL değerlerine göre istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır.

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu KOL seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda KOL seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p=0.007$).



Grafik-8. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının KOL analizi sonuçları grafiği

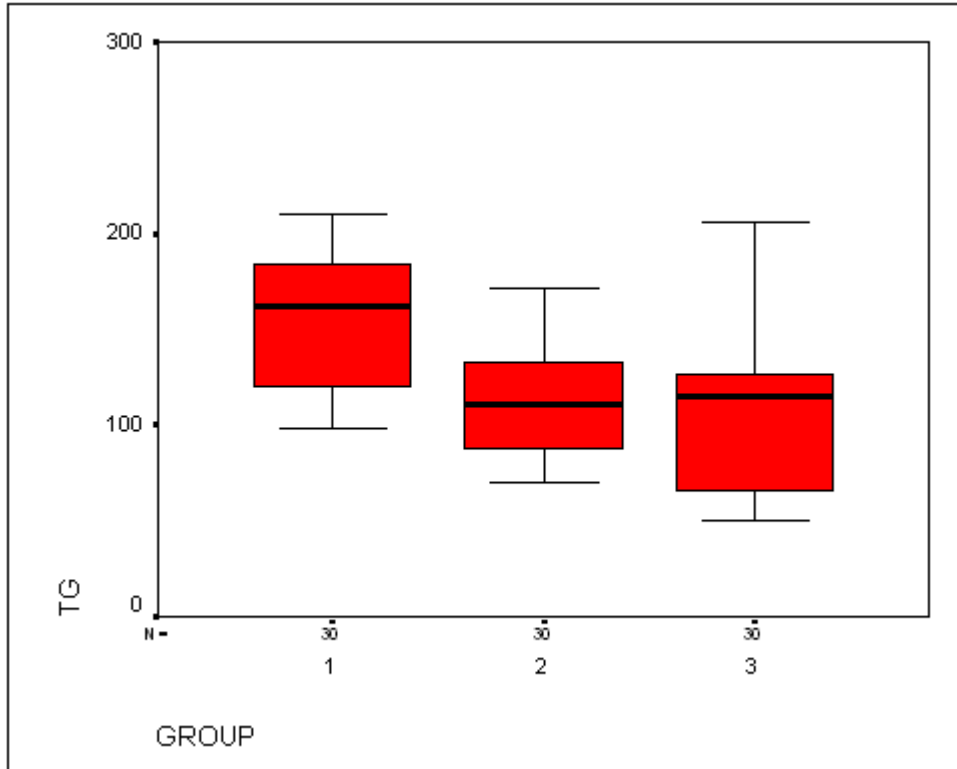
4.8.Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TG analizi sonuçları:

Migren grubu ile kontrol grubu TG seviyesi karşılaştırıldığında, migren grubunda TG düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p<0.05$).

Auralı migren grubu ile kontrol grubu TG seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda TG düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p<0.05$).

Aurasız migren grubu ile kontrol grubu arasında TG değerlerine göre istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır.

Auralı migren grubu ile Aurasız migren grubu TG seviyesi karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda TG seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artış bulunmaktadır ($p<0.05$).



Grafik-9. Auralı migren,aurasız migren ve kontrol gruplarının TG analizi sonuçları grafiği.

5. TARTIŞMA

Baş ağrılarının büyük bir bölümünü primer baş ağrıları grubu içinde yer alan gerilim tipi baş ağrısı ve migren oluşturur. Primer baş ağrıları içinde ikinci sıklıkta görülen migren etyopatogenezi halen açıklanamamıştır. Kanseri, ateroskleroz, diyabet,

iskemi/reperfüzyon hasarı, epilepsi, Parkinson hastalığı, serebral iskemi, Alzheimer hastalığı gibi pek çok hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığı tespit edilen oksidatif stresin migren patogenezinde de rol oynayabileceği konusu son yıllarda araştırılmaktadır.(82)

Lipid peroksidasyonu-migren ilişkisinin ortaya çıkarılması, araştırmacıları migrenli hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin, serbest radikallerin ve antioksidan enzim düzeylerinin ölçülmesi yönünde çalışmalar yapmaya yöneltmiştir.

Bu amaçla oksidatif stres göstergesi olan MDA ve antioksidan enzim olan PON1 bizden daha önce migrenli hastalarda çalışılmıştır. Ancak antioksidatif sistemi değerlendirmek için doğrudan TAOK'ın migren etyopatogenezinde çalışıldığına dair bir çalışmaya rastlamadık.

Bu tez çalışmasında biz, migrenli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubu vakalarında serum MDA,TAOK,PON-1 enzim aktivitelerini, LDL, HDL, T-Kol ve TG düzeylerini ölçtük.

Bu biyokimyasal parametelerin gruplar arası farklılığını istatistiksel olarak analiz ettik.

MDA lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan son üründür ve aktif bir moleküldür. Membran fonksiyonlarında bozulma,membran akışkanlığında azalma, membrana bağlı mediatör ve enzimlerin inaktivasyonuna yol açmaktadır. Öte yandan lipid peroksidasyonu ürünleri, lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I₂ (prostasiklin)inhibisyonu ile kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan yolunda dengesizliğe yol açar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonlarını başlatırlar.Prostasiklin çok güçlü vazodilatatördür. Aynı zamanda trombosit agregasyon ve adezyonunu güçlü bir şekilde baskılar. Tromboksanlar ise güçlü vazokonstriksiyon yapar, aynı zamanda trombosit agregasyon ve adezyonunu artırır. Bu iki aktif molekül oranındaki dengenin tromboksandan yana bozulması, bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombus oluşumu ile sonuçlanır.Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu, migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal serebral hipoksiye neden olabilir(5).

Gülşen ve arkadaşları 36 migren hastası (22 aurasız, 14 auralı) ve 20 sağlıklı birey üzerinde yaptığı bir çalışmada migrenli hastalarda MDA düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır(83).

Yılmaz ve ark. migrenli hastalarda oksidatif stresin etkilerini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada plazmada MDA düzeyini migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır(6).

Tozzi ve ark. yapmış olduğu çalışmada migrenli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek MDA düzeyleri tespit etmişlerdir(70).

Yine Erdal ve ark.'nın migrenli hastalarda lipid peroksidasyon ürünü olarak serum TBARS düzeyine baktıkları çalışmada kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır (84).

Ciancarelli ve arkadaşları tiyobarbitürik asid reaktif maddeler (TBARS) düzeylerini alt grup ayırımı yaptıklarında aurasız ve auralılar arasında anlamlı farklılık saptayamamışlardır(85).

Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarının serum MDA düzeyleri ile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Migren grublarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise auralı migren grubunda aurasız migren grubuna göre MDA değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

Schimomura ve arkadaşlarının yaptığı auralı migrenli hasta grubunda aurasız migrenli hasta grubuna göre plazma MDA düzeyinde anlamlı farklılıklar saptadıkları çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla paraleldir(69).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda migren hastalarında antioksidan enzim aktivitesine özel bir dikkat gösterildiği tespit edilmiştir.

Hücreyi serbest radikallerin toksik etkilerinden koruyan antioksidan enzim sistemi superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) başta olmak üzere glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon redüktaz (GR) ve sülfhidril grubu içeren bileşiklerdir.

Shimomura ve ark. platelet SOD düzeyinin auralı migren grubunda diğer gruplara göre (aurasız migren, gerilim tipi baş ağrısı, kontrol grubu) anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdi (69). Bolayir ve ark. da yaptıkları çalışmada, migren hastalarında SOD ve GSH-Px düzeylerini kontrol grubu ve gerilim tipi baş ağrısına göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır(86). Seda ve ark. antioksidan enzimleri (GSH-Px, CAT ve

SOD) ve kan GSH düzeylerini migren hastalarında kontrol grubu ile, istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit etmişlerdir(8).

Biz çalışmamızda antioksidan aktiviteyi belirlemek amacıyla tek tek enzim düzeylerini ölçmek yerine, tüm enzimlerin toplam antioksidan aktivitesini gösteren TAOK düzeyini serumda ölçtük.

Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarının serum TAOK düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulduk. Migren gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise auralı migren grubunda aurasız migren grubuna göre TAOK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Patofizyolojik sürecin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte epidemiyolojik çalışmalar, migren ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir komorbiditenin olduğunu göstermiştir (87). Bir migren atağı ön belirtiler, aura dönemi, baş ağrısı süreci ve düzelme fazlarından oluşabilir. Migrenli hastaların yaklaşık üçte biri aura semptomları gösterir. Auralı migrenlilerde, özellikle de genç bayanlarda, erken başlangıçlı iskemik strok riski artmıştır ve hatta bunlar sigara içiyor ya da oral kontraseptif ilaç kullanıyorlarsa bu risk çok daha yüksektir. Keza bu kişilerde, özellikle posterior dolaşımın serebellar bölgesinde subklinik strok riskinin de artmış olduğu ifade edilmektedir. Hatta erkek migrenli hastalarda da benzer ilişkinin olduğu rapor edilmiştir. Auralı migrenlilerde erken başlangıçlı iskemik strok riskinin niçin artmış olabileceği ile ilgili muhtemel mekanizmalar öne sürülmüştür. Hiperhomosisteinemi, vazospazm, protrombotik faktörler ve endotelyal disfonksiyon gibi bazı patolojik faktörlerin bu risk artışında etkili olabileceği ifade edilmiştir(88-89).

Atlı yüz yirmi migrenli hasta ve 5135 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan migren genetiği ile ilgili bir epidemiyolojik çalışmada; rastgele seçilmiş 20 - 65 yaş arası kişilerde kardiyovasküler risk faktörü olarak kan basınçları, serum total ve HDL-kolesterol düzeyleri, sigara içme, oral kontraseptif kullanma ve miyokardiyal infarktüs ve koroner kalp hastalığı için Framingham risk skoru ölçülmüştür. Sebebi tam anlaşılmamakla birlikte migrenlilerde (özellikle auralılarda) yaklaşık iki kat daha yüksek koroner kalp hastalığı riski olduğu rapor edilmiştir (12).

Son zamanlarda hiperkolesterolemi, protombotik faktörler, inflamatuvar süreçler, vasoaktif faktörler, metiltetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi, oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar ‘a neden olan risk faktörler olarak tartışılmaktadır. Özellikle önemli bir halk sağlığı problemi olarak güncelliğini koruyan metabolik sendromun bir bileşeni olan dislipideminin, migrenle ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıklara eğilim oluşturduğu rapor edilmiştir(88).

Migrende serum lipid değişiklikleri konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarla migrenli hastalarda lipid değerlerinde farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Scher ve ark. 192 auralı migren, 396 aurasız migren ve 5135 kontrol vakasında serum total- ve HDL-kolesterol düzeylerini ölçmüşler; total hasta grubunda ve auralı migrenlilerde kontrol vakalarına göre serum total kolesterol düzeyinin anlamlı oranda artmış olduğunu rapor etmişlerdir(12). Serap ve ark , 104 migrenli (24 auralı, 80 aurasız) hastada total kolestrol düzeyini 86 sağlıklı kontrol grubuna göre, özellikle de auralı migrenlilerde daha yüksek olduğunu ancak gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişler ve HDL kolesterolün aurasız migrenlilerde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir(16). Monastero ve ark. ortalama yaş grubu 73 olan migrenlilerde artmış total kolesterol düzeyleri bulmuşlardır(90).

J.Gruber ve ark. obez ve aşırı kilolu migrenliler ve obez ve aşırı kilolu kontrol grubunun benzer tip parametreleri gösterdiklerini ve kolesterol, LDL, okside LDL trigliserid değerlerinin arttığı kadar HDL değerinde de azalmış olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada normal kiloda migrenliler ve obez ve aşırı kilolu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migrenlilerin obezlerde görülen artmış TG ve azalmış HDL değerlerini göstermediklerini rapor etmişlerdir. Bundan dolayı da obezite bağımlı lipid profili değişikliklerinin migrende lipid profilini etkilediğini rapor etmişlerdir(91). Castro-Gago ve ark. (92) benzer konuda 35 migren hastası çocuk üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada plazma kolesterol, trigliserid ve lipoprotein düzeylerini ölçmüşlerdir. Tüm hastalarda trigliserid ve LDL düzeylerinin normal olduğunu, 4 çocukta kolesterol düzeyinin artmış olduğunu; 8 çocukta HDL, 11'inde ise VLDL düzeyinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucu olarak da, çocuklarda migrenle hiperlipemi ve hiperkolesterolemi arasında etyolojik bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. En son çalışmalardan biri olan bir Britanya

çalışmasında kendi populasyonlarında ki kadın migrenli hastalar da kolesterol düzeyinin çok az artmış olduğunu rapor etmişlerdir. Roberto ve arkadaşları ellili yaş grubundan oluşan 151 migren ve 1658 kontrol vakasında kolesterol(TC),HDL,TG,LDL düzeylerinden sadece TC ve LDL değerlerini migrenli hastalarda ,migrensizlere göre daha yüksek rapor etmişlerdir(90).

Çalışmamızda migren hastalarında total kolesterol,trigliserit ve LDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış bulundu. Migren grublarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise auralı migren grubundaki total kolesterol ve trigliserit düzeyi aurasız migren grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Auralı migren grubunda ise LDL-K düzeyleri aurasız migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki bazı çalışmaların sonuçlarıyla paralellik gösterirken,bazı çalışmalara ise uymamaktadır.Çalışmaların sonuçları arasındaki çelişki ,bazı çalışmalarda lipid metabolizmasını etkileyen hastalıkların ve ilaçların ekarte edilememesi ,oluşturulan hasta gruplarında hastalığın şiddetinin aynı olmaması,hastaların yaşlarının,cinsiyetlerinin, beslenmelerinin, kilolarının farklı olması ile açıklanabilir.Standart hasta gruplarının oluşturulması ile de yapılacak araştırmalar daha güvenilir sonuçlar verebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, oksidatif stresin de KVH patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir.Ve oksidatif strese karşı koruyucu HDL kolesterol seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ters ilişki olduğundan bu çalışmalarda bahsedilmiştir. HDL'nin LDL partiküllerinin oksidatif modifikasyonunu inhibe etmesini içeren farklı yollarla da ateroskleroza önlediği de rapor edilmiştir.Bunlardan birtanesi'nin paroksonaz enzimi olduğu olduğu öne sürülmüştür. Antioksidan özelliği olan serum PON-1 enzimi, *in vitro* şartlarda LDL oksidasyonunu inhibe etmektedir(93). Keza, *in vivo* şartlarda da PON-1'in oksidasyona karşı LDL'yi korumada önemli rol oynadığına inanılmaktadır.Watson ve Navab PON'in,LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar cevabı bloke ettiğini göstermişlerdir.Yapılan çalışmalarda KVH 'lı olguların plazmada lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı ve PON1 enzim düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(94).Ancak yaptığımız literatür taramalarında migrende kardiyovasküler risk faktörlerinden olan ox-LDL nin endojen antioksidan

moleküllerin eksikliğine bağlı olarak oluşabileceği hipotezini çalışan tek bir literatür çalışmasına rastladık. Serap ve arkadaşları PON-1 enzim aktivitesi'ni migrenli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük ve gruplar arası farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sebeple sağlıklı kişilere göre migrenli hastalar, azalmış PON-1 aktivitesi ve artmış total kolesterol düzeyi gibi kardiyoserebrovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen daha yüksek bir risk faktörü prevalansına sahip olduğu sonucuna varmışlardır(16)

Serap ve ark.'ın sonuçlarına benzer şekilde, serum PON1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre migrenli hastalarda, özellikle de auralı migrenlilerde daha yüksekti ve gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Çalışmamızda PON1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre auralı ve aurasız migren hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış bulundu. ($p=0.000$). Ayrıca auralı migren grubu ile aurasız migren grubu arasında PON1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. ($p=0.342$)

SONUÇ:

Bu tez çalışmasında migrenli hastalarda artan oksidan strese karşı antioksidan aktivitede azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar migren patofizyolojisi ve komplikasyonlarını anlamada rehberlik edebilir ve yeni tedavi stratejilerinin gelişmesinde kullanılabilir.

Ayrıca sağlıklı kişilere göre migrenli hastalar, azalmış PON-1 ve artmış LDL düzeyi ve azalmış HDL düzeyi gibi kardiyoserebrovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen daha yüksek bir risk faktörü prevalansına sahiptirler. Migren ile serebrokardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü kanıtlar olduğu için, nöroloji uzmanlarının migrenli hastalarda bu ilişkiyi de göz önünde tutmaları faydalı olacaktır. Böylece migrenli hastalar (özellikle de auralı), değiştirilebilir serebrokardiyovasküler risk faktörleri açısından daha dikkatli olmaları hususunda uyarılabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML: Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* **1992**, 267(1):64-69.
- 2.Yaltkaya K, Balkan S, Oguz Y. Nöroloji Ders Kitabı; Palme Yayıncılık, *Ankara.1994; 251-268.*
- 3.Silberstein SD, Lipton RB, Goodsby PJ. (Ed). Headeche in Clinical Practise: **Isis Medical Media pres 1998: 1-89.**
- 4.Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* **1991; 91 (suppl 3C): 323-30.**
- 5.Parantainen J, Vapaatalo H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leukotriens in migraine. *Cephalalgia* **1986; 6: 95-100**
- 6.Yılmaz G, Sürer H, Üçler S, İnan L, Yücel D. Plasma malondialdehyde levels in migraine with and without aura. *T Klin J Med Sci* **2004; 24: 309-315.**
- 7.De Matteis G, Tozzi-Ciancarelli MG, Calisse P, Tatora R,D’Andrea F, Di Masimo C,Prencipe Platelet changes in classic migraine.*Ital J Neurol Sci* **1993;14:207-10.**
8. Seda Ö,Said B. Antioxidant enzymes levels and its polimorphism during headache and in headache free periods in migraine polimorphism **2008;1-77.**
- 9.Qiles JL,Huertas JR,Manas M,Battino M,Ochoa JJ,Mataix J.Plazma antioksidants are strongly affected by iron induced lipid peroksidation in rats subjected to physical exercise And different dietary fats.*Biofactors* **1998;8:119-127**
- 10.Wayner DDM,Burton GW,Ingold KU,Barclay LRC,Locke SJ.The relative contribution of Vitamin E,urate,ascorbate,and proteins to total peroxy radical trapping antioksidant activity of human blood plazma.*Biochim Biophy Acta* **1987;924:408-419**
- 11.Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE: Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* **2005,69(4):541-550 2009;1-48**
- 12.Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ: Cardiovascular Risk factors and migraine: *the GEM population based study.Neurology* **2005,64(4):614-620**
- 13.Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE: Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* **2005,69(4):541-550**

14. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J: Antioxidant Paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003,88 (11): 5422-5426
15. Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM: Association of paraoxonase 1 gene polymorphisms with risk of Parkinson's disease: a metaanalysis. *J. Hum Genet* 2004,49(9).474-481.
16. Serap Y, Sedat A: serum PON-1 and ARE activities and the hand preferences in patients with Migraine. 2010;1-27
17. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF, Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II *Headache*, 2001. Jul-Aug;41(7): p. 638-45.
18. Sicuteri F, The ingestion of serotonin precursors (L-5-hydroxytryptophan and L-tryptophan) improves migraine headache. *Headache*, 1973. Apr;13(1): p. 19-22.
19. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: *Headache in Clinical Practice*. 1998; 35: 387- 396.
20. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*.1997; 1:27-42.
21. Lance JW. Mechanisms and management of headache. *Butterworth Scientific, London* 1982; 4th edn:147
22. İdiman E :santral sinir sisteminin myelin hastalıkları, Oğul E.(ed) *Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Yayınları, Bursa* 1996; 161-171.
23. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57
24. Rasmussen B.K: Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalalgia* 1999; 19 (Suppl)25:20-3
25. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004; 113(10):1447-1455.
26. Breslau N, Rasmussen BK, The impact of migraine Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56:4-12.

27. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M. et al. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1147-1157.
28. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12:221-228.
29. Isler H, Rose FC. Historical Background. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. *The Headaches, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins* 2000; 1-7.
30. Türk Başağrısı Epidemiyoloji Çalışma Grubu: Türkiye’de başağrısı ile ilgili epidemiyoloji çalışması 1997-1998:34. *Ulusal Nöroloji Kongresi* 1998.
31. Lipton RB, Diamond S, Reed M et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:638-645.
32. Adams RD, Victor M. Headache and other craniofacial pains. *In principles of 61 neurology. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1993; 148-170.*
33. Headache classification committee of the international headache disorders,cranial neuralgias and pain. *Cephalalgia* 1988; 7:1-96.
34. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı, Ankara, Palme Yayıncılık;1996; 263-283.*
35. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21(7):774-777
36. Izzati-Zade KF. The Role of Serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:501-5.
37. Devor WN, Napoli R, Saccà L. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2010;74:94.
38. Ropper AH, Brown RH. Headache and other craniofacial pains. *In: Foltin J, Nogueira I, Edmonson KG, Sheinis LA (Editors). Adams and Victor’s principles of neurology. 8th ed, USA: Mc Graw Hill Inc, 2005;144-65.*
39. Ertekin C. *Nöroloji’de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir, Bilgehan Matbaası. 1987;151-202.*
40. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46:331.
41. Leao APP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:259-65.
42. Seymour D. Migraine headaches. *Med Clin Noth Am* 1991;75:545-65.
43. Solomon GD. Therapeutic advances in migraine. *J Clin Pharmacol*

1993;33:200–9.

44. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Headache* 1991;75:763–89.

45. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992;42:6–10.

46. De Vries P, Heiligers JPC, Villalon CM, Saxena PR. Blockade of porcine carotid vascular response to sumatriptan by GR127935, a selective 5-HT_{1D} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1996;118:85–92.

47. Willems EW, Valdivia LF, Villalon CM, Saxena PR. Possible role of a adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy. *Cephalalgia* 2003;23:245–57.

48. Olsson JE. Neurologic finding in basilar migraine. *Laryngoscope* 1991;101:1–41.

49. Humphrey PPA. 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 1991; 238:38–44.

50. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2009;9:[Epub ahead of print]

51. Pearce JM. Migraine: A cerebral disorder. *Lancet* 1984;14:86–9.

52. Saxena PR. 5-HT in migraine an introduction. *J Neurol* 1991;238:36–7.

53. Sanchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine Aura. *Curr Opin Neurol* 2004;17:289–93

54. Vural O. Bas ağrıları özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003;85–126.

55. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48–56.

56. Weiller C, May A, Limmroth V, ve ark. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658–60.

57. Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under inhibition: Evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000;20:525–32.

58. Hamada J. Use of antiepileptic drugs for the preventive treatment of migraine. *Brain Nerve* 2009;61:117-24.

59. Ostfeld AM , Wolff HG. Studies on headache: Arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type. *Arch Neurol Psychiat* 1955;**74:131**.
60. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation. Experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 1983;**23:258–65**.
61. Jans LAW, Riedel WJ, Marcus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: Assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007;**12:522–43**.
62. Panconesi A, Sicuteri R. Headache induced by serotonergic agonists a key to the interpretation of migraine pathogenesis? *Cephalgia* 1997;**27:1295–300**.
63. Fitzpatrick A.M,W.Teague W.G, Holguin F,Yeh M, Brown L.A.S, Barnes PJ.Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma:Evidence for oxidant stress.*J Allergy Clin Immunol*.2009 **January;123(1):146- 152**
64. Mantena S.K, Vaughn D.P, Andriga K.K,Eccleston H.B, King A.L, Abrams G.A,Doeller J.E, Kraus D.W,Darley-Usmar V.M,Bailey S.M. High fat diet induces dysregulation of hepatic oxygen gradients and mitochondrial function in vivo *Biochem. J. (2009) 417, 183–193*
65. Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tip Bilimleri Dergisi* 12: 201-207,1992
66. Volicer L, Crino PB. Involvement of free radicals in dementia of the Alzheimer type: a hypothesis. *Neurobiol Aging. 1990; 11: 567-571*.
67. Kedziora J, Bartosz G. Down's syndrome: a pathology involving the lack of balance of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med. 1988; 4: 317-330*.
68. Adams JD Jr, Odunze IN. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med. 1991; 10: 161-169*.
69. Shimomura T, Kowa H, Nakano T, Kitano A, Marukawa H, Urakami K, Takahashi K. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia. 1994; 14:215-218*

70. Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Di Massimo C, Marini C, Ciancarelli I, Carolei A. Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalalgia*. **1997; 17: 580-584**
71. Hailiwell B, Gutteridge JMC: The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochem. Biophys.* **280: 1-8, 1990.**
72. La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* **1999; 119-120: 379-388**
73. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentrations and phenotype distribution in diabetes mellitus its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* **1995; 15: 1812-18.**
74. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. The role of high-density lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* **1993; 294: 829-34.**
75. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* **1998; 3: 329-36**
76. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, **2000; 149: 91-7.**
77. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* **2000; 101: 2510-17**
78. Watson AD, Navab SY, Hama A. Effect of platelet-activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* **1995; 95: 774-82.** *Mol Biol* **2004; 11: 412-9.**
79. Navab M, Hama SY, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio *J Clin Invest* **1997; 99: 2005-20.**
80. Iliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, *Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. In: Özata M. Hiperlipoproteinemiler. Güneş Kitapevi, 1996: 1500-9*

81. Van Dam Mü, de Groot E, Clee SM, Hovingh GK, Roelants R, Brooks - VVilson A, et al: Association between increased arterial blood pressure and cardiovascular disease: a population-based observational study. **Lancet** **2002;359:37-41**
82. İrkeç C. Migren ve immün Sistem. **Türkiye Klinikleri Nöroloji Cilt:1, Sayı:2, 2003;124-126.**
83. Gülsen Y, Hatice S, Serap Ü. Plazma MDA levels in migraine with and without aura. **T.Clin J Med Sci** **2004;311-313**
84. Erdal N, Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Mutluay B, Köksal A, Baybas S. Migrenli Hastalarda Oksidatif Stresin Göstergesi Olarak Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi . Düşünen Adam: **Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi** **2005; 18: 129-135.**
85. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Marini C, Carolei A. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine. **Cephalalgia.** **2003; 23: 39-42.**
86. Bolayir E, Celik K, Kugu N, Yilmaz A, Topaktas S, Bakir S. Intraerythrocyte antioxidant enzyme activities in migraine and tension-type headaches. **J Chin Med Assoc.** **2004; 67: 263-267.**
87. Kalendovsky Z, Austin JH: "Complicated migraine" its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. **Headache** **1975, 15(1): 18-35.**
88. Silberstein SD: Cardiovascular risk factors associated with migraine. **Lancet Neurol** **2005, 4(7):391-392.**
89. Tietjen GE: The relationship of migraine and stroke. **Neuroepidemiology** **2000, 19(1): 13-19.**
90. Roberto M, Carmela P: Association between plasma lipid levels and migraine in subjects aged ≥ 50 years: preliminary data from the Zabùt Aging Project. **Neurol Sci** **(2008) 29:S179–S181**
91. J. Gruber, C. Bernecker: Lipid profile in normal weight migraineurs – evidence for cardiovascular risk. **2009 EFNS European Journal of Neurology** **17, 419–425**
92. Castro-Gago M, Rodriguez-Nunez A, Novo I, Paz M, Rodriguez-Segade S: [Migraine in childhood: lipid metabolism and its implications]. **An Esp Pediatr** **1989, 30(6):443-446.**

93. Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM: Association of paraoxonase 1 gene polymorphisms with risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. **J Hum Genet** *2004*, **49**(9) .474-481.
94. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN: Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. **FEBS Lett** *1991*, **286**(1-2): 152-154.