

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**MİGRENLİ HASTALARDA AKUPUNKTUR TEDAVİSİNİN
NİTRİK OKSİT'E ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin GÜNDÜZTEPE

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

ANKARA
Şubat 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**MİGRENLİ HASTALARDA AKUPUNKTUR TEDAVİSİNİN
NİTRİK OKSİT'E ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin GÜNDÜZTEPE

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-51 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Şubat 2011

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:15/03/2011


Prof.Dr.Hatice PAŞAOĞLU
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Ayşe Banu ÇAYCI
Gazi Üniversitesi

Prof.Dr. Deniz ERBAŞ
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Migren	2
2.1.1. Migrenin Tarihçesi	2
2.1.2. Sık görülen baş ağrısı tiplerinin uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre tanı kriterleri	3
2.1.3. Migrenin Klinik Özellikleri	5
2.2. Migren Patofizyolojisi	10
2.3. Migrenin Tetikleyicileri	13
2.4. Migrenin Tedavisi	14
2.4.1. Farmakolojik Tedavi	14
2.4.2. Akupunktur Tedavisi	15
2.4.3. Akupunktur Noktası ve Özellikleri	19
2.4.4. İğneleme Teknikleri	20
2.4.5. Akupunkturun Klinik Uygulamaları	20
2.4.6. Akupunkturun Kullanımı	22

2.5. Nitrik Oksit (NO)	24
2.5.1. Nitrik Oksit Tarihçesi	24
2.5.2. Nitrik Oksitin Tanımı	24
2.5.3. Nitrik Oksitin Fizyolojik ve Patolojik Roller	29
2.6. Nitrik Oksitin Migren Fizyopatolojisindeki Yeri	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Kullanılan Gereçler	39
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar	39
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	41
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kit	41
3. 2. Çalışmada Uygulanan Yöntem	41
3.2.1. Serum NO Düzeylerinin Tayini	41
4. BULGULAR	44
4.1. Gruplar Arası Nitrik Oksit Düzeyleri	44
5.TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	53
8. SUMMARY	55
9.KAYNAKLAR	57
10. EKLER	72
10.1. ETİK KURUL	72
10.2.TEŞEKKÜR	74
11. ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. L-Arjinin-Nitrik Oksit yolu	25
Şekil.2. Nitrik Oksit Sentetaz	26
Şekil 3. NOS' in aktive edilmesi ve NO sentezlenmesi	27
Şekil 4. Nitrobileşiklerinin endotel ve düz kas hücrelerinde NO'e dönüşümü	30
Şekil 5. NOS ve NO' in indüksiyonunu etkileyen faktörler	31
Şekil 6. Beyin dokusunda arjinin-NO yolu	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Serum NO tayini	42
Tablo 2. Tüm çalışma gruplarının NO değerleri (Ortalama±Standart Hata)	46
Tablo 3. Tüm çalışma gruplarının P değerleri (Ortalama±Standart Hata)	46

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Serum Nitrik Oksit Standart Grafiği	43
Grafik 2. Gruplar Arası Nitrik Oksit Düzeylerinin Karşılaştırılması	45

KISALTMALAR

NO	: Nitrik Oksit
5-HT	: Serotonin
CGRF	: Calsitonin Gen Related Peptid
SRF	: Serotonin Relesing Faktör
PGE	: Prostaglandin
BMAS	: British Medical Acupuncture Society
Dk	: Dakika
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
DSÖ	: Devlet Sağlık Örgütü
EDFR	: Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
CNOS	: Konstitutif Nitrik Oksit Sentetaz
cGMP	: Siklik Guanozin Mono Fosfat
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı organizmayı ve dokuları zedelemeye yönelik tehlike taşıyan, çeşitli iç ve dış uyaranlara karşı bir durum ve davranış şeklidir. Toplumda en sık görülen, şikayetlerden biri olan baş ağrısı, yol açtığı iş gücü kaybı ve tıbbi yardım harcamaları nedeniyle ülke ekonomisine belirli bir mali yük getirmekte ve kişinin yaşam kalitesini düşürmektedir. Migrenli hastalar, ağrı kliniklerine başvuranların büyük bölümünü oluşturmaktadır.

Migren ağrısının bireysel, ekonomik ve sosyal birçok sorunu beraberinde getirmesi nedeniyle; gerek tanınması, gerek atak ve koruyucu tedavisi büyük önem taşımaktadır. Etkili bir migren tedavisi, ancak migren ağrı patofizyolojisinin bilinmesi ile mümkündür. Son yıllarda migren patofizyolojisine yönelik çalışmalar Nitrik Oksit(NO)'in migren ağrısı oluşumundaki etkisini ortaya çıkarmıştır.

Bu çalışmanın amacı Nitrik Oksit' in ağrı patofizyolojisindeki rolünü göz önüne alarak, migrenli hastaların serum NO seviyelerini akupunktur tedavisinden önce ve sonra aynı zamanda sağlıklı kontrol gurubu ile de karşılaştırmaktır. Akupunktur tedavisinin migreni tedavi ederken migren patofizyolojisinde önemi olduğu düşünülen Nitrik Oksit' e etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Migrenin Tarihçesi

Migren ve diğer baş ağrısı ile ilişkili yazıların ilkinde Mezopotamya'daki Leyden papürüslerinde rastlanmakta ve tedavi için doğaüstü güçlerden yararlanıldığı öğrenilmektedir. Kapadokyalı Areteaus'un eserlerinde ve mısır papürüslerinde (M.Ö 1550) başın ve yüzün bir yarısında terleme, bulantı ve kusma ile birlikte olan ağrı için heterokrania terimi kullanılarak migrenin ilk tanımı yapılmıştır. Hipokrat M.Ö. 460'ta migren ile ilgili bazı semptomları tarif etmiştir. M.S 2. yüzyılda yaşamış Efesli Saranos'un eserlerinde benzer tanımlamalar yapılmıştır. M.S 129'da doğan Galeneos heterokrania kelimesine eş anlamli olarak hemikrania kelimesini kullanmıştır. Galenous'un baş ağrısı tanımlamaları ve tedavi şekilleri Avrupa tıbbının gelişmesinde önemli rol oynamıştır. İbni Sina ise 10. yüzyılda baş ağrılarınin değişik nedenleri olabileceğini, bazı duyuların patolojik nedenler ile tıkanmadığını, tersine algıların daha fazla arttığını ve bu nedenle koku, ses ve ışığın migren oluşumuna sebep olabileceğini söylemiştir. Avrupa'da orta çağın sonunda Reform ve Rönesans ile birlikte diğer alanlarda olduğu gibi tıp alanında da önemli gelişmeler yaşanmış ve eski öğretilerin yardımı ile baş ağrısı etyolojileri aydınlatılmaya başlamıştır. O dönemde yapılan anatomik çalışmalarda falks serebrinin beyni ikiye ayırdığı görülüp migrenin tek taraflı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca arterden gelen ağrının zonklayıcı, sinirden gelen ağrının sıkıştırıcı tipte algılandığı ileri sürülmüştür.

17. yüzyılda Le Pois isimli doktor kendi migrenine dayanarak başka hiçbir doktorun yapmadığı ayrıntılı auralı migren atağını tasvir etmiştir. 1937 yılında Graham ve Harold Wolf ergotaminlerin dilate temporal arter üzerine olan vazokonstriktör etkilerini göstermişlerdir. Wolf, migren ve diğer baş ağrısı tiplerini ayrıntılı olarak inceleyen ilk araştırmacıdır. Wolf diğer araştırmacılar ile bir araya gelerek Ad Hoc komitesini oluşturup baş ağrılarının sınıflandırılmasında öncü olmuştur.¹ Günümüzde fizyopatolojileri göz önüne alınarak 2003 de international Headache Society tarafından yapılan sınıflandırma tanı ve tedavi için iyi bir yol göstericidir.

Baş ağrısı ile doktora başvuran hastaların büyük kısmı migren tipidir. Her yaşta görülebilirse de 20-40 yaşlarında daha sıktır. Migrenlilerin yaklaşık %60' ında aile öyküsü bulunmaktadır. Genetik olarak multifaktöriyel kalıtım gösterdiği ileri sürülmektedir.² Migren prevalansının %6-18 arasında olduğu bildirilmektedir.

2.1.2. Sık görülen baş ağrısı tiplerinin uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre tanı kriterleri ^{28,29}

2.1.2.1. Aurasız Migren Tanı Ölçütleri

- A) B-D'yi karşılayan en az 5 atak
- B) 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)
- C) Baş ağrısı izleyen özelliklerden en az ikisine sahiptir;
 - Tek taraflı yerleşim
 - Zonklayıcı nitelik
 - Orta veya şiddetli ağrı

- Günlük fiziksel aktivite ile artış veya onlardan kaçınmaya neden olma
- D) Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az ikisi;
 - Bulantı ve / veya kusma
 - fotofobi ve fonofobi
- E) Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.2.2. Auralı Migren Tanı Ölçütleri

- A) B' ye uyan en az 4 atak
- B) Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:
 - Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve / veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması
 - Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
 - Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
 - Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)
- C) Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.2.3. Migren Baş ağrılı Özgün Aura Tanı Ölçütleri

Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısına eşlik eden aurayı belirler.

- A) B-D tanı ölçütlerini karşılayan en az 2 atak
- B) Aşağıdakilerden en az birisini içeren fakat kuvvetsizliğin olmadığı aura:
 - Pozitif özellikleri (örneğin yanıp sönen ışıklar, noktalar veya ışıklar) ve / veya negatif özellikleri (Örneğin görme yitimi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler.
 - Pozitif özellikleri (örneğin iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri

(örneğin uyuşukluk) içeren tümüyle geri dönebilen duysal belirtiler

- Tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C) Aşağıdakilerden en az ikisi;

- Homonim görsel belirtiler ve / veya tek yanlı duysal belirtiler.

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

- Her bir belirti 5 dk veya daha üzerinde ve dakikalar içinde başlar.

D) Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

E) Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.3. Migrenin Klinik Özellikleri

Blau migren atağını 5 fazda incelemektedir. ^{11,31}

- Öncü semptomlar

- Aura

- Başağrısı ve ilişkili semptomlar

- Ağrının hafiflemesi

- Tam iyileşme

2.1.3.1. Öncü Semptomlar

Aurasız migren atağının öncesinde belirgin fokal bir nörolojik bulgu olmamasına rağmen, kişiye özgü karakteristik öncü semptomlar görülebilir. Bu semptomlar ağrıdan birkaç saat veya birkaç gün önce başlayabilir. Bunlar fizik veya mental aktivitede yavaşlama, depresyon, belirli gıdalara isteğin artması, tekrarlayan esnemeler gibi atipik eksitator veya inhibitör semptomlardır. Eksitator öncüller; kendini çok iyi hissetme, fiziksel hiperaktivite, obsesyon, aşırı uyku isteği, ışık ve sese artmış

duyarlılık, artmış mesane ve bağırsak fonksiyonları, susama belirtilerinden oluşurken; inhibitör öncüller dalgınlık, mental yavaşlama, umursamazlık, yorgunluk, kelime bulmakta zorluk, düşünme yetisinde yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, kaslarda güçsüzlük hissi, üşüme, iştahsızlık, konstipasyon şişkinlik şeklindedir.

Migren öncesi duygulanım değişikliklerinden locus serulosus dahil olmak üzere santral nörojenik sistem sorumlu tutulmaktadır.³ Migren semptomlarının tamamı trigeminal sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkabilmektedir. Vazodilatasyon ve nöronal inflamasyon, trigeminal 1. siniri hızla hassaslaştırmakta ve bu da arter pulsasyonları gibi nosiseptif olmayan sitimuluslar ile ve fiziksel egzersiz, öne doğru eğilme, öksürük, aksırma gibi kafa içi basıncı arttıran aktiviteler ile alevlendirilen zonklayıcı bir baş ağrısına neden olmaktadır. Aktive olan 1.nöronlar ağrıyı trigeminal çekirdeklerde bulunan 2. nöronlara iletmektedir. Bu 2. nöronlar da diğer önemli beyin sapı merkezlerine, özellikle de bulantı ve kusma merkezlerine bağlanırlar. Bu mekanizma, migren sırasında beynin kusma merkezindeki 5-HT salınımı ile açıklanan bulantı kusma insidansını açıklar. Trigeminal sistemin daha sonraki aktivasyonu talamustan kortekse giden 3. sinirlere katılmakta ve fonofobi, fotofobi, osmofobi ve allodini gibi nosiseptif olmayan semptomlara yol açmaktadır. Konsantrasyondaki güçlükler ve kognitif fonksiyonlarda bozulmayı içeren oluşabilecek diğer migren semptomları dikkatten sorumlu beyinsapı merkezlerindeki bozulma sonucu ortaya çıkabilmektedir.

2.1.3.2. Aura

Auranın semptomlarını tarif etmek oldukça güçtür. Ayrıntılı aura tarifleri migreni olan ve konuyla ilgili diğer kişiler tarafından anlatılmıştır. Ancak bunlar genellikle komplike ve ilginç semptomlar

olduğundan, gerçek aura kliniğini açıklayamayacağına dair görüşler vardır. Bilinen aura semptomları aşağıdaki gibidir.

Visseral aura:

Teichopasia olarak isimlendirilen kenarları zig-zag şeklinde olan, bir yarım ayın, görme alanında belirmesidir. Buna skotom eşlik edebilir ya da etmeyebilir.

Duysal aura:

Bunlar görsel auralardan sonra ikinci sıklıkla görülen aura semptomlarıdır. Tüm migrenlilerin %30-40'ında görülebilirler.^{4,5,6} Vücudun bir tarafındaki paretezilerdir. Manzoni ve arkadaşları ağızda ve dilde parestezi ile giden aura bildirmişlerdir. Bu paretezilerin dile yayılımı serebrovasküler ataklarda nadir iken, auralı migrende oldukça tipiktir.⁶

Motor aura:

Bucker ve Baumgarther bu tip aurayı %21 olguda tanımlamışlardır.⁷ Parezi lokal gelişip giderek daha çok kas gurubunu içine alarak yayılmaktadır. Bilateral ve unilateral olabilir. Ataktan atağa parezinin şiddeti değişebilir.⁸

Konuşma bozukluğu ile giden aura;

%9-12 arasında değişen sıklıklar bildirilmektedir.^{9,4,5,6} Konuşma bozukluğuna auralar arasında, duysal ve görsellerden daha nadir ancak güçsüzlükle seyredenlerden daha sık rastlanır.^{10,4}

Diğer aura semptomları;

Kortikal yayılım teorisine dayandırılan migrende, bu yayılım tüm kortekse olup, çeşitli aura semptomlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle kortikal kaynaklı her semptom görülebilir. Neglet, uzaysal ve jeografik disorientasyon, anksiyete, visuel dikkat azalması, aleksi, deporsenilizasyon, akramatopsi, palinopsi, geçici global amnezi gibi zengin semptomatojiler olabilir.^{19,18,30,32}

2.1.3.3. Atağın Başlanğıcı

Çoğunlukla başlangıç fazında ağrının lokalizasyonu ve karakteri tam olarak algılanamaz.¹¹ Ağrı 0.5-2 saat içerisinde hafiften şiddetliye doğru gelişir. Olguların % 65' inde unilateral, % 35' inde bilateral yerleşimli olarak seyreder. Eşlik eden semptomlar genellikle şiddetli ağrının oluşması ile başlar, ancak fotofobi ve bulantı bazen ağrı şiddetlenmeden önce de başlayabilir.

A. Atağın süresi

Ağrı sabah uyanırken veya stresli bir günün akşamında başlayabilir. Dört saat ile üç gün arasında değişir. Ortalama bir gün devam eder.¹² Uzun uykular provakatör olabilir.¹³

B. Ağrının niteliği

Başlangıçta ağrı başta bir rahatsızlık hissi olarak algılanırken, giderek şiddetlenir ve genelde şiddetli bir karakter kazanır. Yapılan çalışmalarda zonklayıcı ağrı oranı %47-70 olarak bildirilmektedir.^{14,15} Öksürük, nefes tutmak ve her türlü baş hareketi ağrıyı şiddetlendirir.¹⁶

C. Ağrının lokalizasyonu

Hastaların üçte ikisinde ağrı tek, üçte birinde iki taraflı olur.^{17,15,19} Ağrı en yoğun olarak fronto-temporal ve oküler bölgede başlar, parieto-okspital bölgeye yayılma eğilimi gösterir.

D. Atak sıklığı

Tanımlamada belirtildiği gibi, kriterlere uyan beş atak olmadan migren tanısı konulamaz. Sıklık yılda bir kereden günde iki kereye kadar değişken olabilir.²⁰ Klinik çalışmalarda hastaların yarısından fazlası ayda 1-4 atak yaşar iken, %35' i haftada 2-3 atak geçirebilmektedir. Genel popülasyon çalışmalarında ise migrenlilerin %25' inde ayda dörtten fazla, %35' inde 1-4, %40' ında ise birden az atak bildirilmektedir. Aradaki fark sık atak geçirenlerin tıbbi yardım için kliniğe başvurmasından kaynaklanmaktadır. Çevresel faktörler ve mevsimlere bağlı olarak migren atağı sayısı yıldan yıla farklılık gösterebilmektedir.^{21,22,23,19}

Eşlik eden semptomlar; Vurgulanması gereken en rahatsız edici semptomlar gastrointestinal sistem bozukluğu sonucu oluşan bulantı ve kusmadır. Kusma %50 vakada görülür iken, %80' e varan dispeptik yakınmalar ve iştahsızlık olabilmektedir.^{14,15,19} Bazı popülasyon çalışmalarında ağrı şiddeti ile eşlik eden semptomlar arasında pozitif ilişki olduğu vurgulanmaktadır.^{21,7,25}

2.1.3.4. Atağın Geçmesi

Çoğu hastada ağrıda tedricen geri çekilme olur. Bazı hastalarda uyumakla ağrı şiddeti azalırken, bazılarında kusmanın atağı sonlandırdığı ifade edilmektedir.

2.2. Migren Patofizyolojisi

Migren herediter olarak geçen ve paroksimal nitelikli, kraniyal damarları tutan vasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir.²⁶ Migren ataklarının ortaya çıkışı nörojenik, vasküler ve humoral olmak üzere üç ayrı teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Ancak tek teori yerine söz konusu teorilerin birlikte ele alınması daha doğru olacaktır. Çünkü bu üç mekanizma birlikte faaliyete geçerek migren atağının başlamasında rol oynamaktadırlar.

Thomas Wills'in migrenin başın içindeki kan damarlarının konjesyonu ve dilatasyonu ile meydana geldiği şeklindeki hipotezi migrenin ilk hipotezidir.²⁴ Klasik olarak migrende meydana gelen vasküler olaylar dizisini şu şekilde özetlemek mümkündür; Migrenin prodroması veya aura dönemindeki temel fizyopatoloji; sebebi tam olarak bilinmeyen

intrakranial vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyon ile birlikte beyinde oluşan iskeminin aura fazındaki fokal nörolojik bulguları açıklayabileceği düşünülmektedir. İskemi sonrası artan karbondioksit konsantrasyonu, arteriollerde genişlemeye, bu da prodromal dönemin sonlanmasına ve ekstrakranial vazodilatasyon ile ağrı oluşumuna neden olur. İntrakranial vazokonstriksiyonun kendisi direkt olarak ağrı oluşumundan sorumlu değildir.²⁷

Son yıllarda migren atak fizyopatolojisi tüm mekanizmalar göz önüne alınarak şöyle açıklanmaktadır. Nörovasküler reflekslerinde ve sempatik sistem duyarlılığında artma şeklinde doğuştan kazanılmış özellikleri nedeni ile migren eşiği düşük olan kişilerde çeşitli iç ve dış ortamlardan kaynaklanan tetikleyici faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan kortikal ve talamik uyarılar hipotalamus üzerinden beyin sapına ulaşmaktadır. Beyin sapında noradrenerjik aktiviteye sahip locus serulosus ve seratoninerjik aktiviteye sahip raphe çekirdekleri üst merkezlerden gelen bu uyarılardan etkilenmektedir. Raphe çekirdeklerinin uyarılmasının intrakraniyal ve ekstrakraniyal alanda vasküler dilatasyona neden olduğu, locus serulosusun düşük frekanslı uyarılarında beyin kan akımında azalmanın ve vasküler permabilitede artmanın, yüksek frekanslı uyarılarında ise ekstrakraniyal alanlarda belirgin olmak üzere vazodilatasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Locus serulosus ve raphe çekirdeklerinin önemli görevlerinden biri, medulla sipinalis boyunca inen yollar üzerinden segmenter seviyede ağrı üzerinde oynadıkları roldür. Ayrıca locus serulosus ve raphe çekirdeklerinin trigeminal ve fasiyal sinir çekirdekleri ile bağlantıları vardır. Bu bağlantıların ekstrakranial damar tonusunun ve kan akımının düzenlenmesinde etkisi vardır. Burada önemli görev üstlenen trigeminal sinir, hem ekstrakranial damar tonusu değişikliklerinde hemde ağrı iletiminde görev almaktadır. Trigeminal sinirin merkezi ve periferik uyarılması ile başlayan refleksin afferent yolunun trigeminal sinir, efferent dalını ise fasiyal sinir büyük yüzeyel petrosal dalı

oluşturmakta ve cevap olarak ekstrakranial damarlarda vazodilatasyon oluşmaktadır. Bu şekilde trigeminal sinirin gerek locus serulosus ve raphe çekirdekleri üzerinden gerekse doğrudan uyarılması sonucu refleks olarak oluşan ekstrakranial vazodilatasyon reaksiyonuna “trigeminovasküler refleks” denmektedir. Çeşitli stimulusların direkt etkisi ile veya locus serulosus ve raphe çekirdekleri gibi nöral yapılar ile karaniyal damarlarda gelişen vazodilatasyon perivasküler yapıda bulunan trigeminal sinir uçlarını uyarmakta ve oluşan aksonal refleks sonucu trigeminal sinir dallarının uçlarından lokal olarak P maddesi, nörotoksin A, calcitonin gene related peptide (CGRP) gibi vazoaaktif nörotransmitterler ortaya çıkmaktadır. Bu maddelerin etkisi ile vazodilatasyonun artmasının yanı sıra damar çeperinde steril inflamatuvar yanıt gelişmekte ve böylece ağrıya duyarlı trigeminal sinir uçları uyarılarak zonklayıcı özellikte ağrı oluşmaktadır. Locus serulosus ve raphe çekirdeklerinin üst seviyelerdeki yapılardan gelen uyarılara cevap olarak yaygın kortikal projeksiyonları ile damar dokusu azalırken, bu yapıların ağrı kontrolü ile ilgili fonksiyonlarda yetersizlik ortaya çıkmakta ve spinal segmental ağrı kontrolü bozulmaktadır. Böylece ağrının algılanması kolaylaşmaktadır. Ayrıca locus serulosusun corpus geniculatum laterale ve mediale ile insular korteks üzerindeki kontrolü yetersiz kalmakta, bunun sonucunda ise ışık, gürültü ve kokuya karşı aşırı duyarlılık ortaya çıkmaktadır.

Migren ağrısının genelde tek taraflı başlamasında da locus serulosus’un rolü vardır. Her iki tarafta bulunan locus serulosuslar birbirlerini inhibisyon altında tutarlar. Resiprokal etkileşim sonucu üst yapılardan gelen uyarılar bir taraf locus serulosunda etkili olmakta böylece patofizyolojik olaylar tek taraflı olarak gelişmekte, yine bu özelliklerden dolayı atakların farklı taraflardan başlaması mümkün olmaktadır.

Locus serulosus’un diğer bir özelliği ve migren ağrısı gelişimindeki rolü de böbrek üstü bezinden noradrenalin salgılanmasını sağlamaktır. Locus serulosus’ un uyarılması sonucu medulla spinalis boyunca inisiyasyonla

böbrek üstü bezine ulaşan uyarılar buradan noradrenalin salınımına neden olmaktadır. Noradrenalin etkisi ile serbest yağ asitlerinden oluşan serotonin relasing faktör (SRF), trombositlerin agregasyonunu ve serotonin salgılanmasına neden olmaktadır. Serotoninin metabolize olması ve /veya damar duvarına geçerek hızla kan seviyesinin düşmesi sonucunda ise vazodilatasyon gelişmektedir.

Migren patofizyolojisinde yer alan trombosit agregasyonu sırasında prostoglandinler serbest hale geçerler. Bunlardan prostoglandin E1 arteria karotis eksternada vazodilatasyon yaparken, prostoglandin E2 ve F2 intraserebral vazokonstriksiyon yapma gücündedir. Gerçekten de migren atakları sırasında tükrük prostaglandin E2 artışı saptanmaktadır. PGE1 artışının ekstrakranial vazodilatasyon kadar, perivasküler steril yangı oluşmasını ve burada damar permabilitesi artışı nedeni ile dokuya sızan kininlerin ve bradikininin nosiseptörlerde ağrıyı uyarıcı etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir.²⁶

2.3. Migrenin Tetikleyicileri

Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade ederler ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vb. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyiciler birlikteliği ağrıyı başlatmaktadır. Her migreni olan kişi tetikleyici bu etkenlere aynı duyarlılıkta olmayabilir. Bazılarında tek bir tetikleyici faktör ağrıyı başlatabilirken bazılarında da birkaç tanesinin birlikte olması ancak ağrıyı başlatabilir. Örneğin tek başına bilgisayar başında çok çalışmak ağrıyı başlatmazken, çalışma sonrasında alkol alımı, geç yatmak ve sabah da kahvaltıyı geciktirmek atağı başlatabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, menstruasyon, az uyumak, fazla uyumak, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişimleri (nem, basınç, rüzgar),

alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm ya da keskin kokulu kimyasallar), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük ve bazı gıdalardır. Bu tetikleyicilerin çoğu migren dışı başağrılarında da tetikleyici özelliğe sahiptirler. Koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışık diğerlerine göre daha çok migrene özgü tetikleyicilerdir. Gıdalar içinde de peynir, alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Az sayıda hastaya özgü başka gıdalar da bildirilmiştir.

2.4. Migrenin Tedavisi

Migren tedavisinde amaçlar; migren atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, migrenden kaynaklanan kayıpları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, ilaç aşırı kullanımını engellemek, migrenli hastayı normal fonksiyonlarına geri döndürmek, hastanın hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirip eğitmektir. Bu amaçlara ulaşmak için değişik yaklaşımlar bulunmaktadır. Atakların gelmesini engellemek amacıyla "profilaksi" ve başlayan bir atağı dindirmek için "akut atak tedavisi" şeklinde farmakolojik tedaviler uygulanabileceği gibi, farmakolojik tedavi olsun veya olmasın, hastayı tetikleyicilerden kaçınması yönünde uyarmak ve eğitmek de migrenle başa çıkmada önemlidir.

2.4.1. Farmakolojik Tedavi

Migren ataklarının ilaçla tedavisi "profilaksi" (engelleyici tedavi) ve/veya "akut tedavi" (abortif tedavi) olarak farklı tedavi algoritmalarını içerir. Akut tedavi, başlamış olan bir başağrısı atağını azaltmak veya sonlandırmak için yapılan tedavidir. Bazı hastalar sadece akut tedavi alarak migrenleriyle baş edebilirler. Profilaksi ise atakları sık olan migrenli hastalarda başvuru, atak tedavisine ek bir tedavi yoludur.

2.4.2. Akupunktur tedavisi

2.4.2.1. Akupunktur

Akupunktur terapötik bir amaçla vücuttaki spesifik noktalara iğne batırılmasıyla uygulanan bir tedavi şeklidir. Latince 2 kelimedenden (acus; iğne ve puncture; batırma) oluşur.³³ Geleneksel Çin Tıbbına göre; Vücut YİN ve YANG olmak üzere iki zıt ve ayrılmaz kuvvetin hassas dengesi olarak değerlendirilir. Yin soğuğu temsil eder, yavaşdır veya pasiftir. Yang sıcak, heyecanlı veya aktiftir. Geleneksel Çin Tıbbına göre sağlık vücudun dengeli durumda tutulmasıyla elde edilir. Hastalık Yin ve Yang' ın internal dengesizliğine bağlıdır. Bu dengesizlik Gi' nin (Vital Enerji) meridyen olarak bilinen yollarda blokajına yol açar. Geleneksel Çin Tıbbına göre meridyenlerle ilişkili olan belirli noktalara akupunktur uygulayarak Gi' deki blokaj açılabilir. Birçok kaynak meridyenleri en az 2000 akupunktur noktasının ağ gibi birleşmesiyle oluşmuş 14 ana kanal olarak tanımlar.^{34,35}

2.4.2.2. Akupunkturun Tarihçesi

Geleneksel Çin Akupunkturunun tarihçesi M.Ö. 2000'li yıllara kadar uzanmaktadır.³³ İlk çağlara ait kazılarda taştan yapılmış iğneler bulunmuştur. M.Ö.1000 dönemine ait kazılarda, akupunktur iğneleri bulunmuştur. İbn-i Sina'da 1100 yıllarında akupunktur teşhis metotlarından biri olan nabız muayenesinden ayrıntılı olarak bahsetmiştir. Akupunkturun batıda yayılmaya başlaması 17.yy'ın sonlarına doğru olmuştur. Akupunkturu ilk kullanmaya başlayan Avrupa ülkeleri Fransa ve Almanya'dır. Akupunktur noktalarının elektrikli aletlerle stimülasyonuna dayanan elektro akupunktur tekniği 1825 yılında Fransa'da geliştirilmiştir.

19.yy'ın başlarında Alman yayınlarında romatizmal ağrıları iğne kullanarak tedavi etmek konusunda yazılar çıkmıştır.³⁶ Akupunktur tekniklerinin kullanımı 19. ve 20. yy. boyunca gelişmeye devam etmiş ama bu ülkelerde sınırlı kalmıştır. İngiliz tıp profesörü olan Sir William Osler'in Londra Üniversite Kolej Hastanesindeki ağrılı noktalara iğne batırarak ağrıyı yok etme üzerine olan çalışmaları 1912'de yayınlanmıştır. 1950'li yıllarda ise İngiliz Doktor Felix Mann bu tekniği öğrenmek maksadıyla Çin'e gitmiştir. 1958 yılında Çin'den döndüğünde hem hasta tedavi etmek hem de doktorları akupunktur konusunda eğitmek amacıyla bir klinik açmıştır. Bu klinik daha sonra BMAS (British Medical Acupuncture Society) olmuştur.

2.4.2.3. Akupunkturun Etki Mekanizmaları

A. Analjezik Etki:

1965 yılında Melzack ve Wall "kapı kontrol" teorisini ortaya atmıştır. Bu teoriye göre küçük çaplı sinir lifleri ağrı uyarısını bir kapı mekanizması üzerinden taşıırken büyük çaplı lifler küçüklerin taşıdığı ağrı sinyalini inhibe etmek üzere aynı kapıdan geçer.³⁷ Kapının açık veya kapalı olmasına göre beyin aldığı ağrı stimülasyonuna yanıt olarak çeşitli nörokimyasallar salgılar. Bu nedenle beyin sapı veya serebral korteksteki ilgili alanları veya spinal kordaki sinirleri stimüle etmek amacıyla ağrı bölgesinin periferi uyarılarak ağrı sinyalleri engellenebilir.³⁴

Nöral opiat teori ise opioidlerin etkilerini de kapsayan kapı kontrol teorisinin biraz daha gelişmiş şeklidir. Opioidler opioit reseptörlere bağlanan bir grup endojen kimyasallardır ve spinal kordun substantia gelatinosa parçasındaki sinir aktivitesini ve ağrı geçişini engeller.

Kaslardaki periferel sinirlerin stimölasyonu Santral Sinir Sistemine impuls gönderir ve hipotalamo hipofizer akstan endorfinlerin salınımını uyarır. Serebrospinal sıvıdaki endorfinlerin analjezik etkiyle ağrı duyusunu etkilediğı düşünölmektedir.^{38,39}

Endorfinlerin opiat antagonisti olan Naloksan akupunkturun analjezik etkisini göstermek üzere kullanılmıştır. Akupunkturdan önce Naloksan verilmesinin akupunkturun etkisini yok ettiğı gösterilmiştir.³⁷ Bir endorfin türü olan beta endorfinin salınımı ACTH salınımıyla bağlantılıdır. ACTH adrenal korteks üzerinden kortizol salgılatır. Akupunkturun antienflamatuvar etkisinin bir kısmı kortizolle bağlantılı olabilir. ACTH ve kortizol madde bağımlılığı ve abstinensde önemlidir. Madde bağımlılarında ACTH ve kortizol düzeyi abstinensde yüksektir. Akupunktur bu kimyasalların salınımını etkileyerek bağımlılıkta etkili olabilir.

B. Sedatif ve Psikolojik Etki

Akupunktur tedavisinin aynı zamanda sedatif etkileri de bulunmaktadır. Sedatif etkisi depresyon, insomnia, bağımlılık gibi kompleks durumlarda diğel tekniklerle kombine olarak kullanılabilir.^{40,42} Sedatif etki dopamin gibi beyindeki bazı kimyasalların değışmesi sonucudur.⁴³⁻⁴⁵

Sempatoadrenal sistemin hiperaktivasyonuyla oluştuğuna inanılan anksiyete, endorfinlerle giderilebilir. Sempatoadrenal sistemin tonusu akupunktur tarafından inhibe edilip, endorfin salgılatırılarak anksiyete durumu giderilebilir.

C. Motor İyileştirici Etki

Çeşitli sebeplerle felçli hale gelen hastaların akupunktur tedavisinden sonra iyileşebildiği görülmüştür.⁴⁵

D. İmmüniteyi Artırıcı Etki

Akupunktur hastalıklara karşı vücut direncini artırır. Lökositlerin sayılarında, opsoninlerin, kininlerin ve antikorların ise seviyelerinde değişiklik yapar. İmmün aktivitenin düzenlenmesini sağlar.⁴⁵

Akupunkturun özellikle T-Lenfositlere etkisi üzerinde çalışmalar yapılmış ve lenfositlerden interferon salınımını artırıcı etkisinin olduğu bulunmuştur. Lökosit sayısı akupunktur tatbikinden üç saat sonra artar. Bu artış 24 saat devam eder. Karaciğere ait retiküler endotelial sistem hücrelerinde de fagositik aktivitede artış görülür. Kalın Bağırsak-4 (L1-4) ve Mide-36 (St-36) noktalarının uyarılması ile T-helper hücrelerinin sayısında artış görülmektedir.⁴⁵

E. Homeostatik Etki

Otonom sinir sistemi iç organların çalışmalarını sürekli ve otomatik olarak kontrol eder. Bu kontrol ise sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile sağlanmaktadır. Akupunkturla da hem sempatik hem de parasempatik etki oluşturulur. Kalp hızı, kan basıncı, üriner atılım, solunum, ısı, endokrin sistem akupunkturla etkilenebilir. Derideki özel noktalar uyarılınca özel sinirler uyarılır. Bunlar aracılığı ile elektriksel impulslar spinal korda ve beynin alt merkezine ve buradan da hastalıklı

alana gider. Sonuçta akupunktur otonom sinir sistemi üzerinden, homeostazi sağlar, su ve elektrolit dengesini düzenler, damar sistemini düzene sokarak hipo ve hipertansiyonu normotansiyona çevirir. Kan şekeri düzenler, kalp atışını düzeler, terlemeyi ve vücut ısısını ayarlar, idrar ve gaita atılımını düzene sokar.⁴⁵

2.4.3. Akupunktur Noktası ve Özellikleri

Akupunkturda uygulama deri ve deri altındaki kas dokusuna yapılır. Uygulama sonucunda her iki bölgede de etkilenme görülmektedir. Birçok akupunktur noktasının kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirlenmiştir.⁴⁶

Akupunktur noktaları düşük elektriksel direnç sahiptir.⁴⁷ Akupunktur noktalarının bu özelliğinden faydalanılarak bir takım cihazlar geliştirilmiştir.

Akupunktur noktasına uygulanan iğne stimülasyonu çoğunlukla deride yavaş adapte olan reseptörleri uyarır. Akupunktur noktalarındaki reseptörlerin, bu noktaların bulunduğu yerle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir. Örneğin; L1 1 (Shanyang), P 9 (Zhongchong), L 11 (Shaoshang) noktalarının iğnelenmesinde duyu reseptörlerinden dokunma ve basınç reseptörlerini, P 7 (Daling) noktasının iğnelenmesinde golgi tendon ve\veya basınç reseptörlerini, P 6 (Neiguan) ve L 10 (Yuji) noktalarının iğnelenmesinde bu noktalar çok sayıda kasın bulunduğu derin dokuda olmalarından dolayı kas içciklerini uyardığı bildirilmiştir.⁴⁸ Akupunktur noktalarına, bulundukları yere göre ve tedavi ettiği semptomları hatırlatan isimler verilmiştir.

2.4.4. İğneleme Teknikleri

Akupunktur noktasına çelik, gümüş ve altın akupunktur iğneleri batırılabilir. Bu akupunktur iğneleri, noktanın anatomik durumuna göre farklı derinliklere batırılır. İnsanlarda akupunktur analjezisi elde edebilmek için seans süresinin 20-40 dakika olması gerektiği bildirilmiştir.⁴⁸

Akupunktur uygulaması yapılırken, noktaların lokalizasyonuna göre kulak akupunkturu ya da genel vücut akupunkturu olarak uygulanabilir.

2.4.5. Akupunkturun Klinik Uygulamaları

2.4.5.1. Ağrı sendromlu hastalıklarda

Akupunktur günümüzde ağrı kliniklerinin çoğunda ağrı tedavisinde tercih edilen bir uygulamadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık olarak yaklaşık bir milyon ağrı sendromlu hastaya akupunktur uygulanmaktadır.⁴⁹

Ahonen ve arkadaşları çalışmalarında, gerilim baş ağrısı tedavisinde akupunktur uygulamasının etkili olduğunu ve etkisinin 28 hafta kadar devam ettiğini gözlemişlerdir.⁵⁰

Pintov ve arkadaşları migrenli çocuklarda akupunktur uygulaması sonucu opioid sistemin aktive olup, ağrının sıklığı ile şiddetinde önemli bir azalma görüldüğünü belirlemişlerdir.⁵¹

Dismenore, osteoartrit, fibromiyalji, trigeminalnevralji, post-operatif ağrı gibi çeşitli ağrı sendromlu hastalıklarda akupunktur tedavisi uygulanması sonucu farklı derecelerde iyileşmeler olmuştur.^{52,53}

2.4.5.2. Hemipleji rehabilitasyonunda

Wong ve arkadaşları 128 hemiplejik hastayı iki gruba ayırdıktan sonra, bir gruba klasik ve kapsamlı rehabilitasyon, diğer gruba ise ilave olarak akupunktur tatbik etmişlerdir.⁵⁴ Klasik ve kapsamlı rehabilitasyona akupunktur uygulaması ilave edilen grupta nörolojik ve fonksiyonel düzelme diğer gruba nazaran daha iyi olmuş ve bu grup hastanede daha az süre ile kalmıştır.

2.4.5.3. Ruhsal ve psikolojik hastalıkların tedavisinde

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sistemi ve plazmada seviyesi yükselen serotonin ve enkefalin ruhsal ve psikolojik durumun düzenlemesinde etkilidir. Bu etkilerinden dolayı anksiyete ve depresyon tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.⁵⁵

2.4.5.4. Şişmanlık tedavisinde

Şişmanlık tedavisinde diyet uygulaması kilo kaybına imkan verirken, iştahın baskılanmasında bir etkisi bulunmamaktadır.⁵⁶

Akupunktur uygulamasının şişmanlık tedavisinde iştah ve metabolizmaya çok yönlü etkisinin bulunduğu belirlenmiştir.⁵⁷ Asamoto ve Takeshige kulak akupunkturunun hipotalamusta tokluk merkezini aktive ettiği ve bu özellikten dolayı açlık hissinin kontrolüne yardımcı olabileceğini açıklamışlardır.⁵⁸ Ayrıca kulak akupunktur uygulamasının nervus vagusun auricular dalını uyarak iştahı baskıladığı belirtilmiştir.⁵⁶

2.4.6. Akupunkturun Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002-2005 yılları arasında geleneksel tıp konusunda stratejik bir plan oluşturmuştur. Akupunktur için DSÖ 1979 yılında Çin’de düzenlenen akupunktur sempozyumunda akupunkturla tedavi edilebilecek hastalıklar konusunda bir liste oluşturulmuştur. Son olarak 2003 yılında akupunkturun etkinliği konusunda klinik kanıtlara dayanan bir rapor oluşturulmuştur. Bu rapora göre endikasyonlar dört grupta toplanmıştır. Tedavisinde akupunkturun etkinliği klinik olarak kanıtlanmış durumlar, daha fazla kanıt ihtiyacı duyulan durumlar etkinliği konusunda sınırlı kanıt olan durumlar ve bir uygulayıcı tarafından özel durumlarda uygulanan tedaviler.

DSÖ tarafından akupunkturun etkili olduğu klinik olarak kabul edilmiş endikasyonlar;

Respiratuar: Allerjik rinit

Gastrointestinal: Bilier kolik, dizanteri, peptik ülser, akut ve kronik gastrit, gastrospazm,

Ağrı: Fasial ağrı, baş ağrısı, diz ağrısı, bel ağrısı, boyun ağrısı, dental ve temporomandibular ağrı, postoperatif ağrı, romatoid artrit, siyatik, burkulma, tenisçi dirseği,

Jinekolojik ve Renal: Renal kolik, primer dismenore,

Kardiyovasküler: Hipertansiyon, hipotansiyon, inme,

Genel: Radyoterapi ve/veya kemoterapinin yan etkileri, lökopeni, bulantı, kusma.

Akupunkturun etkisinin gösterildiği ancak daha fazla kanıtın gerekli olduğu endikasyonlar;

Respiratuar: Astıma, çocuklarda entübasyon sonrası, boğmaca öksürüğü,

Kulak, burun, boğaz göz ve ağız: Göz ağrısı, epistaxis, herpes zoster, Menière hastalığı, boğaz ağrısı, sjögren sendromu,

Gastrointestinal: Kolesistit, kolelithiazis, gastrokinetik rahatsızlık, hepatitis B taşıyıcılığı, ülseratif kolit,

Nörolojik: Bell's palsy, fibromyalji, demans

Ağrı: Abdominal ağrı, kanser ağrısı, kulak ağrısı, radicular ağrı, spinal ağrı,

Cilt : Acne vulgaris, neurodermatitis, pruritus,

Renal ve Jinekolojik: Kadın infertilitesi, erkek seksüel fonksiyon bozuklukları, polikistik over, premenstrual sendrom, tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonları,

Kardiyovasküler: Hiperlipemi, thromboangiitis ağrısı, Reynaud's sendromu,

Genel: Alkol bağımlılığı, diabetes (non-insulin dependent), obezite, gut artriti, insomnia, laktasyon bozukluğu, opium, kokain ve eroin bağımlılığı, osteoarthritis, tütün.

DSÖ tarafından üzerinde çalışılmaya değer ama sınırlı kanıtın olduğu durumlar;

- Chloasma,

- Renk körlüğü,
- İrritabl kolon sendromu,

Uzman bir uygulayıcı tarafından uygulanması gereken durumlar;

- KOAH' da nefes darlığı,
- İnfant ve çocuklarda diare,
- Çocuklarda viral ensefalit,

2.5. Nitrik Oksit (NO)

2.5.1. Nitrik Oksit Tarihçesi

15-20 yıl öncesine kadar nitrik oksidin (NO) basit bir atmosfer atığı olduğu düşünölmekteydi. Ancak 1987 yılında, damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında nitrik oksit sentetaz (NOS) keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF'nin NO olduğu tespit edilmiştir.^{59,60} İnsan ve hayvanların da NO üretebildiklerinin ortaya konması ile 1987 yılına kadar insan vücudunda bulunuş nedeni ve metabolizması hakkında çok az şey bilinen NO' in fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşılmış ve 1992' de yılın molekülü seçilmiştir.^{59,61}

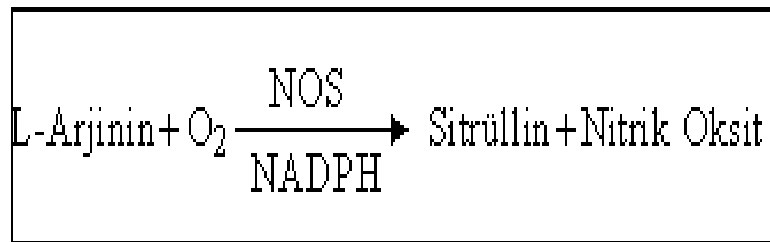
2.5.2. Nitrik Oksitin Tanımı

Nitrik oksit (NO), tek bir azot ve oksijen atomunun kombinasyonu sonucu oluşan inorganik, renksiz, oksijen yokluğunda suda

çözünebilen bir gazdır. Orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle radikal özelliğindedir. Diğer radikallerden farklı olarak NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. Ancak yüksek miktarda NO hücreler üzerinde zararlı etkiler göstermektedir.

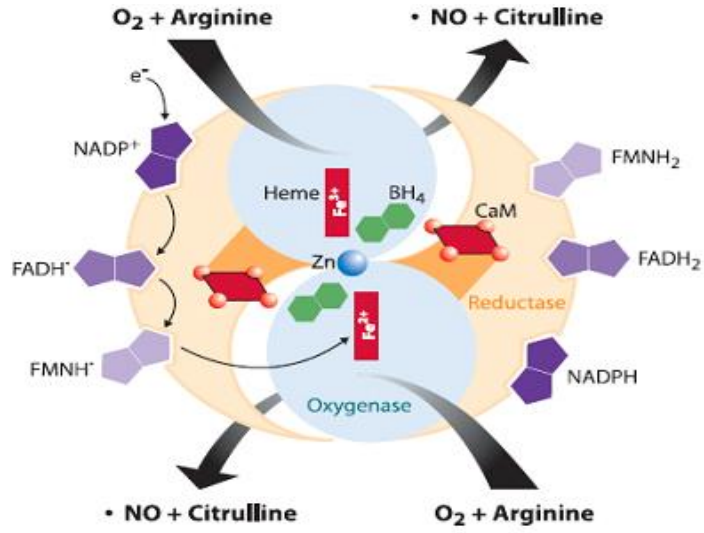
Düşük konsantrasyondaki NO, O₂'e nazaran hemoglobine 3000 kat bir affiniteyle bağlanır. Hemoglobin oksijen formunda ise NO' i kısa sürede nitrata (NO₃) oksitleyerek etkisizleştirir. Özellikle dolaşımdaki oksihemoglobin NO için kuvvetli bir inhibitördür. NO, nitrite de (NO₂) okside olabilir ancak nitrit tekrar oksitlenerek kısa sürede nitrata dönüşüm gösterir.⁶² NO, diğer serbest radikaller gibi çok kısa yarılanma süresine sahip olup 2-30 saniye içinde daha stabil bir yapı olan nitrata oksitlenir.^{63,64}

Nitrik oksit sentetaz (NOS) vücudun çok değişik dokularından (damar endoteli, beyin, makrofaj, üriner sistem dokuları vb.) izole edilerek fizyokimyasal ve kinetik özellikleri incelenmiştir.^{65,66}



Şekil 1. L-Arjinin-nitrik oksit yolu

NOS'in katalize ettiği biyokimyasal reaksiyon Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu reaksiyon aynı zamanda L-arjinin-nitrik oksit yolu olarak da bilinmektedir.

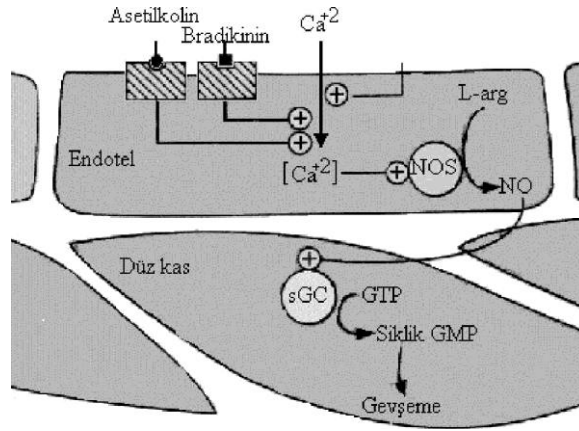


Şekil.2. Nitrik oksit sentetaz

NOS, incelenen fiziko-kimyasal ve kinetik özelliklerine göre iki gruba ayrılmaktadır:

2.5.2.1. Konstitütif nitrik oksit sentetaz (cNOS):

Bu izoenzim özellikle damar endoteli, idrar yolu dokuları, periferik ve santral sinir sistemi gibi dokularda lokalize olmuştur. NOS, bu dokularda her zaman mevcuttur, ancak aktif değildir.



Şekil 3. NOS' in aktive edilmesi ve NO sentezlenmesi

Hücre içi iyonize Ca^{+2} konsantrasyonunun arttığı durumlarda Ca^{+2} kalmudolinle birleşerek NOS enzimini aktive eder ve L-arjininden NO sentezi gerçekleşir (Şekil 3). Ancak sentez süresinin çok kısa olması, sentezlenen NO miktarının çok düşük olmasına neden olmaktadır. Çünkü hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı an enzim inaktif forma gelerek NO sentezi durmaktadır. Enzim, kalsiyum-kalmudolinle aktive olması nedeni ile kalsiyuma bağımlı-NOS veya konstitutif-NOS olarak sınıflandırılmıştır.^{60,67,68,69}

2.5.2.2. İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS)

Bu tip NOS, konstitutif tipin aksine hücre içinde bulunmaz. Özellikle makrofaj (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğerleri) ve damar endotel hücrelerinde sentez edilmektedir.⁶⁷ Bu hücrelerin spesifik sitokinlerle aktivasyonu, NOS' in indüksiyonu ve NO sentezine yol açmaktadır. Özellikle bakteri lipopolisakkaritleri ve interferon-y veya yüksek konsantrasyonda lipopolisakkaritle uyarılan makrofajlar çok miktarda NO üreterek yabancı hücrelerde (bakteri, parazit, tümör hücresi) sitostatik ve/veya sitotoksik etki meydana getirirler.⁷⁰

İndüksiyon sonrası NO sentezi saatlerce hatta günlerce devam edebilir. Ancak uzun süreli aşırı miktarda NO sentezi makrofaj ve diğer dokularda da harabiyete yol açar. Enzim indüksiyonu L-arjinin analogları ve glukokortikoidlerce inhibe edilebilmektedir. Bu indüksiyon, nonspesifik hücre immünitesi ile ilişkili bir mekanizmayla meydana gelmektedir. Enzim, bilinen bu özelliklerinden dolayı indüklenebilir veya kalsiyumdan bağımsız-NOS olarak isimlendirilmiştir.^{61, 69, 71, 72}

Birçok hormon ve ilaçlar hücre içi etkilerini hücre yüzeyinde spesifik reseptörlere bağlanarak ve hücre içi siklik AMP konsantrasyonunu arttırarak gösterirlerken, NO hücre membranını geçerek demir ve/veya sülfür içeren proteinlere bağlanarak etkisini göstermektedir.⁷³ NO özellikle nöronlar ve damar düz kas hücre membranında bulunan guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz ise GTP' den bir ikincil haberci olan siklik GMP (cGMP) oluşumunu arttırır. cGMP kendine uyan (kas gevşemesi, sinapstan iyon geçisi gibi) hücre içi prosesleri regüle eder. Böylece NO, guanilat siklaz aktivitesini etkileyerek damar dilatasyonu, sinirlerden iyon geçisi gibi fonksiyonları gerçekleştirmektedir.⁷⁴ Endotel kaynaklı NO, damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır. Bu etki, sistemik dolaşımda meydana geldiği gibi lokal olarak kalp, beyin, karaciger, gastrointestinal sistemlerde gözlenebilmektedir.^{67,74}

NO, merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, iyon geçişi, koku alma gibi birçok fonksiyonları destekleyen bir nörotransmitter olarak fonksiyon göstermekte ve etki etmektedir.⁷⁵ Periferik sinir sisteminde ise nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri etkileyerek vazodilatasyon, solunum, genitoüriner ve mide barsak fonksiyonlarının regüle edilmesine katkıda bulunmaktadır.

Dolaşım sisteminde trombosit agregasyonunun ve adezyonunun engellenmesi, kalp kasılmasının dñzenlenmesi gibi olaylara da iştirak etmektedir. NO'in bu fonksiyonları guanilat siklazın aktivasyonu, hñcre içi siklik GMP konsantrasyonunun artışı şeklinde cereyan etmektedir.^{67,77}

2.5.3. Nitrik Oksitin Fizyolojik ve Patolojik Rollerı

2.5.3.1. Kardiovaskñler ve pulmoner sistemlerde nitrik oksit

Endotel kaynaklı gevşeme faktñrñnñ (EDRF), NO olduğu hipotezi sonraki yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. Özellikle L-arjinin analogları (L-NMA, L-NNA, L-NAME, L-CPA, L-NIO) ve diğer NOS inhibitñrleri, enzimi değişik oranlarda inhibe etmektedir. Yapılan inhibisyon denemelerinde endotel kaynaklı NOS'in inhibe edilmesi ile vazokonstriksiyon ve sonuçta hipertansiyon ortaya çıkmaktadır.^{78,79}

Bu inhibitñrlerin insan ve hayvanlara verilmesi, NO sentezini durdurularak veya azaltarak NO' in gerekli olduğu bñtñn fonksiyonları tersine çevirmektedir. Bu durumda insan ve hayvanlarda endotel kaynaklı vazodilatasyon mekanizması inhibe olduğu için hipertansiyon meydana gelmektedir. NO sadece sistemik dolaşımın regñlasyonunu sağlamakla kalmaz ayrıca kalp, karaciğer, beyin gibi organlarda lokal dolaşımı da regñle etmektedir.⁷⁷ Nonkolinerjik ve nonadrenerjik terminallerden salınan NO, vazodilatatñr etkiyle kan basıncı ve akışını dñzenlenmektedir.^{67,73}

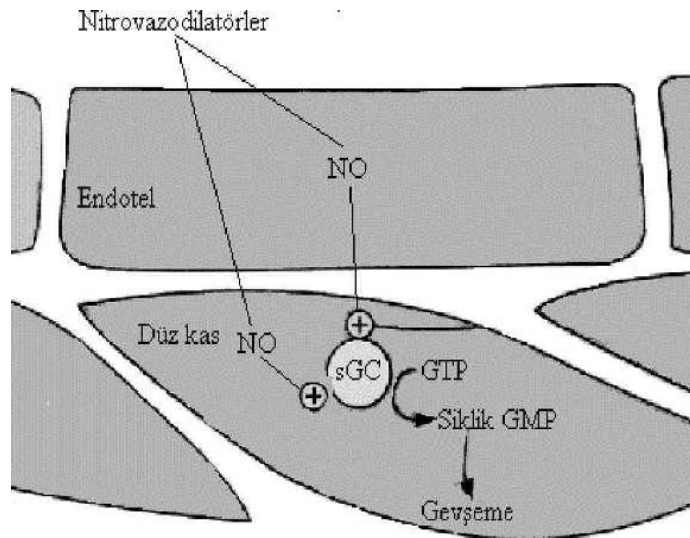
Bu vazodilatasyon mekanizması, dahili bir nitrovazodilatasyon sisteminin varlığını gñstermektedir. ñnkñ nitroglicerın

ve Na-nitroprussid gibi nitrobileşikleri uzun yıllar kliniklerde hipertansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. Vücuda verilen bu maddeler sonuçta NO'e dönüşerek etkilerini göstermektedirler (Şekil 3).^{73, 80}

Damar endotelinden salınan NO' in etkisi, damar düz kas hücrelerinde guanilat siklazin aktivasyonu ile başlar, hücre içi siklik guanozin mono fosfat (cGMP) konsantrasyonunun artışı ve düz kasların gevşemesi ile sonlanır.⁶⁷

NO, prostasiklinle sinerjist bir etkileşimle trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engellemektedir.^{81,82} Ayrıca trombositler de NO sentez ederek trombosit aktivasyonunun kontrolüne katkıda bulunmaktadır.⁸³

Kliniklerde, nitrovazodilatörler (nitrogliserin, Na-nitroprussid gibi) ile prostasiklin veya analoglarının kombine edilmesi ile etkili bir antitrombotik tedavi sağlayabilir.

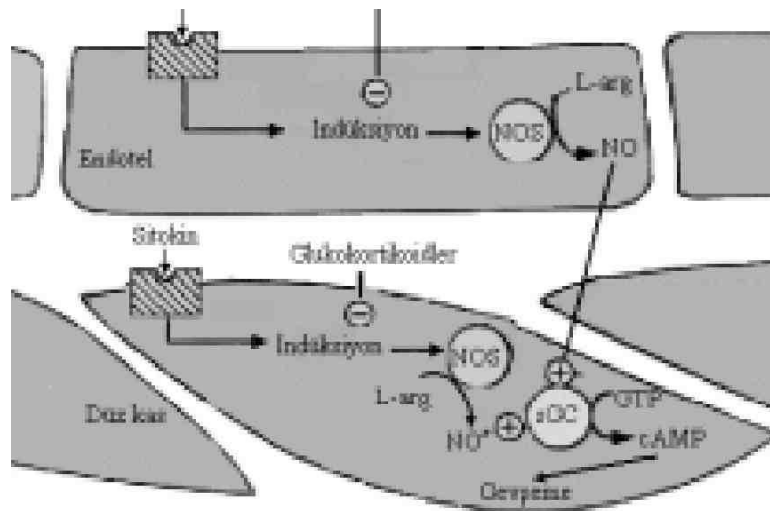


Şekil 4. Nitrobileşiklerinin endotel ve düz kas hücrelerinde NO'e dönüşümü

NO'in önemli bir diğer etkisi de lökosit aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin damar duvarıyla karşılıklı etkileşimi engellemesidir.^{77,84}

Damar endoteli ve düz kaslarında bulunan indüklenebilir NOS bazı sitokinler veya sitokin salınımını artıran endotoksin lipopolisakkaritler tarafından indüklenir. Fizyolojik şartlarda sadece konstitutif NOS (cNOS) aktiftir.⁶⁷

Bu indüksiyon, damar endoteli ve düz kaslarında aynı anda meydana gelmektedir. İndüksiyon sonucu vazodilatasyon meydana gelir. Bu olay vazokonstriktörlere karşı oluşan bir direnç olarak ifade edilebilir. NOS'in indüksiyonu NOS inhibitörleri ve glukokortikosteroidler ile engellenebilir. Bununla ilgili olarak hayvanlarda endotoksik ve septik şokta, NO sentezinin aşırı artışı ve buna bağlı olarak hipotansiyon meydana gelişi örnek verilebilir.^{77,85} Yine kanserli hastalarda sitokin tedavisi de bu yolla hipotansiyona neden olmaktadır (Şekil4).⁸⁶



Şekil 5. NOS ve NO'in indüksiyonunu etkileyen faktörler

2.5.3.2. Kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerde NO' in önemi

Endotelyal kaynaklı NO vazodilatasyona neden olmaktadır. Arter endotel dokusu ven endotel dokusuna göre daha fazla NO sentez edebilmekte ve bu nedenle arterlerdeki gevşeme venlerdeki gevşemeden daha fazla olmaktadır. Bu farklılık, özellikle arteriyel veya venöz koroner bypass greftlerini etkileyen önemli bir faktör olup arter greftlerinin ven greftlerine göre daha sık açılmasının nedenini oluşturmaktadır.⁸⁷

Arteriosklerotik kalp arteri ile normal kalp arteri endotel kaynaklı gevşeme açısından karşılaştırılırsa, arteriosklerotik damar halkalarında gevşemenin azaldığı ve vazokonstriktör ajanlara karşı cevabın sıklıkla zayıfladığı tespit edilmektedir.⁸⁸

Kan basıncının artışı veya asetilkolin tarafından uyarılan vazodilatasyon; arteriosklerozlu hastalarda, sigara tiryakilerinde ve ailesel yüksek kolesterolü çocuklarda bozulmaktadır.⁸⁹ Bu hastalara L-arjinin verilmesi vasküler fonksiyon bozukluğunu düzeltebilmektedir.^{90,91} Endotel kaynaklı gevşeme, gerçek hipertansiyonlu hastalarda da azalmaktadır.⁹² Çünkü bu hastalarda NO sentezinin aksaması hipertansiyona sebep olmaktadır.⁹³ Eksperimental çalışmalarda hayvana NOS inhibitörü (L-NMA, L-NAME ve diğerleri) verilmesi hipertansif cevabı artırmaktadır. Bu durumda glomerüler hasar ve sodyum atılımında azalma meydana gelmektedir.^{94,95} Hipertansiyona meyilli hayvanlara L-arjinin verilmesi hipertansiyon oluşumunu kuvvetle engellemektedir.^{90,91} Çünkü gerçek hipertansiyonlu ve sağlıklı insanlara L-arjinin enfüzyonu sistolik ve diastolik basıncı kısa sürede düşürmektedir.⁹² Anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri ile tedavide bradikinin, endotelden NO salınımını stimüle

ederek NO konsantrasyonu artırmakta ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Endotel kaynaklı gevşemenin, diabetli hayvanların kan damarlarında ve kalp-akciğer transplantasyonu yapılan insanların izole akciğer arterlerinde oldukça azaldığı ve vazokonstriktörlere cevabın zayıfladığı tespit edilmiştir.⁹⁶

L-arjinin metil türevleri (L-NMA, L-NAME ve diğerleri) normal şartlarda idrarla vücut dışına atılmaktadır. Bu yapıların plazma düzeyleri akut böbrek yetmezliği olan hastalarda aşırı derecede yükselmektedir.⁹⁷ Bu inhibitörlerle NO sentezinin inhibisyonu, hipertansiyon ve lökositlerde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. NOS' i L-arjinin metil türevleri dışında, imidazol türevleri ve aminoguanidin gibi kimyasal ajanlar da inhibe etmektedir.⁹⁸

Bazı akciğer hastalıklarında hastaya inhalasyonla NO verilmesi pulmoner hipertansiyonu normale çevirebilmektedir.⁹⁹ 13-36 ppm düzeyinde inhale edilen NO, yetişkinlerde respiratuvar distres sendromunu önlemektedir.¹⁰⁰ Akciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda 7 günlük NO tedavisi, solunum fonksiyonlarını normalize etmektedir.¹⁰¹ Bu sonuçlar, NO inhalasyonunun akciğer fonksiyon bozukluklarının düzelmesine yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.3.3. NO' in sinir sistemindeki rolü

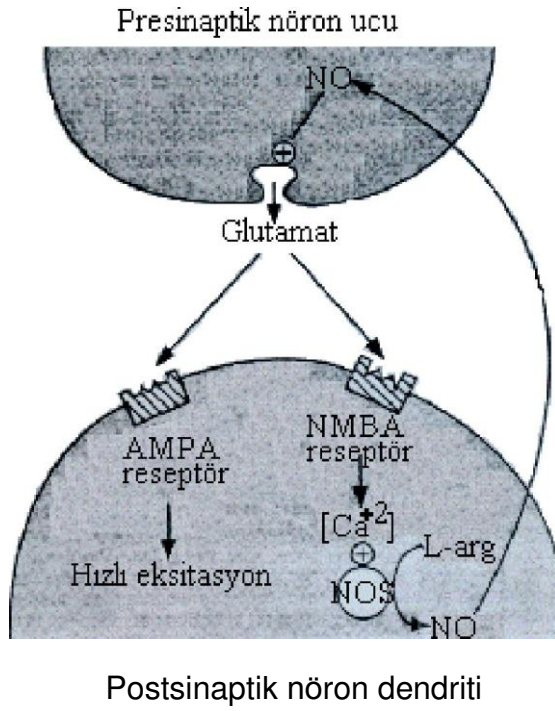
A. Santral sinir sisteminde NO

Fizyolojik rolü:

Spesifik glutamat reseptörünü etkileyen N-metil -D-aspartatla (NMDA) stimüle edilen beyin hücreleri EDRF benzeri yapılar sentez ederler (Şekil 5). Bu yapılardan biri de NO dir.^{102,103} Yapılan çalışmalarda, beyin dokusunda aktif çalışan arjinin-NO yolunun varlığı ispatlanmıştır.¹⁰⁴ NO, bu reseptörleri etkilemekte ve hücre içindeki cGMP konsantrasyonunu arttırarak fizyolojik etki göstermektedir. Glutamat tarafından indüklenen sinirsel ileti işleminde NO' in bir nörotransmitter olarak rol oynadığı tam olarak ispat edilmiştir.^{71,105}

NOS, insan ve hayvanların beyin dokusunun her tarafında değişen oranlarda bulunmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışma NO' in hafıza oluşumunda kısmen de olsa rol aldığını ortaya koymuştur. İn vitro spesifik reseptör stimülasyonundan sonra postsinaptik kaynaktan NO salınmakta ve presinaptik olarak bir veya çok sayıda nöronu etkilemektedir. Bu etki glutamat salımını daha fazla artırmakta, sonuçta ise sinaptik geçiş artışla sonuçlanmaktadır.

Hafıza oluşumu ile ilgili çalışmalar, öğrenme fonksiyonunun bozulduğu durumlarda NOS' in inhibe olduğunu ve NO düzeyinin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca NO koku alma, ağrı duyusu ve görme işlevinde de fizyolojik olarak rol almaktadır.¹⁰⁶



Şekil 6. Beyin dokusunda arjinin-NO

Patolojik rolü:

Eksite edici amino asitlerin (aspartat, glutamat) aşırı salımını konvülsiyon ve nörotoksisiteye neden olmaktadır.¹⁰² Bu amino asitlerle reseptörlerin uyarılması ve sonrasında NOS'in aktivasyonu, serebral iskemi ve epilepsi gibi durumlarda aşırı NO sentezi ve nöral defektlere neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotezi destekleyen bulgular hala tartışmalıdır.⁷¹ Beyinde monosit türü mikrogial hücreler, indüklenebilen tip NOS sentez edebilmektedir. Bu hücreler AIDS'de hafıza kaybı, Parkinson, Alzhemeir hastalığı, Multiple skleroz'un patogenezinde de rol oynamaktadır.

Aşırı üretilen NO'nin neden olduğu beyin hasarına, indüklenabilir veya konstitif NOS ya da her ikisinin sebep olup olmayacağı tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak konu ile ilgili araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir.

B. Periferik sinir sisteminde NO

NO, merkezi ve periferik sinir sisteminde bir nörotransmitter gibi rol oynayarak sinirlerden impuls geçişini etkilemektedir.¹⁰⁷

NO hayvanlarda, mide içi basınca karşı mideyi dilate ederek yeni duruma uyumunu sağlamaktadır. Ayrıca gastro intestinal sistemin özellikle sfinkterlerinde gevşemeye yol açarak bu organların fizyolojik fonksiyonlarının regüle edilmesine katkıda bulunmaktadır.⁷⁶ İnsanlarda L-Arjinin-NO yolu korpus kavernozumun gevşemesiyle penis ereksiyonunu sağlamaktadır.^{108,109} Elektriksel olarak oluşturulan korpus kavernozumun gevşemesi NOS inhibitörlerince engellenebilmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda insan penisi dokusunda NO sentezleyen sinirlerin varlığı ortaya konmuştur. Buradan da anlaşılacağı üzere NO, penis ereksiyonunun önemli bir modülatörüdür.¹¹⁰ Nonadrenerjik ve nonkolinerjik vazodilatasyonlar (trakeanın gevşemesi gibi) NO ile ilişkili olaylardır. NO sentezinin inhibe edildiği durumlarda idrar kesesinin kapasitesinin azaldığı tespit edilmiştir. NO'ı nörotransmitter olarak kullanan sinir sistemleri; adrenerjik, kolinerjik ve peptiderjik sinirler kadar önemli fizyolojik işlevler göstermektedir.^{111,112} NO'ı nörotransmitter olarak kullanan sinir sistemlerinin fonksiyon bozuklukları, ilgili dokularda hasarlara yol açmaktadır. Örneğin, korpus kavernozumunu uyaran sinirlerdeki fonksiyon bozukluğu iktidarsızlığa neden olmaktadır.

2.5.3.4. Nitrik oksitin immünitelerdeki rolü

Yıllar önce araştırmacılar bazı bakteri ürünleriyle nonspesifik bir mekanizma ile kansere karşı direncin artırılabilirdiğini göstermişlerdir. Bugünkü bilgilerimize göre bu direnç artışı makrofaj aktivasyonu ve NO sentezi ile doğrudan bağlantılı nonspesifik bir immün olaydır. Nonspesifik immün reaksiyonlar; makrofaj aktivasyonu, NOS' in indüklenmesi, uzun süreli ve çok miktarda NO sentezinden ibarettir. Bu nonspesifik immünite sadece RES'le sınırlı olmayıp hepatositler ve akciğer hücrelerinde de tespit edilmiştir.

NO' e bağımlı nonspesifik immünitede karaciğer ve akciğerin rolü, bu iki organın, sirkülasyonun immünolojik filtreleri gibi fonksiyon göreceği stratejik bir konumda yer almasından kaynaklanmaktadır.

Makrofaj kaynaklı NO sentezinin uzun süreli ve çok miktarda üretilmesi, aşırı biriken NO makrofaj ve diğer hücrelerde hasar meydana getirecektir. Makrofajların aktive olduğu durumlarda özellikle glikokortikoid ve L-arjinin türevlerinin etkisi, indüklenabilir NOS'ın (iNOS) inhibisyonu ve NO sentezinin azalması yönünde olacaktır. Bu inhibisyona ilaveten bazı transkripsiyonal inhibisyon mekanizmalarının varlığından da bahsedilmektedir. Ancak bu mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır.

2.6. Nitrik Oksitin Migren Fizyopatolojisindeki Yeri

Klinik spektrumu oldukça iyi bilinen ve trigemino vasküler sistemin bir hastalığı olan migrenin fizyopatolojisine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Bugün için NO'nun vücutta bilinen birçok etkisi

vardır ki bunlardan bazıları migren patogeneğinde yer almaktadır. Serebrovasküler düzenlemede endotel kaynaklı, dolayısıyla NO aracılığı ile vazodilatasyon önemlidir. Ayrıca perivasküler sinirler aracılığıyla nörojenik vazodilatasyonda da NO'nun önemi büyüktür. Merkezi sinir sisteminde ağrı iletimi için gerekli olan nörotransmisyonunda NO aracılık eder. NO trombosit kontrolüne katkıda bulunur.

Fazla miktarda üretildiğinde nonspesifik immünite ve nörotoksitede NO'nun etkisi gösterilmiştir. NO perivasküler sinir sonlarında "calcitonin gene related peptide" salınımına yol açmaktadır. Bu yüzden nörojenik inflamatuvar reaksiyonlarda da önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Gereçler

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/ 2010-51 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışmaya; Ocak 2010-Temmuz 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Akupunktur polikliniğine başvuran ve 2003 International Headache Society sınıflamasına göre migren tanısı konulan her iki cinste görülme oranına uyacak şekilde, yaşları 18-55 arası, 20'si bayan 2'si erkek toplam 22 migren hastası alınmıştır. Migrenli hastaların yaş ortalaması kadınlarda 33 olup erkeklerin yaş ortalaması 30 dur. Kontrol grubunda aynı demografik verilerden oluşturulmuştur. Profilaktik migren tedavisi alan, kardiyak ilaç kullanan, hipertansiyonu olan, bilinen kalp, böbrek ve endokrinolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma; planlandıktan sonra, Gazi Hastanesinde akupunktur polikliniğinde deneyim kazanmış iki doktor tarafından yürütülmüştür.

Baş ağrısı değerlendirmekte klinik deneyim gerektiği düşünülerek, bu konuda doktorun da kısa süreli görüşme sürecinde özellikle ayırıcı tanıda kendi yönlendirmesini yapabilmesi ve hastaların

iletişimini kolaylaştırmak için 2003 kriterlerine göre düzenlenen yarı yapılandırılmış soru formu görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

2003 kriterleri göz önünde bulundurularak başağrısı yaşı, atak süresi ve şiddeti, aydaki atak sayısı, auralı grupta aura süresi ve tipi, gün içerisinde başlama zamanı, öncü belirtileri, baştaki yerleşimi, unilateral bilateral özelliği, uyku ile ilişkisi, ağrı sırasındaki semptomatolojisi, aktiviteye etkisi, iş gücü kaybı, kadınlarda adet dönemleri ile ilişkisi sorulmuştur. Ağrı şiddetini değerlendirmek için verbal ağrı değerlendirme ölçeği uygulanmıştır. Verbal ağrı değerlendirme ölçeğinde; kişiye başağrısını 0-10 arasındaki sayılar ile ağrının en ağır ve en hafif dönemlerinde tanımlaması istenmiştir. Sıfır hiç ağrının hissedilmemesi, 10 ise duyabileceği en şiddetli ağrı olduğu anlatılarak hastanın bu ağrısının 0 ile 10 arasında hangi sayıyı ifade ettiği sorulmuştur.

Akupunktur uygulaması LI-4, H-7, K-3, SP-6, LIV-3 noktaları üzerinden genel vücut akupunkturu olarak uygulanmıştır. Bu noktalara akupunktur iğneleri batırılmıştır. Haftada iki seans olmak üzere toplam 5 seans uygulama yapılmıştır. Her uygulama süre olarak 20 dk. sürmüştür.

Çalışmaya dahil edilen migrenli hastaların; akupunktura başlamadan önce, akupunkturun birinci seansından sonra ve 5.seanstan sonra kanları alınmıştır. Kontrol grubundan ise bir kez biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 5 dakika 3800 devirde santrifüj edilip serumları -80°C' de saklanmıştır. Serum NO düzeyleri, Gazi Üniversitesi Hastanesinde Biyokimya Laboratuvarında mikropalak okuyucuda ölçülmüştür.

Migrenli hastaların akupunktur tedavisi öncesi serum NO düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Migrenli hastalara akupunktur tedavisi uygulanarak akupunkturun 1. seansı ve 5. seansından sonra serum NO düzeyleri migrenli grup ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

- Santrifüj (Sigma 2-5 Sartorius)
- Vortex (Heidolp Reax 2000)
- Eliza okuyucu ve yıkayıcı (Bio-Tek ELx800, Bio-Tek ELx50).

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kit

Nitrat/ Nitrit Kolorimetrik Deney Kiti

3.2. Çalışmada Uygulanan Yöntemler

3.2.1. Serum NO Düzeylerinin Tayini

Cayman Nitrate / Nitrite Colorometric Assay Kit (Catalog No. 780001)

Nitrik oksit ölçümü için kolorimetrik yöntem kullanılmıştır.

Kit içindeki reaktifler ve hazırlanışları:

Assay Buffer: Kit içerisindeki assay buffer 100ml HPLC grade distile su ile sulandırıldı.

Nitrat Redüktaz: Kit içerisindeki enzim 1,2 ml assay buffer sulandırıldı.

Nitrat Redüktaz Kofaktör: Kit içerisindeki kofaktör 1,2 ml assay buffer ile sulandırıldı.

Nitrat Standard: Kit içerisindeki standard 0-25 μ M konsantrasyon aralığında distile su ile sulandırıldı.

Griess I, Griess II kit içerisinde kullanıma hazır halde temin edildi.

Numunelerin toplanması ve serumun ayrılması

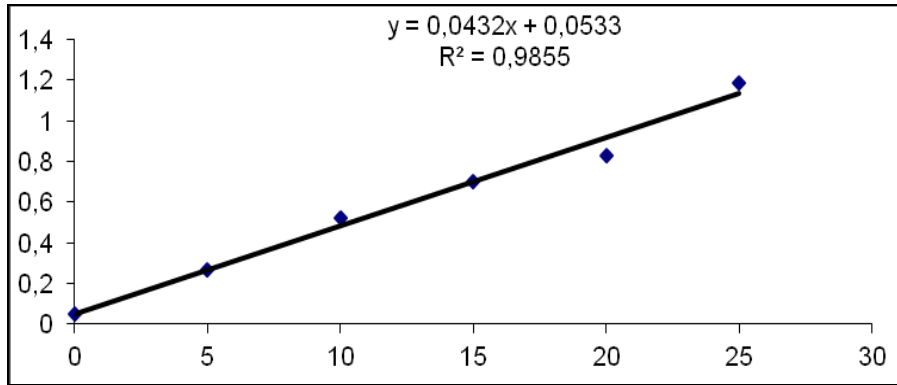
Gruplardan kanlar biyokimya tüpüne alınıp, 3800'de +4°C'de 5 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Çalışma gününe kadar serumlar -80°C'de saklanmıştır.

Tablo 1: Serum NO tayini

	Kör	Sample	Standard
Assay Buffer	80 μ l	-	-
Serum	-	80 μ l	-
Standard	-	-	80 μ l
Nitrat Redüktaz	10 μ l	10 μ l	10 μ l
Nitrat Redüktaz Kofaktör	10 μ l	10 μ l	10 μ l
1 saat 37 C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı.			
Griess I	50 μ l	50 μ l	50 μ l
Griess I reaktifi eklendikten hemen sonra (zaman kaybetmeden) Griess II reaktifi eklendi.			
Griess II	50 μ l	50 μ l	50 μ l
10 dakika inkübasyondan sonra 540 nm de okutuldu.			

Sonuçların hesaplanması:

Hesaplama $y=ax+b$ denklemi kullanılarak y değerleri optik dansite olarak kabul edilip x değerleri $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplanmıştır.



Grafik 1. Serum Nitrik Oksit Standart Grafiği.

4. BULGULAR

Bulguların değerlendirilmesi yapılırken, çalışma grupları dört grup olarak sınıflandırılmıştır.

Grup 1: Kontrol

Grup 2: Migrenli

Grup 3: Akupunktur 1. seans sonrası

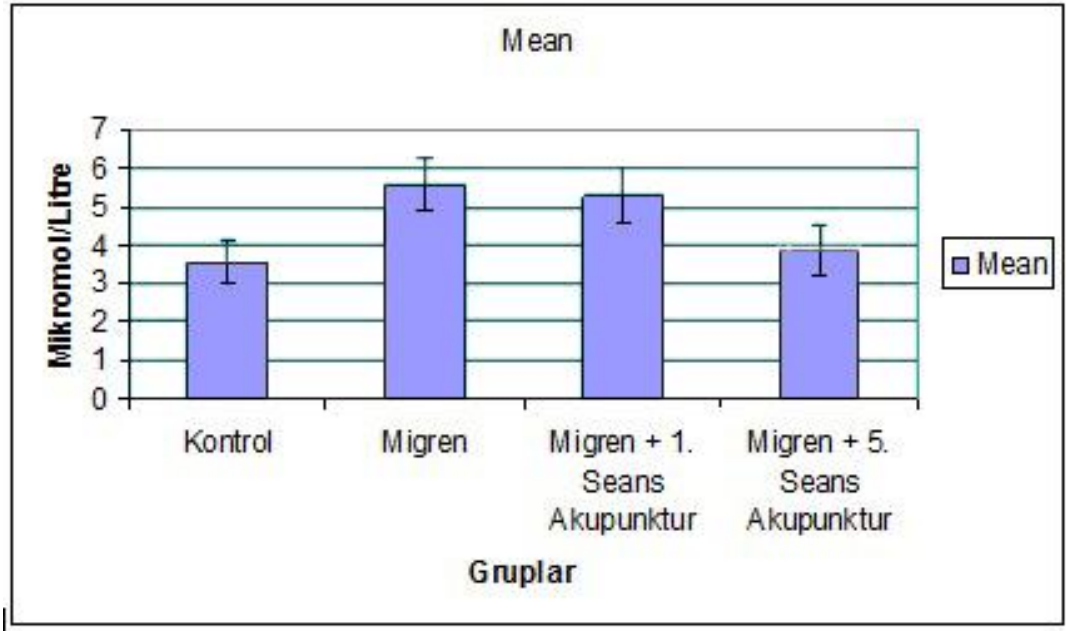
Grup 4: Akupunktur 5. seans sonrası

4.1. Gruplar Arası Nitrik Oksit Düzeyleri

Migrenli hasta grubu ile kontrol grubunun NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlam farkı bulunmuştur($p<0.05$). Migrenli grubun NO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksektir.

Migrenli hasta grubuna göre 1.seans akupunktur sonrasında serum nitrik oksit düzeylerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Migrenli Hasta Akupunktur ncesi ve Akupunktur 5.seans sonrası hasta grupları; NO düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmıştır (Mann-Whitney U Testi $P<0,05$). Akupunkturun 5.seansından sonraki serum Nitrik Oksit düzeyleri migrenli gruba göre düşük bulunmuştur. Sonuçlar Grafik 2 ' de gösterilmiştir.



Grafik 2. Gruplar Arası Nitrik Oksit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 2. Tüm çalışma gruplarının NO değerleri (Ortalama±Standart Hata)

Gruplar	Mean ± S.E.M
Kontrol	3,58 ± 0,53
Migren	5,55 ± 0,70
Akupunktur 1. seans sonra	5,28 ± 0,70
Akupunktur 5. seans sonra	3,85 ± 0,62

Tablo 3. Tüm çalışma gruplarının P değerleri (Ortalama±Standart Hata)

Gruplar	P Değerleri
Kontrol ve migren	P= 0,013 P< 0,05
Migren ve 1.seans Akupunktur	P= 0,639 P > 0.05
Migren ve 5.seans Akupunktur	P= 0,034 P< 0,05

4.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16 ve MS Office 2007 kullanıldı. Değerlendirmede Gruplar Arasındaki farklılığı tespit etmek için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar tüm tablo ve grafiklerde ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Migren toplumun büyük bir bölümünü etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, migrenin etkin ve tam olarak tedavisinin önemini artırmaktadır. Ancak migren tedavisi bugün için henüz istenilen düzeyde değildir. Bu yüzden migren, hala ekonomik ve sosyal boyutları olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu sorunun aşılması ancak migren patogenezinin tam olarak aydınlatılması ve bu bilgilerin ışığında migrenin tam ve etkin tedavisinin sağlanmasıyla olacaktır. Klinik spektrumu oldukça iyi bilinen ve trigemino vasküler sistemin bir hastalığı olan migrenin fizyopatolojisine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

Akupunktur tedavisi son zamanlar da migren tedavisinde oldukça önemli yer kazanmıştır. Akupunkturun migren üzerine olan etkisi farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir.

Nitrik oksit başlıca endotelden salgılanan, vasküler tonus ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan, güçlü antiagregan ve kas gevşetici özelliği bulunan endojen bir moleküldür. Merkezi sinir sisteminde gliya hücreleri ve nöronlar tarafından sentezlenmektedir ve glutamat salınımına yol açmaktadır. NO'nun nörotransmisyon ve nöronal dolaşımda rolü bulunmaktadır. Periferik nöronlarda sinir sonlarından duyuşsal uyarı iletilmesinde de NO'nun önemli olduğu düşünülmektedir.¹¹³ Migren patogenezinde NO'nun rolü olduğu düşünülmekte ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Migren NO ilişkisi ilk kez 1993 yılında Olesen ve D'Andrea tarafından ortaya çıkarılmıştır.¹¹³ D'Andrea' nın 1994 yılındaki çalışmalarından sonra aynı yıl içinde Olesen, migren ve diğer vasküler tip baş ağrılarında NO'nun anahtar bir molekül olduğunu ifade etmiş ve 1995 yılındaki çalışmasında da benzer sonuçlar

elde etmiştir. Lassen ve arkadaşları 1995 yılında H1 reseptörleri tarafından indüklenen migrende NO hipotezini ortaya atmışlar, aynı yıl Fabricius migrende arginin ve NO yolu ile yaygın kortikal depresyonda serebrovasküler regülasyonun önemini açıklamıştır.^{113,114,115} Nattero 1996'da migrenlilerde NO ve endotelin 1'in transkranal Doppler ölçümleri ile ilişkisini göstermiştir.¹¹⁶ Griffiths ise 1997'de NO migren ilişkisindeki genetik bağlantıları ortaya koymuştur.¹¹⁷ Nitrik oksitin migrendeki rolünü açıklayan başka çalışmalar da yapılmıştır. Ekzojen NO kaynağı olan nitrogliserinin intravenöz infüzyon ile verilmesini takiben, migrenli hastalarda infüzyondan 4-5 saat sonra atak geliştiği görülmüştür. Bu ataklarda orta serebral arterde önemli vazodilatasyon geliştiği tespit edilmiştir.¹¹⁸ Verilen nitrogliserin dozu ile baş ağrısı şiddeti arasında ilişki olup olmadığını göstermek için yapılan bir başka çalışmada 0,5 µg/kg/dak dozuna kadar doz artırıldıkça baş ağrısı şiddetinin arttığı, bu düzeyden sonra ise ağrı şiddetinin doz bağımlı değişmediği gösterilmiştir.¹¹⁹ Diğer bir çalışmada ise nitrogliserin infüzyonunun migrenlilerde, gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ve normal bireylerdeki etkileri araştırılmış ve 0,015 µg/kg/dak üstündeki dozlarda baş ağrısı oluştuğu ve oluşan baş ağrısı şiddetinin migrenli hastalarda diğer gruplara göre çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Diğer önemli bir farklılık nitrogliserin infüzyonu durdurulduktan sonra bulunmuştur. Gliseril trinitrat infüzyonunun durdurulmasından bir saat sonra bile migren hastalarında baş ağrısı devam etmekteyken, gerilim tipi baş ağrısı olanlarda ve normal bireylerde baş ağrısı azalmakta ve infüzyon öncesi duruma dönüşmektedir.¹¹⁴

Pintov ve arkadaşları migrenli çocuklarda akupunktur uygulaması sonucu opioid sistemin aktive olup, ağrının sıklığı ile şiddetinde önemli bir azalma görüldüğünü belirlemişlerdir.⁵¹

Ahonen ve arkadaşları çalışmalarında, gerilim baş ağrısı tedavisinde akupunktur uygulamasının etkili olduğunu ve etkisinin 28 hafta kadar devam ettiğini gözlemişlerdir.⁵⁰

Biz çalışmamızda toplam 22 migrenli hastada nitrik oksit ölçümü yaparak 22 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Aynı zamanda migrenli hastalara akupunktur tedavisi uygulayarak 1.seansın hemen sonrası ve 5. seansın sonrasında kanlarını alarak NO düzeylerini migrenli grupla karşılaştırdık. Literatürde hem auralı hem aurasız migren hastalarında yapılmış, hem atak döneminde, hem de ataklar arası dönemde NO metabolitlerini ölçen çalışmalar yer almaktadır. Ancak migren hastalarına akupunktur uygulanarak NO düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Migren hastalarında serum NO düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulduk ($p<0,05$).

Nattero ve arkadaşları NO ve endotelin-1 düzeylerini ölçmüşler, yalnızca ataklar arası dönem ile atak dönemini karşılaştırmışlardır. Bu gruplarda atak döneminde hafif bir yükselme tespit etmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamamışlardır.¹¹⁶ Bizim çalışmamıza göre de, NO metabolitleri kontrol grubuna göre migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda ağrı şiddeti de NO düzeyi ile paralellik göstermektedir.¹¹⁹ D'Amico ve arkadaşları plazma NO metabolitlerini ataklar arası dönemde ölçmüşlerdir. Ataklar arası dönemde nitrit düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır, ancak auralı ve aurasız alt grup ayırımı yaptıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır.¹²²

Çalışmamızdan elde ettiğimiz hasta ve kontrol grubu NO değerleri Yılmaz ve arkadaşlarının, Gronflo ve arkadaşlarının, Suzuki ve arkadaşlarının elde ettiği değerler ile uyumludur.^{121,122} NO trombositler üzerine inhibitör etki göstererek agregasyonu inhibe eder ve ayrıca vazodilatasyona neden olur.¹²³ NO'nun vazodilatasyona yol açarak migren atağını tetikleme olasılığı yüksektir. Bu olasılık NO öncülü olan gliseril trinitrat verilen migrenli hastalarda atağın başlamasıyla birlikte serebral arterlerdeki genişlemenin gösterilmesiyle desteklenmiştir.¹¹⁹

6.SONUÇ

Çalışmamızın sonucu akupunktur uygulaması yapılan migrenli hastaların ağrılarının azaldığını göstermektedir. Bunun nedeni ağrıya neden olan NO düzeylerindeki azalmadır.

Akupunktur polikliniğine başvuran migrenli hastalarda serum NO düzeylerini değerlendirmek ve akupunktur tedavisinin NO düzeylerine etkisini göstermek amacıyla 20 kadın, 2 erkek olmak üzere toplam 22 migrenli hastayı inceledik. Amacımız serum NO düzeylerinin ölçümü yanında bu değerlerin ağrıyla ilişkisini araştırmak ve NO düzeylerini akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası ölçerek akupunktur tedavisinin NO üzerine ne kadar etkili olduğu konusunda araştırmalar için zemin oluşturmaktır.

Literatürler tarandığında daha önce migrenli hastalarda NO düzeylerini ölçen ve bu düzeylerle ağrı ilişkisini sorgulayan çalışmalara rastladık. Ancak akupunkturun migrenli hastaları tedavi ederken NO'e etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

NO'nin kardiyak ve endokrinolojik hastalıklarda da artabileceği gözönüne alındığında fizik muayene, anamnez ve gerekli laboratuvar tetkikleriyle farklı patolojiler ekarte edilmiştir.

Biz, NO düzey ölçümü için, bugün için biokimyasal olarak önerilen en güvenli yöntem olan kolorimetrik kit metodunu seçtik.

Bizim sonuçlarımıza göre; kontrol grubu ile migrenli hasta grubunun, NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Akupunktur uygulanan hastaların 1. seans sonrası NO düzeylerinin belirgin olarak düşük olmasına karşı istatistiksel olarak

anlamli değildir. Migrenli hastalara uygulanan akupunkturun 5. seansından sonra NO düzeyleri migrenli gruba göre düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) .

7. ÖZET

MİGRENLİ HASTALARDA AKUPUNKTUR TEDAVİSİNİN NİTRİK OKSİT'E ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı migren patofizyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalara katkıda bulunabilmek ve buna bağlı olarak da migren profilaksisi ve atak tedavisi için alternatif bakış açısı oluşturmaktır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi akupunktur polikliniğine 02.01.2010 - 27.07.2010 tarihlerinde başvuran 22 gönüllü migren hastasına akupunktur uygulanmıştır. Akupunktur tedavisi haftada iki defa olmak üzere 5 seans uygulanmıştır. Çalışma grubundan tedavi öncesi, 1.seanstan sonra, 5.seanstan sonra 3 kere kan alınmıştır. Kontrol grubundan ise 1 kere kan alınmıştır.

Migrenli grubun serum NO düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Akupunktur tedavisinin 1.seansı sonunda NO düzeyi migrenli gruba göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Akupunkturun 5. seansından sonraki NO düzeyleri migrenli grupta istatistiksel olarak düşük bulunmuştur($p<0,05$).

Bu çalışmada akupunkturun migreni tedavi ederken kan NO seviyesini düşürerek etkili olduğu görülmektedir. Daha önce migrende NO' in etkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen migrenli hastalara akupunkturun uygulamasının nitrik oksite etkisini gösteren çalışmamız bu alandaki ilk çalışma olmuştur.

Akupunkturun migrenli hastalarda nitrik oksit üzerine olan etki mekanizmalarının açığa kavuşturulmasında ileri hayvan ve insan çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Migren, Akupunktur, Nitrik Oksit

8. SUMMARY

IN MIGRAINE PATIENTS THE EFFECT OF ACUPUNCTURE ON NO

The purpose of this study is to contribute to efforts to understand the pathophysiology of migraine and create an alternative perspective for prophylaxis and treatment of migraine attacks.

Acupuncture treatment was applied to the 22 volunteer migraine patients. The acupuncture treatment consists of five sessions two per week. Blood sample was collected from study group before session, after 1. session and after 5. session. From control group blood sample was collected once.

Serum NO levels were statistically significant in migraine group compared to control group. ($p < 0,05$) After the first session of acupuncture treatment, despite the low level of NO in migraine group there was no statistically significant difference. After the 5'th session the NO levels were statistically significant in the migraine group ($p < 0.05$).

In this study acupuncture treatment appeared to be effective by lowering the levels of serum NO. Although earlier studies showing the effect of NO in migraine; this has been the first study in this field. that shows the effect of acupuncture on NO in migraine patients.

We think the effect of acupuncture on nitric oxide mechanisms in migraine patients revealed further animal and human studies are necessary.

Key Words: Migraine, acupuncture, nitric oxide

9. KAYNAKLAR

1. Berkson J. Limitation of application of four fold table analysis to hospital data. *Biochemistrics Bull* 1946; 2: 47-53.
2. Olesen J, Hansen DT, Welch KMEA. The headaches. Raven pres ltd. Newyork 1993; p: 9-20, 111-116, 437-551.
3. Amaral DG, Sinnamon HM. The locus serulosus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Prog neurol* 1977; 19: 147-196.
4. Bucking H, Baumgartner G. Klinik and patophysiologic der initialen neurologischen symptome bei fokalen migraenenen. *Arch Physiat Nervenkr* 1974; 219: 37-52.
5. Jensen K T, Felt Hansan P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-362.
6. Manzoi GC, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine: clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol* 1985;24: 163-169.
7. Cumhur Ertekin nörolojide fizyoloji ve tedavi. 1987.
8. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, İversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Acta Neurol* 1990; 28: 791- 198.
9. Bana D, Graham JR. Observation on prodromes of clasic migraine in. *A headache* 1986; 26: 216-219.

10. Bardshaw P, Parson M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Quart j med.*1965; 34: 65-85.
11. Blau JN. Adult migraine: the patient observed. In: Blau JN, ed. *Migraine clinical, therapeutic, conceptual and research aspects.* London: Chapman and Hall, 1987: 3-30.
12. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 23-32.
13. Dexter JD, Riley TL. Studies in nocturnal migraine. *Headache* 1975; 15: 51-59.
14. Olesen J. Same clinical features of acute migraine attacks. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18: 268-271.
15. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population based analysis of the diagnostic criteria of the international headache society. *Cephalgia* 1991;11: 129-134.
16. Berkson J. Limitation of application of fourfold table analysis to hospital data. *Biochemists Bull* 1946; 2: 47-53.
17. Campbell JK. Manifestation of migraine. *Neurol Clin* 1990; 8: 841-855.
18. Selby G. Clinical features of migraine and its variants In: Selby G, ed. *Migraine and its variants.* Sydney: Aids press 1983; 31-40.
19. Wiggins A.K, Shen P.J, ve Gundlach A.L. Yayılan kortikal depresyonu takiben sıçanlarda atrial natriüretik peptid ekspirasyonu artmaktadır: SD-uyarımli sinir korumasına olası katkısı. 2003; S:715.

20. Mathew NT, Stubites E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine headache into dailey headache analiysis af factor. Headache 1982; 22: 66-68.
21. Bakal DA, Kaganov JA. Symptoms carecterictis of chronic and nonchronic headache suffers. Headache 1979; 19: 285-289.
22. Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 personsına clinical studey of a population in northern finland. Cephalgia 1981; 1: 99-107.
23. Rasmussen BK, Jensen R, schorll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population study: a prevalance study: J Clin Epidemiol 1991; 44: 1147-1157.
24. Edmeads J. What is migraine? Controvesy and steleamalate in migraine phatophysiology. Journal of neurology 1992; 238: 82-85.
25. Philips C. Headache in general practice. Headache 1977; 16: 322-329.
26. Celentano DP, Stewart WF, Linet MS. The reationship of headache symptoms with severty and duration of attacks. J Clin Epidemiol 1990:1-113.
27. Bolay H, Dalkara T. Birincil başağrılarının fizyopatolojisi Türkiye klinikleri nöroloji dergisi baş ağrısı özel sayısı, birincil başağrılarının fizyopatolojisi. 2004: 98.
28. Çelebi A, Özcan H. Başağrıları, kraniyal nevraljiler ve yüz ağrılarının sınıflaması ve tanı kriterleri. İstanbul Sandoz ürünleri 1990:1-113.
29. Zenbilci N. Sinir sistemi hastalıkları (3. Baskı) sy. 471.

30. Sinforiani E, Zinelli P, Faglia L, Granella F, Mauri M, Manzoni GC, Turia M, Mazzuchi A. Lateralization of visuel attention in patients with classic migraine and unilateral prodromes. *Headache* 1989; 4: 247-252.
31. Blau JN, DexterSL. The site of pain orgin during migraine attacks. *Chapalgia* 1981; 34: 65-85.
32. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Başağrıları. *Nöroloji ders kitabı* (2. baskı) sy. 269.
33. Ma KW. Acupuncture: Its place in the History of Chinese Medicine. *Acupuncture in Medicine* 2004; 18(2): 88-99.
34. Hopwood V, Lovesey M, Mokone S. *Acupuncture& related techniquesin physicaltherapy*. Elsevier Science Ltd, London UK; 2003.
35. Ellis N. *Acupuncture in clinical practice. A guide for health professionals*. Stanley Thornes Ltd, Bath UK; 2000.
36. Baldry P. The integration of acupuncture within medicine in the UK – the British Medical Acupuncture Society's 25th anniversary. *Acupuncture in Medicine* 2005; 23(1):2-12.
37. Stux G, Berman B, Pomeranz B. *Basics of Acupuncture*. 5th Edition ed. Springer London UK.; 2003.
38. Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses* 1995; 45(3):271-281.

39. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004; 361(1-3): 258-261.
40. Sok SR, Erlen JA, Kim KB. Effects of acupuncture therapy on insomnia. *Journal of Advanced Nursing* 2003; 44(4):375-384.
41. Cheuk DKL, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 3.
42. Smith CA, Hay PPJ. Acupuncture for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3.
43. Ter RG, Kleijnen J, Knipschild P. A meta-analysis of studies into the effect of acupuncture on addiction. *British Journal of General Practice* 1990; 40(338): 379-382.
44. Acupuncture: Review And Analysis Of Reports On Controlled Clinical Trials Geneva: Acupuncture: Review And Analysis Of Reports On Controlled Clinical Trials World Health Organization. URL: <http://hinfo198.tempdomainname.com/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/s4926e/s492pdf>
45. Çevik C. Medikal Akupunktur, Ankara; 2001.
46. Acupuncture Points: Coincidenc with motot points of skletal muscles, *Arch Phys Med*.
47. Singulair Point Organizing Center and acuouncement point, *Amj Chi Med* 1989;11: 119-27.

48. Re Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: Pituitary is implicated. *Exp Neurol* 1977; 54: 172-8.habil 1975; 56,550.
49. Paramore L. Use of alternative therapies. Estimates from the Robert Wood Johnson Foundation national access to care survey. *J Pain Symptom Manage* 1996; 13: 83-9.
50. Ahonen E, Hakumaki S, Pantanen J, Riekkinnen P, Sivenius J. Effectiveness of acupuncture and physiotherapy on myogenicheadache: A comperative study. *Acupunct Electrother Res* 1984; 9: 141-50.
51. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: Implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 129-33.
52. Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obsetet Gynecol* 1987; 69: 51-6.
53. Martelele M, Fiori AM. Comperative study of the analgesic effect of transcutaneous nerve stimulation; electroacupuncture and meperidine in the treatment of postoperative pain. *Acupunct Electrother Res* 1985;10: 183-93.
54. Wong AM, Su TY, Tang FT, Cheng PT, Liaw MY. Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 117-22.
- 55.Ullet GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: Mechanism and clinical application. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 129-38. *Phys Med Rehabil* 1999; 78: 117-22.

56. Richards D, Marley J. Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. *Aust Fam Physician* 1998;27: 73-7.
57. Mulhisen L, Rogers JZ. Complementary and alternative modes of therapy for the treatment of the obese patient. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99: 8-12.
58. Asomoto S, Takeshige C. Activation of the satiety center by auricular acupuncture point stimulation. *Brain Res Bull* 1992; 29: 157-64.
59. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *USA: Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9.
60. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
61. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *USA: J Leukoc Biol* 1993;54(2):171-8.
62. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacol Reviews* 1991;43: 109-37.
63. Star RA. Nitric oxide. *USA: Am J Med Sci* 1993; 306(5): 348-58.
64. Tayeh MA, Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite and nitrate: Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem*. 1989; 264:196-8.

65. Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145(3): 201-27.
66. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249-58.
67. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
68. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary Tract smooth muscle. Germany: *World J Urol* 1994; 12(5): 274-80.
69. Marletta MA. Approaches toward selective inhibition of nitric oxide synthase. *J Med Chem* 1994; 37: 1899-907.
70. Cendan JC, Topping DL, Pruitt J, Snowdy J, Copeland EM, Lind DS. Inflammatory mediators stimulate arginine transport and arginine-derived nitric oxide production in a murine breast cancer line. USA: *J Surg Res* 1996; 60(2): 248-88.
71. Dawson VL. Nitric oxide: role neurotoxicity. Australia: *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22(4): 305-8.
72. Geller DA, Lowenstein CS, Shapiro RA, Nussler AK, DiSilvio N, Wang S, et al. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. USA: *Proc Natl Acad Sci*. 1993; 90: 3491-5.
73. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. USA: *Hypertension* 1990;16(5):477-83.

74. Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992; 257: 494-6.
75. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32: 297-311.
76. Tottrup A, Glavind EB, Svane D. Involvement of the Larginine-nitric oxide pathway in internal analspinchter relaxation. *Gastroentrology* 1992; 102: 409-15.
77. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *U S A: Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38(2): 87-104.
78. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hipertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992; 10: 1025-31.
79. McCall TB, Feelisch M, Palmer RMJ, Moncada P. Identification of N-iminoethyl-L- ornithine as an irreversible inhibitor of nitric oxide synthase in phagocytic cells. *B J Pharmacol* 1991; 102: 234-8.
80. Bassenge E. Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators. *USA: Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8(4): 601-10.
81. Varela AF, Runge A, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Nitric oxide and prostacyclin inhibit fetal platelet aggregation: a response similar to that observed in adults. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1599-604.

82. Radomski MW, Palmer RMS, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
83. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Characterization of the L-arginine: nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 325-8.
84. Kubes P, Suzuki M, Granger DM. Nitric oxide: An endogenous modulator of leucocyte adhesion. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 4651-4655.
85. Wolfe TA, Dasta JF. Use of nitric oxide synthase inhibitors as a novel treatment for septic shock. USA: *Ann Pharmacother* 1995; 29(1): 36-46.
86. Hibbs JB Jr, Westenfelder C, Taintor R, Vavrin Z, Kablitz C, Baranowski RL, et al. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. *J Clin Invest* 1992; 89: 867-77.
87. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, et al. Difference between endothelium- dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Eng J Med* 1988; 319: 462-7.
88. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow mediated dilatoin of coronary arteries in human. *Circulation* 1989; 80: 458-65.
89. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in child ren and adulys at risk of Atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.

90. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L- arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-50.
91. Creager HA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium- dependent vasodilation in hypercholesterolaemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248- 53.
92. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium- dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990;323: 22-7.
93. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-74.
94. Balis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278-81.
95. Yukimura T, Yamashita Y, Miura K, Okumura M, Yamanaka S, Yamamoto K. Renal effects of the nitric oxide synthase inhibitor; L-NG-nitroarginine, in dogs. *Am J Hypertens* 1992; 5: 484-7.
96. Elabbady AA, Gagnon C, Hassouna MM, Begin LR, Elhilaki MM. Diabetes mellitus increase nitric oxide synthase in penises but not in major pelvic ganglia of rats. *B J Urol* 1995; 76: 196-202.

97. Vallence P, Leone A, Calver A, Colier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
98. Corbett JA, McDaniel ML. Does nitric oxide mediate autoimmune destruction of beta-cells? USA: Possible therapeutic interventions in IDDM. *Diabetes* 1992; 41(8): 899-903.
99. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:818-9.
100. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
101. Pepka-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-4.
102. Lynch DR, Dawson TM. Secondary mechanism in neuronal trauma. USA: *Curr Opin Neurol* 1994; 7(6): 510-6.
103. Faraci FM, Breese KR. Nitric oxide mediates vasodilatation in response to activation of N-methyl-D-aspartate receptors in brain. *Circ Res* 1993; 72: 476-80.
104. Paakkari I, Lindsberg P. Nitric oxide in the central nervous system. England: *Ann Med* 1995;27(3):369-77.

105. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. USA: Annu Rev Physiol 1995;57: 683-706.
106. Olesen J, Thomsen LL, Iversen H. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. England: Trends Pharmacol Sci 1994; 15(5): 149-53.
107. Rand MJ, Li CG. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. USA: Annu Rev Physiol 1995; 57: 659-82.
108. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science 1992; 257: 401-3.
109. Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, Ignarro LJ, Rajfer J, Lue TF. Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. Am J Physiol 1993; 264: H419-22.
110. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JL, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. :Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993; 150: 73-8.
111. Iselin CE, Aim P, Schaad NC, Larsson B, Grabber P, Andersson KE. Nitric oxide inhibits contraction of isolated pig ureteral smooth muscle. J Urol 1996; 155: 763-7.
112. Burnett AL, Takeda M, Maguire MP, Lepor H, Chamness SL, Chang TSK, Ricker DD. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. Urology 1995; 45: 435-40.

113. D'Andrea G, Cananzi AR, Perini F. Decreased collagen - induced platelet aggregation and increased arginin levels in migraine: a possible link with the NO pathway. *Cephalalgia* 1994; 14: 352-357.
114. Olesen J, Iversen HK, Thomsen L. Nitric oxide supersensitivity A possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4: 1027-1030.
115. Olesen J, Thomsen L, Lassen L, Jansen H. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995; 15: 94-100. migraine. *Pathol. Biol.* 48; 648-57.
116. Nattero G. Nitric oxide, endothelin-1 and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during mig raine attack. *Headache* 1996; 36: 307-311.
117. Griffiths LR. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997; 49: 614-617.
118. Castellano AE, Micelli G, Bellatonie P. Indomethacin increases the effect of isosorbide dinitrate on cerebral hemodynamics in migraine patients. *Cephalalgia* 1998; 18: 622-630.
119. Iversen H, K. Holm S, Friberg L. Intracranial hemodynamics during intravenous nitroglycerin infusion. *Cephalalgia* 1989; 11: 183-188.
120. D'Amico D, Ferraris A, Leone M, Catania A, Carlin A, Grazzi L. Increased plasma nitrite in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-Arginine-NO pathway? *Cephalalgia* 2002; 22: 33-36.

121. Gorenflo M, Zheng C, Poge A, Bettendorf M, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Metabolites of the L-arginine-NO pathway in patients with left-to-right shunt. Clin. Lab 2001; 47: 441-7.
122. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. Psychiatry Neurosci 2003; 28: 288-92.
123. Kaledowsky Z, Austin JH. Complicated migraine: its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. Headache 1975; 15: 18-35.

10. EKLER

10.1. ETİK KURUL

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU					
ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA				
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146				
FAKS	0312 356 90 31				
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migrenli hastalara uygulanan akupunkturun nitrik oksite etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Cemal ÇEVİK			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Beşevler-Ankara			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☒		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☐			
BE/BY		☐			
DiĞER		☐	Diğer ise belirtiniz:		
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	Belirtiniz: Tedavi amaçlı			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	Belge Adı		Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	SIGORTA	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	ILAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

1

SONUÇ RAPORU	☐
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2009/12-131 Tarih:23.12.2009
	Prof.Dr.Cemal ÇEVİK sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına /bulunduğuna ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ
ÇALIŞMA ESASI
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Uz.Dr. K.Okhan AKIN
ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Uz.Dr.K.Okhan AKIN-BAŞ.	Biyokimya	K.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz.Dr.H.Ekmele OLCA YERD.	Farmakoloji	R.S.H.M.B.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Deniz ERBAŞ-ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Meral TUNÇBİLEK-ÜYE	Farmasötik Kimya	A.Ü.E.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Mustafa NİLHAN-ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Serap ŞAHİNOĞLU-ÜYE	Deontolog	A.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mehmet Fatih TAŞAR-ÜYE	Eğitim	G.Ü.E.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz.Dr.Ayşe Serap KARADAĞ-ÜYE	Cildiye	K.E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Uz. Dr. Şamil HIZLI-ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	K.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Uz. Dr.Baran ACAR-ÜYE	K.B.B.	K.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz.Neriman BULUT-ÜYE		K.E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Nazmiye DOĞAN-ÜYE	Hukuk	R.S.H.M.B.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Fersin KESKİN-ÜYE	İstatistik	H.Ü.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
			E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
			E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

ASLI KALDIR
Ankara 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
2

10.2. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışma süreci boyunca gerekli yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, hiç bir zaman sabır, özveri, destek ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen sevgi ve saygı duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. CEMAL ÇEVİK'e,

Yüksek lisans eğitimim için imkan sağlayan,yardım ve desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. HATİCE PAŞAOĞLU' na,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca teorik derslerimde, değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve desteklerini hissettiğim öğretim görevlisi Şehri ELBEĞ' e,

Yüksek lisansa başladıktan sonra tanıdığım, onu tanımaktan dolayı çok mutlu olduğum, ihtiyaç duyduğum her an bana desteklerini, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tezimde büyük emekleri geçmiş, değerli katkı ve yardımlarını gördüğüm akupunktur polikliniğinin değerli doktoru Setenay MİT'e,

Bana sonsuz anlayış, sabır, yardım ve motivasyon desteği vererek tez çalışma sürecimi tamamlamamda büyük katkılarda bulunan Neslihan GÜRBÜZ'e,

Zorlandığım her anda bana yardım ve motivasyon desteği veren Ahmet CUMAOĞLU'na

Çalışmamın en zor zamanlarında destek ve yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında görev yapan değerli asistan arkadaşlarıma, Biyokimya Laboratuvarında görev yapan değerli arkadaşlarıma, özellikle de Santrifüj Bölümünde çalışan arkadaşlarıma, kan almanın değerli hemşirelerine,

Yaşamım boyunca desteklerini her ne olursa olsun esirgemeyen ve bu günlere gelmemde çok büyük öneme sahip olan değerli anne ve babama,

En değerli varlığım canım oğlum OĞUZ' a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Yasemin

Soyadı: Gündüztepe

Doğum Yeri ve Yılı: Kırklareli, 16.12.1977

Eğitimi:

(2009-) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Yüksek Lisans

(2001-2004) Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

(1996-1998) Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri M. Y. O. Tıbbi Laboratuvar Bölümü

(1992-1995) Ankara Gazi Lisesi

(1985-1992) Orhangazi İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce