

Auralı ve Aurasız Migrende Plazma Nitrik Oksit Metabolitleri

[Plasma Nitric Oxide Metabolites in Migraine with and without Aura]

Gülşen Yılmaz¹
Hatice Süreç¹
Özlem Coşkun²
Levent İnan²
Doğan Yücel¹

1 S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

2 S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Doç. Dr. Doğan Yücel

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü Cebeci/Ankara 06340

Tel: 0312 595 32 12

Fax: 0312 362 18 57

e-mail: doyu cel@yahoo.com

Kayıt tarihi 06.05.2005; kabul tarihi 15.07.2005
[Received 06.05.2005; accepted 15.07.2005]

ÖZET

Çalışmamızda, migrenli hastalarda nitrik oksit (NO) rolünü araştırmak amacıyla migrenli hasta alt gruplarında ve sağlıklı kontrollerde plazma nitrit, total nitrit ve nitrat düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Çalışmamıza ataklar arası dönemdeki 36 migren hastası (22 aurasız, 14 auralı), atak dönemindeki 16 migren hastası (11 aurasız, 5 auralı) katıldı. Kontrol grubu başağrısı şikayeti olmayan yaş ve cinsiyet olarak benzer 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri kontrol grubunda sırasıyla 22.6 \pm 3 μ mol/L, 14.2 \pm 3 μ mol/L ve 36.8 \pm 5 μ mol/L bulundu. Migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri sırasıyla, ataklar arası dönemde ortalama 30.8 \pm 3 μ mol/L, 25.4 \pm 9 μ mol/L ve 56.3 \pm 10 μ mol/L iken atak döneminde 32.1 \pm 6 μ mol/L, 26.4 \pm 7 μ mol/L ve 58.5 \pm 8 μ mol/L idi. Bu sonuçlara göre plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyi, migren hastalarında hem ataklar arası dönemde hem de atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (her üç parametre için de p=0.000). Ataklar arası dönem ile atak dönemi karşılaştırıldığında ise plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Migren alt grubu ayırımı yapıldığında benzer sonuçlar bulundu. Hem aurasız hem de auralı migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeyleri her iki dönemde de (ataklar arası ve atak dönemi) kontrol grubuna göre yüksekti (p<0.05). Ataklar arası dönem ile atak dönemi sonuçları arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p>0.05). Bu sonuçlar NO'nun migren patogenezinde anahtar bir molekül olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: migren, nitrik oksit, nitrit, nitrat, total nitrit, baş ağrısı.

ABSTRACT

In our study, we compared migraine patients with healthy controls by measuring plasma nitrite, nitrate and total nitrite levels in order to investigate the effects of nitric oxide in migraine patients. A total of 36 patients with migraine (22 without aura, 14 with aura) in headache free period and 16 patients with migraine (11 without aura, 5 with aura) in attack period were participated in our study. Control group was consisted of 20 healthy subjects.

In control group, plasma nitrate, nitrite and total nitrite levels that we found were 22.6 \pm 3 μ mol/L, 14.2 \pm 3 μ mol/L and 36.8 \pm 5 μ mol/L, respectively. In migraine patients plasma nitrate, nitrite and total nitrite levels were 30.8 \pm 3 μ mol/L, 25.4 \pm 9 μ mol/L and 56.3 \pm 10 μ mol/L during headache free period and 32.1 \pm 6 μ mol/L, 26.4 \pm 7 μ mol/L and 58.5 \pm 8 μ mol/L during attacks, respectively. According to our results, plasma nitrate, nitrite and total nitrite levels were significantly higher than controls during headache free period and attacks (p=0.000, for all). No statistically significant difference was found by comparing the results of plasma nitrate, nitrite and total nitrite levels during headache free period and attacks. When the patients were grouped in subgroups of migraine with- and without-aura, similar data were found. In migraine patients with and without aura, plasma nitrate, nitrite and total nitrite levels during headache free period and attacks were significantly higher than controls (p<0.05). There was no statistically significant difference between the results during headache free period and attacks (p>0.05).

It is thought that NO may play a key role in migraine pathogenesis.

Key Words: migraine, nitric oxide, nitrite, nitrate, total nitrite, headache.

GİRİŞ VE AMAÇ

Migren; şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve devam etme süresi çok değişken olan, periyodik, genellikle başın bir tarafına lokalize, nöbetlerde sıklıkla anoreksi, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği bir baş ağrısı tipidir. Migrenli hastalar, baş ağrısı polikliniklerine gelen hastaların çoğunluğunu oluşturmakta ve bu durum migrenin tanı ve tedavisinin önemini daha da artırmaktadır.

Günümüzde halen International Headache Society (IHS) tarafından 1988'de yapılan migren sınıflandırılması kullanılmaktadır. Auralı ve aurasız migren bu sınıflandırılmanın iki alt grubunu oluşturmaktadır (1).

Aurasız migren, en sık görülen migren tipi olup ana belirtileri baş ağrısı ve bulantıdır. Fokal nörolojik bulgular yoktur. Auralı migrende ise aura olarak adlandırılan fokal nörolojik bulguların arkasından baş ağrısı ortaya çıkmaktadır. Aura döneminde kortikal ve beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar görülmektedir (2).

Nitrik oksit (NO), tek bir azot ve oksijen atomunun kombinasyonu sonucu oluşan inorganik, renksiz, oksijen yokluğunda suda çözünebilir bir gazdır. Orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle radikal özelliğindedir ve oksijen, süperoksit radikalleri veya demir, bakır, kobalt, manganez gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girer (3). Diğer radikallerden farklı olarak NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. Ancak yüksek miktarda NO hücreler üzerine zararlı etkiler göstermektedir. NO diğer serbest radikaller gibi kısa ömürlüdür (4). Oksijen varlığında hızla nitrite ve nitrate dönüşerek inaktive olur. Bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri yoksa da düzeyleri endojen NO düzeyi hakkında bilgi verir (5).

Bugün için NO'nun vücutta bilinen birçok etkisi vardır ki bunlardan bazıları migren patogenezinde yer alabilir. Serebrovasküler düzenlemede endotel kaynaklı, dolayısıyla NO aracılığı ile vazodilatasyon önemlidir. Ayrıca perivasküler sinirler aracılığıyla nörojenik vazodilatasyonda da NO'nun önemi büyüktür. Merkez sinir sisteminde ağrı iletimi için gerekli olan nörotransmisyonunda NO aracılık eder. NO trombosit kontrolüne katkıda bulunur. Fazla miktarda üretildiğinde nonspesifik immünte ve nörotoksitede NO'nun etkisi gösterilmiştir. NO perivasküler sinir sonlarında "calcitonin gene related peptide" salınımına yol açar. Bu yüzden nörojenik inflamuar reaksiyonlarda da önemlidir (6,7).

Bu çalışmada migrenli hastalarda ataklar arası ve atak döneminde plazma NO metabolitleri olan nitrit ve nitrat ölçümleri yaparak, bunların migrenle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda, aurada NO'nun etkili olup olmadığını saptayabilmek için hasta grubunu auralı ve aurasız migren hastaları şeklinde alt gruplara ayırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Nöroloji Kliniği işbirliği ile yapıldı. Çalışma grupları Mart 2003 ile Eylül 2003 tarihleri arasında S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Baş ağrısı Polikliniğine başvuran auralı ve aurasız migren hastalarından oluşturuldu. Hastaların tanısında IHS'nin 1988 kriterleri esas alındı (1). Kontrol grubu, baş ağrısı şikayeti olmayan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer sağlıklı laboratuvar çalışanlarından oluşturuldu. Son 6 ay içinde nitrovazodilatör, glukokortikoid ve migren ilacı kullanımı, alkol alımı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya otoimmün hastalığı, infeksiyöz ve paraziter hastalığı, diyare ve ciddi sistemik bir hastalığı olan bireyler çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma protokolümüz, hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylanmış ve hastalara çalışma hakkında sözlü bilgi verilerek onayları alınmıştır.

Hasta grubu aurasız migren tanısı alan 20 kadın ve 2 erkek ile auralı migren tanısı alan 12 kadın ve 2 erkek olmak üzere toplam 36 hastadan oluşuyordu. Hasta ve kontrol grupları şöyle gruplandırıldı.

Grup 1. Aurasız migren, ataklar arası dönem. n= 22 (yaş= 29±7; 20 kadın, yaş= 29.2±7; 2 erkek, yaş= 28±0).

Grup 2. Aurasız migren, atak dönemi. n= 11 (yaş= 28.5±6; 10 kadın, yaş= 28.6±6; 1 erkek, yaş=28).

Grup 3. Auralı migren, ataklar arası dönem. n= 14 (yaş= 32.5±6; 12 kadın, yaş= 32.0±6; 2 erkek, yaş= 35±7).

Grup 4. Auralı migren, atak dönemi. n= 5 (5 kadın, yaş= 30±6).

Grup 5. Kontrol grubu. n= 20 (yaş= 30±7; 15 kadın, yaş= 31.1±7; 5 erkek, yaş=27.2±5).

Hasta gruplarında ortalama hastalık süresi aurasız migren hastalarında 4.7±3 yıl iken auralı migren hastalarında 5.7±4 yıl idi. Son atak öncesi ağrısız dönem ortalama olarak aurasız migrenlilerde 13±12 gün iken auralı migrenlilerde ise 10±8 gün idi. Aurasız migren hastalarının beşinde aile hikayesi pozitifken auralı migren hastalarından üçünde aile hikayesi vardı.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri, ataklar arası dönemde sabah EDTA'lı Vacutainer tüplere alındı. Örnekler hemen 1300 xg'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve analiz edileceği güne kadar -20°C'de saklandı. Atak dönemindeki kan örnekleri zaman sınırı konulmadan, başvuru sırasında alındı.

Nitrat ve Nitrit Ölçümü. Nitrit ve nitrat düzeylerinin ölçümü için Smarason tarafından modifiye edilen kolorimetrik yöntem kullanıldı (8). Buradaki temel prensip, nitratın nitrat redüktaz enzimi ile nitrite çevrilmesine dayanmaktadır. Böylece total nitrit düzeyleri Griess reaksiyonuyla ölçülür. Daha sonra enzimatik dönüşüm olmaksızın nitrit düzeyleri yine Griess reaksiyonu ile

ölçülür. Böylece ölçülen nitrit düzeyleri total nitritten çıkartılarak nitrat düzeyleri elde edilmiş olur. Oluşan reaksiyon ürünü pembe renk verir ve absorban ölçümleri 548 nm'de spektrofotometrik olarak yapılır. Çalışmada standart olarak 1000 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonundaki stok sodyum nitrit çözeltisinden 12.5, 5, 25, 50 ve 100 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonda hazırlanan çalışma standartları kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz. Gruplarda yer alan denek sayıları çok farklı olduğundan parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemleri uygulandı. Tüm migren grupları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farklar Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark önemli kabul edildi. Parametreler arasındaki bağıntı Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Ataklar arası dönem ile atak dönemi arasındaki istatistiksel analiz eşleştirilmiş Student t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tüm migren hastaları ve kontrol grubunda elde edilen plazma nitrit, nitrat ve total nitrit değerleri Tablo I'de verilmektedir. Bu sonuçlara göre, plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri açısından, migren hastaları ile kontrol grubu arasında hem ataklar arası hem de atak döneminde anlamlı farklılık bulundu (her üçü için $p=0.000$). Ataklar arası dönem ile atak dönemi karşılaştırıldığında ise bu iki dönem arasında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.370$, $p=0.263$ ve $p=0.103$).

Migren alt grubu ayırımı yapıldığında aurasız migrenli hastaların hem ataklar arası hem de atak dönemindeki plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (her üçü için $p=0.000$). Aurasız migrenli hastalarda ataklar arası dönem ile atak dönemi arasında plazma nitrat, nitrit ve total

Tablo I. Plazma Nitrat, Nitrit ve Total Nitrit Değerleri.

	Nitrat $\mu\text{mol/L}$	Nitrit $\mu\text{mol/L}$	Total Nitrit $\mu\text{mol/L}$
Kontrol (n=20)	22.6 \pm 3	14.2 \pm 3	36.8 \pm 5
Tüm Migren (n=36)	30.8 \pm 3 ^a	25.4 \pm 9 ^a	56.3 \pm 10 ^a
Migren (Atak) (n=16)	32.1 \pm 6 ^a	26.4 \pm 7 ^a	58.5 \pm 8 ^a
Aurasız (n=22)	33.0 \pm 5 ^a	20.2 \pm 4 ^a	53.2 \pm 7 ^a
Aurasız (Atak) (n=11)	32.4 \pm 7 ^a	24.8 \pm 6 ^a	57.3 \pm 6 ^a
Auralı (n=14)	27.4 \pm 7 ^a	33.7 \pm 8 ^a	61.2 \pm 11 ^a
Auralı (Atak) (n=5)	31.3 \pm 2 ^{a,b}	30.0 \pm 8 ^a	61.4 \pm 9 ^{a,b}

^a $p < 0.05$ (kontrolle göre)

^b $p < 0.05$ (atak arası döneme göre)

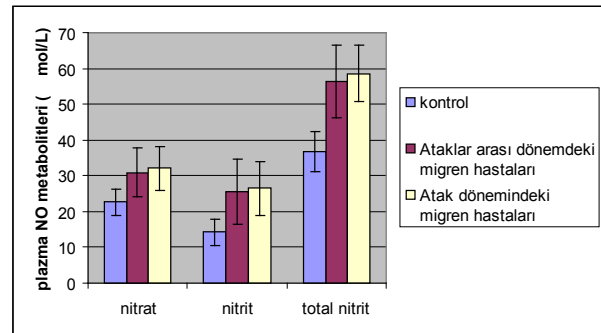
nitrit değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.857$, $p=0.168$ ve $p=0.33$).

Auralı migrenli hastaların ataklar arası ve atak dönemindeki plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.000$, $p=0.000$ ve $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Auralı migrenli hastaların ataklar arası dönem ile atak dönemi arasında, plazma nitrat, nitrit ve total nitrit değerleri açısından plazma nitrit düzeyi dışında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.857$ ve $p=0.008$).

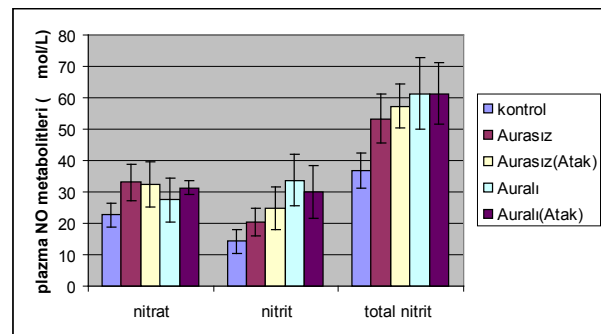
TARTIŞMA

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.

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 nörotrans-



Şekil 1. Ataklar arası ve atak dönemindeki migren hastalarında plazma NO metabolitleri düzeyi.



Şekil 2. Aurasız ve auralı migren hastalarında ataklar arası ve atak döneminde plazma NO metabolitleri düzeyi.

misyon ve nöronal dolaşımında rolü bulunmaktadır. Periferik nöronlarda sinir sonlarından duyuşsal uyarı iletilmesinde de NO'nun önemli olduğu düşünölmektedir (9).

Migren patogeneğinde NO'nun rolü olduğu düşünölmekte ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Migren NO ilişkisi ilk kez 1993 yılında Olesen ve D'Andrea tarafından ortaya çıkarılmıştır (9). D'Andrea'nın 1994 yılındaki çalışmalarından sonra aynı yıl içinde Olesen, migren ve diğer vasköler tip baş ağrılarında NO'nun anahtar bir moleköl 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 serebrovasköler regölasyonun önemini açıklamışdır (9-11). Nattero 1996'da migrenlilerde NO ve endotelin 1'in transkranal Doppler ölçümleri ile ilişkisini göstermiştir (12). Griffiths ise 1997'de NO migren ilişkisindeki genetik bağlantıları ortaya koymuştur (13).

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 görölmüştür. Bu ataklarda orta serebral arterde önemli vazodilatasyon geliştiği tespit edilmiştir (14). 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 (15). 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 oluşun 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 dönölmektedir (10).

Biz çalışmamızda toplam 36 migrenli hastada ataklar arası ve atak döneminde nitrat, nitrit ve total nitrit ölçümleri yaparak 20 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Literatürde hem auralı hem aurasız migren hastalarında yapılmış, hem atak döneminde, hem de ataklar arası dönemde NO metabolitlerini ölçen bir çalışma yer almaktadır. Migren hastalarında plazma nitrat, nitrit ve total nitrit düzeylerini kontrol grubuna göre ataklar arası ve atak döneminde anlamlı ölçüde yüksek bulduk (her üçü için p=0.000). Alt grup ayırımı yaptığımızda NO metabolitlerini hem aurasız, hem de auralı migrenlilerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk (p=0.000). Ataklar

arası dönem ile atak dönemini karşılaştırdığımızda NO düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Shukla ve arkadaşları yalnızca plazma nitrit düzeylerini ataklar arası dönemde çalışmışlardır. Bu araştırmacılar, plazma nitrit düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmalarına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (16). 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 (12). Bizim çalışmamıza göre de, NO metabolitleri atak döneminde ataklar arası döneme göre daha yüksek düzeylere çıkmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Ataklar arası döneme göre atak döneminde saptanan artış her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı değilse de, migren hastalarında aynı dozlardaki gliseril trinitrat infüzyonuyla oluşun baş ağrısı şiddetinin normal bireylere göre çok daha yüksek olabileği ve infüzyon sonrası baş ağrısının devam ettiği bilinmektedir. Çalışmamızda atak dönemindeki yüksekliğin ataklar arası döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olmayışı atak dönemindeki hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Ayrıca, NO düzeylerinin ataktan hemen önce (4-5 saat kadar) daha da yüksek olabileceği düşünölebilir (14). Bu yükseklik muhtemelen migren atağını başlatmakta ve atak döneminde bir süre yüksek kalmaktadır. Aynı zamanda ağrı şiddeti de NO düzeyi ile paralellik göstermektedir (15).

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 (17). Biz sadece nitrit düzeylerini değil aynı zamanda NO'nun diğer metaboliti olan nitratı da ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Auralı hasta grubunda NO metabolitleri düzeyini yüksek bulmamıza rağmen bizim sonuçlarımıza göre de alt gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak migrenli hasta sayısı artırılıp çalışıldığında alt gruplar arasında saptanan farklılık istatistiksel olarak anlamlı hale gelebilir.

Çalışmamızda plazma nitrit ve nitrat ölçümlerini Griess ayırıcı ile yaptık. Literatürde plazma nitrit ve nitrat düzeyleri, kullanılan yöntemle bağlı olarak geniş bir dağılım göstermektedir. Farklı çalışmalarda sağlıklı bireylerdeki plazma nitrat düzeyleri 44.6±9.5 µmol/L (18), 25.4±2.8 µmol/L (19) ve 40.43±5.3 µmol/L (20) olarak bulunmuştur. Bu değerler hasta grubunda çok daha yüksektir: 76.1±10.2 µmol/L, 78.2±9.6 µmol/L (18) 49.9±17.9 µmol/L (19), 97.9±10.27 µmol/L (20) ve 59.9±72.7µmol/L (21) gibi. Çalışmamızda elde ettiğimiz total nitrit değerleri bu verilerle uyumludur. Nitrat değerleri de literatürde değişkenlik göstermektedir. Ça-

İşmamızda elde ettiğimiz hasta ve kontrol grubu nitrat değerleri Gronflo ve arkadaşlarının (26.8 $\mu\text{mol/L}$) ve Suzuki ve arkadaşlarının (28 $\mu\text{mol/L}$) elde ettiği değerler ile uyumludur (22,23)

NO trombositler üzerine inhibitör etki göstererek agregasyonu inhibe eder ve ayrıca vazodilatasyona neden olur (24). 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 (15). Bu durumda vazokonstriksiyon yapan ergotamin ve sumatriptan gibi ajanların akut migren atağı tedavisinde etkin olması, NO yolunun aktivasyonu aracılığıyla oluşan intra ve ekstrakraniyal arterlerin dilatasyonunun başağrısı mekanizmasında yer aldığını düşündürmektedir (25). Bu durum özellikle atak döneminde saptadığımız NO düzeyi yüksekliğini açıklamaktadır.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 8 (suppl 7), 1-96.
2. Russel, M. B., Iversen, H. K., Olesen, J. (1994) Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia*. 14, 107-117.
3. Stamler, J. S., Singel, D. J., Loscalzo, J. (1992) Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 258, 1898-1902.
4. Steven, S. (1995) Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. *Annu. Rev. Physiol*. 57, 737-769.
5. Taha, Z., Kiechle, F., Malinski, T. (1992) Oxidation of nitric oxide by oxygen in biological systems monitored by porphyrinic sensor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 188, 734-739.
6. Gartwaite, J. (1993) Nitric oxide signalling in the nervous system. *Neurosciences*. 5, 171-180.
7. Wei, E. P., Moskowitz, M. A., Bacalini, P., Kontos, H. A. (1992) Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ. Res*. 70, 1313-1390.
8. Smarason, A. K., Allman, K. G., Young, D., Redman, C. W. G. (1997) Elevated levels of serum nitrate, a stable endproduct of nitric oxide, in women with preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol*. 104, 538-543.
9. D'Andrea, G., Cananzi, A. R., Perini, F. (1994) Decreased collagen-induced platelet aggregation and increased arginin levels in migraine: a possible link with the NO pathway. *Cephalalgia*. 14, 352-357.
10. Olesen, J., Iversen, H. K., Thomsen, L. L. (1993) Nitric oxide supersensitivity A possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport*. 4, 1027-1030.
11. Olesen, J., Thomsen, L. L., Lassen, L. H., Jansen-Olesen, I. (1995) The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*. 15, 94-100.
12. Nattero, G. (1996) Nitric oxide, endothelin-1 and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during migraine attack. *Headache*. 36, 307-311.
13. Griffiths, L.R. (1997) Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology*. 49, 614-617.
14. Castellano, A. E., Micelli, G., Bellatonie, P. (1998) Indomethacin increases the effect of isosorbide dinitrate on cerebral hemodynamics in migraine patients. *Cephalalgia*. 18, 622-630.
15. Iversen, H. K., Holm, S., Friberg, L. (1989) Intracranial hemodynamics during intravenous nitroglycerin infusion. *Cephalalgia*. 11, 183-188.
16. Shukla, R., Barthwal, M. K., Srivastava, N. (2001) Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period. *Headache*. 41, 475-481.
17. D'Amico, D., Ferraris, A., Leone, M., Catania, A., Carlin, A., Grazi, L. (2002) Increased plasma nitrite in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-Arginine-NO pathway?. *Cephalalgia*. 22, 33-36.
18. Costa, A., Ravaglia, S., Sances, G., Antonaci, F., Pucci, E., Nappi, G. (2003) Nitric oxide pathway and response to nitroglycerin in cluster headache patients: plasma nitrite and citrulline levels. *Cephalalgia*. 23, 407-13.
19. Schena, F., Cuzzolin, L., Rossi, L., Pasetto, M., Benoni, G. (2002) Plasma nitrite/nitrate and erythropoietin levels in cross-country skiers during altitude training. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 42, 129-34.
20. Lluch, P., Torondel, B., Medina, P., Segarra, G., Del Olmo, J.A., Serra, M.A., Rodrigo, J.M. (2004) Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *J. Hepatol*. 41, 55-9.
21. Figueras-Aloy, J., Gomez, L., Rodriguez-Miguel, J.M., Jordan, Y., Salvia, M.D., Jimenez, W., Carbonell-Estrany, X. (2003) Plasma nitrite/nitrate and endothelin-1 concentrations in neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 92, 582-7.
22. Gorenflo, M., Zheng, C., Poge, A., Bettendorf, M., Werle, E., Fiehn, W., Ulmer, H.E. (2001) Metabolites of the L-arginine-NO pathway in patients with left-to-right shunt. *Clin. Lab*. 47, 441-7.
23. Suzuki, E., Nakaki, T., Nakamura, M., Miyaoka, H. (2003) Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *Psychiatry Neurosci*. 28, 288-92.
24. Kaledowsky, Z., Austin, J. H. (1975) Complicated migraine: its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. *Headache*. 15, 18-35.
25. Olesen, J., Jansen-Olesen, I. (2000) Nitric oxide mechanisms in migraine. *Pathol. Biol*. 48, 648-57.