

# Auralı ve Aurasız Migrende Plazma Malondialdehit Düzeyleri

## PLASMA MALONDIALDEHYDE LEVELS IN MIGRAINE WITH AND WITHOUT AURA

Dr.Gülşen YILMAZ,<sup>a</sup> Dr.Hatice SÜRER,<sup>a</sup> Dr.Serap ÜÇLER,<sup>b</sup> Dr.Levent İNAN,<sup>b</sup> Dr.Doğan YÜCEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Biyokimya Laboratuvarı, <sup>b</sup>Nöroloji Kliniği, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda migrenli hastalarda oksidatif stresin etkilerini araştırmak amacıyla plazmada malondialdehit (MDA), tiyol grupları (SH), ürik asit, albumin ve bilirubin düzeylerini ölçerek kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza ataklar arası dönemdeki 36 migren hastası (22 aurasız, 14 auralı), atak dönemindeki 16 migren hastası (11 aurasız, 5 auralı) katıldı. Kontrol grubu başağrısı şikayeti olmayan 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

**Bulgular:** Plazma MDA düzeyi, migren hastalarında ataklar arası dönemde ortalama  $8.0 \pm 4 \mu\text{mol/L}$ , atak döneminde  $6.9 \pm 3.0 \mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda ise  $5.2 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$  idi. Plazma MDA düzeyi, migren hastalarında ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.001$ ). Ancak migren hastalarında atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Migren hastalarını auralı ve aurasız olarak gruplandırdığımızda, plazma MDA düzeyleri, ataklar arası dönemde aurasız ve auralı migren hastalarında anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p=0.033$  ve  $p=0.000$ ). Auralı migren hastalarında atak döneminde MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark yokken, aurasız migrenli hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede farklılık vardı (sırasıyla  $p=0.144$  ve  $p=0.011$ ). Başlıca plazma antioksidanları olan SH, albumin, ürik asit ve bilirubin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Ataklar arası dönemde hem aurasız hem de auralı migrende, atak dönemindeyse aurasız migrende bulduğumuz MDA yüksekliği, aşırı serbest radikal üretiminin oksidatif stresi artırarak ataklara yol açabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, oksidatif stres, malondialdehit, tiyol grupları, antioksidanlar

T Klin J Med Sci 2004, 24:309-315

### Abstract

**Objective:** In this study, in order to investigate the effects of oxidative stress in migraine patients, we measured plasma malondialdehyde (MDA), thiol (SH), uric acid, albumin and bilirubin levels in such patients and compared them with healthy controls.

**Material and Methods:** A total of 36 patients with migraine (22 without aura, 14 with) in headache-free periods and 16 patients with migraine (11 without aura, 5 with) in attack periods participated in our study. The control group consisted of 20 healthy subjects.

**Results:** Plasma MDA levels were  $8.0 \pm 4 \mu\text{mol/L}$  during headache-free periods,  $6.9 \pm 3.0 \mu\text{mol/L}$  during attacks and  $5.2 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$  in controls. Plasma MDA levels were significantly higher in patients during headache-free periods than in controls. ( $p=0.001$ ) There was no significant difference between controls and patients during attacks ( $p>0.05$ ). When the patients were divided into subgroups of migraine with and migraine without aura, plasma MDA levels were significantly higher than in controls in both subgroups during headache-free periods ( $p=0.033$  and  $p=0.000$ , respectively). Although no significant difference was found in patients with aura during attacks, a significant difference was found in patients without aura during attacks ( $p=0.144$  and  $p=0.011$ , respectively). Plasma antioxidants such as thiol groups (SH), uric acid, albumin and bilirubin showed no significant difference between patients and controls.

**Conclusion:** When compared with controls, higher MDA levels were found in migraine patients with and without aura during headache-free periods and in patients without aura during attacks. It has been postulated that the synthesis of free radicals may trigger migraine attacks by increasing oxidative stress.

**Key Words:** Migraine, oxidative stress, malondialdehyde, thiol groups, antioxidants

**M**igren, toplumun büyük bir kesimini etkileyen, tüm uygarlıklarda görülen ve yazılı tarihin başlangıcından beri bilinen

bir hastalıktır. Ancak bütün bunlara ve yapılan tüm çalışmalara karşın, bugün için migren patogenezi tam olarak açıklayan ortak bir görüş yoktur.

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

Geliş Tarihi/Received: 17.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 12.04.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.Gülşen YILMAZ  
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Biyokimya Laboratuvarı  
Cebeci, ANKARA  
yyuksele@gazi.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

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

Migren hastalarının ataklararası döneminde düşük uyarılma eşiği ve kortikal hipereksitabilitenin fizyolojik temeli, defektif mitokondrial oksidatif fosforilasyon, düşük hücre içi magnezyum, nörotoksik amino asit düzeylerinin artması, bozulmuş kalsiyum kanal fonksiyonu veya bu faktörlerin kombinasyonuna dayandığı öne sürülmektedir. Bugün için auralı migrende semptomların olasılıkla önce nöronal bir hipereksitabilite hali ve ardından nöronal metabolik gereksinimlerde bir azalma ile şekillenen reaktif bir depresyon sonucu geliştiği düşünülmektedir.<sup>3,4</sup> Olasılıkla bu duruma sekonder gelişen bir iskeminin varlığı da saptanmıştır.<sup>5</sup>

Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. Prooksidan / antioksidan dengenin bozulması pek çok hastalığın patogenezinde yer alır. Migren patogenezinde de oksidatif stresin rolü olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur.

Lipid peroksidasyon (LPO) reaksiyonları, genel olarak serbest radikal kaynaklı zincir reaksiyonları olarak bilinir ve serbest radikal poliunsature yağ asitleri (PUFA) olarak temsil edilen çok sayıdaki substratın oksidasyonunu indükleyebilir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile MDA oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir.<sup>6</sup>

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyonu ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar. Lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I<sub>2</sub>

(prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan yolunda dengesizliğe yol açarlar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler.<sup>7</sup> Prostasiklin / tromboksan dengesizliği bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombus oluşumuna yol açar. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu, migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal serebral hipoksiye neden olabilir.<sup>8</sup>

Bu bilgilerden yola çıkarak migren hastalarında ataklar arası ve atak döneminde MDA ölçümü yapmayı, aynı zamanda başlıca plazma antioksidanları olan SH, ürik asit, albumin ve bilirubin düzeylerini belirlemeyi, böylece migren patogenezinde oksidatif stresin önemini araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Nöroloji Kliniği işbirliği ile yapıldı. Çalışma grupları Mart 2003 ile Eylül 2003 tarihleri arasında S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Başağrısı Polikliniğine başvuran auralı ve aurasız migren hastalarından oluşturuldu. Hastaların tanısında IHS'nin 1988 kriterleri esas alındı.<sup>1</sup> Kontrol grubu, başağrısı şikayeti olmayan, sağlıklı, laboratuvar çalışanlarından oluşturuldu. Son 6 ay içinde nitrovazodilatör, glukokortikoid, migren için ilaç kullanımı, etanol alımı, kronik karaciğer hastalığı, kronik renal yetmezliği, hematolojik veya otoimmün hastalığı, infeksiyöz ve paraziter hastalığı, diyare ve ciddi sistemik bir hastalığı olan bireyler çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma protokolümüz hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylanmış ve hastalara çalışma hakkında sözlü bilgi verilmiştir.

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

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

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

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

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

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

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

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

MDA ölçümü için Hunter ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı.<sup>9</sup> Temel prensip lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek pembe renkli kompleks oluşturmasıdır. Bu pembe renkli ürünün absorbansı 530 nm'de ölçülmektedir. Standart olarak 2.5, 5, 10 ve 25 µmol/L konsantrasyonlarında 1,1',3,3'-tetraetoksipropan çözeltisi kullanıldı. Sonuçlar bu standartlarla elde edilen standart eğri ile değerlendirildi.

Sedlak ve Lindsay'in tanımlamış olduğu yöntem göre total SH tayini yapıldı.<sup>10</sup> Yöntem SH gruplarının ditiyobis nitrobenzoik asit (DTNB) ile alkali ortamda oluşturduğu kromojen bileşiğin 412 nm'de absorbansının alınması temeline dayanmaktadır. Standart olarak 50, 125, 250 ve 500 nmol/mL

konsantrasyondaki redükte glutatyon çözeltisi kullanıldı. Sonuçlar bu standartlarla elde edilen standart eğri ile değerlendirildi.

Albumin bromcresol purple yöntemiyle, ürik asit ürikaz/peroksidaz yöntemiyle, bilirubin ise diazo reaksiyonu ile Beckman Synchron LX20 Pro analizöründe eş zamanlı olarak ölçüldü.

### *İstatistiksel analiz*

Tüm migren grupları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farklar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi ve post hoc çoklu karşılaştırma olarak Mann Whitney-U testi yapıldı, p<0.05 ise gruplar arasındaki fark önemli kabul edildi. Parametreler arasındaki bağıntı Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Ataklar arası dönem ile atak dönemi arasındaki istatistiksel analiz Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapıldı.

### **Bulgular**

Tüm migren hastaları ve kontrol grubunda elde edilen plazma MDA değerleri Tablo 1'de verilmektedir. Bu sonuçlara göre, migren hastaları ile kontrol grubu plazma MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.001). Atak dönemindeki migren hastaları ile kontrol grubu plazma MDA değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.203). Ataklar arası dönem ile atak dönemi plazma MDA değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.776) (Şekil 1).

Diğer parametrelerde (SH, albumin, ürik asit ve bilirubin) gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 2).

Alt grup ayırımı yapıldığında aurasız migrenlerde hem ataklar arası dönemde, hem de atak döneminde kontrole göre daha yüksek MDA değerleri bulundu (sırasıyla p=0.011 ve p=0.033). Auralı migren grubunda ise MDA değerleri ataklar arası dönemde kontrole göre yüksekti (p=0.000) ancak atak döneminde anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05) (Şekil 2).

Ölçülen diğer parametrelerde (SH, albumin, ürik asit ve bilirubin) alt grup ayırımı yapıldığında gruplar arasında hem ataklar arası dönemde, hem de atak döneminde kontrole göre anlamlı farklılık

**Tablo 1.** Migren Hastalarında Elde Edilen Plazma MDA Değerleri

Gruplar	MDA (ortalama±SD) µmol/L	İstatistiksel önem p (Kruskal Wallis testi)	İstatistiksel önem p (Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi)
KONTROL	5.2 ± 1.9		
TÜM MİGREN		$\chi^2 = 24.846$	
Ataklararası	8.0 ± 4.0	p= 0.001	<sup>a</sup> p=0.776
Atak	6.9 ± 3.0	p= 0.203	
AURASIZ			
Ataklararası	6.6 ± 2.5	p= 0.033	<sup>b</sup> p=0.100
Atak	8.1 ± 2.9	p= 0.011	
AURALI			
Ataklararası	10.2 ± 5	p= 0.000	<sup>c</sup> p=0.053
Atak	4.2 ± 0.8	p= 0.203	

a. Tüm migren hastalarında ataklararası-atak,

b. Aurasız migren hastalarında ataklararası-atak,

c. Auralı migren hastalarında ataklararası-atak

yoktu ( $p>0.05$ ).

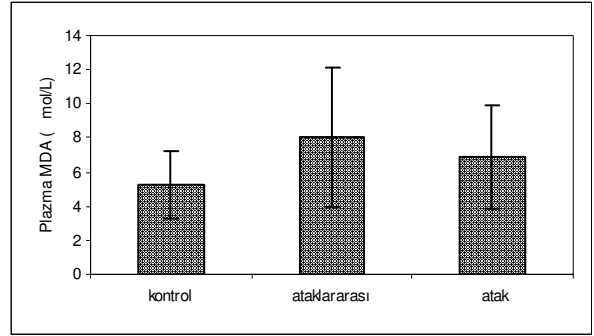
Plazmada yaptığımız MDA, SH, ürik asit, albumin, bilirubin ölçümlerinde elde ettiğimiz sonuçlar arasında ataklar arası dönemde korelasyon saptanmadı. Atak döneminde ise plazma MDA düzeyi ile plazma albumin düzeyi arasında zayıf bir negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0.328$ ,  $p<0.05$ ).

### Tartışma

Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Prooksidan/antioksidan dengenin bozulması pek çok hastalığın patogenezinde yer alır. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur.

Organizmada aşırı serbest radikal üretimi, özellikle hücre membranlarındaki lipidleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca proteinler, karbohidratlar ve DNA da serbest radikallere hedef olur. Lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir.

Pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stres artışı migren atakları açısından da önemli olabilir. Schimomura ve arkadaşları özellikle auralı migren hastalarında oksidatif strese karşı duyarlılık olduğunu ve migren atağının ataklar arası fazının bozulmuş beyin enerji fosfat



**Şekil 1.** Migren hastalarında ataklar arası ve atak döneminde plazma MDA düzeyi

mekanizması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>11</sup> Bu durum serbest radikal üretimi için bir uyarıcı olabilir ve lipid peroksidasyonu gibi non-enzimatik serbest radikal reaksiyonlarını indükleyebilir.

Lipid peroksidasyonu ürünleri serbest radikallerin lipidlerle reaksiyonu sonucunda ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar. Lipid peroksidasyonu ürünlerinden MDA membran bileşenleri ile çapraz bağlar yapar, polimerizasyona neden olur.<sup>12</sup> Bu değişiklikler membran fonksiyonunda bozulmaya, membran akışkanlığında azalmaya, membrana bağlı mediatörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna ve kalsiyum gibi iyonlar için membran permeabilitesinin artışına yol açar.<sup>13</sup> Öte yandan lipid peroksidasyonu ürünleri lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan yolunda dengesizliğe yol

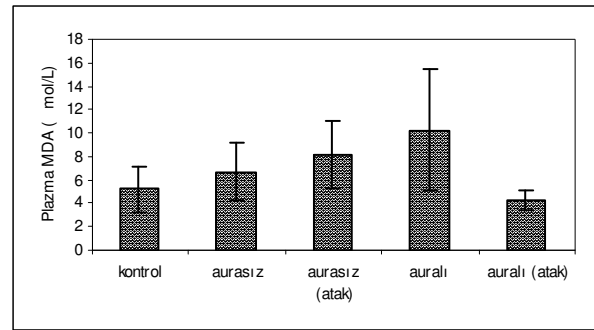
**Tablo 2.** Migren Hastalarında Elde Edilen Plazma SH, Ürik Asit, Albumin ve Bilirubin Değerleri

	SH µmol/L ( <sup>a</sup> χ <sup>2</sup> = 2.749)	Ürik Asit mg/dL ( <sup>b</sup> χ <sup>2</sup> = 3.956)	Albumin g/dL ( <sup>c</sup> χ <sup>2</sup> = 31.671)	Bilirubin mg/dL ( <sup>d</sup> χ <sup>2</sup> = 9.340)
<b>Kontrol (n=20)</b>	444 ± 97	3.8 ± 0.7	3.7 ± 0.2	0.5 ± 0.1
<b>Tüm Migren (n=36)</b>	456 ± 86 (p=0.561)	3.8 ± 0.8 (p=0.817)	3.9 ± 0.3 (p= 0.200)	0.5 ± 0.2 (p=0.615)
<b>Migren(Atak) (n=16)</b>	467 ± 62 (p=0.252)	3.8 ± 0.6 (p=0.483)	3.7 ± 0.6 (p=0.414)	0.5 ± 0.1 (p=0.686)
<b>Aurasız (n=22)</b>	443 ± 95 (p=0.950)	3.8 ± 0.7 (p=0.528)	3.8 ± 0.2 (p=0.453)	0.5 ± 0.2 (p=0.420)
<b>Aurasız(Atak) (n=11)</b>	467 ± 61 (p=0.302)	3.4 ± 0.8 (p=0.172)	3.6 ± 0.6 (p=0.901)	0.5 ± 0.2 (p=0.600)
<b>Auralı (n=14)</b>	475 ± 70 (p=0.270)	3.7 ± 0.7 (p=0.687)	3.6 ± 0.2 (p=0.330)	0.3 ± 0.2 (p=0.332)
<b>Auralı(Atak) (n=5)</b>	468 ± 71 (p=0.455)	4.1 ± 0.7 (p=0.454)	3.8 ± 0.1 (p=0.901)	0.5 ± 0.1 (p=0.982)

a. Migren hastalarında SH için Kruskal Wallis testi'nde elde edilen  $\chi^2$  değerleri, b. Migren hastalarında Ürik asit için Kruskal Wallis testi'nde elde edilen  $\chi^2$  değerleri, c. Migren hastalarında Albumin için Kruskal Wallis testi'nde elde edilen  $\chi^2$  değerleri, d. Migren hastalarında Bilirubin için Kruskal Wallis testi'nde elde edilen  $\chi^2$  değerleri

açarlar. Böylece lökötrienleri stimüle ederek ağırlı inflammatuar reaksiyonlarını başlatırlar.<sup>14</sup> Prostaglandin çok güçlü vazodilatördür. Aynı zamanda trombosit agregasyon ve adezyonunu güçlü bir şekilde baskılar. Tromboksanlar ise güçlü vazokonstriksiyon yapar, aynı zamanda trombosit agregasyon ve adezyonunu artırır. Bu iki aktif molekül oranındaki dengenin tromboksandan yana bozulması, bölgesel kan akımı azalması ve katekolamin artışıyla birlikte trombosit agregasyonu ve trombus oluşumu ile sonuçlanır. Migren atağı sırasında serebral sirkülasyonda meydana geldiği düşünülen trombosit agregasyonu, migren patogenezinde önemli bir mekanizma olan fokal serebral hipoksiye neden olabilir.<sup>8</sup>

Biz çalışmamızda 36 migrenli hastada ataklar arası dönemde ve bu hastaların 16'sında atak döneminde, oksidatif stresin etkilerini araştırmak amacıyla plazmada MDA, SH, ürik asit, albumin ve bilirubin düzeylerini ölçtük. Plazmada yaptığımız MDA ölçümlerinde, ataklar arası dönemdeki migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0.001). Ancak atak dönemindeki migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik yoktu (p>0.05). Alt grup ayırımı yapıldığında hem aurasız ve hem de auralı migren hastalarında ataklar arası dönemde anlamlı bir yükseklik saptandı (sırasıyla p=0.033 ve p=0.000). Atak döneminde ise aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre önemli derecede farklılık bulunurken auralı migrenlerde fark bulunamadı (sırasıyla p=0.011 ve p=0.144). Bu bulgular Tozzi ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi,



**Şekil 2.** Aurasız ve auralı migren hastalarında ataklar arası ve atak döneminde plazma MDA düzeyi

kontrol grubuna göre ataklar arası dönemdeki yüksek MDA değerleriyle uyumludur.<sup>15</sup> Matteis ve arkadaşları aurasız migren hastalarında ataklar arası dönemdeki MDA düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptayamamışlardır.<sup>16</sup> Ciancarelli ve arkadaşları migrenlilerde tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) düzeylerini atak döneminde ataklar arası döneme göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Alt grup ayırımı yaptıklarında aurasız ve auralı arasında anlamlı farklılık saptayamamışlardır.<sup>17</sup> Çalışmamızda literatürden farklı olarak, atak döneminde kontrol grubuna göre farklılık bulamadık. Bu durum auralı migren grubunda atak döneminde bulunan düşük sonuçlara bağlanabilir. Auralı migren grubunda atak döneminde düşük MDA değerleri hasta sayısının az oluşundan ileri gelebilir (n=5).

Plazmada yaptığımız diğer bir ölçüm SH düzeyinin saptanmasıdır. Plazmada bulunan serbest

tiyol grupları antioksidan etki gösterir. Plazma oksidatif strese maruz kaldığında hemen okside olurlar.<sup>18</sup> Ancak tiyol grupları belli koşullarda prooksidan etki de gösterebilir.<sup>19</sup> Sonuçlarımıza göre, migren hastalarının ataklar arası ve atak dönemindeki SH düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Alt grup ayırımı yapıldığında da aurasız migren hastalarında hem ataklar arası hem de atak döneminde SH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, aurasız ve auralı migren hastalarının her ikisinde de ataklar arası ve atak döneminde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Literatürde migren hastalarında SH grubunun ölçümünün yapıldığı herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Albumin serumda bulunan major proteindir. Plazmada SH gruplarının başlıca kaynağıdır. Bakır iyonlarını bağlar ve bakır iyonu bağımlı lipid peroksidasyonu ve OH radikalini oluşumunu inhibe eder. Gerçekte bu reaksiyon genellikle metal iyonu bağlanma bölgelerinde devam eder ve proteini hasara uğratar; ancak albuminin plazmadaki yüksek konsantrasyonu ve hızlı turnoveri bu tarz hasarı çoğu zaman biyolojik olarak önemsiz kılar.<sup>20</sup> Çalışmamızda yapılan albumin ölçümlerinde migrenli hasta grubu ataklar arası ve atak dönemleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Aynı sonuç alt grup ayırımı yapıldığında da elde edilmiştir. Bu durum migrenin lokal bir hastalık olması ve albuminin hızlı turnoveri nedeniyle olabilir. Literatürde albumin migren ilişkisi hakkında yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Ürik asit ve bilirubin de antioksidan özellikle plazma bileşenlerindedir. Ürik asit hem demir ve bakır iyonlarını bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarının hızlanmasını engeller, hem de direkt olarak eşleşmemiş oksijen, hidroksil ve peroksil radikallerini uzaklaştırarak antioksidan özellik gösterir. Ürat etkin bir hücre dışı radikal tutucudur ve plazmanın total antioksidan kapasitesinin %25'inden sorumludur.<sup>21</sup> Safra pigmentleri bilirubin ve biliverdin, singlet oksijeni temizleme özelliğindedir. Peroksil radikallerini ve hipokloröz asiti de etkisiz kılarlar. Membranları lipid peroksidasyonundan korurlar.<sup>22</sup> Yaptığımız ölçüm-

lerde, hasta grubu ataklar arası ve atak dönemleri ile kontrol grubu arasında ürik asit ve bilirubin açısından anlamlı farklılık saptanamadı. Aynı durum alt grup ayırımı yapıldığında da değişmedi. Literatürde ürik asit ve bilirubin migren ile ilişkisi hakkında yapılan bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Ancak ürik asit konsantrasyonu kadınlarda erkeklere göre genel olarak daha düşük olduğu bilinmektedir. Migren de kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır.

Ürik asit, bilirubin ve albumin düzeylerinin lokal bir patoloji olan migrende değişmemesi beklenebilir. Albumin oksidatif stres artışında tüketimi artan bir protein olmakla birlikte, turnoveri çok yüksektir (yarıömrü 2-3 hafta). Oksidatif stres sonucu azalması beklenen SH grupları da bu yüksek albumin turnoveri nedeniyle değişmemiş olabilir. Sonuç olarak plazmada yaptığımız ölçümler migren hastalarında MDA'nın, dolayısıyla lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin önemli olduğunu kanıtlamaktadır. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla desteklenmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl 7): 1-96.
2. Russel MB, Iversen HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107-17.
3. Siva A. Migren. In: Oğul E, editör. Klinik Nöroloji. İstanbul: Nobel; 2002. p.105-19.
4. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
5. Olesen J. The ischemic hypothesis of migraine. *Arch Neurol* 1987; 44:321-2.
6. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 323-30.
7. Parantainen J, Vapaatalo H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leukotriens in migraine. *Cephalalgia* 1986; 6: 95-100.
8. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am* 1991; 3: 763-89.
9. Hunter MIS, Nlemadim BC, Davidson DLW. Lipid peroxidation products and antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluids from multiple sclerosis patients. *Neurochemical Research* 1985; 10: 1645-52.
10. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein bound, and non protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205.

11. Shimomura T, Kowa H, Nakamo T, Kitano A, Marukawa H. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension type headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 215-8.
12. Parantainen J, Vapaatalo H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leukotriens in migraine. *Cephalalgia* 1986; 6: 95-100.
13. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
14. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
15. Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Di Masimo C, Marini C, Ciancarelli I, Carolei A. Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 580-4.
16. De Matteis G, Tozzi-Ciancarelli MG, Calisse P, Tatora R, D'Andrea F, Di Masimo C, Prencipe M. Platelet changes in classic migraine. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14: 207-10.
17. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG; Di Massimo C, Marini C, Carolei A. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 39-42.
18. Kadota K, Yui Y, Hattori R, Morohara Y, Kawai C. Decreased sulfhydryl groups of serum albumin in coronary artery disease. *Jap Circ J* 1991; 55: 937-41.
19. Rowley DA, Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of thiol compounds. *Mol Cell Biochem* 1982; 111: 103-8.
20. Halliwell B. Albumin-an important extracellular antioxidant. *Biochem Pharm* 1988; 37: 569-71.
21. Halliwell B, Gutteridge MC: The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
22. Schwentren HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 18-23.