

Servikojenik Baş Ağrısı Olan Kadınlarda Serum Malondialdehit Düzeyleri

SERUM MALONDIALDEHYDE LEVELS IN WOMEN WITH CERVICOGENIC HEADACHE

Dr. Gülsen YILMAZ,^a Dr. Hatice SÜRER,^a Dr. Nurten İNAN,^b Dr. Özlem COŞKUN,^c
Dr. Levent İNAN,^c Dr. Doğan YÜCEL^a

^aKlinik Biyokimya Laboratuvarı, ^bAnestezi Kliniği, ^cNöroloji Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Servikojenik baş ağrısı (SBA) boyundaki yapılardan kaynaklanan oldukça sık görülen bir baş ağrısı şeklidir. Ağrı başlangıcının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bilgilerimize göre literatürde SBA ile oksidatif stres ilişkisini araştıran bir makale bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada SBA'lı hastalarda, ağrısız ve ağrılı dönemde malondialdehit (MDA) ölçümü yapmayı ve böylece SBA patogenezinde lipid peroksidasyonu, dolayısıyla oksidatif stresin önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 15 SBA'lı hasta ve 15 kontrol olmak üzere toplam 30 kadın hasta katıldı. Yaş ortalaması SBA'lı hastalarda 49.21 ± 13.53 yıl, kontrol grubunda 51.26 ± 11.7 yıl idi. 15 SBA'lı kadın hastada ağrısız ve ağrılı dönemde ve 15 sağlıklı kadın kontrolde oksidatif stres göstergesi olarak MDA düzeylerini ölçtük.

Bulgular: MDA düzeyleri SBA'lı hastaların ağrılı döneminde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulundu (sırasıyla, 7.12 ± 2.34 $\mu\text{mol/L}$ ve 4.99 ± 1.18 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$). Bu değerler SBA'lı hastaların ağrısız döneminde sağlıklı kontrollerden yüksek değildi (sırasıyla, 5.85 ± 1.51 $\mu\text{mol/L}$ ve 4.99 ± 1.18 $\mu\text{mol/L}$).

Sonuç: MDA'nın ağrılı dönemde artması SBA'lı hastalarda oksidatif stresin rolü olabileceğini desteklemektedir. Tam koyması zor olan ve invaziv işlemler gerektirebilen SBA'lı hastalarda tedavide başarıya ulaşabilmek için ağrı patogenezinde yer alan mekanizmaların kesin olarak açıklanmasını sağlayacak daha geniş katılımlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Servikojenik baş ağrısı; malondialdehit; oksidatif stres

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:487-490

Abstract

Objective: Cervicogenic headache (CH) is a relatively common form of headache arising from structures of the neck. The mechanisms underlying pain stimulation were not fully clarified yet. To our knowledge, there is no study investigating the relationship between CH and oxidative stress. In this study, we aimed to measure malondialdehyde (MDA) levels during headache and headache-free period in CH patients and to assess the importance of lipid peroxidation and oxidative stress in CH pathogenesis.

Material and Methods: Fifteen patients with CH and 15 healthy controls were enrolled in this study. The mean age was 49.21 ± 13.53 years in patients with CH and 51.26 ± 11.7 years in the control group. We measured serum MDA levels as an index of oxidative stress in 15 women with CH during headache and headache-free period and in 15 healthy women controls.

Results: MDA levels were higher in CH patients during headache period compared to healthy controls (7.12 ± 2.34 $\mu\text{mol/L}$ vs 4.99 ± 1.18 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$) whereas the levels were comparable during headache-free period (5.85 ± 1.51 $\mu\text{mol/L}$ vs 4.99 ± 1.18 $\mu\text{mol/L}$).

Conclusion: Increasing levels of MDA during attacks supports the opinion that oxidative stress may play a role in the pathogenesis of pain in patients with CH. Further investigations with larger sample groups are necessary to clarify the pathogenesis in CH patients for successful treatment of CH.

Key Words: Headache; malondialdehyde; oxidative stress

SBA boyundan başlayıp orbitaya kadar yayılabilen unilateral yerleşimli bir baş ağrısıdır.¹⁻³ SBA prevalansı literatürde %0.7-

%13.8 arasında değişmektedir.^{4,5} SBA'da boyun hareketlerinin genişliğinde daralma, atağın C2, C3 ve büyük oksipital sinirin mekanik presipitasyonu ya da boyun hareketi ile başlaması, omuz ve kolda non-radiküler ağrı ve parestezi gibi boyun lokalizasyonu gösteren semptom ve bulgular zordur.³

SBA, 1983 yılında Sjaastad tarafından SBA teriminin kullanılmasından günümüze dek tartışıla-

Geliş Tarihi/Received: 16.10.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülsen YILMAZ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Klinik Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA
dr.gulsenyilmaz@gmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

487

gelmiştir. SBA tanısında 1990 yılında yayınlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır.³ Ancak SBA patofizyolojisi hala tam olarak açıklanmış değildir.

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu anti-oksidan kapasiteyi aşarsa ortaya çıkar. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. Prooksidan/antioksidan dengenin bozulması pek çok hastalığın patogenezinde yer alır. Lipid peroksidasyonu reaksiyonları, genel olarak serbest radikal kaynaklı olup birbirine bağlı olarak yayılan zincirleme reaksiyonlar olarak bilinir. Bu reaksiyonlarda serbest radikaller poliansature yağ asitleri (PUFA) içinde yer alan çok sayıdaki substratın oksidasyonunu indükleyebilir. İki ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile MDA oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir.⁶

Bilgilerimize göre literatürde SBA ile oksidatif stres ilişkisini araştıran bir makale bulunmamaktadır. Bu çalışmada, tanı koyması zor olan ve invaziv işlemler gerektirebilen SBA'lı hastalarda, ağrısız ve ağrılı dönemde MDA ölçümü yapmayı ve böylece SBA patogenezinde lipid peroksidasyonu, dolayısıyla oksidatif stresin önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar

Bu çalışma S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Anestezi ve Nöroloji kliniği işbirliği ile yapıldı. Çalışmada hastaların tanısında Sjaastad ve ark. tarafından önerilen tanı kriterleri esas alındı (Tablo 1).³ Kontrol grubu, baş ağrısı şikayeti olmayan, sağlıklı kadın bireylerden oluşturuldu. Çalışmaya 15 SBA'lı hasta ve 15 kontrol olmak üzere toplam 30 kadın hasta katıldı. Yaş ortalaması SBA'lı hastalarda 49.21 ± 13.53 yıl, kontrol grubunda 51.26 ± 11.7 yıl idi. Hasta grubunda ölçümler hem ataklar arası hem de atak döneminde olmak üzere 2 kez yapıldı. Migren ve başka tür baş ağrısı hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma protokolümüz hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylanmış ve hastalara çalışma hakkında sözlü bilgi verilmiştir.

Tablo 1. SBA'nın tanı kriterleri.

- | | |
|----|---|
| A. | Boyundaki bir kaynağa bağlı olarak çıkan, başın bir ya da daha fazla bölgesinde hissedilen, C ve D ölçütlerini karşılayan ağrı. |
| B. | Servikal omurgada veya boyunun yumuşak dokularında baş ağrısına sebep olacağı bilinen ya da genel olarak böyle kabul edilen bir bozukluk veya lezyonun varlığının klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanması. |
| C. | Ağrının boyun hastalığına veya lezyonuna bağlı olduğunun aşağıdakilerden en az birine dayanan kanıt: <ol style="list-style-type: none"> 1. Boyunda ağrıya sebep olan bir kaynağa ait klinik bulguların gösterilmesi. 2. Servikal bir yapı ya da bunun sinir uzantısının plasebo veya uygun maddelerle tanısal blokajı sonrası baş ağrısının ortadan kalkması. |
| D. | Ağrı, neden olan hastalık veya lezyonun başarıyla tedavi edilmesinden sonraki 3 ay içerisinde geçer. |

Örnekler ve MDA Ölçümü

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

MDA ölçümü için Hunter ve ark. tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı.⁷ Temel prensip lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit (TBA) (Sigma Chemical Co., St. Deisenhofen, Germany) ile reaksiyona girerek pembe renkli kompleks oluşturmasıdır. Oluşan pembe renkli ürünün absorbanı 530 nm'de ölçüldü (Shimadzu UV-1208, Shimadzu Corp.,Tokyo, Japan). Standart olarak 2.5, 5, 10 ve 25 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarında 1.1',3.3'-tetraetoksipropan (Sigma Chemical Co., St. Deisenhofen, Germany) çözeltilisi kullanıldı. Sonuçlar bu standartlarla elde edilen standart eğri ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler "SPSS for Windows version 11.0" programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde, normal dağılıma uygunluk testi için

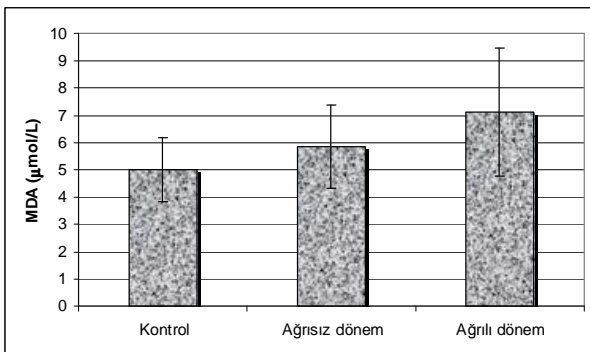
Shapiro Wilk testi yapılmıştır. Veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiği için gruplar arasındaki farkların analizi için bağımsız gruplarda t testi (independent samples t-test) kullanılmıştır. Ayrıca varyansların homojenliğini test etmek için Levene's testi kullanıldı.

Bulgular

Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Plazma MDA değerleri kontrol grubunda $4.99 \pm 1.18 \mu\text{mol/L}$, SBA hastalarında ağrısız dönemde $5.85 \pm 1.51 \mu\text{mol/L}$, ağrılı dönemde $7.12 \pm 2.34 \mu\text{mol/L}$ idi. Bu sonuçlara göre, SBA hastaları ağrısız dönem ile kontrol grubu plazma MDA değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0.05$). Ağrılı dönemdeki SBA hastaları ile kontrol grubu plazma MDA değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$). Ağrılı ve ağrısız dönemdeki SBA hastaları plazma MDA değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$) (Şekil 1).

Tartışma

SBA tanımlandığı günden bu yana üzerinde çalışılan güncel bir konudur. SBA boyundaki yapılardan kaynaklanmakta olup nispeten sık görülmektedir.¹⁻³ Etiyolojisinde boyun yapısının rol oynadığını gösteren çalışmaların yanı sıra bunun tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁸⁻¹⁰ Bu durum SBA patogenezinin yönelik çalışmaların devam etmesi gerektiğini düşündürmektedir.



Şekil 1. Tüm gruplardaki MDA konsantrasyonları.

Pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stres artışı SBA açısından da önemli olabilir. Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Prooksidan/antioksidan dengenin bozulması sonucu 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 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 I₂ (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan dengesinde bozulmaya yol açarlar. Böylece lökotrienleri stimüle ederek ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler.¹¹

SBA tek taraflıdır, boyundan başlar ve aynı tarafta okulo-fronto-temporal bölgeye yayılır. Patofizyolojide intervertebral disfonksiyon, sitokinler ve nitrik oksit (NO) gibi ağrıya neden olan çeşitli faktörlerin rol aldığı gösterilmiştir.¹² NO'nun aynı zamanda bir serbest radikal olması oksidatif stresin SBA'da rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda plazma MDA değerlerini SBA'lı hastalarda ağrılı dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Ayrıca SBA'lı hastalarda ağrısız dönem ile ağrılı dönemi karşılaştırdığımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kontrol grubunda 4.9 olan ortalama MDA düzeyi, SBA'lı ağrısız dönemdeki hastalarda 5.8 olup, ağrılı dönemdeki hastalarda ise 7.12 gibi yüksek bir değer olmaktadır. Bu durum oksidatif stresin SBA'lı hastalarda özellikle ağrılı dönemde arttığını doğrulamakta ve oksidatif stresin artması ile ağrı oluşması arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

SBA'nın tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmakta olup, farmakolojik esaslı tedavilerden

invaziv cerrahi ağırlıklı tedavilere kadar değişebilmektedir.¹³ SBA için henüz tam olarak patogenezi aydınlatılamadığı için yeterli tedavi edilemeyen ve yaklaşımda zorluk oluşturan karmaşık bir sendrom olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz özellikle ağrılı dönemde artan MDA düzeyleri oksidatif stresi azaltabilecek tedavi yaklaşımlarının SBA tedavisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bansevicius D, Sjaastad O. Cervicogenic headache: The influence of mental load on pain level and EMG of shoulder-neck and facial muscles. *Headache* 1996;36:372-8.
2. Van Suijlekom HA, De Vet HC, Van Den Berg SG, Weber WE. Interobserver reliability in physical examination of the cervical spine in patients with headache. *Headache* 2000;40:581-6.
3. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: Diagnostic criteria. *Headache* 1990;30:725-6.
4. D'Amico D, Leone M, Bussone G. Side-locked unilaterality and pain localization in long-lasting headaches: Migraine, tension-type headache, and cervicogenic headache. *Headache* 1994;34:526-30.
5. Pfaffenrath V, Kaube H. Diagnostics of cervicogenic headache. *Funct Neurol* 1990;5:159-64.
6. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991;91:23S-30S.
7. Hunter MI, Nlemadim BC, Davidson DL. Lipid peroxidation products and antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Neurochem Res* 1985;10:1645-52.
8. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: A pilot study. *Headache* 2000;40:231-6.
9. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: Diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache* 1998;38:442-5.
10. Coskun O, Ucler S, Karakurum B, Atasoy HT, Yildirim T, Ozkan S, et al. Magnetic resonance imaging of patients with cervicogenic headache. *Cephalalgia* 2003;23:842-5.
11. Parantainen J, Vapaatalo H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leukotrienes in migraine. *Cephalalgia* 1986;6 Suppl 4:95-101.
12. Martelletti P. Proinflammatory pathways in cervicogenic headache. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(2 Suppl 19):S33-8.
13. Inan N, Ates Y. Cervicogenic headache: Pathophysiology, diagnostic criteria and treatment. *Agri* 2005;17:23-30.