

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL MİGREN MODELİ  
OLUŞTURULAN ADOLESAN RATLARDA  
NİTRİK OKSİT SENTETAZ ENZİMLERİNİN  
İMMUNREAKTİVİTESİ, SUMATRIPTAN VE  
TOPİRAMATIN BU ENZİMLER ÜZERİNE  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
DR. SAVAŞ DEMİRPENÇE

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. GALİP KÖSE

İZMİR-2008

# İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Kısaltmalar	IV
Özet	1
Summary	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Tarihçe	6
2.2 Görülme sıklığı	7
2.3 Baş ağrılarının sınıflandırılması	7
2.4 Baş ağrıları tanı ölçütleri	10
2.5 Baş ağrısının patofizyolojisi	11
2.5.1. Migren patofizyolojisi	12
2.5.2. Deneysel migren modelleri	15
2.5.2.1. Migren patogenezinde serotoninin rolü	17
2.5.2.2. Serotonin reseptörleri	20
2.5.2.3. Migren patogenezinde nitrik oksitin rolü	21
2.6. Çocukluk çağında migren tedavisi	25
2.6.1. Akut atak tedavisi	25
2.6.2. Önleyici tedavi	27
2.6.3. Migren tedavisinde yeni arayışlar	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Deney hayvanları ve tedaviler	31
3.1.1. Çalışma grupları	31
3.1.2. Deneysel migren modelinin oluşturulması	31
3.1.3. İlaçların uygulanması	32
3.2. Doku hazırlığı ve histolojik inceleme	32
3.2.1. Parafin takibi	33
3.2.2. İndirekt immünohistokimya yöntemi	34
3.2.3. Kullanılan malzemeler	34
3.2.4. Boyama yöntemi	35
3.2.5. Kesitlerin değerlendirilmesi	36
3.3. İstatistiksel yöntemler	36
4. BULGULAR	37
4.1 Sumatriptan grubu	37
4.1.1. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	37

4.1.2. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	37
4.1.3. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	38
4.1.4. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	39
4.1.5. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	40
4.2. Topiramamat grubu	41
4.2.1. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	41
4.2.2. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	42
4.2.3. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	43
4.2.4. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	44
4.2.5. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	55
TABLOLAR	
Tablo 1. Çocukluk çağı boyunca migren görölme sıklığı	7
Tablo 2. Başığrılarının uluslararası sınıflandırması	8
Tablo 3. Migren başağrısının uluslararası sınıflandırması	9
Tablo 4. Başığrılarının zamansal seyrine göre sınıflandırılması	10
Tablo 5. Çocuk ve adolesanlar için aurasız migren tanı kriterleri	11
Tablo 6. Başta ağrıya duyarlı oluşumlar	12
Tablo 7. Nitrojen oksitler	22
Tablo 8. Migrende akut atak tedavisi seçenekleri ve önerilen çocuk ve ergen dozları	26
Tablo 9. Migrende önleyici tedavi seçenekleri ve önerilen dozları	28
Tablo 10. Deneyde kullanılan ilaçların kullanım özellikleri	32
Tablo 11. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	37
Tablo 12. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	38
Tablo 13. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	39
Tablo 14. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	40
Tablo 15. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	41
Tablo 16. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	42
Tablo 17. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	43
Tablo 18. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	44
Tablo 19. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	45
Tablo 20. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması	46
ŞEKİLLER	
Şekil 1. Migren patofizyolojisi	13

Şekil 2. Migren patofizyolojisinde beyin sapının rolü	14
Şekil 3. Serotonin sentez ve yıkım aşamalarının şematik görünümü	18
Şekil 4. İnsan beyninde serotonin içeren nöronlar ve etki alanları	19
Şekil 5. Sıçan beyninde santral serotoninergik yolların kaynak ve dağılımı	19
Şekil 6. Serotoninin presinaptik otoreseptör ve postsinaptik reseptörleri	20
Şekil 7. NO yapım ve yıkım aşamalarının şematik görünümü	22
Şekil 8. Serotonin ve triptanların moleküler yapıları	27
Şekil 9 a. Kontrol grubunda eNOS (-) endotel hücrelerinin görünümü	36
Şekil 9 b. Çalışma grubunda eNOS (+) endotel hücrelerinin görünümü	36
<b>RESİMLER</b>	
Resim 1. Carrageenanın elde edildiği <i>Rhodophyceae</i> sınıfı kırmızı deniz yosunu	16
Resim 2 a-b. Sıçanlara intrasisternal carrageenan uygulanması ve beyinlerin çıkarılması	32
Resim 2 c-g. Sıçanlara intrasisternal carrageenan uygulanması ve beyinlerin çıkarılması	33
Resim 3. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	37
Resim 4. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	38
Resim 5. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	39
Resim 6. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	40
Resim 7. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	41
Resim 8. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	42
Resim 9. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	43
Resim 10. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	44
Resim 11. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	45
Resim 12. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü	46

## **KISALTMALAR**

ICHD	International Classification of Headache Disorders (Uluslararası Baş ağrısı Hastalıklarının Sınıflaması)
IHS	International Headache Society (Uluslararası Baş ağrısı Derneği)
CSD	Cortical spreading depression (kortikal yayılan depresyon dalgası)
BOS	Beyin omurilik sıvısı
SSS	Santral sinir sistemi
TNC	Trigeminal nucleus caudalis
CGRP	Calcitonin gene related peptid
EDRF	Endothelium derived relaxation factor
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentetaz
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentetaz
mRNA	Mesajcı RNA
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
5-HT	5-Hidroksitriptamin
PACAP	Pituitary adenylate cyclase-activating peptide
SP	Substans P (P maddesi)
MAO	Monoamin oksidaz
5-HIAA	5-hidroksiindol asetik asit
NMDA	N-Methyl D-aspartate
LNMA	L-N-Nitromethyl arginin
L-NAME	L-N-Nitroarginin methyl ester
GİS	Gastrointestinal sistem
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinazlar
cAMP	Cyclic adenzin monofosfat
cGMP	Cyclic guanozin monofosfat
GTP	Guanozin trifosfat
ATP	Adenzin trifosfat
STR	Sumatriptan
TPR	Topiramet

## ÖZET

### **DENEYSEL MİGREN MODELİ OLUŞTURULAN ADOLESAN RATLARDA NİTRİK OKSİT SENTETAZ ENZİMLERİNİN İMMUNREAKTİVİTESİ, SUMATRIPTAN VE TOPİRAMATIN BU ENZİMLER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Amaç:** Deneysel bir migren modeli oluşturarak adolesan ratların beyinde nitrik oksit sentetaz enzimlerinin immunreaktivitelerinin incelenmesi ve sumatriptan ve topiramamat tedavilerinin bu enzimlerin immunreaktivitelerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Wistar cinsi erkek adolesan sıçanlar (66-115g) kullanılmıştır. Trigemino-vasküler sistemin uyarılması amacıyla anestezi altındaki sıçanlara sisterna magnaya proinflatuvar bir madde olan carrageenan uygulanmıştır. Sumatriptan ve topiramamat gruplarında sıçanlar 3'er alt gruba ayrılmıştır: Grup 1 sıçanlar intrasisternal carrageenan ve ilaç tedavisi almamışlardır. Grup 2 sıçanlara intrasisternal carrageenan uygulanmış, ancak ilaç tedavisi verilmemiştir. Grup 3 sıçanlara sumatriptan grubunda intrasisternal carrageenan uygulanmadan iki saat önce sumatriptan, topiramamat grubunda ise intrasisternal carrageenan uygulanmasından önce dört hafta boyunca topiramamat tedavisi uygulanmıştır. Sıçanlar intrasisternal carrageenan uygulanmasından bir saat sonra feda edilmiştir. Beyin dokuları alınarak eNOS, nNOS ve iNOS için immunohistokimyasal inceleme yapılmış, sumatriptan ve topiramamat gruplarındaki her 3 alt grup kendi içinde birbiri ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Sumatriptan ve topiramamat gruplarında sıçanların beyin sapı ve frontal kortekslerinde ortalama eNOS, nNOS ve iNOS immunreaktivite yoğunluklarının grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Sumatriptan grubunda beyin sapında ortalama eNOS, nNOS ve iNOS, frontal kortekste nNOS immunoreaktivite yoğunluklarının grup 3'te grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Topiramamat grubunda ise beyin sapında nNOS ve iNOS, frontal kortekste eNOS ve nNOS ortalama immunoreaktivite yoğunluklarının grup 3'te grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Bulgular adolesan sıçanlarda intrasisternal carrageenan uygulanmasının NOS izoenzimlerinin immunreaktivitelerinde anlamlı artışa neden olduğunu ve bu artışın

sumatriptan ve topiramate tedavileri ile önlenebildiğini göstermiştir. Bu bulgular çalışmamızın gelecekte NOS inhibitörlerini içeren yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacağını düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** migren, ergenlik, carrageenan, nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz, sumatriptan, topiramate

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF THE IMMUNOREACTIVITIES OF NITRIC OXIDE SYNTHASE ENZYMES AND THE EFFECT OF SUMATRIPTAN AND TOPIRAMATE IN ADOLESCENT RATS USING AN EXPERIMENTAL MODEL OF MIGRAINE

**Objective:** The aim of this study was to investigate the immunoreactivities for nitric oxide synthase enzymes in the brains of the adolescent rats using an experimental model of migraine and the effect of sumatriptan and topiramate pre-treatments on the immunoreactivities of the nitric oxide synthase enzymes.

**Material and Methods:** Male adolescent Wistar rats (66-115g) were used. The stimulation of the trigeminovascular system was induced by injecting a pro-inflammatory molecule, carrageenan, into the cisterna magna of the anaesthetized rats. In the sumatriptan and topiramate groups, the rats were divided into 3 subgroups: Group 1 rats did not taken intracisternal carrageenan injection nor antimigraine pretreatment. Group 2 rats were taken intracisternal carrageenan injection, but did not taken antimigraine pretreatment. Group 3 rats were treated with sumatriptan succinate 2 hours before intracisternal carrageenan injection in sumatriptan group and with topiramate throughout four weeks before intracisternal carrageenan injection in topiramate group. Rats were sacrificed at one hour after intracisternal carrageenan injection. Brain tissues were removed and eNOS, nNOS and iNOS immunohistochemistry was performed. The mean values of the three subgroups were compared to each other both in sumatriptan and topiramate groups.

**Results:** In sumatriptan and topiramate groups, the mean values of immunolabeling intensities for eNOS, nNOS and iNOS in brain stem and frontal cortex of the rats were significantly increased in group 2 compared to group 1. In sumatriptan group, the mean values of immunolabeling intensities for eNOS, nNOS and iNOS in brain stem and nNOS in frontal cortex of the rats were significantly decreased in group 3 compared to group 2. In topiramate group, the mean values of immunolabeling intensities for nNOS and iNOS in brain stem and eNOS and nNOS in frontal cortex of the rats were significantly decreased in group 3 compared to group 2



**Conclusion:** These findings suggest that, intracisternal injection of carrageenan caused a significant increase in the immunoreactivities of NOS enzymes in brains of adolescent rats. The increased NOS immunoreactivities could be antagonized by pre-treatment with sumatriptan and topiramate. These data may allow in the future to try new therapeutic strategies for NOS inhibitors in order to alleviate migraine headache.

**Key words:** migraine, adolescence, carrageenan, nitric oxide, nitric oxide synthetase, sumatriptan, topiramate

## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Migren, şiddet, sıklık ve süre bakımından bireysel değişkenlik gösteren tekrarlayıcı baş ağrısı ataklarıyla karakterli bir hastalıktır (1). Migren baş ağrısının dünya popülasyonunun %10-20'sini etkilediği bildirilmektedir (2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar migrenin çocuk ve adolesan yaş grubunda en sık görülen birincil baş ağrısı olduğunu göstermiştir (3). Sık görülen bir hastalık olmasına karşın gerek erişkinlerde gerekse çocuk ve adolesanlarda patogenezi tam olarak belirlenememiştir. Halen kabul edilen görüş migren baş ağrısının ortaya çıkmasını açıklayabilecek tek bir patogenetik yolun olmadığı, aksine birçok nörotransmitter ve nöronal yolağın işe karıştığı ve karşılıklı olarak etkileştiği, çok yönlü patogenetik mekanizmanın birlikte rol oynadığı şeklindedir (4). Deneysel migren modellerinin hastalığın patogenezi açıklamada vazgeçilmez yöntemler oldukları kabul edilmektedir (5). Ancak literatüre bakıldığında çalışmaların hemen hepsinin erişkin deney hayvanlarında yapılmış olduğu, çocuk ve adolesanlarda yeterli veri olmadığı görülmektedir. Erişkin sonuçları her zaman çocuk veya adolesanların sonuçları ile örtüşmemektedir.

Önerilen birçok ilaç olmasına rağmen ilaçlar migren baş ağrısı olan olgularda tam bir çözüm sağlayamamaktadır. Migren ilaçları akut atak ve atak önleyici ilaçlar olarak iki grupta toplanır. En iyi bilinen atak önleyici antimigren ilaçlardan olan triptan bileşikler ve bunların ilk örneği olan sumatriptanın serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörlerini etkilediği ve vazokonstriksiyon yaparak antimigren etkinlik gösterdiği, ancak her zaman etkin olamadığı bilinmektedir (3,6). Atak önleyici ilaçların ise başlıcaları kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri, gamaaminobütirik asit agonistleri ve bazı antiepileptiklerdir. Bu ilaçların çoğunun gerçek antimigren etki mekanizmaları bilinmeyip genellikle klinik araştırmalarda koruyucu etkilerinin olduğu tesadüfen saptanmıştır (3,7). Patogenezi karanlık alanların aydınlatılmasının hem akut atak, hem atak önleyici tedavide yeni seçenekleri gündeme getireceği düşünülmektedir. Bazı yazarlar mevcut migren ilaçlarının tam anlamıyla etkili olamaması ve patogenezinin çok yönlü oluşu nedeniyle tedavide ilaç kombinasyonlarının kullanılmasını önermekte ve bu alanda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini bildirmektedirler (2,7).

Son yıllarda migren patogenezi nitrik oksit (NO) önemli rol oynadığı, hatta anahtar molekül olduğu konusunda birçok çalışma rapor edilmiştir (9). Vücuda dışarıdan verilen NO'nun migren atağını başlattığı gösterilmiştir (10). Ancak, migren atağı sırasında NO'nun sentezinden sorumlu olan çeşitli tiplerdeki nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimleri hakkında

yeterli çalışma bulunmamaktadır. NOS enzim inhibitörleri deneysel çalışmalarda değişik hastalıkların tedavisinde denenmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (11). Bu bilgiler “migren atağının ortaya çıkışında NOS enzimleri aktive oluyorsa spesifik NOS inhibitörleri migren tedavisinde kullanılabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir. Atak sırasında NOS enzimlerinin aktive olup olmadıkları, eğer oluyorsa üç izoformdan hangilerinin ve beyin hangi bölgelerinde aktive olduğunun bilinmesi gereklidir.

Adolesan yaş grubunda migren atak tedavisinde kullanılan sumatriptanın ve profilakside kullanılan topiramatin NOS enzimleri üzerine etkilerinin olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, adolesan ratlarda literatürde daha önceden erişkin ratlarda deneysel migren modeli oluşturmak üzere başarı ile kullanılmış olan intrasisternal carrageenan uygulanması modelini kullanarak beyin sapı ve beyin parankiminde NOS enzimlerinin immunreaktivitelerini incelemek, ayrıca deneklerde sumatriptan ve topiramatin tedavilerinin NOS enzim immunreaktivitelerine etkilerinin olup olmadığını araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

Baş ağrısı her çağda ve her toplumda insanları çok sık olarak etkilemiş bir hastalıktır. Yaşamı boyunca hiç baş ağrımamış bir kişi bulmak güçtür. Baş ağrısı nöroloji polikliniklerine başvuruların en önde gelen nedenidir (3). Eğitim, yaşam kalitesi ve verimlilik ağrı nedeniyle olumsuz etkilenmektedir. Son 30 yılda çocukluk çağı migrenindeki artış yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir (12,13).

### **2.1 Tarihçe**

Baş ağrısına özgü ilk kaynaklar M.Ö. 3000 yıllarına kadar uzanmaktadır. M.Ö. 2500'den kalma “Ebers Papirüsü” migren, nevrojji ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamaktadır. Mısır dönemine ait M.Ö. 1200'den kalma bir baş ağrısı reçetesi bulunmuştur. M.S. 2. yüzyılda Kapadokya’ da yaşamış olan Aretaeus sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanımla Aretaeus migreni ilk tarif eden kişi olarak kabul edilmektedir. Migren terimi ilk kez Galen’in kullandığı Yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. Migrenin diğer sık görülen baş ağrılarından ayrımı ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmış ve migreni supraorbital nevrojji olarak isimlendirmiştir (3,14).

## 2.2. Görülme sıklığı

Çocuklardan bilgi almanın zorlukları ve yapılan çalışmalardaki yöntem farklılıkları dikkate alındığında çocuklarda başağrısı sıklığı hakkında kesin bir rakam bildirmek son derece güçtür. Bille adlı araştırmacının 9000 İskandinav okul çocuğunda yaptığı bir çalışmada 7 yaşındaki çocuklarda başağrısı prevalansı %37-51 arasında bulunmuş, bu oranın 7-15 yaş arasında %57-82'ye kadar artış gösterdiği saptanmıştır (15). Çocukluk çağı migreni değişik yaşlarda başlayabilmektedir. Migren başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 7.2, kızlarda 10.9 olarak bildirilmektedir. Adolesan yaşa yaklaştıkça başağrısının sıklığının arttığı bildirilmektedir (3). Başağrısı puberteden önce erkeklerde, puberteden sonra ise kızlarda daha sık görülmektedir. Migren sıklığı da çocukluk çağı boyunca artış göstermekte ve adolesan dönemde kız çocuklarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (Tablo 1) (3).

**Tablo 1:** Çocukluk çağı boyunca migren görülme sıklığı (3)

Yaş	3-7 yaş	7-11 yaş	11-15 yaş
Görülme sıklığı	% 1.2-3.2	% 4-11	% 8-23
Cinsiyet dağılımı	erkek > kız	erkek = kız	erkek < kız

Ülkemizde çocuk ve adolesanlardaki başağrısı ve migren sıklığı ile ilgili çalışmalara bakıldığında Mersin'de yapılan ve 5777 ilkokul çocuğunu kapsayan tabakalandırılmış örneklemlerle bir saha çalışmasında 8-12 yaş grubu çocukların % 49.2'sinin tekrarlayıcı başağrısından yakındığı ve bu çocukların %10.4'ünün migren için Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (16).

Ünalp ve ark. tarafından İzmir bölgesinde 2384 adolesanda gerçekleştirilen bir çalışmada tekrarlayan başağrısı sıklığı %45.7, migren sıklığı %21.3 ve rekürren başağrısı sıklığı kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek olarak bildirilmiştir (17,18).

Denizli bölgesinde 11-18 yaş arası 2490 okul çocuğunda yapılan bir çalışmada ise migren sıklığı tüm yaş grupları dikkate alındığında kızlarda %11, erkeklerde %6.7 olarak bulunmuş, kızlarda en sık %17.7 ile 15 yaşında, erkeklerde %11.9 ile 16 yaşında saptanmıştır (19).

## 2.3. Başağrılarının sınıflandırılması

Uluslararası Başağrısı Derneği (International Headache Society, IHS) 1988'de başağrısı sınıflama rehberi yayınlamıştır (20). Bu sınıflama 2004 yılında yeniden değerlendirilmiştir (1). Halen kabul edilmekte olan ICHD-II başağrısı sınıflandırmasının ana başlıkları tablo 2'de görülmektedir. Bu sınıflandırma her bir başağrısı kategorisini ayrıca alt sınıflara

ayırmakta olup standart ICD-10 kodlama sistemine göre düzenlenmiş bütün başağrılarını kapsayan bir rehber niteliği taşımaktadır. En sık birincil başağrısı olan migren başağrısının sınıflandırılması tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 2:** Başağrılarının uluslararası sınıflandırması (1)

<p><b><i>Birincil Başağruları</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Migren</li><li>2. Gerilim tipi</li><li>3. Küme başağrısı</li><li>4. Diğer birincil başağruları</li></ol> <p><b><i>İkincil Başağruları</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>5. Baş veya boyun travmalarında</li><li>6. Kranial veya servikal vasküler hastalıklarda</li><li>7. Nonvasküler intrakranial hastalıklarda</li><li>8. Madde kullanımı ya da madde yoksunluğunda</li><li>9. Enfeksiyonlarda</li><li>10. Homeostaz bozukluklarında</li><li>11. Kranium, boyun, gözler, burun, sinüsler, dişler ve diğer kraniofasiyal yapılara bağlı</li><li>12. Psikiyatrik hastalıklarda</li><li>13. Kranial nevralji ve fasiyal ağrının santral nedenleri</li><li>14. Diğer nedenler, kranial nevraljiler, santral ya da birincil fasiyal ağrı</li></ol>
---

**Tablo 3:** Migren başağrısının uluslararası sınıflandırması (1)

Aurasız migren
Auralı migren
Migren başağrısı ile birlikte tipik aura
Migren dışı başağrısı ile birlikte tipik aura
Başağrısı olmaksızın tipik aura
Familiyal hemiplejik migren
Sporadik hemiplejik migren
Baziler tip migren
Çocukluk çağının sıklıkla migren prekürsörü olan periyodik sendromları
Siklik kusma
Abdominal migren
Benign paroksizmal vertigo
Retinal migren
Migren komplikasyonları
Kronik migren
Migren statusu
İnfarkt olmaksızın persistan aura
Migrenöz infarkt
Olası migren

ICHD-II sınıflandırmasında başağrıları öncelikle birincil ve ikincil olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Başağrısı tümör, enfeksiyon, beyin damar hastalığı, glokom, akut sinüzit gibi ikincil bir olaya bağlı ise ikincil başağrısı olarak adlandırılır. Öykü, fizik ve nörolojik muayene ve gerektiğinde ileri tetkikler ile ağrının nedeni olarak yapısal bir değişiklik bulunmazsa bu durum birincil başağrısıdır. Bütün başağrıların yaklaşık %90'ını birincil başağrıları oluşturmaktadır. Genellikle genç erişkin yaşta başlayan ve tekrarlayıcı özellikte olan birincil başağrıları ICHD-II sınıflandırmasında migren, gerilim tipi, küme ve diğer birincil başağrıları olmak üzere dört alt grupta toplanmıştır. Sadece iyi bir öykü ile tanısı konabilen birincil başağrıların birinci basamakta görev yapan hekimler özellikle de çocuk uzmanlarının iyi tanınmasının gerekliliği açıktır.

Uluslararası Başağrısı Derneğinin ICHD-II sınıflandırmasından başka Rothner adlı araştırmacı çocuk ve adölesanlardaki başağrıları, ağrının klinik özelliklerine göre

sınıflandırmayı önermiştir (21). Klinik olarak çok kullanışlı olan bu sınıflamada başağrıları zaman içindeki seyirleri esas alınarak beş gruba ayrılmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4:** Başağrılarının zamansal seyrine göre sınıflandırılması (21)

Akut jeneralize	Akut lokalize	Akut rekürren	Kronik progresif	Kronik nonprogresif
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ateş</li> <li>-Sistemik enfeksiyon</li> <li>-SSS enfeksiyonu</li> <li>-Toksinler</li> <li>-Nöbet sonrası</li> <li>-Elektrolit dengesizliği</li> <li>-Hipertansiyon</li> <li>-Hipoglisemi</li> <li>-LP sonrası</li> <li>-Travma</li> <li>-Emboli</li> <li>-Vasküler tromboz</li> <li>-Kanama</li> <li>-Egzersizle bağlı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sinüzit</li> <li>-Otit</li> <li>-Oküler anomali</li> <li>-Diş hastalığı</li> <li>-Travma</li> <li>-Oksipital nevrojji</li> <li>-Temporo-mandibuler eklem disfonksiyonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Migren</li> <li>-Komplike migren</li> <li>-Küme başağrısı</li> <li>-Paroksizmal hemikraniya</li> <li>-Egzersizle bağlı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tümör</li> <li>-Psödotümör</li> <li>-Beyin absesi</li> <li>-Subdural hematoma</li> <li>-Hidrocefali</li> <li>-Kanama</li> <li>-Hipertansiyon</li> <li>-Vaskülit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kas kontraksiyonu</li> <li>-Konversiyon</li> <li>-Depresyon</li> <li>-Anksiyete</li> <li>-Konküzyon sonrası</li> </ul>

Akut başağrısı daha öncesinde benzer bir yakınmanın olmadığı tek başağrısı atağıdır. Jeneralize veya lokalize olabilir. Akut rekürren başağrısı, ağrısız intervallerin olduğu periyodik başağrılarıdır. Kronik progresif başağrısı, zaman içinde sıklığı ve şiddeti artan başağrılarıdır. Progresyon yavaş veya hızlı olabilir. Sıklıkla organik bir sebep vardır ve ileri inceleme gerekir.

Kronik nonprogresif başağrısı, gerilim tipi, kas kasılması başağrısı, kronik günlük başağrısı isimleriyle de anılmaktadır. Kronik gerilim tipi başağrısı haftada birkaç kez, ayda 15 günden fazla veya devamlı olabilir. Artmış intrakranial basınç ve ilerleyici nörolojik hastalık genellikle bulunmaz ve nörolojik muayene normaldir. Stres faktörü, ailesel sorunlar, ağrı kesicilerin fazla kullanımı sıklıkla bulunur.

Karışık başağrısı, yukarıda belirtilen klinik formların birlikte görüldüğü tiptir.

#### 2.4. Başağrıları tanı ölçütleri:

ICHHD-II sınıflandırmasında birincil başağrıların tanı kriterleri de bildirilmiştir. Birincil başağrıları ile ilgili bilgiler daha çok erişkin olgulardan elde edilen bilgilere dayanmaktadır (1). Bununla birlikte migren ve diğer birincil başağrıları çocukluk yaş grubunun da önemli bir sorunudur. Çocukluk çağı migreninin erişkinlerden farklı klinik yönleri bulunmaktadır. Erişkinler için kabul edilen tanı kriterlerinin çocukluk yaş grubunda

sensitivitesinin düşük olduğunun saptanması ile migren tanı kriterleri çocuk ve adolesanlar için modifiye edilmiştir (22). Çocukluktan ergenliğe geçişte fizyolojik olgunlaşmaya paralel olarak gerçekleşen maturasyon ölçüsünde beyindeki kontrol mekanizmalarının da maturasyonlarını tamamladığı ve hastalık sürecinin ne şekilde gerçekleşeceğini bu oranda belirlendiği düşünülmektedir (23). Bu nedenle birçok pediatrik otör bu sınıflamaların çocuk ve adolesanlar için çok uygun olmadığını bildirmiş ve bazı değişiklikler önermişlerdir. Aurasız migren tanı kriterlerinde erişkinlerden farklı olarak ağrı süresinin alt sınırı 4 saat değil “1 saat” ve ağrının lokalizasyonu sadece tek taraflı değil “tek veya iki taraflı” olarak kabul edilmiştir (3). Aurasız migreni olan çocuklarda aurasız migren için değiştirilmiş tanı kriterleri tablo 5’te görülmektedir.

**Tablo 5:** Çocuk ve adolesanlar için aurasız migren tanı kriterleri (3)

<p>A. Aşağıdaki B-D seçeneklerini karşılayan en az 5 atak</p> <p>B. Atak 1 ila 72 saat sürer</p> <p>C. Başağrısı aşağıdakilerden en az ikisini içermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Bilateral veya unilateral (frontal/temporal) yerleşimli</li><li>b. Zonklayıcı nitelikte</li><li>c. Orta veya ağır şiddette</li><li>d. Olağan fiziksel aktiviteyle şiddeti artan</li></ul> <p>D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Bulantı ve/veya kusma</li><li>b. Işık ve ses duyarlılığı</li></ul> <p>E. Bu durumu açıklayacak başka bir hastalık bulunmaması</p>
---

### 2.5. Başağrısının patofizyolojisi

Baş ağrısı ağrıya duyarlı yapılardan kaynaklanan duysal bilgilerin supratentoryal bölgeden trigeminal sinir, infratentoryal bölgeden ilk üç servikal spinal sinir aracılığı ile ilgili duysal ganglionlara iletilmesi ve talamik bağlantı sonrasında kortikal olarak algılanması ile oluşan bir duyudur. Beyin parankimi ağrı duyusu oluşturmazken, hem intrakraniyal, hem ekstrakraniyal birçok organ ve doku ağrıya hassastır. Ağrıya duyarlı ekstrakraniyal ve intrakraniyal yapılar tablo 6’da gösterilmiştir. Bu yapıların basıya uğramaları, gerilmeleri, yer değiştirmeleri, steril veya nonsteril inflamatuvar süreçleri, baş ve boyun kaslarının sürekli kasılmaları, intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerin çap



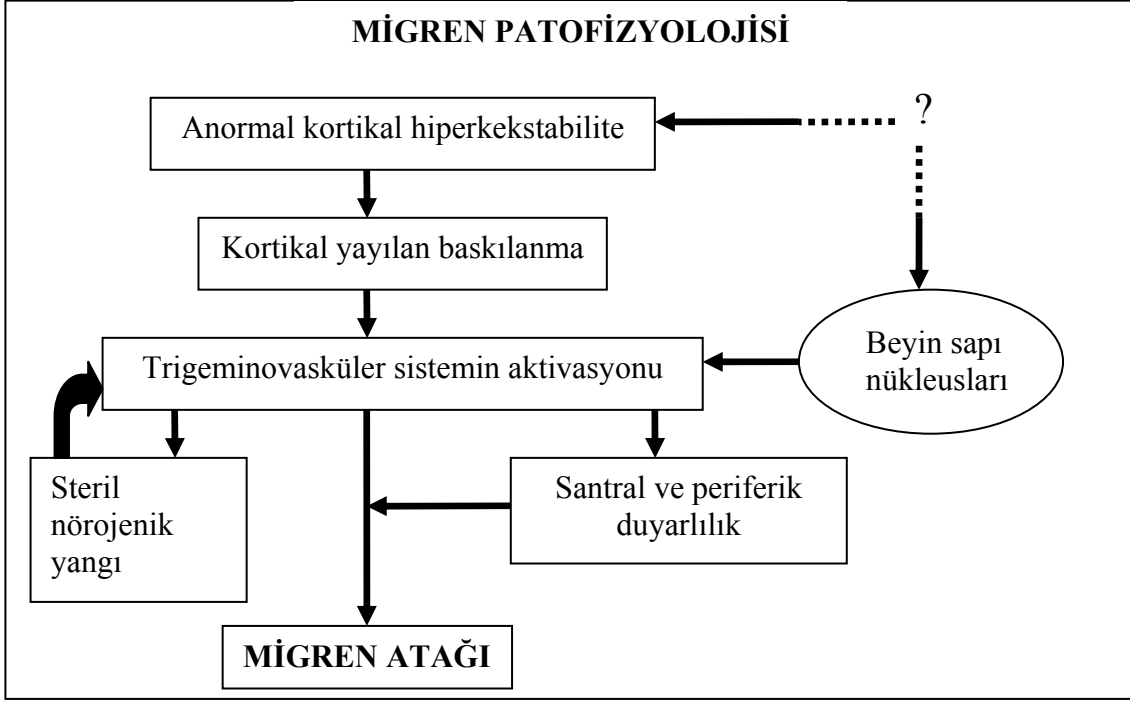
değişiklikleri ve ağrıya duyarlı sinirlerin irritasyona uğramaları başağrısı ile sonuçlanır. Bu nedenle altta yatan herhangi bir patoloji saptanamadığında birincil başağrılarında sözedilmektedir. Birincil başağrılarının en sık görülen tipi migrendir.

**Tablo 6:** Başta ağrıya duyarlı oluşumlar

<b>İntrakraniyal Oluşumlar</b>	<b>Ekstrakraniyal Oluşumlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dura materdeki venöz sinüsler ve büyük venler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yüz ve baştaki arter ve arterioller</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kafa tabanını örten dura mater, falks serebri ve tentorium serebelli</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Baş yüz ve boyun çizgili kasları</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İntrakraniyal büyük arterler ve meningeal arterler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kulak, burun, boğaz yapıları, dişler, buradaki mukoza ve periostal yapılar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 5, 9 ve 10. kraniyal sinirler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Orbita ve gözler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1, 2 ve 3. servikal sinirlerin intra ve ekstrakraniyal parçaları</li></ul>	

#### *2.5.1. Migren patofizyolojisi:*

Bilinen en eski hastalıklardan olan migrenin patogenezi açıklamaya yönelik ilk kuram 1938’de Graham ve Wolff tarafından ortaya atılan “vasküler teori”dir. Bugünkü bilgilerin temelini oluşturan bu teoriye göre bir atağın iki fazı bulunmaktadır. Aura ile belirlenen birinci faz, serebral iskemiye sebep olan bir vazospazm ve atağı başlatan çeşitli geçici fokal semptomlardan oluşmaktadır. Ekstrakraniyal vazodilatasyonla karakterize ikinci fazın ise trigeminal sinirin ve üst servikal sinir köklerinin dağılımına uyan zonklayıcı başağrısından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalar migren patogenezinde vasküler teorinin yanısıra, nöronal etkileşimlerin de patofizyolojide işe karıştığı “trigeminovasküler teori”nin daha geçerli olduğunu göstermiştir. Bu teoriye göre migren başağrısındaki vasküler değişiklikler nöronal aktivasyona ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Yatkın genetik yapıya sahip bireylerde uygun bir tetikleyici ile eşik düzey aşıldığında ortaya çıkan beyin sapı olayları ve kortikal yayılan nöronal depresyonu takip eden steril nörojenik inflamasyon temel mekanizmadır (Şekil 1) (24).

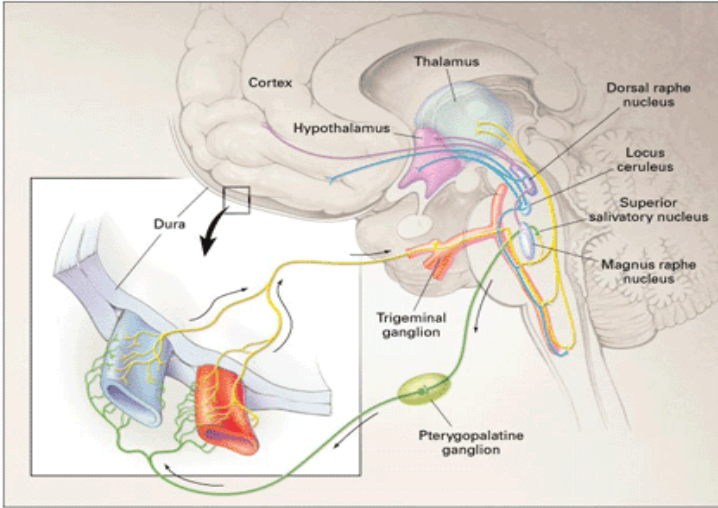


**Şekil 1:** Migren patofizyolojisi (24)

Trigeminovasküler teoriye göre, migrenin aura döneminden bazı uyarılar sonucu beynin oksipital bölgesinden başlayan ve serebral kortikal yüzey boyunca ilerleyen “kortikal yayılan depresyon” (cortical spreading depression, CSD) dalgası sorumludur (25). Kortikal yayılan depresyonu başlatan faktörler çok yönlü olup henüz bunların neler olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu faktörlerin hem endojen hem ekzojen kaynaklı oldukları kabul edilmektedir. Genetik predispozisyon, iyon kanalları ve elektrolit dengesindeki değişiklikler, stres, diyetle ilişkili faktörler ve trigeminovasküler sistemden vazoaaktif peptidlerin salınmasının kortikal yayılan depresyonun oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir. Kortikal yayılan depresyon dalgası beynin ön tarafına doğru 2-6 mm/dk hızla ilerler. Dalganın ön kısmında geçici olarak meydana gelen iyon değişiklikleri nöron ve glia hücrelerinde depolarizasyona neden olur. Bu depolarizasyonlar sırasında hem hücre içinde hem hücre dışında önemli değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişikliklerin migren aurasını tetiklediği ve posterior serebral kortikal kan akımında %20-35 oranında bir azalma sonucu lokal serebral iskemiye neden olduğu saptanmıştır. Kortikal yayılan depresyon dalgası hem auranın oluşumuna hem de trigeminal aktivasyona neden olmaktadır (25).

Serebral iskeminin arteriolar vazokonstriksiyon sonucu geliştiği ve bunun migren aurasının uyarılması ve fokal nörolojik semptomların oluşmasında rolünün olduğu sanılmaktadır. Beynin oksipital bölgesindeki oligemi, klasik migren ataklarında saptanmış olan en karakteristik bölgesel serebral kan akımı değişikliğidir. Beynin kortikal yayılan

depresyon dalgasından etkilenmeyen bölgelerindeki kan akımının normal olduğu gösterilmiştir. En fazla dorsal rafe nukleusu ve lokus seruleusta olmak üzere, beyin sapında bölgesel kan akımı artar. Yayılan oligeminin yönü vasküler paternden bağımsız olup nöronal yolların yerleşimi ile ilişkilidir. Kural olarak kortikal yayılan depresyon dalgası santral sulkusta sonlanır. Kortikal yayılan depresyon dalgasının beyinde öne doğru ilerlemesi sırasında intrakraniyal ve dural kan damarlarını innerve eden ağrıya hassas trigeminal liflere yayılımının başağrısına yol açtığı düşünülmektedir (Şekil 2) (26).



**Şekil 2:** Migren patofizyolojisinde beyin sapının rolü (26)

Trigeminal duysal nöronların uyarılması bazı vazoaktif maddelerin salınımına neden olur. Bunlar vazoaktif intestinal peptid (VIP), P maddesi (SP), nörokinin A, NO, pituiter adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP), serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) ve kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP)'dir. Bu maddeler damar duvarı ile etkileşerek vasküler dilatasyon, plazma protein ekstravazasyonu ve trombosit aktivasyonuna neden olarak steril nörojenik inflamasyonu tetikler. Nörojenik inflamasyon, sinir liflerini kan damarı pulsasyonları gibi önceden ağrısız olan uyarılara karşı duyarlı hale getirir. Trigeminal duyarlanma olasılıkla migren atağı sırasında ciltte hissedilen ağrıdan sorumludur.

Sonuç olarak migren başağrısının patofizyolojisinde beyin sapı trigeminal nukleus kaudalisin önemli bir merkez olduğu ve trigeminal inhibisyonun vazodilatasyon ve steril nörojenik inhibisyonun gelişimi ile giden ve sonuçta migren başağrısına yol açan olaylar dizisini önleyeceği iyi bilinmektedir (3). Ancak beyin sapı ve santral ağrı yollarındaki sinyal iletiminde hangi nörotransmitterlerin rol aldığı ve bunların aralarındaki etkileşimler tam olarak bilinmemektedir (24).

### 2.5.2. Deneysel migren modelleri:

Çağdaş nörobilim bugünkü migren ve diğer birincil baş ağrılarının patogenezinin anlaşılmasıyla ilgili bilgilerin temelini hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara borçludur (5).

Çalışmalar kraniyovasküler ağrı uyarılması için bir model olarak kabul edilen superior sagittal sinüs stimülasyonu sonrasında görülen değişikliklerin insanda migren atağı esnasında görülen değişikliklere benzer olduğunu göstermiştir (5). Kranial kan damarları veya dura materin elektriksel, kimyasal veya mekanik yolla stimülasyonunun trigeminal nükleus kaudalinde metabolik aktiviteyi artırdığı ve migrene benzer baş ağrısına yol açtığı gösterilmiştir (27). Yine Goadsby'ın bildirdiği deneysel çalışmalarda meningeal arterler, superior sagittal sinüs veya trigeminal gangliyonun stimülasyonu ile trigeminal nükleus kaudalisin lamina I ve II bölgelerinde, servikal 1 ve servikal 2 bölgelerinin yüzeysel tabakalarında c-Fos geni aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (28,29).

Deneysel nörovasküler migren modellerinde trigeminal ağrı hissinin belirleyicisi olarak trigeminal sinirin innerve ettiği intrakraniyal veya ekstrakraniyal yapıların mekanik, elektriksel ya da kimyasal uyarımı ile trigeminal nükleus kaudalinde Fos proteini ekspresyonu veya immunreaktivitesi araştırılmış ve çalışmalarda bunun adı geçen uyarılar sonrasında arttığı saptanmıştır (30). Bu sonuçlar trigeminal sinirin kimyasal, elektriksel veya mekanik uyarımının birçok çalışmada deneysel migren modeli olarak başarı ile kullanılmasını sağlamıştır. Domuzlarda trigeminal gangliyonlara elektrod yerleştirilerek elektriksel uyarı verilmesi ile trigeminal nükleus kaudalinde c-Fos mRNA ekspresyonunun ve Fos proteinin immunoreaktivitesinin arttığı gösterilmiştir (31). Benzer şekilde sıçan, kedi ve primatlarda superior sagittal sinüsün elektriksel uyarımı trigeminovasküler uyarıma neden olmuş ve yine Fos proteininin immunreaktivitesinin arttığı gösterilmiştir (28,32).

Migren patogenezinde damarsal komponentin önemli yeri olduğu iyi bilinmektedir (24). Subaraknoid mesafe ve bu bölge ile ilişkili kan damarları trigeminal gangliyonda bulunan nöronların nöropeptid içeren afferent aksonları tarafından innerve edilir. Bu aksonlar meninkslerin enfeksiyon, kanama veya kimyasal maddelerce irritasyon veya inflamasyonu ile uyarılır (33). Bipolar trigeminal hücreler santralde trigeminal nükleus kaudalinde projekte olurlar. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar dura mater, pia mater ve intrakraniyal damarların afferent innervasyonunun nosiseptif olduğunu ve trigeminal gangliyondan köken aldığını göstermiştir (34). Meninkslerin kimyasal uyarımı amacıyla sıçan, fare ve domuzlarda sisterna magnaya bir kateter yardımıyla otolog kan, carrageenan

veya capsaicin gibi iritatan maddelerin verilmesi yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemle meninkslerin duysal liflerinin uyarıldığı ve trigeminal nükleus kaudalinde Fos proteini ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu yöntem birçok çalışmada deneysel migren modeli olarak kullanılmıştır (33,35-37).

Carrageenan (carrageenin, carraghenates, E407, irish moss extract) *Rhodophyceae* sınıfı kırmızı alglerin (deniz yosunlarının) hücre duvarında bulunan sülfatlanmış galaktan yapısında karmaşık bir polisakarittir. (D-galaktoz-3, b-anhidro D-galaktoz ve mono esterli sülfürik asit kompleksi) (Resim 1).



**Resim 1:** Carrageenanın elde edildiği *Rhodophyceae* sınıfı kırmızı deniz yosunu

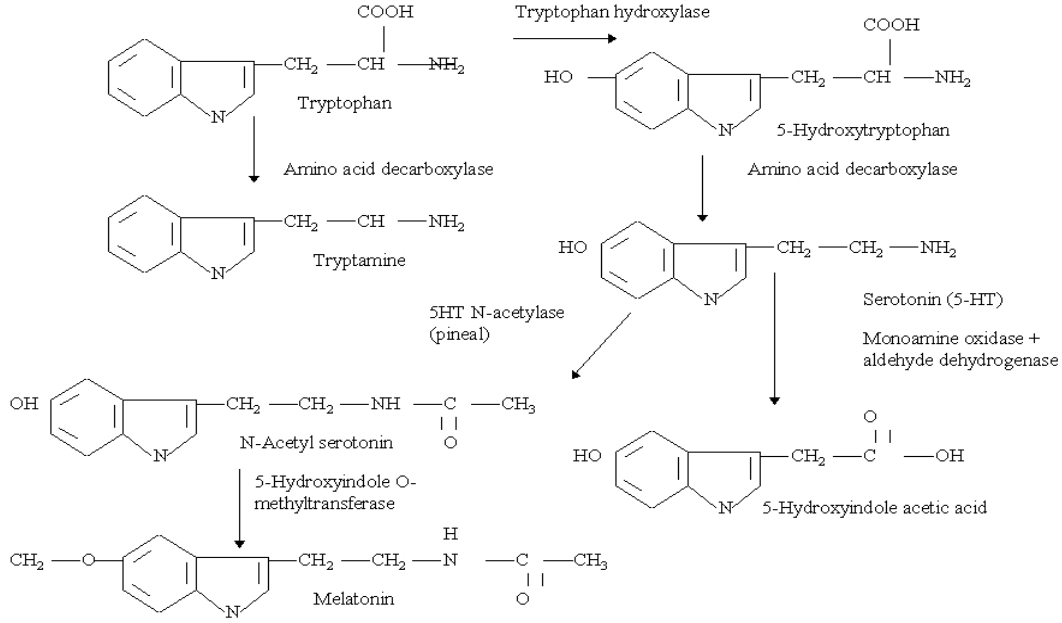
Sıçanların patilerine enjekte edilen carrageenanın inflamasyon ve ağrı yanıtı oluşturduğu görülmüştür. Carrageenan bu özelliği ile bazı ilaçların antiinflamatuvar ve antinösetif etkilerinin araştırılması için sıkça kullanılan bir madde olmuştur (38,39). Carrageenanın farelere intraplantar, intraperitoneal veya subkutan olarak uygulanması ağrılı uyarıcı etkisi yapmaktadır (40). Bir çalışmada sumatriptan tedavisinin deney hayvanlarının patilerine subkutan carrageenan uygulanması ile oluşturulan inflamatuvar ödemini önlediği saptanmıştır (41). Kimyasal bir iritandan deneysel migren modeli oluşturmada da kullanılmıştır.

Albino sıçanlarda supratentoriyel serebral duranın hem bağ dokusu ve hem de kan damarları çevresinde olmak üzere yoğun CGRP immunoreaktivitesi saptanan nösetif aksonlar ve terminallerini içeren zengin duysal innervasyona sahip olduğu bilinmektedir (5). Bir migren modeli olarak kabul edilen trigeminal Gasser gangliyonunun elektriksel uyarımının perivasküler CGRP immunopozitif hücrelerde artışa yol açtığı, elektriksel uyarıdan önce sumatriptan veya eletriptan uygulanmasının immunopozitiviteyi azalttığı saptanmıştır (42). Nitrik oksit donörü olan nitrogliserinin sıçanlara subkutan uygulandığında supratentoriyel serebral duramaterde NOS immunoreaktif sinir liflerinde

artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç migren patogenezinde NO'nun rolü olabileceğini göstermektedir. İnsanlarda trigeminal gangliyonda CGRP, SP, VIP, PACAP ve NO gibi nörotransmitterler eksprese edilmektedir (43). İnsanlarda ve kedilerde yapılan çalışmalar trigeminal gangliyonun elektriksel stimülasyonunun, dura mater ve ekstrakraniyal yapıları boşaltan eksternal juguler ven kanında SP ve CGRP artışına neden olduğunu göstermiştir (44,45). Migren modelinin çalışıldığı hayvan deneylerine bakıldığında bunların da erişkin hayvanlarda yapıldığı görülmekte olup benzer modellerin adolesan deney hayvanlarındaki sonuçları bilinmemektedir.

#### *2.5.2.1 Migren patogenezinde serotoninin rolü:*

Serotonin, santral sinir sisteminde önemli işlevlere sahip olan monoamin bir nöromodülatör ve nörotransmitterdir. Gelişim sırasında nörotrofik faktör olarak da iş görür. Serotonini nörotransmitter olarak kullanan nöronlar bütün beyin ve omuriliğe projeksiyonu olan monoamin sistemlerinden birini oluştururlar (46). Serotonin kan-beyin engelini aktif olarak geçen triptofan aminoasidinden sentezlenir (Şekil 3). İlk basamakta triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofan sentezlenir, ardından L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi ile serotonin oluşur. Pineal bezde bu işlem bir basamak daha ileri götürülerek melatonin sentezlenir. Serotonin mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik nöronlarda bulunur. Hücrelerde mitokondriyal monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından oksidatif deaminasyonla yıkılır. Serotonerjik sinir uçlarında sentez edilen serotonin büyük veziküllerde depo edilir. İnsanda damar içine infüzyonla uygulanan serotoninin %90'dan fazlası akciğerler tarafından tutulur ve metabolize edilir. Omurilik arka boynuzundaki supraspinal kaynaklı sinir uçlarında, kısmen ayrı veziküller içinde olmak üzere serotoninle birlikte P maddesinin toplandığı saptanmıştır.

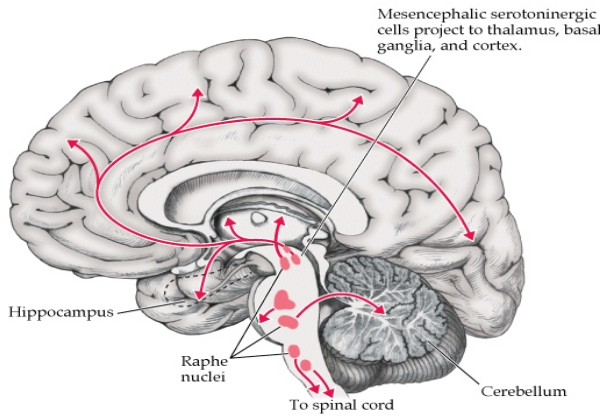


**Şekil 3:** Serotonin sentez ve yıkım aşamalarının şematik görünümü

Sinaps aralığına salıverilen serotoninin işlevi, bir taşıyıcı protein tarafından sinaps öncesi nörona geri alınması ile sonlanır. Trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım önleyicisi antidepresanlar bu proteine farklı noktalardan bağlanarak serotoninin bağlanmasını önlerler. Bu şekilde sinaps aralığındaki serotonin miktarını akut dönemde artırmış olurlar. Sinaps öncesi nörona geri alınamayan az miktarda serotonin önce MAO enzimi ardından aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindol asetik asite (5-HIAA) çevrilir.

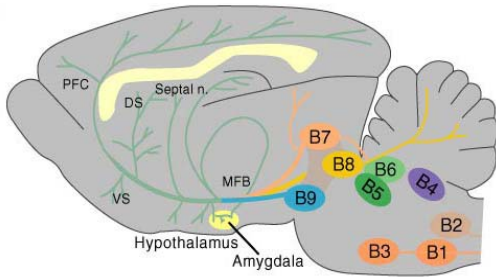
Serotonin nöronları beyin sapı boyunca yerleşmiş ve rafe çekirdekleri adı verilen bir dizi nöron kümesi oluştururlar (Şekil 4). Orta beyinde yer alan dorsal (dorsal rafe çekirdekleri mediyal, lateral ve kaudal olarak bölünürler) ve medyan rafe çekirdeklerinden çıkan aksonlar yaygın olarak kortikal ve subkortikal yapılara ulaşırlar. Beynin en yaygın projeksiyon sistemidir. Beyindeki hemen her nöronun bir serotonerjik aksone yakın komşuluğu olduğu kabul edilir. Beyindeki serotonerjik nöronların büyük kısmı, beyin sapında, orta çizgi üzerinde bulbusun alt kısmındaki rafe pallidus nukleusundan mezensefalunun alt kısmındaki rafe dorsalis nukleusuna kadar olan alanda yerleşmiş dokuz çekirdekten oluşan rafe sistemi içinde yerleşmiştir. Sıçan rafe sistemini oluşturan nöronlar medyan ve dorsal olmak üzere iki grup halinde kümelenmişlerdir. Medyan rafe hücrelerinin tahribi hipokampusun serotonin düzeyini ileri derecede düşürür ve lokomotor etkinlikte artma yapar. Rafe sistemindeki nöronların aksonları yaygın dağılım gösteren bir çıkıcı yolak oluştururlar, pontomezensefalik retiküler formasyondaki diğer hücreleri, nukleus genikulatus laterali, hipotalamusu, amigdala ve hipokampusu ve beyin korteksini innerve ederler. Bu yolağın uyku ve korteksteki

nöronların senkronizasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Rafe sisteminden kaynaklanan ikinci bir yolak inici tiptedir. İnici yolağın bir bölümü retiküler formasyona dahil yapılardan biri olan, yukarı bulbustaki nucleus rafe magnustan ve çevresinden (rostral ventral medulladan) başlar, omuriliğin arka boynuzuna gider; antinosiseptif nitelikte olan bu yolağın uyarılması arka boynuzdaki spinotalamik nöronların inhibisyonuna neden olur ve analjezi yapar. Diğer bir inici yolak omuriliğin ön boynuzuna gider; bu yolağın uyku esnasında kas tonusunun azalmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüş ise de bu konu tartışmalıdır.



**Şekil 4:** İnsan beyninde serotonin içeren nöronlar ve etki alanları (46)

Serotonin yolları sıçan beyninde de araştırılmış ve insandakine benzer anatomik dağılım gösterdiği saptanmıştır (Şekil 5) (34).



**Şekil 5:** Sıçan beyninde santral serotoninerjik yolların kaynak ve dağılımı (34) (Rafe nukleusu B4–B9;MFB=medial ön beyin yolağı; PFC=prefrontal korteks; VS=ventral striatum; DS=dorsal striatum)

Serotonin sefalik ağrının kortekse doğru taşınmasında rolü olduğu düşünülen ilk nörotransmitterdir (47). İlk olarak 1969 yılında migren atağı sırasında trombosit serotonin düzeyinde düşüklük tesbit edilmesi ile migren atağı ile serotonin düşüklüğünün ilişkisi



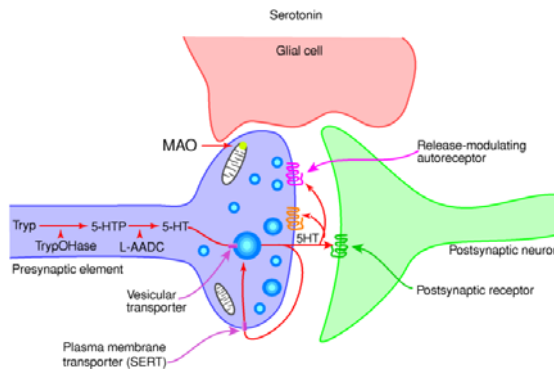
gündeme gelmiştir. Bundan sonra yapılan birçok araştırmada da bu ilişki gösterilmekle beraber serotonin düzeyi düşüklüğünün hangi mekanizma ile migren atağının oluşumunda rol oynadığı tam bilinmemektedir. Serotoninin endojen serebrovasküler nosisepsiyonda önemli işlevi olmasından dolayı bu nörotransmitterin düşüklüğünün ağrı eşiğini düşürerek başağrısı eğilimini arttırdığı düşünülmektedir (48).

Serotoninin çeşitli sistemler üzerinde etkileri vardır. Özellikle ven ve venülleri, gastrointestinal sistem, mesane, uterus, üretradaki düz kasları kasar. Solunumu stimüle eder, bronkokonstrüksiyon yapar, iştahı azaltır ve trombositlerde agregasyon oluşturur.

### 2.5.2.2 Serotonin reseptörleri:

Serotonin reseptörlerinin SSS'inde ve periferde 14 alt tipinin varlığı gösterilmiştir. Bunlar 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörler olarak 7 tip halinde sınıflandırılmıştır. Bunlar heterojen bir grup olup 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>5</sub> reseptörlerin alt tipleri belirlenmiştir.

Bir nöromedyatör presinaptik uçtan aşırı miktarda salıverildiğinde, presinaptik membran üzerinde bulunan kendi reseptörlerini etkileyerek, salıverilmesini inhibe eder. Bu negatif geribesleme mekanizmasından sorumlu presinaptik reseptörlere otoreseptörler adı verilir. Serotoninin 5HT-<sub>1B</sub> reseptörleri otoreseptörlerdir (Şekil 6). Agonist bir ilacın postsinaptik reseptörler üzerindeki etkisi nöromedyatörün etkinliğinin artmasına benzeyen bir durum oluşturduğu halde, aynı ilacın presinaptik otoreseptörler üzerindeki agonist etkisi sinapsta nöromedyatör etkinliğini azaltır.



**Şekil 6:** Serotoninin presinaptik otoreseptör ve postsinaptik reseptörleri (49)

Serotonin reseptörlerinden 13 tanesi G proteinlerine bağlantılıdır. 5-HT<sub>1</sub> reseptör ailesi Gi, 5-HT<sub>2</sub> ailesi Gq, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> Gs proteinlerine bağlantılıdır. 5-HT<sub>3</sub> reseptörü sodyum ve potasyuma geçirgen bir iyon kanalı içerir ve iyon kanalı içeren diğer reseptörlere benzer.

5-HT<sub>1</sub> reseptör ailesi siklik AMP'yi azaltır, potasyum kanallarını açar ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe eder. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri korteks, hipokampus, amigdala, septum ve rafe çekirdeklerinde, 5-HT<sub>1B</sub> reseptörleri bazal gangliyonlar ve substansiya nigrada, 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri hipokampus, striatum, nükleus akumbens ve substansiya nigrada saptanmıştır. Serotonin nöronlarının gövdelerinde ve dendritlerinde 5-HT<sub>1A</sub>, aksonlarında 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri otoreseptör olarak işlev görürler. 5-HT<sub>1A</sub> kısmi agonisti buspiron anksiyete giderici olarak kullanılır. Sumatriptan gibi 5-HT<sub>1</sub> agonisti ilaçlar migren baş ağrısının tedavisinde başarılıdır.

Serotonin reseptörleri olan 5-HT reseptörleri G proteini bağımlıdır ve ligand kapılı iyon kanalı ailesine ait olup 5-HT<sub>1</sub> ile 5-HT<sub>7</sub> olmak üzere yapı ve etkinlik olarak farklı 7 alt tipe ayrılmaktadır. Bu reseptör gruplarının birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (49). Migren patofizyolojisinde rol alan serotonin reseptörleri 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub>'tür. 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri inhibitördür. Postsinaptik 5-HT<sub>1B</sub> reseptörü intrakraniyal kan damarlarında lokalizedir. Bunların uyarılması kan damarlarında vazokonstriktör etkiye yol açar. Ancak bu etki sadece beyin değil kalp damarları ve periferik damarlarda da görülmektedir. Presinaptik reseptör olan 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri ise daha çok trigeminal sinir sonlanmalarında lokalizedir. 5-HT<sub>1F</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerinin migren patogenezinde rollerinin olabileceği düşünülmektedir (47).

Migrenin akut tedavisinde kullanılan çoğu ilaç 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistidir. Bu ilaçların analjezik antimigren etkilerinin trigeminal sinirin spinal çekirdeğinde nosiseptif transmisyonun inhibisyonu sonucu gerçekleştiği kabul edilmektedir (50). 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir. Propranolol ve metiserjid gibi ajanlar ise eksitator özellikteki 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti etki gösterirler. Ergotamin ve dihidroergotamin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir. Migrende koruma tedavisinde kullanılan pizotifen, metiserjid ve siproheptadin de 5-HT<sub>1</sub> antagonisti olarak etkisini göstermektedir.

### *2.5.2.3 Migren patogenezinde nitrik oksitin rolü*

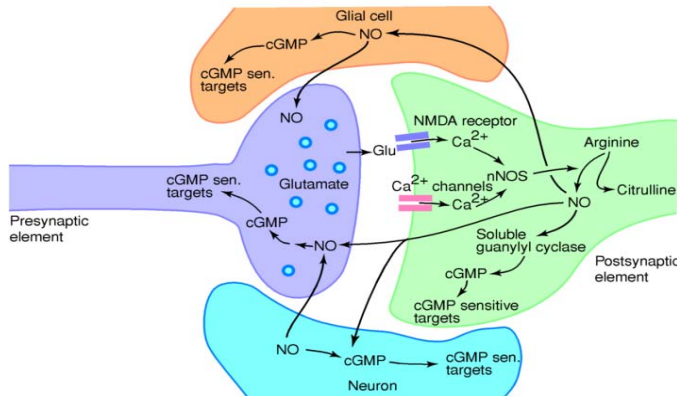
NO ilk kez 1979 yılında, periferik vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon yapan potent bir sinyal molekülü olarak tanımlanmıştır. Endotel kaynaklı relaksasyon faktörü (EDRF) olarak da bilinir. Nörotransmitter olarak kabul edilen NO bir oksijen ve bir nitrojen atomundan ibaret serbest bir radikaldir (Tablo 7).

**Tablo 7:** Nitrojen oksitler (NOx)

İsim	Sembol	Etki
NO	Nitrik oksit	Serbest radikal
NO <sub>2</sub>	Nitrojen dioksit	Serbest radikal, nitroze edici ajan
N <sub>2</sub> O	Nitröz oksit	Anestezik
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dinitrojen trioksit	Nitroze edici ajan
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Dinitrojen tetraoksit	Dimerik NO <sub>2</sub> , nitroze edici ajan
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit	Asidik ortamda NO oluşturur
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat	Stabil anyon

Çok basit bir kimyasal yapıya sahip gibi görünen NO'nun vücutta çok farklı ve karmaşık işlevleri bulunmaktadır. Çok güçlü bir vazodilatör olan NO vücutta vazodilatasyonun düzenlenmesi, hücre içi sinyal iletimi, nörotransmisyon ve inflamasyon gibi önemli biyolojik olaylarda kritik rol oynayan bir moleküldür. 1998 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü paylaşan bilimadamları Furchgott RF, Ignarro L ve Murad F bu ödülü damarda salgılanan NO adlı molekülün gevşetici bir özelliğe sahip olduğunu keşfederek kazanmışlardır.

NO yarı ömrü 6-50 saniye gibi kısa olan, yağda kolay çözünen ve biyolojik membranlardan kolayca geçen gaz yapısında bir moleküldür. Bu özellikleri nedeniyle yalnız sentez edildiği nöronda değil komşu nöronlarda ve sinaps öncesi nöronda da yanıt oluşturabilir. NO hücre içine kalsiyum girişine ikincil olarak NOS enzimlerince sentezlenir. NO kendisi ikincil haberci işlevi gördüğü gibi guanilil siklazı etkinleştirerek bir başka ikinci haberci olan siklik GMP yapımını artırır (Şekil 7).



**Şekil 7:** NO yapım ve yıkım aşamalarının şematik görünümü

NOS enzimleri nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ve tetrahidrobiopterine ihtiyaç duyar. NOS enzimlerinin üç izoformu vardır:

**1. Endotelial NOS (eNOS):** Damar endotel hücrelerinde bulunur ve kalsiyum bağımlıdır. Damar tonusunu düzenler. Bu enzimin baskılanması kan basıncının artmasına damarsal değişikliklere neden olur. Son incelemeler beyin nöronları içinde endotelial NOS'un da bulunduğunu göstermiştir.

**2. Nöronal NOS (nNOS):** Santral ve periferik nöronlarda bulunur ve kalsiyum bağımlıdır. Bu enzimin inhibisyonu nöronal duyarlılığı ve ağrı yanıtını düzenler. Beynin incelenen bütün bölgelerinde presinaptik uçlarda ve postsinaptik nöronlarda nNOS'un var olduğu ve aşırımın modülasyonuna katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur.

**3. İndüklenebilir NOS (iNOS):** İmmunolojik uyarılarla indüklenir. Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerde, özellikle makrofajlarda bulunur ve kalsiyumdan bağımsızdır. Stres ve inflamasyona yanıt olarak oluşur. Vücuttaki immun ve inflamatuvar yanıt sisteminin bir parçasıdır.

#### **NO'in oluşumu:**

**1. Yapısal tipe özgü olarak:** Asetilkolin gibi bir haberci, endotel hücresi üzerindeki reseptörüne yapışır ve bu impulsla kalsiyum iyon kanalları açılarak, hücre içi kalsiyum düzeyi yükselir. Ardından kalsiyumun kalmoduline bağlanmasıyla oluşan kompleks, yapısal bir enzim olan eNOS'u uyarır ve L- argininden NO ile sitrüllin oluşur. Oluşan NO endotelden çıkarak komşu düz kas hücrelerine girer. Düz kas hücrelerinin sitozolündeki guanilat siklazın hem grubundaki demire bağlanır, bunu aktifleştirir ve GTP'den cGMP oluşumuna neden olur. Artan cGMP ise düz kasların gevşemesine ve damarlarda vazodilatasyona neden olur. Diğer bir yapısal enzim olan nNOS da aynı mekanizma ile uyarılmaktadır.

**2. Uyarılabilir tipe özgü olarak:** Bu tip NO sentezinde lipopolisakkaritler ve sitokinler gibi ajanların kalsiyuma bağımlı olmadan NOS enzimini indüklemeleri söz konusudur. İlgili hücrede önceden NOS yoktur veya çok azdır. Uyarıcılar tarafından mRNA artışıyla transkripsiyonel olarak enzim indüklenir ve sonuçta oluşan NO amaca uygun işlevini gerçekleştirir. Bu sistem özellikle makrofajlarda görülür, bu tip enzim indüklenebilir NOS (iNOS) olarak adlandırılır.

Serotonin, asetilkolin, histamin, vazopressin, bradikinin, VIP, P maddesi, prostasiklin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid ve bazı nörokininler, Ginexin-F, arginin, kainic asid, N-Methyl D-aspartate (NMDA), inozitol trifosfat, cromakalin, ADP, ATP, endotelin, trombin,

kan akımı NO salınımını arttıran kimyasal ajanlardır. L-N-Nitromethyl arginin (LNMA), Nitroarginin, L-N-Nitroarginin Methyl ester (L-NAME) NO sentez inhibitörüdürler. L-Canavanin ise sadece nötrofillerde NO sentezini inhibe eder.

NO'nin mitozu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu antiproliferatif etkinin ateroskleroz gelişimini önlemede rolünün olabileceği kabul edilmektedir. Aterosklerotik damarlarda NO yapımının azaldığı veya kaybolduğu görülmüştür. NO eksikliğinde hipertansiyon, ateroskleroz ve diabet gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. NO inflamatuvar süreçler esnasında dokulardaki makrofajlarda fazla miktarda bulunmaktadır. Bu durumun etken mikroorganizma üzerinde öldürücü etki gösterdiği düşünülmektedir. Beyinde iskemi sırasında NO aşırı salınımı nöron ölümü ile sonuçlandığı yönünde bilgiler vardır.

NO molekülünün insan vücudunda dolaşım sistemi, santral sinir sistemi, kas sistemi, immun sistem ve sindirim sistemi olmak üzere beş sistemde önemli rolleri vardır. NO cGMP üzerinden etki ederek çok güçlü bir damar düz kas gevşetici etki gösterir. Trombositlerde eNOS mRNA'sı bulunmakta olup NO trombositlerin hem agregasyonunu hem de adezyonunu önleyerek trombüs oluşumunu inhibe eder. Kalp kasılmasını baskılayıcı etkisi vardır. Mide tonus ve motilitesini azaltır. Tüm GIS'in adaptif gevşeme olayında önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Bronkodilatatör etkilidir. Yenidoğanların fetal yaşamdaki yüksek dirençli, düşük akımlı dolaşımdan düşük dirençli, yüksek akımlı dolaşıma geçişlerini sağlayan en önemli vazodilatör medyatör NO'tir. Beyinde nitretrjik sistemde nörotransmitter rolü olup korteks, hipokampus, serebellum, mezensefalon ve medulla oblangata gibi birçok beyin bölgesinde NOS aktivitesinin varlığı gösterilmiştir. Nosisepsiyon, nörotransmitter salınımının düzenlenmesi, kan-beyin bariyerinin devamlılığı, nöroendokrin fonksiyonlar, uyku ve uyanıklık siklusunun düzenlenmesi gibi birçok işlevde rolü olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda NO'nin migren patofizyolojisinde anahtar rol oynadığına dair çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. NO'nin meningeal vazodilatasyonda önemli bir medyatör olduğu ve muhtemelen nosiseptif bir ajan olduğu bildirilmektedir. NO hem kontrol olgularında hem de baş ağrısı olan kişilerde baş ağrısını tetiklemiştir (51). NO donörü olan nitrogliserinin intravenöz uygulanması migrenlilerde IHS ölçütlerine uyan migren atağını provoke etmektedir. Diğer bir NO donörü olan dietilamin-NONO'nin ratların dura materine enjeksiyonunun meningeal kan akımında artışa neden olduğu gösterilmiştir (52). NO'nin indüklediği baş ağrısı NO infüzyonundan önce uygulanan sumatriptan gibi antimigren ilaçlarca inhibe edilebilmekte ve bölgesel kan akımındaki artış önlenebilmektedir (53). Deneysel çalışmalarda meningeal afferentlerin elektriksel olarak uyarılması ile oluşan

artmış kan akımının NO sentezinin inhibe edilmesi ile azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda NO'in esas olarak endotelial kaynaklı olduğu bildirilmiş, bunun nedeni olarak da spesifik nNOS ve iNOS inhibitörlerinin bazal ve uyarılmış kan akımı azalması üzerine etkilerinin minimal olması gösterilmiştir (52).

Santral sinir sisteminde artmış NO düzeyi ile migrenin neden olduğu ağrı hissi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu nedenle nNOS enziminin inhibe edilmesinin ağrılı durumu kontrol edebileceği iddia edilmiştir.

Migren patogeneğinde nörotransmitter interaksiyonları üzerinde de durulmaktadır. Bir çalışmada 5-HT düzeyi düşük olan ratlarda pial mikrosirkülasyonun NO'e daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (54). Migren atağı sırasında CGRP'nin arttığı ve bu artışın triptanlar tarafından önlediği bilinmektedir (55). Santral sinir sisteminde NO ile CGRP'nin karşılıklı etkileşimlerinin araştırıldığı bir çalışmada CGRP'nin salınımı ve vazodilatör etkinliği için NO'e gereksiniminin olduğu saptanmıştır (56). Baş ağrısının ortaya çıkmasında çok önemli rolü olduğu gösterilen CGRP'nin salınımı için NO'e gereksinim olması NO oluşumunun önlenmesinin migren atağının oluşumunu önlemede etkili olacağı düşüncesini akla getirmektedir.

Benzer bir sonuçtan yeni bir çalışmada da sözedilmiş olup NO'in trigeminal nöronlardan CGRP sentez ve salınımını arttırdığı bildirilmiştir (57).

## **2.6. Çocukluk çağında migren tedavisi**

Önleyici tedavi ve ağrı tedavisini içeren iki basamağı vardır. Önleyici tedavide çocuğa ve ailesine öncelikle stres, yorgunluk ve anksiyete gibi migren uyarıcıları, hazırlayıcı nedenler anlatılmalı ve migreni dürtükleyebilecek yanıp sönen parlak ışık, keskin güneş ışığı, aşırı fizik aktivite, gürültü, bazı yiyecekler, uykusuzluk, açlık ve yorgunluk gibi çevresel etkenlere dikkat çekilmelidir. Baş ağrısı sırasında çocuğun sessiz ve karanlık bir ortamda dinlenmesi ve mümkünse uyuması önerilmelidir.

Ağrı tedavisi akut atak tedavisi ve önleyici tedavi şeklinde ikiye ayrılır. Tedavinin seçiminde hastanın yaşı, migren ataklarının sıklığı, şiddeti ve hastanın yakınmalarının güvenilirliği dikkate alınmalıdır.

### *2.6.1. Akut atak tedavisi*

Amaç baş ağrısının ve bulantı, kusma gibi belirtilerin ortadan kaldırılmasıdır. Akut atak tedavisinde çocuk ve ergenlerde kullanılan ilaçlar tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8:** Migrende akut atak tedavisi seçenekleri ve önerilen çocuk ve ergen dozları\*

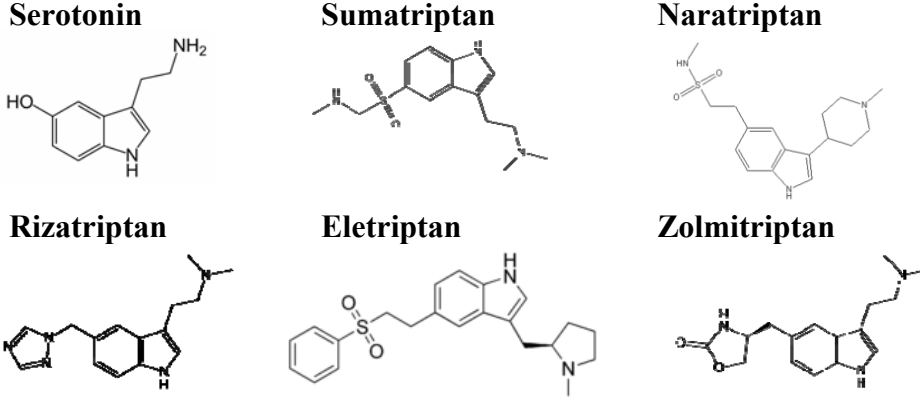
<b>İlaç</b>	<b>Çocuk/Ergen Dozu</b>
<b>Analjezikler</b>	
Asetaminofen	20 mg/kg PO başlangıç, 10-15 mg/kgx4 doz/gün idame, 65 mg/kg/gün (3000 mg/gün) maksimum doz
Ibuprofen	1-12 yaş; 10 mg/kg PO 4-6 doz/gün 12 yaş üstü 200-400 mg PO 4 doz/gün maksimum doz 1200 mg/gün
Naproksen	2.5-5 mg/kg PO 2 doz/gün, Maksimum doz: 750 mg/gün
Asetil salisilik asit	-
Diklofenak	-
Metamizol	-
Nimesulid	2.5 mg/kg
<b>Triptanlar</b>	
Sumatriptan	
Subkütan	0.06-0.1 mg/kg
Peroral	25-50 mg (<50 kg), 50-100 mg (>50 kg)
Nazal	5-10 mg (<50 kg), 20 mg (>50 kg)
Eletriptan	40 mg PO
Naratriptan	2.5 mg PO
Zolmitriptan	2.5-5 mg PO
RizatRIPTAN	10 mg PO
<b>Diğer ajanlar</b>	
Fenobarbital	0-2 yaş; 1 mg/kg 15 dakikada infüze edilebilir
Magnesium	-
<b>Antiemetikler</b>	
Prometazin	başlangıç dozu 1 mg/kg p.o (maksimum 25mg), 0.25-1 mg/kg dozlar 4-6 saatte bir tekrarlanabilir
Metoklopramid	0.1-0.2 mg/kg p.o (maksimum 10 mg)
Domperidon	-
Klorpromazin	ağır ataklarda 1 mg/kg i.m

\*Listeye yalnız plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilen ve ülkemizde ticari sunumu mevcut olan ajanlar alınmıştır.

Migren atakları çok sık değil, şiddeti orta ve süresi kısa ise okul öncesi ve ilkököl çağındaki çocuklarda asetaminofen ve ibuprofen en sık kullanılan ve kanıt değeri olan tedavi seçenekleridir (58). Bulantı, kusma için ise antiemetikler kullanılabilir.

Adolesanlarda aurasız, seyrek ataklar varsa yine basit analjezikler ya da nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve antiemetikler kullanılabilir. İlaçların atak başlar başlamaz alınması ağrının erken kontrolünde etkilidir (59-62).

Adolesanlarda auralı migren varlığında triptanlar kullanılabilir. Triptanlar grubunda birinci jenerasyon olan sumatriptan ile ikinci ve üçüncü jenerasyon olan naratriptan, zolmitriptan, eletriptan ve rizatriptan adlı ilaçlar vardır. Bunlar yapıcı serotonin molekülüne çok benzemekte olup serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonisti etki gösterirler (Şekil 8).



**Şekil 8:** Serotonin ve triptanların moleküler yapıları

Yapılan birçok çalışmanın sonucuna göre triptanlar içinde çocuk ve adolesan yaş grubunda sumatriptanın etkinliğinin daha fazla, yan etkilerinin daha az olduğu görülmüştür. Sumatriptanın oral, nazal ve subkutan kullanılabilir formları mevcuttur. Hastanın bulantı ve kusmasının da olduğu durumlarda oral uygulama yerine diğer formların kullanılması daha etkin ağrı kontrolü sağlar. Subkutan sumatriptan uygulanması sırasında kısa süreli göğüste basınç, sıkıntı hissi, saçlı deride sıcaklık hissi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle yan etkileri az ve uygulanması kolay olan nazal sumatriptan adolesan yaş grubunda kanıt değeri de bulunan en uygun tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Oral sumatriptan 12 yaştan küçüklere 50 mg, 12 yaştan büyüklere 100 mg, intranasal sumatriptan ise 5-20 mg dozunda önerilmektedir (63-68).

### 2.6.2. Önleyici tedavi

Atağın sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak için devamlı ilaç kullanımınıdır. Çocuklarda profilaktik tedaviye karar vermeden önce ağrının sıklığı, şiddeti, ilaçlara yanıtı, süresi, aura olup olmadığı öğrenilmelidir.

#### Önleyici tedavi endikasyonları:

- 1) Akut atak tedavisine rağmen hastanın günlük rutinlerini yapamayacak şekilde migren ataklarının olması. Örneğin önemli sorun yaratacak şekilde ayda üç saat veya daha uzun süreli iki veya daha fazla atak olması
- 2) Atak nedeniyle ayda üç günden daha fazla okula gidememe
- 3) Hemiplejik migren, kalıcı nörolojik hasar riski olan atakların varlığında
- 4) Çok sık atak olması, örneğin haftada iki atak veya artan atak sıklığı varsa, akut atak ilaç tedavisine rebound baş ağrısı gelişim riskinin varlığı



5) Çocuğun günlük aktivitelerini veya keyif aldığı uğraşlarını haftada bir veya iki kez yapamaması (3).

Önleyici tedavide kullanılan ilaçlar: (Tablo 9)

**Tablo 9:** Migrende önleyici tedavi seçenekleri ve önerilen dozları

<b>İlaç</b>	<b>Çocuk/Ergen Dozu</b>
<b>Antihistaminik ajanlar</b>	
Siproheptadin	6 yaş altı 0.125 mg/kg, 2-3 dozda (maks: 12 mg/gün) 6-14 yaş: 4 mg, 2-3 dozda p.o (maks: 16 mg/gün)
<b>Antiepileptik ajanlar</b>	
Valproik asit	20-40 mg/kg/gün, iki-üç dozda
Karbamazepin	20-40 mg/kg/gün, iki dozda
Topiramet	12.5 mg/gün başlanarak doz her 2 haftada bir artırılır (Maksimum doz 100 mg/gün)
Gabapentin	10-20 mg/kg, 2 doz halinde
Levitatirasetam	250-1500 mg/gün
<b>Beta blokerler</b>	
Propranolol	0.6-1.5 mg/kg/gün, iki dozda Doz çok yavaş artırılır (maks: 4 mg/kg veya 40 mg/gün)
Metoprolol	25-50 mg
Atenolol	-
<b>Kalsiyum kanal blokerleri</b>	
Verapamil	4-8 mg/kg/gün, iki doz halinde
Flunarizin	5-10 mg/gün, yatarken tek doz olarak
<b>Antidepresan ajanlar</b>	
Amitriptilin / Nortriptilin	6-12 yaş; 10-30 mg/gün, 2 dozda 12 yaş üstü; 10-50 mg/gün, 3 dozda
SSRI'leri *	-
<b>Diğerleri</b>	
Riboflavin	400 mg/gün, tek doz olarak
Magnezyum	-

\*Bu alanda pek çok ajan çalışılmış olmakla birlikte yalnızca belirtilen ajanların etkinliği çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda ortaya konmuştur. Diğer ajanlar için kontrollü klinik çalışmalar gereklidir.

Siproheptadinin antiserotonerjik özellikleri vardır. Antihistaminik etki ile sedasyon, ayrıca kilo alma, ağız kuruluğu, uyku hali, irritabilite gibi yan etkiler olabilir. Yan etkiler nedeniyle 10 yaştan önce tercih edilir (69).

Birçok antiepileptik ilaç migren profilaksisinde denenmiş olup bunların başlıcaları topiramet, karbamezepin, valproik asit, gabapentin, lamotrijin ve levitatirasetamdır (62,69-71). Antiepileptik ilaçların migreni önlemedeki etkinliklerinin genel olarak beyin hipereksitabilitesini baskılamak yoluyla olduğu düşünülmektedir (72). Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan olan topiramet 1996'dan bu yana kullanımda olup erişkin ve çocuklarda özellikle parsiyel nöbetlerde etkili bir ilaçtır. Monosakkarid yapısıyla diğer antiepileptiklerden kimyasal olarak farklıdır. Voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesi, L-tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesi, GABAerjik nörotransmisyonun

arttırılması, glutamaterjik nörotransmisyonun azaltılması şeklinde çoklu etki mekanizması ile antiepileptik etkinlik gösterdiği bilinmektedir (73). İlk olarak 1999'da yayımlanan bir çalışmada erişkinlerde migren profilaksisinde etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (74). Günümüzde çok sayıda plasebo kontrollü çift kör geniş serili çalışmalar ile erişkinlerde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. ABD'de migren profilaksisinde FDA onayı olan bir ilaçtır (75,76). Antimigren etkinliğinin voltaja duyarlı sodyum kanallarının ve kalsiyum kanallarının bloke edilmesi, GABAerjik nörotransmisyonun arttırılması, eksitator nörotransmitter glutamatın kainat ve AMPA reseptörlerinin baskılanması yollarıyla olduğu sanılmaktadır. Bu etkiler antiepileptik etki mekanizmaları ile benzerdir. Ancak migren ataklarını önlemede trigeminovasküler kompleksdeki nöronları etkileyip etkilemediği ve migren patogeneğinde adı geçen NOS enzimleri, CGRP ya da diğer nörotransmitterlerle etkileşiminin olup olmadığı bilinmemekte, bu konuda ileri çalışmalara gereksinimin olduğu bildirilmektedir (77). Migren profilaksisinde 25 mg/gün dozu ile başlanıp haftada 25 mg artırılarak 100 mg/güne çıkılabileceği bildirilmektedir (8,78-80).

Amitriptilinin migren profilaksisindeki dozu kardiyak yan etkileri nedeni ile yavaş artırılmalıdır. Elektrokardiyografi çekilmeli ve dozu mümkün olduğu kadar az verilmelidir (81).

Fluoksetin yan etkilerinin çokluğu nedeniyle çocuk ve ergenlerde tercih edilmeyen bir ilaçtır. Uykusuzluk yan etkisi nedeniyle sabahları alınmalıdır. (69).

Beta blokerlerden propranolol kan basıncı düşüklüğü, güçsüzlük, sersemlik, uykusuzluk yapabilir. Reaktif hava yolları hastalık öyküsü olan, diabetik ve kalp aritmisi olan çocuklarda kontrendikedir. Özellikle adolesanlarda depresyona neden olabilir. Beta adrenerjik blokerlerin tam etkilerini gösterebilmeleri için minimum 12-16 hafta profilaksiye devam edilmelidir (82).

Naproksen sodyum hem akut migren tedavisinde hem de migren profilaksisinde kullanılabilir. Uzun süreli kullanımları mide ve böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı tavsiye edilmez. Ancak diğer ilaçları tolere edemeyenlere kısa süreli önerilebilir (83).

Flunarizin çocuklarda deneyimi çok azdır. Konstipasyon, hipotansiyon, atriyoventriküler blok, bulantı, kilo alma ve depresyon gibi pek çok yan etkileri vardır. Diğer ilaçlara göre bir üstünlük görülmediği bildirildiğinden çocuk ve ergenlerde önerilmemektedir (84).

Bunların dışında riboflavin (400 mg günde), magnezyum (200-400 mg günde) ve koenzim Q (150 mg günde) gibi ajanların da migren profilaksisinde etkili olduğu bildirilmiştir (69).

### 2.6.3. Migren tedavisinde yeni arayışlar

Migren baş ağrısının mekanizmasının aydınlanmaya başlaması ile ilk olarak 1990'larda 5HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleri olan triptanlar tedaviye girmiştir. Ancak bu ilaçların her zaman migren baş ağrısını önleyemedikleri görülmüş, bu da araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. Triptanlar sonrasındaki dönemde 5-HT<sub>1F</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> agonistleri, CGRP antagonistleri, eksitator glutamaterjik reseptör inhibitörleri ve NOS inhibitörleri araştırılmaya başlanmış olup bu konu üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına gereksinimin olduğu bir araştırma alanı olarak görülmektedir (6,7,47). Son yayınların bir kısmında migren tedavisinde kullanılmak üzere CGRP reseptör antagonistleri geliştirilmeye çalışıldığından söz edilmektedir (85). Bu ajanların hem nörojenik hem CGRP aracılı damar dilatasyonunu önleme etkisi gösterdikleri bildirilmektedir (86). Küçük molekül yapısında olan CGRP antagonistlerinin triptanlara göre daha az kardiyovasküler yan etkilerinin olduğu ve bu nedenle daha ideal ilaçlar olacakları iddia edilmektedir (87). Yine son yıllarda profilakside bir gap-junction blokeri olan tonabersat adlı bir iNOS inhibitörü ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (85).

Migren ataklarının önlenmesi amacıyla birçok ilaç denenmiştir. Antimigren etkinlikleri genellikle tesadüfen bulunmuş olup ruhsatlandırıldıkları alanların genişletilmesiyle migren profilaksisinde kullanılan ilaçlardır. Ayrıca bu ilaçlar migren ataklarını önlemede her zaman etkili olmamaktadırlar (2). Bilimsel gelişmelere karşın migrenin karmaşık patofizyolojisi halen ileri araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Son yayınlarda migren tedavisinin geleceğinin, özgün patogenetik yolları hedef alan ilaçlarda olduğu bildirilmektedir (88). Bu araştırmaların sonuçlarının yeni ve uygun tedavi seçeneklerini gündeme getireceği umulmaktadır (85). NOS inhibitörleri çözüm olabilir mi?

### **3.GEREC ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney hayvanları ve tedaviler**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu onayı alınan bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlığı 66-115 g arasında değişen, 2 aylık Wistar Albino suşu erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, sumatriptan ve topiramamat grubu olmak üzere herbir grupta üç alt grup olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Standart laboratuvar koşullarında 12 saat gece, 12 saat gündüz fotoperiyod uygulanarak ve ad libitum su ve yemle beslendi.

##### *3.1.1. Çalışma Grupları*

###### Sumatriptan grubu

Grup 1 (n=7): İntrasisternal kataterize edilip carrageenan verilmeyen kontrol grubu

Grup 2 (n=7): İntraperitoneal %0.9 serum fizyolojik uygulandıktan sonra intrasisternal kataterize edilip carrageenan uygulanan grup

Grup 3 (n=7): İntraperitoneal sumatriptan enjeksiyonu yapıldıktan sonra intrasisternal kataterize edilip carrageenan uygulanan grup

###### Topiramamat grubu

Grup 1 (n=7): İntrasisternal kataterize edilip carrageenan verilmeyen kontrol grubu

Grup 2 (n=7): Dört hafta süreyle her gün intraperitoneal %0.9 serum fizyolojik uygulandıktan sonra intrasisternal kataterize edilip carrageenan uygulanan grup

Grup 3 (n=7): Dört hafta süreyle her gün intraperitoneal topiramamat proflaksisi uygulandıktan sonra intrasisternal kataterize edilip carrageenan uygulanan grup

##### *3.1.2. Deneysel migren modelinin oluşturulması*

Sıçanlara intraperitoneal ketamin (35 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) ile anestezi uygulandı. Oksipital çıkıntidan servikal bölgeye kadar olan orta hat traş edildi. Tüberkülin enjektörü ile %0.9'luk fizyolojik serum içinde çözdürülen 10 mg/ml konsantrasyondaki carrageenandan (Sigma, St. Louis, MO, USA) 0.1 ml intrasisternal kateterizasyon sonrası

sisterna magnaya enjekte edildi (35). Carrageenan enjeksiyonu sonrasında 30 dk süre ile pron pozisyonunda bekletilen sıçanlar yüksek doz sodyum pentotal ile öldürüldü.

### 3.1.3 İlaçların uygulanması

Deneyde daha önce yapılmış hayvan çalışmalarında dozları, kullanım şekli ve kullanım süreleri bildirilmiş olan iki farklı ilaç kullanıldı (Tablo 10).

Plasebo olarak, intraperitoneal yolla sumatriptanla aynı dozda % 0.9'luk salin uygulandı.

Sumatriptan grubunda yer alan grup 3 sıçanlara carrageenan enjeksiyonundan 2 saat önce 0.3 mg/kg/doz olacak şekilde sumatriptan intraperitoneal uygulandı.

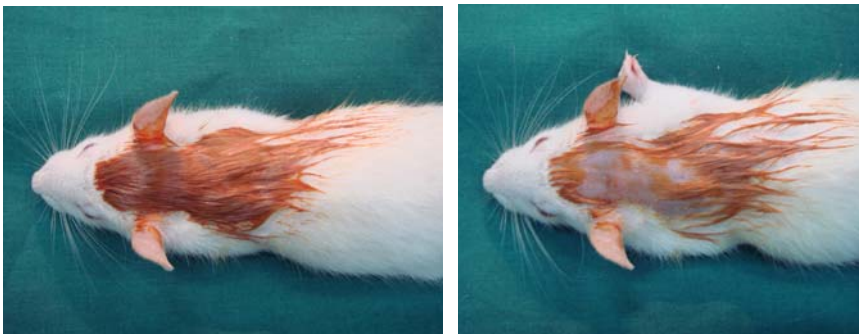
Topiramate grubunda yer alan grup 3 sıçanlara ise dört hafta süreyle her gün intraperitoneal 80 mg/kg/doz olacak şekilde topiramate profilaksisi uygulandı.

**Tablo 10:** Deneyde kullanılan ilaçların kullanım özellikleri

İlaç	Veriliş yolu	Veriliş dozu	Veriliş zamanı	Kaynak
Sumatriptan	İntraperitoneal	300 mcg/kg	Carrageenan enjeksiyonundan 2 saat önce	40
Topiramate	İntraperitoneal	80 mg/kg	4 hafta süreyle her gün	89

### 3.2. Doku hazırlığı ve histolojik inceleme

Tüm sıçanlar enjeksiyonları takip eden 20-30 dakika içinde eter anestezisi ile feda edilerek beyin dokuları çıkarıldı (Resim 2 a-g). Çıkarılan beyin parankimi ve beyin sapı doku örnekleri oda ısısında, %10'luk formalin solüsyonu içinde 48 saat tesbit edildikten sonra, artan oranda alkol serilerinden geçirildi. Dokular, şeffaflaştırma amacıyla 2 değişim ksilole tabii tutulduktan sonra parafin içine gömüldü.



**Resim 2 a**



**Resim 2 b**



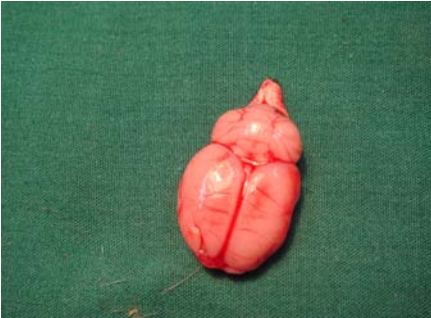
**Resim 2 c**



**Resim 2 d**



**Resim 2 e**



**Resim 2 f**

**Resim 2 g**

**Resim 2 a-g:** Sıçanlara intrasisternal carrageenan uygulanması ve beyinlerin çıkarılması

### *3.2.1. Parafin takibi*

1- Fiksasyon: 48 saat % 10 formalin

2- 24 saat akarsuda yıkama

3- % 70 etil alkol 20 dk

4- % 80 etil alkol 20 dk

5- % 96 etil alkol 20 dk

6- Aseton I 20 dk

7- Aseton II 20 dk

8- Aseton III 20 dk

9- Aseton IV	20 dk
10- Ksilol I	30 dk
11- Ksilol II	30 dk
12- 60°C'lik etüvde erimiş parafin I	1 saat
13- Parafin II	1 saat
14- Parafin içinde bloklama	

### 3.2.2. İndirekt immünohistokimya yöntemi

Etüvden çıkarılan parçalar parafine gömülerek bloklandı. Mikrotom yardımıyla bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak örnekler lizinli lamlara yerleştirildi. Kesitler 24 saat 60°C etüvde bekletildikten sonra immunohistokimyasal yöntemle boyandı. eNOS, nNOS ve iNOS immunreaktivitesinin gösterilmesi amacıyla rat spesifik anti-eNOS, nNOS ve iNOS antikoları kullanıldı. Lizinli kesitler iki değişim ksilol ile şeffaflaştırma işlemine tabi tutuldu. Ardından azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletildi. % 0,5'lik tripsin solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika tutulan kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk % 3'lük Hidrojen peroksit uygulandı. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler eNOS, nNOS ve iNOS antikoru ile bir gece +4°C'de enkübe edildi. Ertesi gün fosfatlı tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler biyotinlenmiş sekonder antikor ile 30 dk enkübe edildi. Sekonder antikor Vector Elite ABC kit ile bağlandıktan sonra antikor-biyotin-avidin-peroksidaz kompleksi % 0.02 Diaminobenzidin (DAB) kullanılarak görünür hale getirildi. Zemin boyaması Mayer's hematoksilen ile yapıldı. Dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler ksilol ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı.

### 3.2.3. Kullanılan malzemeler

Ksilol

Alkol

PBS (Phosphate Buffered Saline Solution, DBS, Pleasanton, CA)

Pap-pen (Immunotech, France)

% 0,5'lik tripsin

%3 Hidrojen Peroksit (Merck, Germany)

Vector ABC Elite kit (Vector Labs, Burlingame, CA)

Anti-eNOS antikoru (Assay Designs, USA)

Anti-nNOS antikoru (StressGen Biotechnologies Corp, Canada)

Anti-iNOS antikoru (Assay Designs, USA)

DAB (Roche Diagnostics, Germany)

3.2.4. Boyama yöntemi

1- Ksilol I	20 dk
2- Ksilol II	20 dk
3- Absolu alkol	2 dk
4- % 96 alkol	2 dk
5- % 80 alkol	2 dk
6- % 70 alkol	2 dk
7- Distile su	5 dk

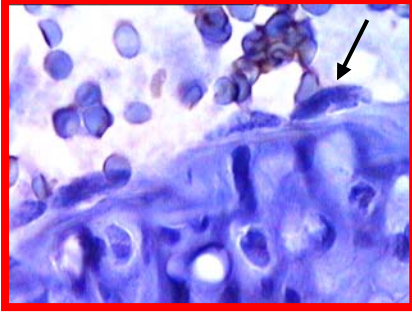
8- Distile sudan alınan kesitlerin doku etrafındaki su silinip, dokuların kurumasını ve uygulanacak maddelerin lam üzerinde dağılmasını engellemek amacıyla Pap-penle çevresine daire çizilerek üzerine PBS damlatıldı.

9- % 0,5'lik tripsin	15 dk
10- PBS'le yıkama	3×5 dk
11- % 3'lük Hidrojen Peroksit	5 dk
12- PBS'le yıkama	3×5 dk
13- Dilüe edilmiş normal serum	20 dk
14- Primer Antikor (anti-eNOS, nNOS, iNOS) buzdolabında overnight	
15- PBS'le yıkama	3×5 dk
16- Biotinlenmiş sekonder antikor	30 dk
17- PBS'le yıkama	3×5 dk
18- Enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (Vector ABC reaktifi)	30 dk
19- PBS'le yıkama	3×5 dk
20- DAB boyaması	3 dk
21- Distile su ile yıkama	
22- Mayers hematoksilenle zemin boyama	1-2 dk
23- Distile su ile yıkama	
24- Dereceli alkollerde çalkalama	
25- Ksilol I	30 dk
26- Ksilol II	30 dk
27- Entellan ile kapatma	

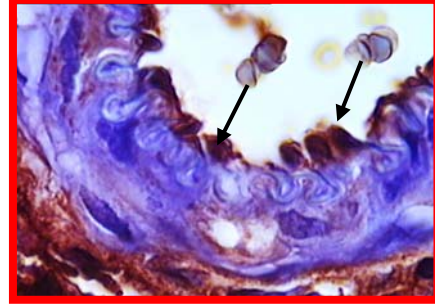


### 3.2.5. Kesitlerin değerlendirilmesi

Hazırlanan preparatlar Olympus BH-2 model ışık mikroskobu ve video kameradan (JVC TK-890 E, Japan) oluşan görüntü analiz sistemi aracılığıyla bilgisayar ekranında kaydedilerek değerlendirildi. Parankimal inceleme eNOS, iNOS ve nNOS immunreaktivite için yarı-kantitatif inceleme ile sırasıyla hafif (1), orta (2), güçlü (3) ve çok güçlü (4) olarak değerlendirildi (Şekil 9 a,b) (90). Sonuçlar ortalama  $\pm$  Standart Hata (SH) olarak gösterildi.



Şekil 9 a



Şekil 9 b

Şekil 9 a: Kontrol grubunda eNOS (-) endotel hücrelerinin görünümü (ok) (x100)

Şekil 9 b: Çalışma grubunda eNOS (+) endotel hücrelerinin görünümü (oklar) (x100)

### 3.3. İstatistiksel yöntemler

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA) paket programından yararlanıldı. Gruplar arasında NOS immunreaktivite varlığı yönünden farklılık olup olmadığı nonparametrik testlerden Mann-Whitney U yöntemi kullanılarak araştırıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1 Sumatriptan grubu**

#### *4.1.1. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi*

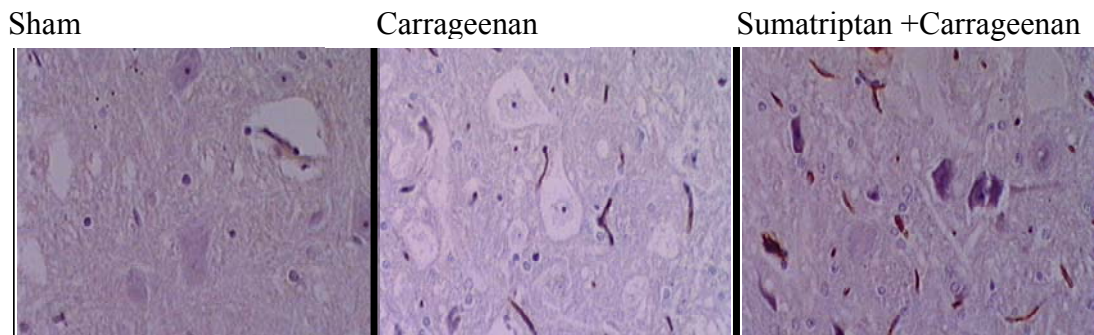
Sham grubunda ortalama eNOS immunreaktivitesi  $1.14 \pm 0.37$ , kontrol grubunda  $3.42 \pm 0.53$  ve çalışma grubunda  $2.85 \pm 0.37$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama eNOS immunreaktivite yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Sumatriptan tedavisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise eNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur ( $p=0.044$ ) (Tablo 11, Resim 3).

**Tablo 11:** Beyin sapında eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

eNOS Beyin sapı	Sayı (n)	Ortalama (mean $\pm$ SD)
Sham	7	$1.14 \pm 0.37$
Carrageenan	7	$3.42 \pm 0.53$
STR+Carrageenan	7	$2.85 \pm 0.37$

Sham $\leftrightarrow$ Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan $\leftrightarrow$ Sumatriptan + Carrageenan **p=0.044**



**Resim 3:** Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### *4.1.2. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi*

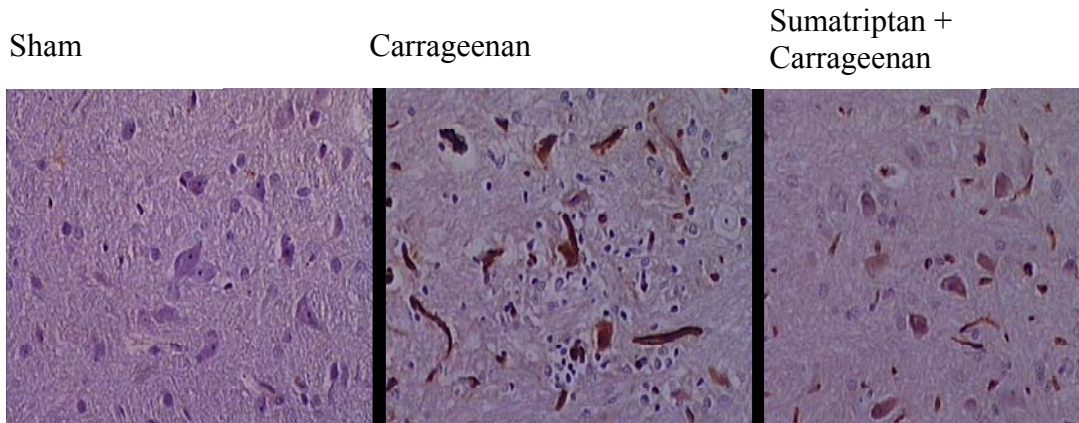
Sham grubunda ortalama nNOS immunreaktivitesi  $1.28 \pm 0.48$ , kontrol grubunda  $3.42 \pm 0.78$  ve çalışma grubunda  $2.42 \pm 0.53$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama nNOS immunreaktivite yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Sumatriptan tedavisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise nNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur ( $p=0.025$ ) (Tablo 12, Resim 4).

**Tablo 12:** Beyin sapında nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

nNOS Beyin sapı	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	$1.28 \pm 0.48$
Carrageenan	7	$3.42 \pm 0.78$
STR+Carrageenan	7	$2.42 \pm 0.53$

Sham↔Carrageenan **p=0.002**

Carrageenan↔Sumatriptan + Carrageenan **p=0.025**



**Resim 4:** Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.1.3. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

Sham grubunda ortalama iNOS immunreaktivitesi  $1.28 \pm 0.48$ , kontrol grubunda  $3.71 \pm 0.48$  ve çalışma grubunda  $2.57 \pm 0.53$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama iNOS immunreaktivite yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Sumatriptan tedavisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise

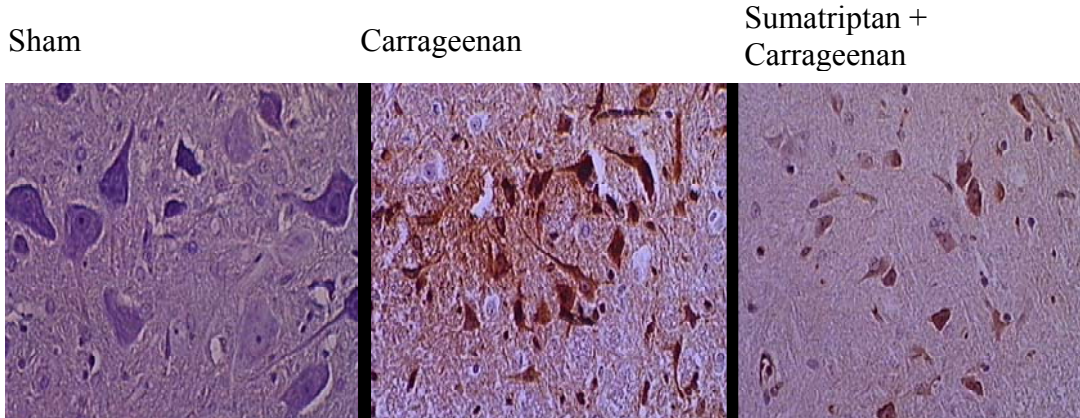
iNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur ( $p=0.005$ ) (Tablo 13, Resim 5).

**Tablo 13:** Beyin sapında iNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

iNOS Beyin sapı	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.28±0.48
Carrageenan	7	3.71±0.48
STR+Carrageenan	7	2.57±0.53

Sham↔Carrageenan  $p=0.001$

Carrageenan↔Sumatriptan + Carrageenan  $p=0.005$



**Resim 5:** Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.1.4. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

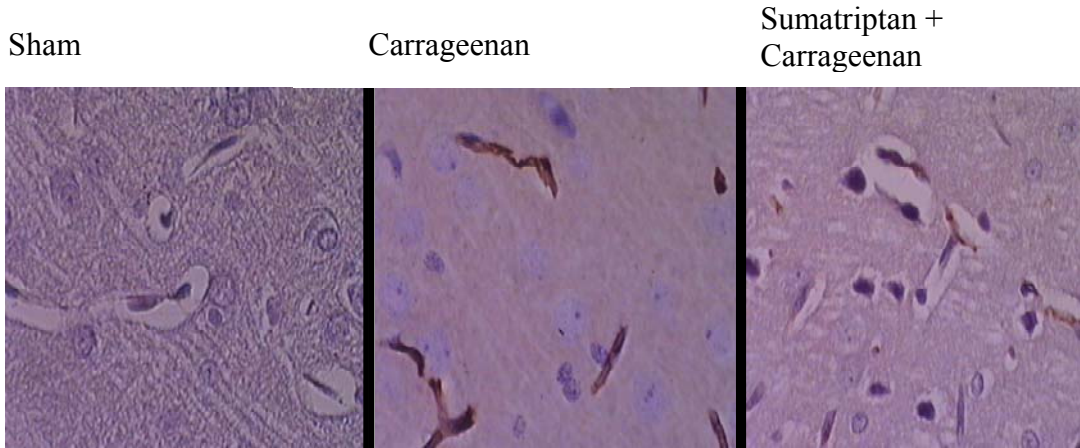
Sham grubunda ortalama eNOS immunreaktivitesi  $1.14±0.37$ , kontrol grubunda  $3.57±0.53$  ve çalışma grubunda  $3.00±0.57$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama eNOS immunreaktivite yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Sumatriptan tedavisi uygulanmış olan çalışma grubunda eNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubunun ortalama eNOS immunreaktivite yoğunluğuna göre azalma göstermekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p=0.081$ ) (Tablo 14, Resim 6).

**Tablo 14:** Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

eNOS Frontal Korteks	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.14±0.37
Carrageenan	7	3.57±0.53
STR+Carrageenan	7	3.00±0.57

Sham↔Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan↔Sumatriptan + Carrageenan p=0.081



**Resim 6:** Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.1.5. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

Sham grubunda ortalama nNOS immunreaktivitesi 1.14±0.37, kontrol grubunda 3.42±0.53 ve çalışma grubunda 2.28±0.48 olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama nNOS immunreaktivite yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.001). Sumatriptan tedavisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise nNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur (p=0.005) (Tablo 15, Resim 7).

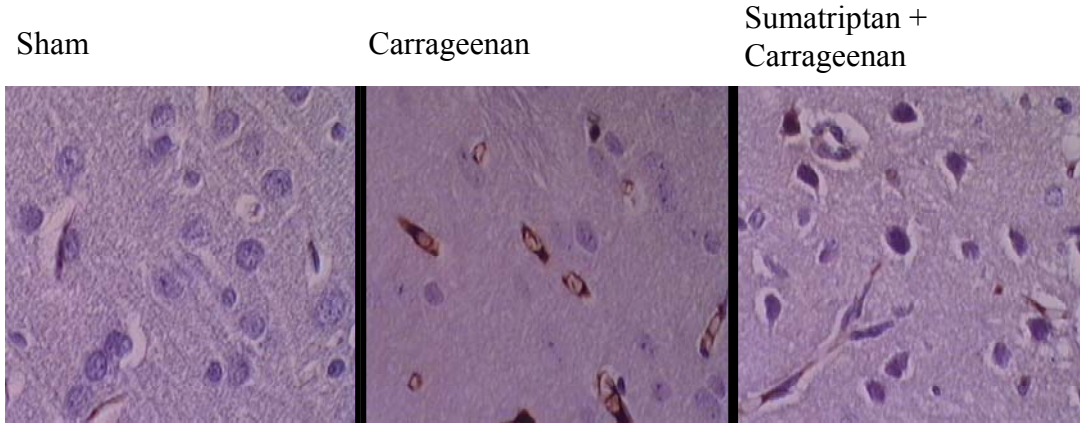


**Tablo 15:** Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

nNOS Frontal Korteks	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.14±0.37
Carrageenan	7	3.42±0.53
STR+Carrageenan	7	2.28±0.48

Sham⇔Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan⇔Sumatriptan + Carrageenan **p=0.005**



**Resim 7:** Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

## 4.2. Topiramate grubu

### 4.2.1. Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

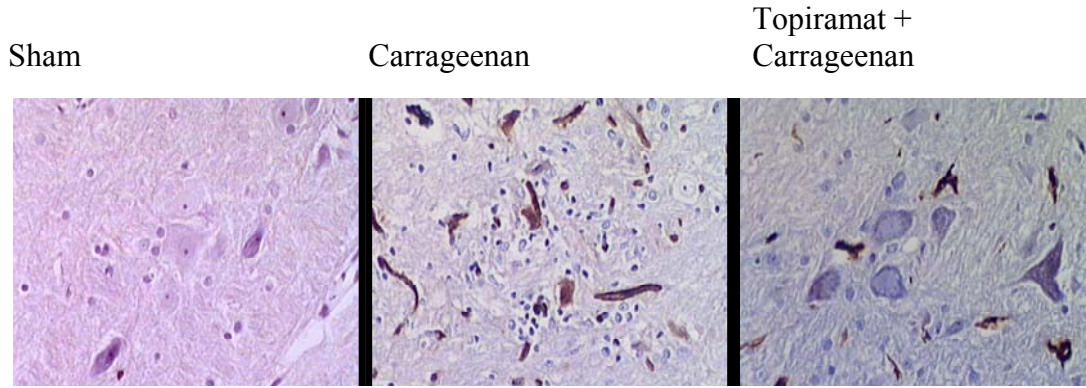
Sham grubunda ortalama eNOS immunreaktivitesi  $1.14 \pm 0.37$ , kontrol grubunda  $3.42 \pm 0.53$  ve çalışma grubunda  $3.00 \pm 0.57$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama eNOS immunreaktivite yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Topiramate tedavisi uygulanmış olan çalışma grubunda eNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubunun ortalama eNOS immunreaktivite yoğunluğuna göre azalma göstermekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.174$ ) (Tablo 16, Resim 8).

**Tablo 16:** Beyin sapında eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

eNOS Beyin sapı	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.14±0.37
Carrageenan	7	3.42±0.53
TPR+ carrageenan	7	3.00±0.57

Sham↔Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan↔Topiramet + Carrageenan p=0.174



**Resim 8:** Beyin sapında eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.2.2. Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

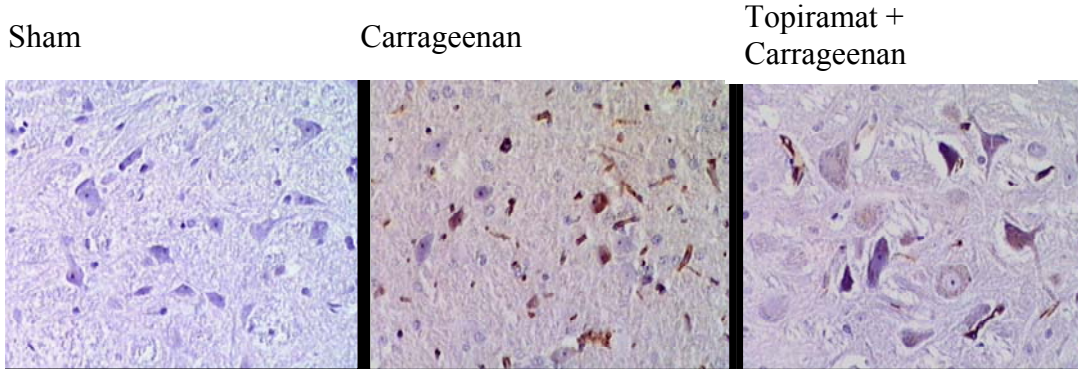
Sham grubunda ortalama nNOS immunreaktivitesi  $1.28 \pm 0.48$  kontrol grubunda  $3.57 \pm 0.78$  ve çalışma grubunda  $2.57 \pm 0.53$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama nNOS immunreaktivite yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Topiramet profilaksisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise nNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur ( $p=0.021$ ) (Tablo 17, Resim 9).

**Tablo 17:** Beyin sapında nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

nNOS Beyin sapı	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.28±0.48
Carrageenan	7	3.57±0.78
TPR + Carrageenan	7	2.57±0.53

Sham↔Carrageenan **p=0.002**

Carrageenan↔Topiramet + Carrageenan **p=0.021**



**Resim 9:** Beyin sapında nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.2.3. Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

Sham grubunda ortalama iNOS immunreaktivitesi 1.28±0.48 kontrol grubunda 3.57±0.53 ve çalışma grubunda 2.71±0.48 olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama iNOS immunreaktivite yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.001). Topiramet profilaksisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise iNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur (p=0.015) (Tablo 18, Resim 10).

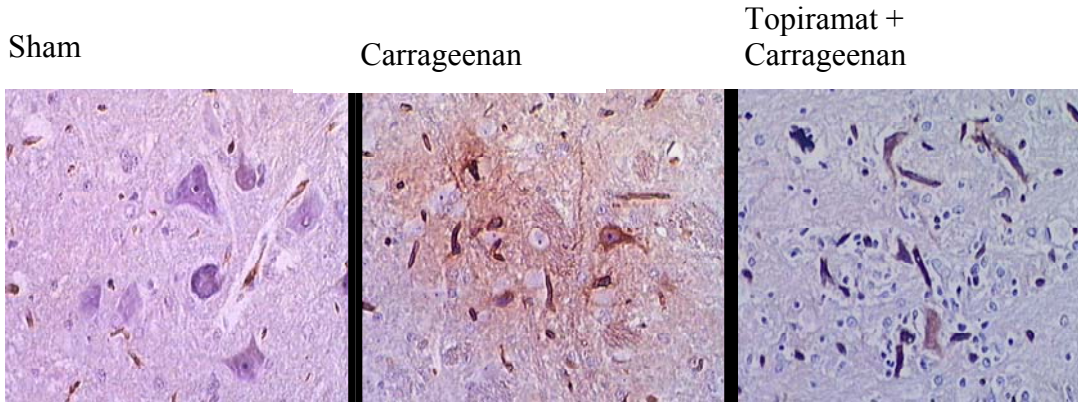


**Tablo 18:** Beyin sapında iNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

iNOS Beyin sapı	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.28±0.48
Carrageenan	7	3.57±0.53
TPR+ carrageenan	7	2.71±0.48

Sham↔Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan↔Topiramet + Carrageenan **p=0.015**



**Resim 10:** Beyin sapında iNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.2.4. Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

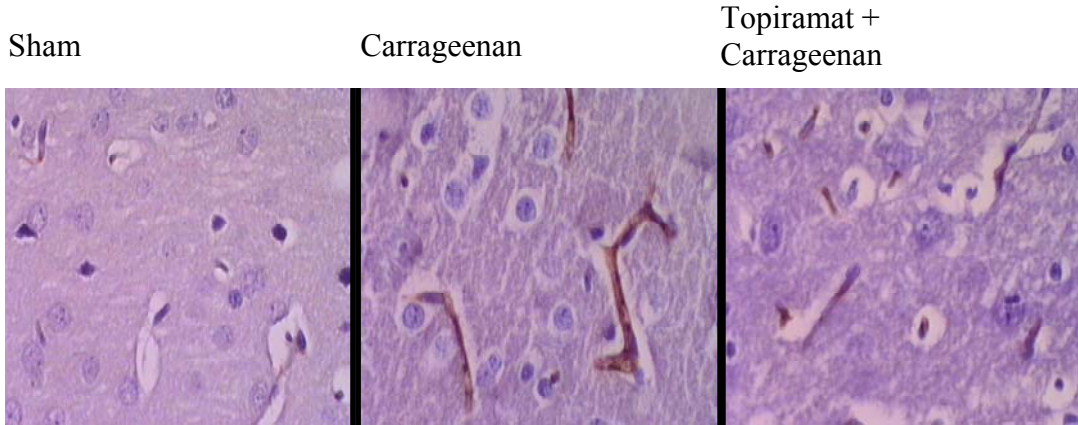
Sham grubunda ortalama eNOS immunreaktivitesi  $1.28 \pm 0.48$  kontrol grubunda  $3.71 \pm 0.48$  ve çalışma grubunda  $3.14 \pm 0.37$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama eNOS immunreaktivite yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Topiramet profilaksisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise eNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur ( $p=0.037$ ) (Tablo 19, Resim 11)

**Tablo 19:** Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

eNOS Frontal Korteks	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.28±0.48
Carrageenan	7	3.71±0.48
TPR + Carrageenan	7	3.14±0.37

Sham↔Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan↔Topiramet + Carrageenan **p=0.037**



**Resim 11:** Frontal kortekste eNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

#### 4.2.5. Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin değerlendirilmesi

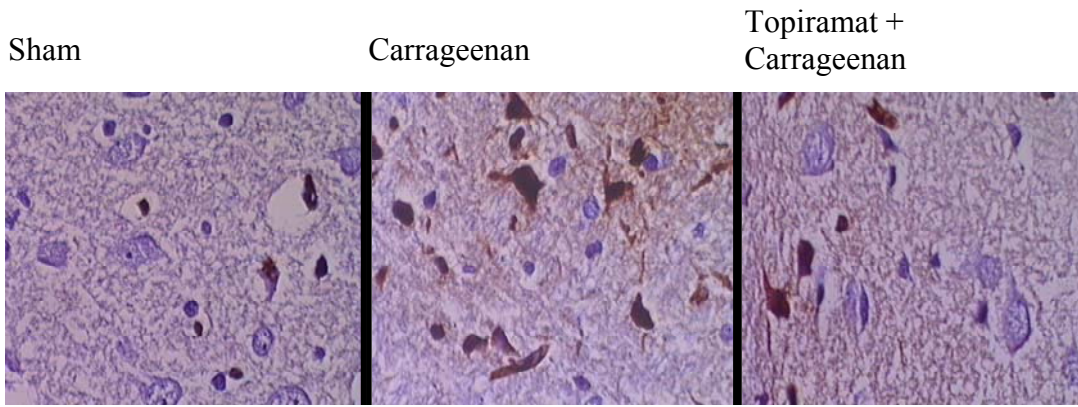
Sham grubunda ortalama nNOS immunreaktivitesi  $1.14 \pm 0.37$  kontrol grubunda  $3.57 \pm 0.53$  ve çalışma grubunda  $2.42 \pm 0.53$  olarak bulunmuştur. Carrageenan grubunda ortalama nNOS immunreaktivite yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Topiramet profilaksisi uygulanmış olan çalışma grubunda ise nNOS immunreaktivitesinin ortalama yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur ( $p=0.006$ ) (Tablo 20, Resim 12).

**Tablo 20:** Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesi yönünden grupların karşılaştırılması

nNOS Frontal Korteks	Sayı (n)	Ortalama (mean±SD)
Sham	7	1.14±0.37
Carrageenan	7	3.57±0.53
TPR + Carrageenan	7	2.42±0.53

Sham↔Carrageenan **p=0.001**

Carrageenan↔Topiramet + Carrageenan **p=0.006**



**Resim 12:** Frontal kortekste nNOS immunreaktivitesinin gruplardaki histolojik görünümü

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda migren ve diğer birincil başağrılarına yönelik deneysel ve klinik çalışmalar bu konuda oldukça yol alınmasını sağlamış olmakla birlikte migren başağrısının patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalar migrenin birincil bir beyin disfonksiyonunun neden olduğu trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile karakterli bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ayrıca konu ile ilgilenen tüm araştırmacılar tarafından kabul edilen diğer güncel görüş migren başağrısının ortaya çıkışında tek bir etkenin değil, iç içe geçmiş birden fazla patogenetik faktörün birlikte rol aldığıdır (4). Günümüzde ne akut atak, ne de atak önleme tedavisinde kullanılan ilaçların migren tedavisinde tam kür sağlayamadıkları bilinmekte ve ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır (6). Etkin sağıtım yöntemlerinin geliştirilmesi migren patogenezindeki karanlık noktaların ortaya konması ile mümkün olabilir. Migren başağrısında hayvan modellerinin oluşturulmuş olması migren başağrısının hücresel ve moleküler düzeydeki karmaşık patogenetik süreçlerini aydınlatmada çok yardımcı olmuştur. Çalışmamız migren patogenezinde NOS enzimlerinin rolünün araştırıldığı deneysel bir çalışmadır. Deneysel migren modeli olarak intrasisternal carrageenan enjeksiyonu yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca migren patogenezinde gonadal steroidlerin etkili olabileceği düşünülerek cinsiyetin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla sadece erkek sıçanlar üzerinde çalışılmıştır. Literatürde migren patogenezinin araştıran hayvan çalışmalarının erişkin deney hayvanlarında yapıldığı dikkat çekmektedir. Bunun nedeni erişkin deney hayvanlarının daha kolay elde edilmeleri, bakımlarının ve yaşatılmalarının daha kolay olması ya da araştırmacıların çocuk ya da adolesan yaş grubu ile ilgili olmamaları olabilir. Ancak erişkinlerden elde edilen bilgilerin çocuk ve adolesanlar için her zaman geçerli olmayacağı gibi erişkin deney hayvanlarından sağlanan verilerin de adolesan ya da çocuk yaşa uyan deney hayvanlarından elde edilen veriler ile her zaman örtüşmesi beklenemez. Çalışmamızda kullanılan yöntem daha önce erişkin sıçanlarda beyin sapında c-Fos proteininin immunreaktivitesini araştırmak üzere migren modeli olarak uygulanmış bir yöntemdir (35). Migren hastalığının hayvan modellerinin derlendiği bir çalışmada kullandığımız yöntemin bu amaçla kullanılan diğer yöntemler arasında güvenilir ve kullanışlı bir *in vivo* deneysel yöntem olduğundan söz edilmektedir (5). Bu modeli çalışmamızda insan türünde adolesan yaş grubuna karşılık gelen 2 aylık adolesan sıçanlarda uyguladık. İntrasisternal carrageenan erişkin dozundan farklı olarak ağırlıkla orantılı şekilde azaltılmış dozda uygulandı. Erişkin rat yaklaşık 300 g olup literatürde bu deneklere 0.3 mL

carrageenan solüsyonu uygulanmıştır. Adolesan ratlar ise yaklaşık 100 g olup çalışmamızda bu deneklere intrasisternal 0.1 mL solüsyon uygulanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları intrasisternal carrageenan uygulanan deneklerde enjeksiyon uygulanmayan deneklere göre beyin sapı ve frontal korteks parankiminde eNOS, nNOS ve iNOS enzimlerinin immunreaktivitelerinde anlamlı olarak artış olduğunu göstermiştir. Bu sonuç sisterna magnaya iritan bir madde olan carrageenan uygulanmasının adolesan ratlarda da erişkin sıçanlarda olduğu gibi deneysel migren modeli olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu yönü ile çalışmamızın bu konuda yapılacak ileri araştırmalara zemin hazırlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda NOS enzimlerinin üç izotipi de çalışılmıştır. Beyin sapındaki trigeminal nukleus kaudalis migren baş ağrısında merkez rolü olan bir anatomik bölgedir. Beyin damarlarını santral sinir sistemi ile ilişkilendiren duysal nosiseptif innervasyonun ve görevli nörotransmitterlerin asıl merkezi beyin sapındaki trigeminal gangliyondur. Trigeminovasküler uyarıdan sonra bu bölgede CGRP ya da c-Fos proteinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (29,31-33,55). Çalışmamızda beyin sapındaki nöron ve damarsal yapılarda nNOS, eNOS ve iNOS enzim immunreaktivitesi araştırılmıştır. Literatüre bakıldığında ratlarda yapılan çalışmalarda immunohistokimyasal yöntemlerle beyin sapındaki nöronlarda NOS enzimlerinin immunreaktivitesinin varlığı gösterilmiştir (91,92). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak deneklerde beyin sapı nöronlarında eNOS, nNOS ve iNOS immunreaktivitelerinin varlığını, ayrıca bu immunreaktivitenin intrasisternal carrageenan uygulanan deneklerde uygulanmayanlara göre anlamlı olarak arttığını gösterdik (Resim 3-5,8-10, Sayfa 43-45, 48-50). iNOS enzimi indüklenebilir NOS formu olup hücrelerde hazır bulunmamakta, uyarılardan sonra oluşmaktadır. Önceden yapılan çalışmalara bakıldığında kimyasal ya da elektriksel olarak trigeminal uyarı oluşturulmasıyla c-Fos proteinin ekspresyonu gibi değişikliklerin beyin sapında araştırıldığı görülmektedir (5,32,33). Çalışmamızda beyin sapı trigeminal nukleusu carrageenan ile uyarılmıştır. Beyin sapının trigeminal uyarının işlendiği anatomik bölge olmasından dolayı diğer izoenzimlerle beraber iNOS aktivitesi de beyin sapı parankiminde araştırılmıştır (57). Literatürde rat beyininde NOS enzimlerinin yaşla değişiklik gösterdiği ve iNOS enziminin erişkin ve yaşlı deneklerde arttığı bildirilmektedir (93). Çalışmamızda adolesan yaşta denekler kullanıldığından frontal korteks parankiminde iNOS enziminin immunreaktivitesi araştırılmamış, nöronal kökenli nNOS ve damar endoteli kökenli eNOS enzimlerinin immunreaktivitesi incelenmiştir. 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerinin frontal kortekste daha yoğun

olduğu bilinmektedir (94). Bu nedenle yaptığımız çalışmada NOS enzimlerinin araştırılmasında beyin sapı dışında frontal korteks parankimi tercih edilmiştir.

NO migren patogenezinde önemli rolü olduğu bildirilen bir molekül olup üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmaların çoğu NO donörlerinin migren atağını tetiklemesi üzerinde yoğunlaşmıştır (95-97). Migren atağı sırasında NO molekülünün sentezinden sorumlu olan NOS enzimlerinin aktiviteleri, hangi izoformlarının rollerinin olduğu, beyin nerelerinde etkin oldukları ile ilgili bilgiler yetersizdir. Migren ya da birincil başağrıları dışında NOS enzimlerinin diğer hastalıkların patogenezindeki rollerinin araştırıldığı çalışmalar bu enzimlerin ağrı oluşumunda önemli paya sahip olduklarını göstermiştir (86). Örneğin nöropatik ağrı oluşumunda nNOS enziminin önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ancak literatürde ne erişkin ne adolesan deneklerde deneysel migren modeli oluşturularak NOS enzimlerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. NOS enzimlerinin migren patogenezinde rollerinin olup olmadığını araştırdığımız çalışmamızda deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda NOS enzimlerinin immunreaktivitelerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu saptanmıştır (Resim 3-5,8-10, Sayfa 43-45,48-50). Bu sonuç, migren başağrısında NOS enzimlerinin aktive olarak NO yapımını arttırdığını ve suprafizyolojik NO düzeylerinin migreni tetikleyen vasküler ve inflamatuvar olayların ortaya çıkışında bir etmen olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bu yönüyle literatüre katkıda bulunacağı kanısındayız.

Çalışmamızın en önemli sonucu deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda frontal korteks parankiminde eNOS ve nNOS, beyin sapı trigeminal nukleusta eNOS, nNOS ve iNOS enzimlerinin immunreaktivitelerinin kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak arttığının saptanmasıdır. Bu sonuç migren atağı sırasında NOS enzimlerinin aktive olduğu sonucunu doğurmakta ve artmış NOS enzimlerinin inhibe edilmesinin migren atağını önleyebileceği görüşünü desteklemektedir. Yeni bilimsel yayınlar incelendiğinde NOS enzim inhibisyonu yapan bazı bileşiklerin değişik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve etkin olduklarına dair raporlar dikkat çekmektedir. Bunlardan birinde, surfaktan protein-D eksikliği olan farelerde seçici iNOS inhibitörü kullanımının akciğerde hücre infiltrasyonunu ve inflamasyon yanıtını azalttığı gösterilmiştir (11). NO sadece inflamasyon değil ağrı oluşumunda da rolü olduğu gösterilmiş bir moleküldür. Son yıllarda nöropatiler ya da nevraljiler gibi ağrılı durumların tedavisinde NOS enzim inhibitörlerinin kullanımından söz edilmektedir (7). Bu sonuçlar NOS inhibitörlerinin henüz ilaç olarak kullanılmamakla birlikte gelecekte bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

Migren baş ağrısının tedavisinde arayışlar devam etmektedir. Son yıllarda NOS inhibitörlerinin migren tedavisinde etkili olabileceğine dair raporlar yayınlanmaktadır (6). Bir çalışmada nNOS inhibitörlerinin nörojenik dural vazodilatasyonu önlediği ve eNOS inhibitörlerinin CGRP aracılı vazodilatasyonu kısmen inhibe ettikleri gösterilmiştir. Buna karşın iNOS inhibitörlerinin ise etkin olmadığı belirlenmiştir (86).

Çalışmamızın sonuçları hem beyin sapı hem de frontal kortekste NOS enzim immunoreaktivitelerinin artmış olduğunu göstermiştir (Resim 3-12, Sayfa 43-52). Bu sonuç migren baş ağrısının ortaya çıkışında NOS enzimlerinin rollerinin olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızın sonuçlarının bu yönü ile migren tedavisinde NOS enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalara temel teşkil edeceği düşünülebilir.

Migren baş ağrısının oluşumunda rol oynayan duysal ağrı liflerinin çok sayıda farklı nörotransmitter içeriyor olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da bu nörotransmitterlerden biri olan NO'nin sentezinden sorumlu NOS enzimleri araştırılmıştır. Migren patogenezinde sadece 5HT<sub>1B/1D</sub> reseptörleri sorumlu olsaydı, bu reseptörlerin agonisti olan ilaçlar ile migren baş ağrısı atakları her olguda tam ve başarılı bir şekilde tedavi edilebilirdi. Ancak bilinmektedir ki triptanların büyük umutlarla keşfine karşın, migrenin kesin tedavisi halen tam anlamıyla sağlanamamıştır. Mevcut ilaçların tedavide tam bir etkinlik sağlayamamış olması migrende kombine ilaçların araştırılması fikrini gündeme getirmektedir (4). Örneğin "5-HT<sub>1B/1D</sub> agonistleri ile NOS enzim inhibitörleri iki yönlü etki sağlamak üzere birlikte kullanılabilir mi?" sorusu literatürde sorulmaktadır (7). Çalışmamızda NOS enziminin etkisiyle ortaya çıkan patolojik değişiklikler göz önüne alınırsa bu enzimin migren patogenezinde rolü olabileceği düşünülebilir ve bu sonuç tedavide NOS enzim inhibitörlerinin kullanımı konusundaki literatür bilgilerini destekler (6).

Serotonin evrimsel bakımdan en eski nörotransmitterlerden biridir. Beyin gelişimi ve nöronların organizasyonunda önemli rolü olduğuna dair bulgular vardır. Serotonin sistemi şizofreni, depresyon, anksiyete bozuklukları, obsessif kompulsif bozukluk, gelişimsel bozukluklar, yeme bozuklukları, ağrılı sendromlar ve uyku bozuklukları gibi birçok hastalıkta sorumlu tutulmuştur. Serotoninin 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör alt grubu agonistleri olan triptanların etkisi migren tedavisi alanında bir çığır açmıştır. Bu ilaçlar serotoninin kraniyal vazokonstriktör etkisini taklit etmekte, ancak onun yan etkilerini göstermemektedirler. Sumatriptan migren atak tedavisinde kullanılan triptanların ilk keşfedileni ve üzerinde en çok çalışılmış olanıdır. Etki mekanizması 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistliği ile intrakraniyal damarlarda daralma ve duysal sinirlerde presinaptik inhibisyonudur. Diğer triptanların da trigeminal inhibitör etkilerinin olduğu bilinmektedir (98). Ancak ilginç olarak in vitro ve in

vivo çalışmalarda 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerinin trigeminal nukleus kaudalis ve servikal arka boynuzda düşük konsantrasyonlarda buldukları gösterilmiştir (99). Bu veriler triptanların antimigren etkinliklerinin ortaya çıkmasından sorumlu başka mekanizmaların olabileceği kuşkusunu doğurmuştur. Antimigren ilaçların trigeminal nöronlardan CGRP salınımını önleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (86). Albino sıçanlarda supratentoriyel serebral duranın hem bağ dokusu ve hem de kan damarları çevresinde olmak üzere yoğun CGRP immunoreaktivitesi saptanan nosiseptif aksonlar ve terminallerini içeren zengin duysal innervasyona sahip olduğu bilinmektedir. Bir migren modeli olarak kabul edilen trigeminal Gasser gangliyonunun elektriksel uyarımının perivasküler CGRP-immunopozitif hücrelerde artışa yol açtığı, elektriksel uyarıdan önce sumatriptan veya eletriptan uygulanmasının immunopozitiviteyi azalttığı saptanmıştır (42). Sumatriptan gibi presinaptik 5HT<sub>1B</sub> agonistlerinin meningeal damarlarda daralma yapıcı etkilerinin dışında trigeminal afferentlerden nöropeptid salınımını inhibe etmek yoluyla migren ataklarının süresini kısalttığı da bildirilmektedir (100). Bazı çalışmalar NO ve CGRP arasında, NO'nin CGRP sentez ve salınımını arttırdığı yönünde bir etkileşim olduğunu göstermiştir (57,101). Ancak NO'nin trigeminal nöronlarda hangi mekanizma ile CGRP salınımını etkilediği bilinmemektedir. CGRP geninin mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) tarafından düzenlendiği saptanmıştır. NO'nin bu düzenleyici proteinlere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada NO donörleri ile muamele edilen trigeminal gangliyon hücre kültüründe NO'nin MAPK'ların aktif formlarının ekspresyonunu arttırmak suretiyle CGRP miktarının muamele edilmeyenlere göre 4 kat arttığı, ayrıca iNOS ekspresyonunda da artış olduğu gösterilmiştir (57). Yine aynı çalışmada sumatriptan tedavisinin CGRP promotor aktivitesi ve CGRP salınımındaki artışı baskıladığı saptanmıştır. Bu veriler nörotransmitterlerin sıkı bir etkileşim içinde olduklarını ve sumatriptanın 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonist etkisi dışında başka etki mekanizmalarının da olabileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmanın sonuçları da bu görüşü desteklemiştir.

Çalışmamızda sumatriptan ön tedavisinin deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda beyin sapında eNOS, nNOS ve iNOS, frontal korteks parankiminde nNOS immunreaktivitelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (Tablo 11-13, 15, Resim 3-5, 7). Sumatriptan ile NO etkileşiminin araştırıldığı çalışmalar sayıca azdır. Bir çalışmada hem migrenli olgularda, hem de sağlıklı gönüllülerde bir NO salıvericisi olan nitrogliserin infüzyonuna bağlı migren atağının sumatriptan tedavisi ile önlendiği gösterilmiştir (102). Biz de bu çalışmamızda sumatriptan tedavisi almış olan deneklerde almamış olan deneklere göre intrasisternal carrageenan uygulanmasına bağlı NOS enzim



immunreaktivite artışının anlamlı olarak azalmış olduğunu göstererek sumatriptanın NOS enzim sentezini baskıladığı sonucunu elde ettik (Tablo 11-15, Resim 3-7). Bu da sumatriptanın etki mekanizmalarının çok yönlü olabileceğini ve nitroerjik yollar üzerinden de etki göstererek santral inhibitör etkinliğinde NOS enzimlerini baskılayıcı rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu etki birincil bir etkiden çok diğer nörotransmitterleri etkilemek yoluyla ortaya çıkan ikincil bir etki olabileceğini düşündürebilir. Bu konuda kesin bir yargıya varmak için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda sumatriptan ön tedavisi frontal kortekste eNOS enziminde anlamlı azalmaya yol açmamıştır. Bu durum frontal korteks parankiminde serotonin reseptör yoğunluğunun daha az olması ile ilişkili olabilir. Ancak bu konuda yorum yapabilmek için ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Antiepileptik ilaçlar günümüzde sadece epilepsi değil, nöropatik ağrı, hareket bozuklukları, anksiyete ve bipolar bozukluk gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ve migren önleyici tedavide kullanılmaktadır. İleri sürülen birçok teori olmakla beraber bu ilaçların etki mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir (103). Topiramate geniş spektrumlu yeni kuşak antiepileptik bir ilaçtır. Çocuklarda randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda migren profilaksisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (8,80,104). Glutamaterjik eksitabiliteyi azalttığı, GABAerjik nörotransmisyonu arttırdığı bildirilmektedir (73). Antimigren etkinliğinin mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Nöronal hipereksitabiliteyi azaltarak migren ataklarını önlediği iddia edilmektedir (88). Ancak yeni bazı çalışmalar topiramatin migren patogenezinin özgün moleküler düzeyde etkinliğinin olup olmadığını araştırmaktadır. Bir çalışmada superior sagittal sinüs uyarısı ile migren modeli oluşturulan kedilerde önceden topiramate uygulanmasının trigeminoservikal kompleks nöronlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (105). Biz de çalışmamızda ratlarda oluşturduğumuz migren modelinde topiramate tedavisi almış olan deneklerde almamış olan deneklere göre intrasisternal carrageenan uygulanmasına bağlı NOS enzim immunreaktivite artışının anlamlı olarak azalmış olduğunu göstererek topiramate profilaksisinin NOS enzimlerinin sentezinde anlamlı azalmaya neden olduğunu saptadık (Tablo 17-20, Resim 9-12). Bir başka çalışmada topiramatin trigeminal nöronlardan CGRP salınımını önlemek yolu ile nörojenik dural vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (106). Literatürde topiramatin migren ataklarını önlemede NOS enzimleri üzerinden etkinliğinin olup olmadığına dair veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda topiramate profilaksisinin deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda beyin sapında nNOS ve iNOS immunreaktivitesini profilaksi almayan deneklere göre anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Frontal korteks parankiminde

ise nNOS ve eNOS immunreaktivitelerinde anlamlı azalma tesbit edilmiştir. Durham ve arkadaşlarının yeni bir çalışmasında topiramate profilaksisinin sensöriyel trigeminal nöronlardan uyarılmış CGRP salınımını inhibe ettiği gösterilmiş ve topiramatin antimigren etkisinde CGRP salınımını inhibe etmesinin de rolü olabileceği iddia edilmiştir (107). Migren patogenezinde CGRP ile NO'nun etkileşimlerinin olduğu bilinmektedir. NO ya da CGRP ile olan değişiklikler selektif olarak beyinde görülmekte, vücudun diğer bölgelerinde görülmemektedir (108). NOS enzimlerinin immunreaktivitesinin önlenmesinin birincil bir etki ile mi oluştuğu, ya da CGRP gibi bazı nöromodülatörlerin değişikliklerine ikincil olarak mı geliştiği tam bilinmemektedir.

Bu nedenle migren patofizyolojisinin açıklanmasında daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

## **6. SONUÇLAR**

- Carrageenan ile deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda beyin sapı trigeminal nukleusta eNOS, nNOS ve iNOS enzimlerinin immunreaktivitesi kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak artmıştır.
- Carrageenan ile deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda frontal kortekste eNOS ve nNOS enzimlerinin immunreaktivitesi kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak artmıştır.
- Sumatriptan tedavisi adolesan ratlarda beyin sapı trigeminal nukleusta carrageenanın neden olduğu artmış eNOS, nNOS ve iNOS enzimlerinin immunreaktivitesinde kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak azalmaya neden olmuştur.
- Sumatriptan tedavisi adolesan ratlarda frontal kortekste carrageenanın neden olduğu artmış nNOS enziminin immunreaktivitesinde kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak azalmaya neden olmuş ancak eNOS enziminin immunreaktivitesinde kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.
- Topiramate profilaktik tedavisi adolesan ratlarda frontal kortekste carrageenanın neden olduğu artmış eNOS ve nNOS enzimlerinin immunreaktivitesinde kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak azalmaya neden olmuştur.
- Topiramate profilaktik tedavisi adolesan ratlarda beyin sapında carrageenanın neden olduğu artmış nNOS ve iNOS enzimlerinin immunreaktivitesinde kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı olarak azalmaya neden olmuş ancak eNOS enziminin immunreaktivitesinde kontrol grubundaki deneklere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Headache classification committee of the international headache society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S1-S160.
2. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current therapeutic targets and future avenues. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4(2):117-128.
3. Swaiman KF, Ashwal S. Eds. Headaches in infants and children. *Pediatric Neurology*, 4th ed, St Louis, Missouri. Mosby Pres 2006;1183-1202
4. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005;11:373-386.
5. Bergerot A, Holland PR, Akerman S, et al. Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder. *Eur J Neurosci* 2006;24:1517-1534.
6. Goadsby PJ. Emerging therapies for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:610-619.
7. Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther* 2006;112:199-212.
8. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:829-835.
9. Olesen J, Thomsen LL, Larssen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;15:94-100.
10. Neeb L, Reuter U. Nitric oxide in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:258-264.
11. Atochina-Vasserman EN, Beers MF, Kadire H, Tomer Y. et al. Selective inhibition of inducible NO synthase activity in vivo reverses inflammatory abnormalities in surfactant protein D-deficient mice. *J Immunol* 2007;179:8090-8097.
12. Sasmaz T, Bugdayci R, Ozge A, Karakelle A. et al. Are parents aware of their schoolchildren's headaches? *Eur J Public Health* 2004;14:366-368.
13. Anttila P, Metsähonkala L, Aromaa M, Sourander A. et al. Determinants of tension-type headache in children. *Cephalalgia* 2002;22:401-408.
14. Koehler PJ, van de Wiel TW. Aretaeus on migraine and headache. *J Hist Neurosci* 2001;10:253-261.
15. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr Suppl* 1962;136:1-151.
16. Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO. et al. Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatr Int* 2005;47:316-322.

17. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and characteristics of recurrent headaches in Turkish adolescents. *Pediatr Neurol* 2006;34:110-115.
18. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and clinical findings of migraine and tension-type headache in adolescents. *Pediatr Int* 2007;49:943-949.
19. Zencir M, Ergin H, Sahiner T, Kiliç I. et al. Epidemiology and symptomatology of migraine among school children: Denizli urban area in Turkey. *Headache* 2004;44:780-785.
20. Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998;8(Suppl 7):S1-S96.
21. Rothner AD. Miscellaneous headache syndromes in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 1995;2:159-64.
22. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J. et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache* 2005;45:1288-1297.
23. Özge A. Çocukluk çağı migreni erişkin migreninin olgunlaşmamış formu mudur? *Ağrı* 2007;19:17-30.
24. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev* 2003;4:386-398.
25. Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system *Neurol Sci* 2006 May;27 Suppl 2:S86-S90.
26. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346(4):257-270.
27. Goadsby PJ, Zagami AS, Lambert GA. Neural processing of craniovascular pain: a synthesis of the central structures involved in migraine. *Headache* 1991;31:365-371.
28. Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-Fos immunocytochemical study. *J Anat* 1997;190:367-375.
29. Hoskin KL, Zagami AS, Goadsby PJ. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J Anat* 1999;194:579-588.
30. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-Fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 1987;328:632-634.
31. Clayton JS, Gaskin PJ, Beattie DT. Attenuation of Fos-like immunoreactivity in the trigeminal nucleus caudalis following trigeminovascular activation in the anaesthetised guinea-pig. *Brain Res* 1997;775:74-80.

32. Kaube H, Keay KA, Hoskin KL, Bandler R. et al. Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res* 1993;629:95-102.
33. Nozaki K, Boccalini P, Moskowitz MA. Expression of c-Fos-like immunoreactivity in brainstem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space. *Neurosci* 1992;49:669-680.
34. Keller JT, Marfurt CF. Peptidergic and serotonergic innervation of the rat dura mater. *J Comp Neurol* 1991;309:515-534.
35. Nozaki K, Moskowitz MA, Boccalini P. CP-93,129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-Fos expression within the rat trigeminal nucleus caudalis caused by chemical stimulation of the meninges. *Br J Pharmacol*;106:409-415.
36. Mitsikostas D D, Sanchez del Rio M, Waeber C, Moskowitz MA. et al. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces capsaicin-induced c-Fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Pain*1998;76:239-248.
37. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M, Waeber C. 5-Hydroxytryptamine (1B/1D) and 5-hydroxytryptamine1F receptors inhibit capsaicin-induced c-Fos immunoreactivity within mouse trigeminal nucleus caudalis. *Cephalalgia* 2002;22:384-394.
38. Bach-Rojecky L, Lackoviae Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. *Croat Med J* 2005;46:201-208.
39. Tao F, Tao YX, Zhao C, Dore S. et all. Differential roles of neuronal and endothelial nitric oxide synthetases during carrageenan-induced inflammatory hyperalgesia. *Neuroscience* 2004;128:421-430.
40. Bingham S, Davey PT, Sammons M, Raval P. et al. Inhibition of inflammation-induced thermal hypersensitivity by sumatriptan through activation of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors. *Exp Neurol* 2001;167:65-73.
41. Daher JB, de Melo MD, Tonussi CR. Evidence for a spinal serotonergic control of the peripheral inflammation in the rat. *Life Sci* 2005;76:2349-2359.
42. Knyihár-Csillik E, Tajti J, Chadaide Z, Csillik B. et al. Functional immunohistochemistry of neuropeptides and nitric oxide synthase in the nerve fibers of the supratentorial dura mater in an experimental migraine model. *Microsc Res Tech* 2001;53:193-211.
43. Tajti J, Uddman R, Möller S, Sundler F. et al. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst* 1999;76:176-183.

44. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23:193-196.
45. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
46. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27:1295-1300.
47. Agosti RM. 5HT<sub>1F</sub>- and 5HT<sub>7</sub>-receptor agonists for the treatment of migraines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:235-237.
48. Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiathachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression and trigeminal nociception. *Headache* 2006;46:34-39.
49. Kitson SL. 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor ligands. *Curr Pharm Des* 2007;13:2621-2637.
50. Kayser V, Aubel B, Hamon M, Bourgoin S. The antimigraine 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists, sumatriptan, zolmitriptan and dihydroergotamine, attenuate pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2002;137:1287-1297.
51. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005;6:105-111.
52. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Increase in meningeal blood flow by nitric oxide-interaction with calcitonin gene-related peptide receptor and prostaglandin synthesis inhibition. *Cephalalgia* 2002;22:233-241.
53. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilatation of dural meningeal vessels. *Eur J Pharmacol* 2002;452:223-228.
54. Srikiathachorn A, Anuntaschakul T, Maneesri S, Phansuwan-Pujito P. et al. Hyposerotonin-induced nitric oxide supersensitivity in the cerebral microcirculation. *Headache* 2000;40:267-275.
55. Edvinsson L. New therapeutic target in primary headaches –blocking the CGRP receptor. *Expert Opin Ther Targets* 2003;7:377-383.
56. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Nitric oxide releases calcitonin-gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. *J Vasc Res* 2002;39:489-496.

57. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 2006; 23:2057-2066.
58. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santevuori P. Ibuprofen or acetaminofen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1997;48:103-107.
59. Silverboard G. Childhood migraine: A practical review. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 2001;3:1-13.
60. Pakalnis A. New avenues in treatment of pediatric migraine: a review of the literature. *Family Practice* 2001;18:101-106.
61. Lewis D, Kellstein D, Dahl G et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment pediatric migraine. *Headache* 2002;42:780-786.
62. Henshey AD. Chronic daily headaches in children. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 485-491.
63. Lipton RB, Stewart WF, Cady R et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the spectrum study. *Headache* 2000;40:783-791.
64. Winner P, Rorhmer D, Saper J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 989-997.
65. Major PW, Grubisa HSI, Thie NMR. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: A systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2003;29:425-429.
66. Henshey AD, Powers SW, Lecates SL, Benti A-L. Effectiveness of nasal sumatriptan in 5-12 year old children. *Headache* 2001;7:693-697.
67. MacDonald J. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994;34:581-582.
68. Winner P, Lewis D, Viser WH, Jiang K. et al. Rizatriptan 5 mg for acute treatment of migraine in adolescents: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.
69. Wasiewski WW. Preventive therapy in pediatric migraine. *J Child Neurol* 2001;16:71-78.
70. Lamp C, Buzath A, Klingen D, Neuman K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura: a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:58-63.
71. Miller G, Steve. Efficacy and safety of levatiracetam in pediatric migraine. *J Head Face Pain* 2004;44:238-243.



72. Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2005;45(Suppl):S25-S32.
73. Johannessen LC. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22;27-47.
74. Squib A, Ahmed F, Muratoglu M, Kochanski P. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:379-380.
75. Brandes JL. Practical use of topiramate for migraine prevention. *Headache* 2005;45(Suppl):S66-S73.
76. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache* 2005;45(Suppl):S57-S65.
77. White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache* 2005;45(Suppl):S48-S56.
78. Henshey AD, et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002;42:810-818.
79. Potter DL, Hant DE, Calder CS Storey JR: A double-blind, randomized, placebo-controlled, paralel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 2000;54 (3): A 15.
80. Lewis D, Paradiso E. A double-blind, dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: a pilot study. *Headache* 2007;47:1409-1417.
81. Henshey AD, Powers SW, Benti A-L, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic menagement of childhood headaches. *Headache* 2000; 40; 539-549.
82. Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache* 2005;45(Suppl):S33-S47.
83. Lewis DW, Middlebrook M, Mehallick M, et al. Naproxene for migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 1994;536:542.
84. Sarge F, Marano E: Flunarizine V. Placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalgia* 1988;8:1-6.
85. Paone DV, Shaw AW, Nguyen DN, Burgey CS. et al. Potent, orally bioavailable calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for the treatment of migraine: discovery of N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorophenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)azepan-3-yl]-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxamide(MK-0974). *J Med Chem* 2007;50:5564-5567.
86. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. *Br J Pharmacol* 2002;137:62-68.

87. Edvinsson L. New therapeutic target in primary headaches - blocking the CGRP receptor. *Expert Opin Ther Targets* 2003;7:377-383.
88. Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache* 2007;47: 52-57.
89. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T. et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006;59:652-661.
90. Liang Y, Fang M, Li J, Yew DT. Immunohistochemical localization of endothelial isoform (eNOS) in human cerebral arteries and the aorta. *Int J Neurosci* 2006;116:1403-1417.
91. Lin LH, Taktakishvili O, Talman WT. Identification and localization of cell types that express endothelial and neuronal nitric oxide synthase in the rat nucleus tractus solitarii. *Brain Res* 2007;1171:42-51.
92. Lin LH, Talman WT. Coexistence of NMDA and AMPA receptor subunits with nNOS in the nucleus tractus solitarii of rat. *J Chem Neuroanat* 2002;24:287-296.
93. Siles E, Martínez-Lara E, Cañuelo A, Sánchez M. et al. Age-related changes of the nitric oxide system in the rat brain. *Brain Res* 2002;956:385-392.
94. Manrique C, François-Bellan AM, Segu L, Becquet D. et al. Impairment of serotonergic transmission is followed by adaptive changes in 5HT<sub>1B</sub> binding sites in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1994;663:93-100.
95. Jones MG, Lever I, Bingham S, Read S. et al. Nitric oxide potentiates response of trigeminal neurones to dural or facial stimulation in the rat. *Cephalalgia* 2001;21:643-655.
96. Suwattanasophon S, Phansuwan-Pujito P, Srikiatkachorn A. 5-HT<sub>1B/1D</sub> serotonin receptor agonist attenuates nitroglycerin-evoked nitric oxide synthase expression in trigeminal pathway. *Cephalalgia* 2003;23:825-832.
97. Knyihár-Csillik E, Vécsei L. Effect of a nitric oxide donor on nitroergic nerve fibers in the rat dura mater. *Neurosci Lett* 1999;260:97-100.
98. Goadsby PJ. Serotonin receptor ligands: treatments of acute migraine and cluster headache. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:129-43.
99. Longmore JD, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, et al. Differential distribution of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1B</sub>-immunoreactivity within the human trigeminocerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997;17:833-42.
100. Allgaier C, Warnke P, Stangl AP, Feuerstein TJ. Effects of 5-HT receptor agonists on depolarization-induced [<sup>3</sup>H]-noradrenaline release in rabbit hippocampus and human neocortex. *Br J Pharmacol* 1995;116:1769-74.

101. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Nitric oxide releases calcitonin-gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. *J Vasc Res* 2002;39:489-96.
102. Iversen HK, Olesen J. Headache induced by a nitric oxide donor (nitroglycerin) responds to sumatriptan. A human model for development of migraine drugs. *Cephalalgia* 1996;16:412-8.
103. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in synapse. *Med Sci Monit* 2007;13:1-7.
104. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Teper SJ. New migraine preventive options: an update with pathophysiological considerations. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2002;57:293-298.
105. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 2004;24:1049-1056.
106. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol* 2005;146:7-14.
107. Durham PL, Niemann C, Cady R. Repression of stimulated calcitonin gene-related peptide secretion by topiramate. *Headache* 2006;46:1291-1295.
108. de Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA. et al. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. *Cephalalgia* 2006;26:56-63.