

Migrenli Hastalarda Serum Atrial Natriüretik Peptid Düzeylerinin Ağrı ile İlişkisi

The Relationship Between Serum Atrial Natriuretic Peptide Levels and Pain in Migraine Patients

Yavuz ALTUNKAYNAK¹, Fatih AKTAŞ¹, Emine ALTUNKAYNAK², Musa ÖZTÜRK¹, Belgin MUTLUAY¹, Ayhan KÖKSAL¹, Ayten DİRİCAN¹, Devrimsel HARİKA ERTEM¹, Sevim BAYBAŞ¹

¹Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Atrial natriüretik peptid (ANP), kalp atriumunda sentezlenen ve plazmaya salınan natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikli bir peptid hormondur. Migren fizyopatolojisinde ANP'nin rolünü araştıran çalışmalar artmıştır. Serebral korteksteki ANP artışının migrenin aura süreci boyunca vazokonstriksiyona bağlı iskemik hasar oluşmasına karşı bir savunma ve nöroprotektif mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızın amacı migrenli hastalarda başlangıçta, aura ve atak dönemlerinde serum ANP düzeylerini ölçmek ve bunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak, böylece serum ANP düzeyleri ile migren ağrısı özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya, Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti'nin 2004 sınıflamasına (ICHD 2) göre auralı migren tanısı konulan, yaşları 17-61 arası, 10'u kadın 5'i erkek toplam 15 auralı migren hastası ile eşit cins, yaş ve sayıda aurasız migren hastası alındı. Kontrol grubu aynı demografik verileri olan 15 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Auralı migren grubundan başlangıçta, atak ve aura döneminde olmak üzere üç kere, aurasız migrenlilerde ise sadece başlangıçta ve atak dönemlerinde kanda ANP ölçümü yapıldı. Kontrol grubundan bir kere ANP için kan örneği alındı. ANP düzeyleri, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda "kardiyak reader" ile ölçüldü. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows 15.0 paket programı ile yapıldı. T-testi, Kruskal Wallis testi, Spearman korelasyonu ve Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Bulgular: Auralı migrenli grubun serum başlangıç ANP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Buna karşın aurasız migrenli grubun başlangıç ANP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. Migren alt grupları karşılaştırıldığında ise aurasız grubun ANP düzeylerinin auralı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü.

Sonuç: Auralı migrenli hastalarda serum ANP düzeyinin aura ve atak döneminde başlangıç dönemine kıyasla ileri derecede arttığı, artışın aura döneminde belirginleştiği tespit edildi. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 203-207*)

Anahtar kelimeler: Migren, fizyopatoloji, atrial natriüretik peptid

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Objective: Atrial natriuretic peptide (ANP) is a natriuretic, diuretic and vasoactive peptide hormone which synthesized by cardiac atria and released to plasma. Studies investigating the role of ANP in the physiopathology of migraine have risen. The increase of ANP in the cerebral cortex is suggested to be a defense and a neuroprotective mechanism that occurs against the ischemic damage that may arise from vasoconstriction forming during the aura stage of migraine. The aim of this study is to determine the serum ANP levels in patient with migraine during initial, aura and attack periods and compare with healthy controls and investigate the relationship between serum ANP level and migraine pain.

Methods: A total of 15 patients (10 female, 5 male; age range: 17-61), who were diagnosed with migraine with aura, and an equal number of age- and gender matched patients with migraine without aura according to the International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-2), and 15 healthy volunteers with the same demographic characteristics were randomly enrolled in the study. Blood samples were taken from patients with migraine with aura three times; at baseline, during an attack and during aura, whereas from patients with migraine without aura twice; at baseline and during an attack, and, once from healthy subjects. All blood samples were analyzed in the biochemistry laboratory, Yedikule Pulmonary Diseases Hospital using a cardiac reader and, ANP levels were calculated. Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 for Windows. Data were analyzed using the student's t-test, Kruskal-Wallis test, Spearman's correlation coefficient and the Mann-Whitney U test.

Results: Initial serum ANP levels in patients with migraine with aura were statistically significantly lower than in controls. On the other hand, initial ANP levels in patients with migraine without aura were higher than in the control subjects. When the patients were compared, it was seen that the ANP levels in non-aura subjects were statistically significantly higher than in aura subjects.

Discussion: It is determined that in patients with migraine with aura, serum ANP level highly increases in the aura/attack stage compared to the initial stage, and this increase is marked in the aura stage. (*Archives of Neuropsychiatry 2012; 49: 203-207*)

Key words: Migraine, physiopathology, atrial natriuretic peptide

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Migren genetik geçişli ve paroksizmal nitelikli, kranyal damarları tutan nörovasküler bir kontrol bozukluğu olarak kabul edilmektedir (1). Son yıllarda migren fizyopatolojisine yönelik çalışmalar, endotelden salgılanan vazoaaktif peptidler üzerine yoğunlaşmıştır. Atrial natriüretik peptid (ANP) kalp atriumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptid hormondur (2,3). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda patent foramen ovalesi olan sağ-sol şanlı "Atrial Septal Defekt"li (ASD) olgularda özellikle auralı migren prevalansının yüksek olması dikkat çekmiştir. Bu durum önceleri akciğerin filtrasyon görevini yapamaması sonucu oksijen içeriği düşük olan kirli kanda bulunan maddelerin beyinde serbest radikalleri de etkileyerek yayılan kortikal depresyonu indüklemesine bağlanmıştır. Bunun yanında bazı araştırmacılar tarafından ASD'li hastalarda artan ANP'nin nöronal dokudaki yayılan kortikal depresyonu kolaylaştırdığı varsayılmıştır. İn vivo şartlarda ratlarda deneysel olarak oluşturulan kortikal depresyonu takiben ANP'nin artış gösterdiği "radyoimmunoassay (RIA)" yöntemiyle gösterilmiştir (4).

Çalışmalar artan ANP'nin dura mater damarlarında gelişen vazodilatasyona ve nörojenik inflamasyona katkısı olduğunu ve bu yolla migren fizyopatolojisine etki edebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ANP, cGMP ve nöronal nitrik oksit yoluyla yayılan kortikal depresyon sonrası nöroproteksiyona aracı olmaktadır (4).

Şimdiye kadar izole edilebilmiş ANP'ler; kardiyonatriin-1, insan ANP'si, atriyopeptin-I, atriyopeptin-II, atriyopeptin-III, aurikulin-A, aurikulin-B'dir (5,6,7). ANP, hedef dokulardaki spesifik reseptörler yoluyla etki eder. ANP'nin reseptörlere bağlanmasıyla c-GMP seviyesi artar ve kompensatuar mekanizma ile c-AMP'de düşüşe yol açan adenilatsiklaz inhibisyonu meydana gelir. Bu ikinci haberci sistemler hedef dokularda ANP'nin etkili olmasına yardımcı olmaktadır (8,9).

Sistemik dolaşımda sağ atriumdaki basıncın yükselmesi ANP'nin plazma seviyelerinde devamlı bir artış meydana getirebilir. Sağ atrial basınçla ANP'nin plazma seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardır (10). Sağlıklı insanlarda plazmada ANP düzeyini artıran sebeplerden en sık görülenleri, intravenöz tuzlu su yüklenmesi, yatmak suretiyle meydana gelen pozisyon değişikliği sonucu dolaşan hacmin merkeze kayması, kan basıncında ani olarak meydana gelen yükselme ve "afterload" da artış, ani olarak sodyum alımında artış, glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonları (atrial kas hücrelerinden ANP'in sentezini direkt olarak uyarırlar) (11), kronik böbrek yetersizliği (7,12), konjestif kalp yetersizliği (13,14), esansiyel hipertansiyon (14), karaciğer sirozu (14), atrial fibrilasyon ve atrial taşikardidir (15,16,17).

Çalışmamızın amacı ANP'nin migren fizyopatolojisindeki rolünü göz önüne alarak migrenli hastalarda başlangıçta, aura ve atak dönemlerinde serum ANP düzeylerini ölçmek ve bunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak, böylece serum ANP düzeyleri ile migren ağrısı özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem

Şubat 2005-Haziran 2005 tarihleri arasında, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başağrısı Polikliniği'ne başvuran ve Uluslararası Başağrısı Cemiyeti'nin 2004 sınıflamasına (ICHD-2) göre auralı migren tanısı konulan hastalar arasından, her iki cinsten görülme oranına uyacak şekilde, yaşları 17-61 arası, 10'u kadın 5'i erkek toplam 15 auralı migren (7 tipik görsel aura, 6 baziler migren, 2 tipik duysal aura) ile eşit yaş ve sayıda aurasız migren hastası alındı. Kontrol grubu aynı demografik özelliklere sahip 15 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. En son altı aydan beri profilaktik migren tedavisi alan, kardiyak ilaç kullanan, hipertansiyonu olan, bilinen kalp, böbrek ve endokrinolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Migrenli hastalar ve kontrol grubu uzman bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Fizik muayene, anamnez, tansiyon takipleri, EKG, transtorasik ve gerekirse transözofajial ekokardiografi ile kardiyak patolojiler dışlandı.

Baş ağrısı yaşı, atak süresi ve şiddeti, aylık atak sayısı, auralı grupta aura süresi ve tipi, gün içerisinde başlama zamanı, öncü belirtileri, unilateral-bilateral ağrı yerleşimi, uyku ile ilişkisi, ağrı sırasındaki semptomatolojisi, aktiviteye etkisi, iş gücü kaybı, kadınlarda adet dönemleri ile ilişkisi soruldu. Ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi (18,19). Buna göre; kişiye 0 hiç ağrının hissedilmemesi, 10 ise duyabileceği en şiddetli ağrı olduğu anlatılarak 0-10 arasında ağrısının çizelgede hangi sayıya denk geldiği soruldu ve işaretlemesi istendi.

Çalışmaya alınan auralı migrenli hastalardan başlangıçta, atak ve aura döneminde olmak üzere üç kere, aurasız migrenlilerde ise sadece başlangıç ve atak dönemlerinde kan örneği alındı. Kontrol grubundan bir kere kan örneği alındı. Kan örnekleri 10 dakika santrifüj edilip serumları -24 derecede saklandı. Serum ANP düzeyleri, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde Biyokimya Laboratuvarında "kardiyak reader"la ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme için "SPSS for Windows 15.0" paket programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında t-testi, Kruskal Wallis testi, Spearman korelasyonu ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Migrenli hastaların aura, atak ve ataklar arası dönemdeki serum ANP düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Aynı zamanda ANP düzeylerinin migren hastalığının özellikleri ile korelasyonuna bakıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi.

Bulgular

Çalışmaya 15'i auralı, 15'i aurasız toplam 30 migren hastası ve 15 sağlıklı birey alındı. Gruplar, migrenin toplumda görülme sıklığına uyacak şekilde 10 kadın (%67), 5 erkek (%33) bireyden oluşmaktaydı.

Auralı migren hastaların yaş ortalaması $30,73 \pm 9,4$ yıl olup, aurasız migren ve kontrol grubunun yaşları auralı migrenliler ile birebir eşit alındı. Gruplar arasında anlamlı fark olmaması sağlandı ($p > 0,05$). Auralı migrenlilerde ortalama migren başlangıç yaşı $9,46 \pm 6,8$ yıl, ortalama ağrı süresi $34,6 \pm 25,23$ saat, ortalama atak şiddeti VAS'a göre $8,9 \pm 0,8$ iken aurasız migrenlilerden oluşan grupta ise bu değerler sırasıyla $11,8 \pm 8,2$ yıl, $31,34 \pm 19,8$ saat ve $8,6 \pm 1,3$ bulundu.

Migren Hastalarının Ataklar Arası Dönemde Ölçülen Serum ANP Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Auralı migren hastaların serum başlangıç ANP düzeyi ortalaması $6,34 \pm 2,9$ pg/ml (erkeklerde $7,28 \pm 4,4$, kadınlarda $5,88 \pm 1,9$), aurasız migrenlilerin $12,4 \pm 4,4$ pg/ml (erkeklerde $20,04 \pm 5,7$, kadınlarda $8,59 \pm 2,2$), kontrol grubunun ise $8,98 \pm 2,4$ pg/ml (erkeklerde $5,82 \pm 1,7$, kadınlarda $10,85 \pm 3,3$) olarak bulundu (Tablo 1). Buna göre auralı migren grubunun serum ANP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0,05$). Buna karşılık aurasız migren grubunun başlangıç düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p < 0,05$).

Migren Hastalarının Atak Döneminde Ölçülen Serum ANP Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Auralı migren hastalarının serum atak ANP düzeyi $9,42 \pm 4,6$ pg/ml (erkeklerde $13,84 \pm 6,84$, kadınlarda $7,22 \pm 2,3$) bulundu. Bu değerler aurasız grupta $13,11 \pm 7,0$ pg/ml (erkeklerde $21,52 \pm 10,5$, kadınlarda $8,9 \pm 3,5$) idi. Kontrol grubunda ise $8,98 \pm 2,4$ pg/ml (erkeklerde $5,82 \pm 1,7$, kadınlarda $10,85 \pm 3,3$) bulundu (Tablo 2). Auralı migrenlilerin atak ANP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p < 0,05$). Migren alt grupları karşılaştırıldığında ise aurasız grubun ANP düzeylerinin auralı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Auralı Migren Grubunun Başlangıçta, Aura ve Atak Dönemlerinde ANP Düzeylerinin Birbirleriyle Karşılaştırılması

Auralı migren hastaların serum başlangıç ANP düzeyi $6,34 \pm 2,92$ pg/ml (erkeklerde $7,28 \pm 4,4$, kadınlarda $5,88 \pm 1,9$) idi. Aynı hastaların aura ve atak dönemlerinde de ANP ölçümü yapıldı. Buna göre aura döneminde ANP düzeyi $10,94 \pm 5,1$ (erkeklerde $11,96 \pm 6,0$, kadınlarda $10,4 \pm 4,8$) bulundu. Bu değer atak döneminde $9,42 \pm 4,6$ pg/ml (erkeklerde $13,84 \pm 6,84$, kadınlarda $7,22 \pm 2,3$) bulundu (Tablo 3). Auralı migren hastalarında serum ANP düzeyinin aura ve atak döneminde başlangıç dönemine kıyasla istatistiksel olarak ileri derecede arttığı ($p < 0,001$) ve bu artışın aura döneminde daha da belirginleştiği görüldü ($p < 0,05$).

Tablo 1. Migren hastalarının başlangıç atrial natriüretik peptid düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Aurasız	Auralı	Kontrol	p değeri*
Erkek	$20,04 \pm 5,7$	$7,28 \pm 4,4$	$5,82 \pm 1,7$	$p < 0,05$
Kadın	$8,59 \pm 2,2$	$5,88 \pm 1,9$	$10,85 \pm 3,3$	$p < 0,05$
Toplam	$12,40 \pm 4,4$	$6,34 \pm 2,9$	$8,98 \pm 2,4$	$p < 0,05$

* $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kruskal Wallis testi kullanıldı

Tablo 2. Migren hastalarının atak atrial natriüretik peptid düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Aurasız	Auralı	Kontrol	p değeri*
Kadın	$8,91 \pm 3,5$	$7,22 \pm 2,3$	$10,85 \pm 3,3$	$p < 0,05$
Erkek	$21,52 \pm 10,5$	$13,84 \pm 6,8$	$5,82 \pm 1,7$	$p < 0,05$
Total	$13,11 \pm 7,0$	$9,42 \pm 4,6$	$8,98 \pm 2,4$	$p < 0,05$

* $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Aurasız Migren Grubunun Başlangıçta ve Atak Döneminde ANP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Aurasız migrenlilerin serum başlangıç ANP düzeyi $12,4 \pm 4,0$ pg/ml (erkeklerde $20,04 \pm 5,7$ pg/ml, kadınlarda $8,56 \pm 2,2$ pg/ml) bulundu. Atak döneminde ise $13,11 \pm 7,0$ pg/ml (erkeklerde $21,5 \pm 10,5$ pg/ml, kadınlarda $8,9 \pm 3,5$ pg/ml) idi (Tablo 4). Aurasız migren hastalarında ANP düzeyi başlangıç dönemine göre atakta hafif yüksek bulunmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Auralı Migren Grubunda Serum ANP Düzeyleri ile Ağrı Arasındaki İlişki

Bağlantı analizi sonucunda auralı migren hastalarının aura ANP düzeyi ile aura süresi arasında ilişki saptanmadı ($r = -0,22$). Benzer şekilde aura ANP düzeyleri ile migren başlangıç yaşı, atak sıklığı, ağrı şiddeti ve atak süresi arasında da bağlantı yoktu ($r = 0,25$). Auralı migren hastalarında başlangıç ve atak dönemlerine kıyasla yüksek aura ANP düzeyleri saptanmasına rağmen bu düzeylerle aura süresi ve migren ağrı özellikleri arasında ilişki olmaması dikkat çekiciydi.

Auralı migren hastalarının serum başlangıç ANP düzeyi, migren başlangıç yaşı, atak süresi, atak sıklığı, ağrı şiddeti arasında ilişki yoktu ($r < 0,25$). Auralı migren hastalarının atak serum ANP düzeyi ile atak şiddeti arasında zayıf aynı yönde geçerli ilişki ($r = 0,33$) bulundu. Bu durum auralı migrenlilerde atak ANP düzeyinin ağrısı şiddetli olanlarda daha yüksek olduğunu gösterdi. Buna rağmen migren başlangıç yaşı, atak süresi, aura süresi, atak sıklığı arasında ilişki saptanmadı ($r < 0,25$).

Aurasız Migren Hastalarında Serum ANP Düzeyleri ile Ağrı Arasındaki İlişki

Aurasız migren hastalarında başlangıç ve atak ANP düzeyleri ile migren başlangıç yaşı, atak sıklığı, atak şiddeti, atak süresi ve aura süresi arasında ilişki gözlenmedi ($r < 0,25$).

Auralı Migren Grubunda Yaş ile Serum ANP Düzeyleri Arasındaki İlişki

Auralı migren hastalarında aura, başlangıç ve atak serum ANP düzeylerinin yaşla birlikte arttığı ($r = 0,34$, $r = 0,20$, $r = 0,26$) bir başka

Tablo 3. Auralı migren hastalarının dönemsel ortalama atrial natriüretik peptid düzeyleri

	Başlangıçta	Atak sırasında	Aura sırasında	p değeri*
Kadın	$5,88 \pm 1,9$	$7,22 \pm 2,3$	$10,4 \pm 4,8$	$p < 0,001$
Erkek	$7,28 \pm 4,4$	$13,8 \pm 6,4$	$11,9 \pm 6,0$	$p < 0,001$
Total	$6,34 \pm 2,9$	$9,42 \pm 4,6$	$10,94 \pm 5,1$	$p < 0,001$

* $p < 0,001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kruskal Wallis testi kullanıldı

Tablo 4. Aurasız migren grubunda başlangıçtaki ve atak sırasındaki atrial natriüretik peptid düzeyleri

	Başlangıçta	Atak sırasında	p değeri*
Erkek	$20,04 \pm 5,7$	$21,5 \pm 10,5$	$p > 0,05$
Kadın	$8,56 \pm 2,2$	$8,9 \pm 3,5$	$p > 0,05$
Total	$12,38 \pm 4,0$	$13,11 \pm 7,0$	$p > 0,05$

* $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann Whitney U testi kullanıldı

değişle yaşlı auralı migren hastalarında serum ANP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda da yaşla ANP düzeyinin arttığı görüldü ($r=0,56$).

Aurasız Migren Hastalarında Yaş ile Serum ANP Arasındaki İlişki

Aurasız migren hastalarında başlangıç ve atak serum ANP düzeylerinin yaşla birlikte arttığı ($r=0,37$, $r=0,20$), bir başka deyişle yaşlı aurasız migrenli hastalarda serum ANP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Tartışma

Çalışmamızın amacı migrenli hastalarda serum ANP düzeylerinin ölçümü yanında bu değerlerin ağrıyla ilişkisini araştırmak ve ANP düzeylerini etkileyecek ilaçların migren tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağını sınyacak araştırmalar için zemin oluşturmaktır.

Son yıllarda aurasız ve auralı migren fizyopatolojisine yönelik yapılan çalışmalar eskiden bilinmeyen birçok mekanizmayı ortaya çıkarmıştır. Milner ve Lashley, Leao tavşandaki deneysel gözlemine ve kendi klinik gözlemine dayanarak kortikal yayılan depresyonun (KYD) migren aurasının altında yatan patofizyolojik olay olduğunu varsayımlardır. KYD, genlerin etkinliğinde artış, plazma protein ekstrasvasyonu, perivasküler sinir liflerinin duyarlılaşması ve beyin sapı yoluyla ağrı sinyallerinin santral iletimine yol açan mekanizmalar zincirini tetikleyen kompleks bir nörovasküler olaydır (20).

Genel olarak yakın dönemdeki çalışmalar akut KYD epizodunu takiben kortikal ANP ekspresyonunda uzun süreli bir artış olduğunu göstermektedir. Deneysel olarak oluşturulan iskemik hasar sonrası gelişen nöroproteksiyon döneminde ANP seviyelerinde artış bulunmuş ve bu durum ANP'nin nitrik oksit (NO) ve cGMP üzerinden KYD uyarımlı nöroproteksiyona katkısı olabileceğini göstermiştir (20).

KYD'nun beyin canlılığı üzerindeki etkisi dokunun başlangıçtaki enerji durumuna bağlıdır. Dolayısı ile bazal koşullar altında, deneysel olarak oluşturulmuş KYD, tekrarlayan epizodlardan sonra bile sinir hasarı ya da kaybına sebebiyet vermeyen selim bir olaydır. Ancak KYD benzeri depolarizasyon iskemik koşullar altında oluşturulursa, meydana gelen ek metabolik yük, sıçanlarda orta serebral arter oklüzyonunu takiben KYD dalgalarının sayısı ile enfarkt hacmi arasında güçlü bir ilişki ile hücre hasarını arttırmaktadır. Ancak diğer yönden iskemik bir hasardan 3-15 gün önce oluşturulan KYD iskemik hasarı hafifletebilmektedir (4).

Merkezi natriüretik peptid sistemleriyle KYD uyarımlı nöroproteksiyonda cGMP bağlantılı sinyalleme sistemleri ile ilgili ek bilgi sağlamaya yönelik çabalar ve çalışmalar halen devam etmektedir (4). Biz de ANP'nin bu etkilerini göz önüne alarak başağrısı polikliniğimize başvuran migren hastalarında serum ANP düzeylerini değerlendirmek amacıyla 10 kadın, 5 erkek olmak üzere 15 auralı, 15 aurasız toplam 30 migren hastasını inceledik. ANP'nin kardiyak, endokrinolojik ve nefrolojik hastalıklarda da artabileceği göz önüne alındığında fizik muayene, anamnez ve gerekli laboratuvar tetkikleriyle farklı patolojiler ekarte edildi. Migren hastaları ve kontrol grubu uzman bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Rutin tansiyon ölçümleri, EKG, transtorasik ve

şüpheli olgularda transözafagial ekokardiyografi yapılarak başta sağ- sol şantlı patent foramen ovale olmak üzere tüm kardiyak patolojiler dışlandı.

Literatürde migren hastalarında ANP düzeylerini ölçen ve ağrı ilişkisini sorgulayan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Benzer şekilde migren profilaksisinde kullanılan β -bloker ve ACE inhibitörleri gibi kardiyak etkileri olan ilaçların ANP-ağrı ilişkisi üzerine etkileri de araştırılmamıştır. Migren hastalarında artan kan ANP salınımının nöronal ANP'yi etkileyerek yayılan kortikal depresyonu kolaylaştırdığı varsayılmıştır. Plazma düzeyleri ile diğer dokulardaki düzeylerini karşılaştıran çalışmalar henüz yapılmamıştır. Çünkü insanda diğer dokularda ANP düzeyini ölçen bir yöntem yoktur. Rat serebrumunda ise RIA yöntemiyle ANP düzeyleri ölçülebilmektedir (15). Belki insanda gelecek yıllarda farklı vücut sıvıları ve dokularda ANP düzeyini ölçecek yöntemler bulabilecek ve migren hastalarında yapılan ölçümler fizyopatolojinin bilinmeyen yönlerini ortaya çıkarabileceklerdir.

Bazı araştırmacılar migren hastalarında daha gerçekçi sonuçlara ulaşabilmek için aura ve atak dönemlerinde yapılacak serum çalışmaları için juguler venden kan örneği alınmasını önermişlerdir. Bu NO gibi biyokimyasal olarak istikrarlı olmayan maddeler için geçerli olabilir ama ANP için böyle bir gerekliliğe literatürde rastlamadık. Çalışmamızda kan örnekleri kübital venden alındı. ANP düzeyini bugün için biyokimyasal olarak önerilen en güvenli yöntem olan "kardiyak reader"la ölçüm yöntemini seçtik.

Sonuçlarımıza göre, auralı migren grubunun serum başlangıç ANP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Buna karşılık aurasız migren grubunun başlangıç düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Atak döneminde yapılan karşılaştırmada ise auralı migrenlilerin atak ANP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. Migren alt grupları karşılaştırıldığında ise aurasız grubun ANP düzeylerinin auralı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü.

ANP'nin fizyopatolojisinde yukarıda anlatılan etkileri göz önüne alındığında özellikle auralı migrenlilerde serum düzeylerinin daha yüksek olması beklenirdi. Çalışmamızda özellikle vaka sayısının etik, sosyal, ekonomik vb. diğer nedenlerle az sayıda tutulması istatistiksel sonucu etkilemiş olabilir.

Migren alt gruplarına bakıldığında auralı migren hastalarında serum ANP düzeyinin aura ve atak döneminde başlangıç dönemine kıyasla istatistiksel olarak ileri derecede arttığı ve bu artışın aura döneminde daha da belirginleştiği görüldü ki, bu durum daha önce anlatılan ANP'nin migren fizyopatolojisindeki rolüne uygundur. Auralı migren hastalarında yayılan kortikal depresyon sonrası nöroproteksiyona aracı olan ANP'nin aura döneminde artması fizyopatoloji ile uyumludur. İleride yapılabilecek plazma aura dönemindeki ANP ile nöronal dokudaki ANP'yi karşılaştıran çalışmalar daha fazla yarar gösterebilir. Aurasız alt grupta ise başlangıç ve atak ANP'leri istatistiksel olarak birbirinden farksızdı.

Yapılan korelasyon analizlerinde auralı migrenli hastalarda aura, başlangıç ve atak döneminde; aurasız migrenlilerde ise başlangıç ve atak dönemlerinde ölçülen ANP düzeyleriyle migrenin özellikleri arasında korelasyon saptamadık.

Bu çalışma, migren profilaksisinde serum ANP düzeyini etkileyen kardiyak etkili Beta-bloker ve ACE inhibitörleri gibi antihipertansiflerin daha geniş kullanımı için farklı çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürülebilir. Profilakside kullanılan diğer ilaçların da ANP üzerine etkileri araştırılabilir.

Bilgilerimiz, non-streoid antiinflamatuvarlar, triptanlar veya ergot türevi ilaçların migren atağındaki etkileri ile ANP arasındaki ilişkilerini yorumlamak için henüz yetersizdir.

Yaşla birlikte serum ANP düzeyinin artışı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da auralı, aurasız migren ve kontrol grubunda da benzer sonuçlara ulaşıldı.

Migren-ANP ilişkisinin daha ayrıntılı ortaya çıkartılması belki gelecek yıllarda benzer fizyopatolojik özellikler nedeniyle trigemino-otonomik baş ağrılarının fizyopatolojisinde de ANP'yi gündeme getirebilir.

Kendi çalışmamızdan önermelerimizin doğrulanabilmesi için daha fazla hasta sayısının olması gerektiği açıktır. Ülkemizde etik kurallara bağlı olarak laboratuvar çalışması yapılmasının zorluğu ve maddi problemler daha geniş vaka sayılı çalışmalarının yapılmasını engellemektedir. Buna rağmen çalışmamızın bundan sonraki çalışmalar için temel oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlarımız ANP'nin migren fizyopatolojisinde rolü olabileceğini göstermektedir. Buradan yola çıkarak auralı ve aurasız migren hastalarında başlangıç, atak, hatta aura dönemlerinde ANP ile başta nitrik oksit ve cGMP gibi vazoaktif madde düzeylerini karşılaştırarak yapılacak çok daha geniş tabanlı çalışmaların migren patofizyolojisinin derinleştirilmesine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Celentano DP, Stewart WF, Linet MS. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:983-994.
2. Vogel MV, Chin HH. Novel natriuretic peptide. New compounds and new approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:22-27.
3. Chabrier P, Poubert P, Braquet P. Specific binding of atrial natriuretic factor in brain microvessels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:2078-2081.
4. Erbay AR, Yılmaz MB, Balci M, Sabah I. Atrial natriuretic peptide levels in adult patients before and after surgery for correction of atrial septal defects: relationship with atrial arrhythmias. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107:297-302.
5. Demiralay C, Jahn H, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K. Influence of exogenous atrial natriuretic peptide on the nocturnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sleep in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35:1438-1445.
6. Skau M, Goetze JP, Rehfeld JF, Jensen R. Natriuretic pro-peptides in idiopathic intracranial hypertension. *Regul Pept* 2010; 164:71-77.
7. Borán MS, Baltrons MA, García A. The ANP-cGMP-protein kinase G pathway induces a phagocytic phenotype but decreases inflammatory gene expression in microglial cells. *Glia* 2008; 56:394-411.
8. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jian Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, Li Y, Nakagawa Y, Usami S, Fujiwara M, Yamada Y, Minami T, Ueshima K, Nakao K. Inhibition of TRPC6 channel activity contributes to the antihypertrophic effects of natriuretic peptides-guanlyl cyclase-A signaling in the heart. *Circ Res* 2010; 106:1849-1860.
9. Lafontan M, Moro C, Berlan M, Crampes F, Sengenès C, Galitzky J. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:130-137.
10. McKie PM, Cataliotti A, Boerrigter G, Chen HH, Sangaralingham SJ, Martin FL, Ichiki T, Burnett JC Jr. A novel atrial natriuretic peptide based therapeutic in experimental angiotensin II mediated acute hypertension. *Hypertension* 2010; 56:1152-1159.
11. Omland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin* 2009; 5:471-487.
12. Tripepi G, Mattace-Raso F, Mallamaci F, Benedetto FA, Witteman J, Malatino L, Zoccali C. Biomarkers of left atrial volume: a longitudinal study in patients with end stage renal disease. *Hypertension* 2009; 54:818-824.
13. van der Horst IC, de Boer RA, Hillege HL, Boomsma F, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Neurohormonal profile of patients with heart failure and diabetes. *Neth Heart J* 2010; 18:190-196.
14. Cabiati M, Campan M, Caselli C, Prescimone T, Giannessi D, Del Ry S. Sequencing and cardiac expression of natriuretic peptide receptors A and C in normal and heart failure pigs. *Regul Pept* 2010; 162:12-17.
15. Magnusson M, Jovinge S, Rydberg E, Dahlöf B, Hall C, Nielsen OW, Grubb A, Willenheimer R. Natriuretic peptides as indicators of cardiac remodeling in hypertensive patients. *Blood Press* 2009; 18:196-203.
16. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. Exercise-induced natriuretic peptide secretion predicts cardioversion outcome in patients with persistent atrial fibrillation: discordant ANP and B-type natriuretic peptide response to exercise testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33:1203-1209.
17. Cao H, Xue L, Wu Y, Ma H, Chen L, Wang X, Zhu Q, Dai N, Chen Y. Natriuretic peptides and right atrial fibrosis in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Peptides* 2010; 31:1531-1539.
18. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990; 13:227-236.
19. Pfenning L, Cohen L, van der Ploeg H. Preconditions for sensitivity in measuring change: visual analogue scales compared to rating scales in a Likert format. *Psychol Rep* 1995; 77:475-480.
20. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş ağrılarının Fizyopatolojisi. *T Klin J Neur* 2003;2:98-102.