

# Migren Hastalarında İktal ve İnteriktal Endotelin-1 Düzeyleri

**Yrd. Doç. Dr. Vesile ÖZTÜRK**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı İZMİR

**Prof. Dr. Fethi İDİMAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı İZMİR

**Uzm. Dr. Birsen ÇELİK**

Alsancak Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İZMİR

**Uzm. Dr. Murat SAYAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı İZMİR

**Uzm. Dr. Serkan ÖZAKBAŞ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı İZMİR

**Prof. Dr. Hakan ABACIOĞLU**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı İZMİR

İletişim:

Yard. Doç. Dr. Vesile ÖZTÜRK

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı İZMİR

Tel: 0232. 277 77 77 / 4059-4051

Fax: 0232. 277 77 21

e-mail: ozturkv@hotmail.com



## Migren Hastalarında İktal ve İnteriktal Endotelin-1 Düzeyleri

**ÖZET** Klinik özellikleri oldukça iyi bilinen ve trigemino-vasküler sistem hastalığı olarak kabul edilen migrenin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Son zamanlarda, temel olarak endotelden köken alan vazoaaktif polipeptidler migren araştırmalarının odağını oluşturmuştur. Bu nöropeptidler içinde Endotelin-1 (ET-1), migrende potent bir vazokonstriktör ajan gibi görünmektedir. Bu çalışmada, migren hastalarında ET-1 düzeyleri ölçülmüş, sonuçlar başağrısız kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Dokuz migren hastası ve 8 normal kontrol ile çalışılmıştır. Endotelin-1 düzeyleri; interiktal

dönemde, ağrının maksimum olduğu dönemde ve ağrının iyileşme döneminde ölçülmüştür. Ortalama ET-1 düzeyleri, interiktal dönemde  $0.73 \pm 0.42$  fmol/ml (0.1-0.9), ağrının en yüksek düzeyde olduğu anda  $1.34 \pm 1.74$  fmol/ml ve iyileşme döneminde  $0.49 \pm 0.29$  (0.35-5.6) bulunmuştur. Kontrol grubunda ET-1 düzeyleri  $0.49 \pm 0.19$  (0.1-0.7) olarak saptanmıştır. İstatistiksel analizde, ağrı dönemleri ile hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ayırım bulunmamıştır. Hastalar tek tek değerlendirildiğinde 4 hastada iktal dönemdeki ET-1 düzeyleri kontrol grubundan belirgin yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucu ışığında migren hastalarında yapılacak yeni ve daha ileri çalışmaların hastalığın patofizyolojisini anlamaya yardımcı olacağı düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Endotelin-1, migren, başağrısı, patofizyoloji

## Ictal and Interictal Endothelin-1 Levels in Migraine Patients

**SUMMARY** Migraine is a trigemino-vascular system disorder. Its clinical features are well known. However the pathophysiology of migraine is not completely understood. Recently, vasoactive neuropeptides originated principally from endothelium, have become the focus of migraine researches. Among these neuropeptides, endothelin-1 (ET-1) appears to be a potent vasoconstrictor agent in migraine. In this study, ET-1 levels were measured in migraine patients. Results were compared with control subjects without headache. We studied 9 migraine patients and 8 control subjects. Endothelin-1 levels were measured in an interictal period, during a migraine attack at the time of maximum pain and the period

of improving the pain. The mean ET-1 levels in the interictal period was  $0.73 \pm 0.42$  fmol/ml (0.1-0.9), at the time of maximum pain was  $1.34 \pm 1.74$  fmol/ml and the period of improving the pain ET-1 level was  $0.49 \pm 0.29$  fmol/ml (0.35-5.6). In the control subjects mean ET-1 level was  $0.49 \pm 0.19$  (0.1-0.7) fmol/ml. In the statistical analysis, there was no different among the headache periods, and between control groups and migraine patients. Individually, 4 migraine patients had higher ET-1 levels in the ictal periods than control subjects. According to these results, in migraine patients new and advanced studies may contribute to the understanding pathophysiology of migraine.

**Key Words:** Endothelin-1, migraine, headache, pathophysiology

## GİRİŞ

Migren patofizyolojisine ilişkin yoğun tartışmalar olsa da kranial damarların migren sendromu patogenezinde önemli bir rol oynadıkları konusunda bir görüş birliği vardır. Son yıllarda, serebral kan damarlarının endoteliumunun yalnızca beyinle serebral kan arasında bir bariyer olmadığı, aynı zamanda birçok işlevi olan bir organ olduğu gösterilmiştir. Bunlardan en önemlisi, değişik biyokimyasal ve fiziksel uyarana yanıt olarak vazoaaktif madde üretmesidir. Son zamanlarda, Yanagisawa ve

arkadaşları, vasküler endotelial hücreler tarafından üretilen potent bir vazokonstriktör peptid olan endotelini keşfetmişlerdir.<sup>10</sup> Bu 21 aminoasitli peptidin 3 izoformu vardır: endotelin 1, 2, 3 (ET-1, ET-2, ET-3).<sup>7</sup> Dolaşımdaki baskın formu ET-1'dir. 1991'de Edmeads endotelinlerin migren ataklarının etyopatogeneziyle ilgisi olduğunu öne sürmüştür.<sup>2</sup>

Bu çalışmanın amacı, sistemik ET-1 düzeylerinin, migren ataklarına eşlik eden ve olasılıkla devamını sağlayan bozulmuş damar

	Hastalar (n:9)	Kontroller (n:8)
Erkek/Kadın	1/8	4/4
Ortalama yaş±SD	41.5±3.07	36.12±3.6
(yıl)	(29-56)	(23-54)
Hastalık Süresi (yıl)	14.67±3.45	-
Atak Sıklığı (n)		-
3-4/ay	3	
1-2/ay	5	
<1/ay	1	

**Tablo 1:** Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

tonusunu regülasyonunu yansıtmıy yansıtmadığını değerlendirmektedir.

#### YÖNTEMLER ve GEREÇLER:

Dokuz hasta ve 8 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Migren ve sağlıklı kontrol gruplarının özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların tamamı Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun (International Headache Society-IHS) ölçütlerine göre aurasız migren olgusu idi.<sup>6</sup>

Plazma ET-1 düzeyleri tüm migren olgularında ve kontrollerde ölçüldü. Hastalardaki ölçüm interiktal dönemde (en az 72 saattir ağrının olmadığı dönem), baş ağrısının en şiddetli olduğu dönemde ve ağrının iyileşme döneminde (ortalama iyileşme zamanı: 5.1 saat 3-6 saat ) yapıldı. Migren hastaları kontrollerle ve kendi içindeki üç dönemde karşılaştırıldı. Baş ağrısının şiddeti, (++++) en şiddetli ve (+) hafif olmak üzere değerlendirildi. Baş ağrısı şiddeti ile plazma ET-1 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Kan örnekleri kontrol gruplarından ve migren hastalarından, antekübital venlerden alındı. Venöz örnekler antikoagülan içeren vakumlu tüplere konuldu. Plazmalar 4 dakikalık santrifüjle +4°C’ta ayrıldı ve hızla dondurularak -70°C’ta saklandı. Plazma ET-1 sentetik endotelinlere karşı tavşan antikoları kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Tüm migren hastalarında profilaktik sağaltım çalışmaya alınmadan en az bir hafta önce kesildi ve hiçbir hastaya ağrı döneminde sağaltım uygulanmadı.

İstatistiksel analizde, baş ağrısı dönemlerini karşılaştırmak için Wilcoxon testi, kontrollerle migren hastalarını karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı.

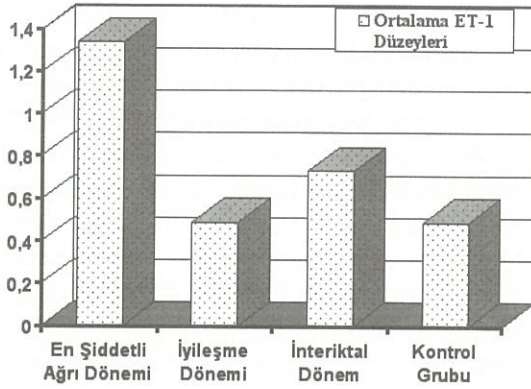
#### BULGULAR

Hastaların ve kontrol olgularının ortalama plazma ET-1 düzeyleri Tablo 2 ve şekil 1’de gösterilmiştir. Ortalama ET-1 düzeyleri gözönüne alındığında ne ağrı dönemleri arasında ne de hastalar ve kontroller arasında anlamlı istatistiksel ayırım ortaya çıkmamıştır.

Olgular	Ortalama ET-1 Düzeyleri
Migren Hastaları	
En Şiddetli Ağrı Dönemi	1.34±1.74
Ağrının Düzelmeye Dönemi	0.49±0.29
İteriktal Dönem	0.73±0.42
Kontroller	0.49±0.19

**Tablo II:** Migren Hastaları ve Kontrollerin Ortalama ET-1 Düzeyleri (fmol/ml).



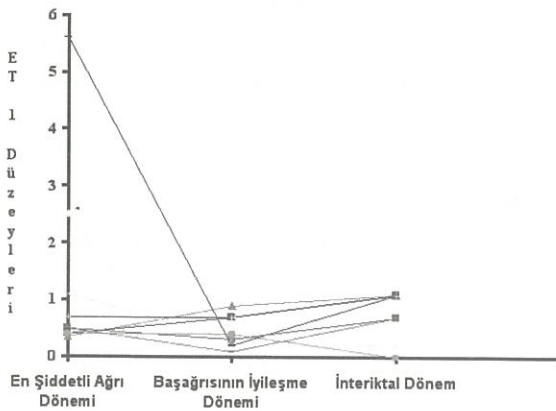


**Şekil 1:** Migren Hastaları ve Kontrollerin Ortalama ET-1 Düzeyleri (fmol/ml)

Tek tek hastalara ait plazma ET-1 düzeyleri Tablo 3 ve şekil 2’de; kontrol olgularına ait ET-1 düzeyleri Tablo 5’te gösterilmiştir. Yedi migren hastasının interiktal ET-1 düzeyleri kontrol grubunun ortalama ET-1 düzeyinden yüksek bulunmuş, 4’ünde bu yükseklik 2 SD’un üzerinde gerçekleşmiştir. En şiddetli baş ağrısı döneminde 6 migren hastasının ET-1 düzeyleri kontrol grubu ortalamasından yüksek çıkmış, bu olguların 3’ünde 2 SD’un üzerinde değer bulunmuştur. İnteriktal dönemle ağrının en şiddetli olduğu dönemler karşılaştırıldığında 4 hastada ET-1 düzeyleri ağrının en şiddetli olduğu dönemde interiktal dönemden yüksek bulunmuştur. Hastalığın iyileşme döneminde ET-1 düzeyleri bu hastalarda tekrar düşmüştür.

Hasta No	İnteriktal Dönem	En Şiddetli Ağrı Dönemi	İyileşme Dönemi	Ağrı Şiddeti
1	0,6	2,5	0,8	++++
2	0,7	0,5	0,3	+
3	1,1	0,35	0,9	+
4	0,2	1,1	0,3	++++
5	1,1	0,4	0,7	+
6	0	0,4	0,4	+
7	1,1	0,7	0,7	++
8	1,1	5,6	0,2	+++
9	0,7	0,5	0,1	++++

**Tablo III:** Migren Hastalarında ET-1 Düzeyleri (fmol/ml)



**Şekil 2:** Migren Hastalarının Plazma ET-1 Düzeyleri (fmol/ml)

Olgu No	ET-1 Düzeyleri
1	0,6
2	0,1
3	0,4
4	0,7
5	0,6
6	0,5
7	0,6
8	0,4

**Tablo IV:** Kontrol Olguların ET-1 Düzeyleri (fmol/ml).

## TARTIŞMA

Yaygın bir hastalık olmasına karşın migrenin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Endotel kaynaklı “relaxing” faktör (EDRF) ve “constricting” faktörün (EDCF) bulunmasından sonra lokal vasküler tonüsün regülasyonu ve bunun migrenle bağlantısına ilişkin yeni teoriler ortaya konmuştur.<sup>5</sup> Ana EDRF'nin nitrik oksit, EDCF'nin de endotelin-1 olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Son yıllarda, migren patogenezi ile ilgili çalışmalarda endotel hücreleri ve bu hücrelerin ürünleri olan vazoaaktif maddelerin çeşitli biyokimyasal ve fiziksel uyarılara yanıtlarına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır.<sup>3-5, 8-10</sup> Endotelin-1 bu maddelerden biridir ve migren hastalarında iktal ve interiktal dönemlerde çalışılmıştır. Migrenli olgularda iktal ve interiktal ET-1 düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar daha çok olmakla birlikte, bazı çalışmalarda interiktal dönemde migren hastalarıyla kontrol grupları arasında fark gösterilememiştir.<sup>1, 3, 4, 9</sup> 1992'de Farkkila ve ark. migren atağı sırasında ET-1'in yükseldiğini bildirmişlerdir.<sup>3</sup> Daha sonra Gallai ve ark. bu sonuçları doğrulamış, ET-1 yükselmesinin migren atağına özgü olduğunu, epizodik ya da kronik gerilim baş ağrısında bu yükselmenin görülmediğini göstermişlerdir.<sup>4</sup> Migren atağının başlangıç döneminde ET-1'in yükselmesi, bu vazoaaktif maddenin migrenin bu dönemi için önemli bir mediatör olabileceğini düşündürmüştür.<sup>4</sup> Migren atağının daha sonraki fazında güçlü vazodilatatör etkili bir vazoaaktif madde olan nitrik oksit düzeyinin yükselmesinin migren baş ağrısını başlattığı öne sürülmüştür.<sup>4</sup> Bizim çalışmamızda, migren hastaları bir grup olarak alındığında migren atağının her döneminde kontrol grubu ile migrenli olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Migrenli hastalar tek tek ele alınıp bireysel değerlendirme yapıldığında ise sonuçlar dikkat çekicidir. İteriktal dönemde 7 migren hastasının interiktal ET-1 düzeyleri kontrol grubunun ortalama ET-1 düzeyinden yüksek saptanmış, 4'ünde bu yükseklik 2 SD'un üzerinde bulunmuştur. İktal dönemde baş ağrısının en şiddetli olduğu periyotta 6 migren hastasının ET-1 düzeyi kontrol grubu ortalamasından yüksek çıkmış, bu olguların 3'ünde 2 SD'un üzerine ulaşmıştır. İki olguda atak sırasında ağrının en şiddetli olduğu dönemde ET-1 düzeyinde yaklaşık beş kat artmış dikkat

çekmiştir. İteriktal dönemle ağrının en şiddetli olduğu dönemler karşılaştırıldığında 4 hastada ET-1 düzeyleri ağrının en şiddetli olduğu dönemde interiktal dönemden yüksek bulunmuş, hastalığın iyileşme döneminde tekrar düşmüştür.

Hastalarda baş ağrısı şiddeti ile iktal ET-1 düzeyleri arasında da korelasyon olduğu görülmektedir. Genel bir gözlem olarak, baş ağrısı ne kadar şiddetli ise ET-1 düzeyi de o kadar yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, Kallela ve arkadaşlarının 31 migren olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada da ET-1 düzeylerinin migren atağının erken dönemlerinde yükseldiği; ancak başlangıçtan 3-4 saat sonra interiktal dönemin de altına indiğini bulmuşlardır.<sup>8</sup> Bu araştırmacılar ET-1 ve diğer vazoaaktif mediatör düzeyindeki değişikliklerin migren atağındaki patofizyolojik olaylara sekonder olarak geliştiğini öne sürmüşlerdir.

Literatürle birlikte değerlendirdiğimizde bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ET-1'in migren patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Endotelin-1 ve nitrik oksit, serotonin, prostaglandinler gibi diğer vazoaaktif maddeler arasındaki zamansal değişimleri, 5HT-1 agonisti ilaçlara bu vazoaaktif maddelerin yanıtını inceleyen büyük seri çalışmaların migren patofizyolojisini anlamada yardımcı olacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Araki N. Autonomic nervous activity in migraine. Rinsho-Shinkeigaku. 1995; 35(12): 1336-38.
2. Edmeads J. EET and EDRF: Implication for migraine (editorial). Headache. 1991; 31:127.
3. Farkkila M, Palo J, Saijonmaa O, Fyhrquist F. Raised plasma endothelin during acute migraine attacks. Cephalalgia. 1992; 12: 383-384.
4. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. Acta Neurol Scand. 1994; 89: 47-55.
5. Goadsby P, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann of Neurol. 1993; 33:48-56.
6. 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): 1-9.

7. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86: 2863-2867.
8. Kallela M, Fakkila M, Sajjonmaa O, Fhyrquist F. Endothelin in migraine patients. Cephalalgia 1998;18:329-32.
9. Komatsumoto S, Nara M. Lower level of endothelin-1 in migraine with aura. Rinsho- Shinkeigaku. 1995; 35(11): 1250-2.
10. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332: 411-415.

