

AURALI MİGREN ATAĞINDA DOĞAL ANTİKOAGÜLAN AKTİVİTELERİ

Hikmet YILMAZ, Aytaç AKBAŞAK, Ertan ÖZDEMİR, Cumhuriyet TOSUN, Ahmet Şükrü UMUR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Migren fizyopatolojisinde bir çok mekanizma sorumlu tutulmakla birlikte bu konu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Protein C, protein S ve antitrombin III doğal antikoagülanlar olup; bunların eksiklikleri veya aktiviteledeki azalma serebral oligemiye neden olarak migren atağını hazırlayan veya tetikleyen bir faktör olabilir. Doğal antikoagülan ve bazofil lökosit düzeylerinin migrenli hastalarda azalmış olarak bulunması, bu doğal antikoagülanlar ile migren fizyopatolojisi arasında araştırılması gereken bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak fizyopatolojileri birbirinden farklı iki ayrı başağrısı grubunda, 21 auralı migren, 20 gerilim tipi başağrısında ağrı atakları sırasında ve ağrısız dönemde; 21 sağlıklı kontrol olgusunda ise herhangi bir zamanda doğal antikoagülan aktivitelelerini çalıştık. Gerilim tipi başağrısı grubunda ağrı atağı sırasında antitrombin III aktivitesi %100.45±11.40, protein S aktivitesi %75.50±11.12 ve protein C aktivitesi %107.15±26.77 iken; auralı migren grubunda ağrı atağı sırasında antitrombin III aktivitesi %74.71±5.52, protein S aktivitesi %48.90±12.59 ve protein C aktivitesi %83.52±23.65 idi. Auralı migren atağı sırasında elde edilen doğal antikoagülan aktiviteleleri, her iki baş ağrısı grubunun ağrısız dönemlerinde ve kontrol grubunda elde edilen doğal antikoagülan aktivitelelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu ($p<0.001$). Bulgularımız doğal antikoagülan aktivitelelerindeki azalmanın serebral iskemiyeye neden olarak migren atağını hazırlayan veya başlatan bir neden olabileceğini düşündürmektedir. Daha büyük serilerle yapılacak olan benzer çalışmaların; migren fizyopatolojisinde doğal antikoagülanların etkisini ve tedaviye dirençli auralı migren olgularının profleksisinde antikoagülan tedavi yaklaşımının yerini saptamada önemli katkıları olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Migren, antitrombin III, protein S, protein C, antikoagülan tedavi

ACTIVITIES OF NATURAL ANTICOAGULANTS IN MIGRAINE ATTACKS WITH AURA

Although various mechanisms were individually or totally thought to be responsible for migraine; the pathophysiology hasn't been established yet. Protein C, protein S and antithrombin III are natural anticoagulants. Lack of these proteins or decrease in the activity of these substances in the blood trigger or prepare migraine episodes as a result of cerebral oligemia. A decrease in the activity of these natural anticoagulants and basophilic leucocytes in patients with migraine has indicated a possible relationship between these natural anticoagulants and the pathophysiology of migraine with aura. Inspired by these observation, we studied the activity of these natural anticoagulants in 21 patients with migraine with aura (during attacks and during periods without attack), 20 patients with tension type headache (during periods with headache and during periods without headache) and 21 control subjects. The percentage of activity was 100.45±11.40% for antithrombin III, 75.50±11.12% for protein S and 107.15±26.77% for protein C in the tension type headache group during periods with headache; however the percentage of activity was 74.71±5.52% for antithrombin III, 48.90±12.59% for protein S and 83.52±23.65% for protein C in the migraine with aura group during the attacks period. Activities of the natural anticoagulants during attacks of migraine with aura were significantly lower than the activities of the natural anticoagulants during periods of tension type headache and that of healthy control group. ($p<0.001$). Our findings indicate that decreases in the activities of these natural anticoagulants may lead to cerebral ischemia. Similar studies which will be done in the future by larger groups, are going to make important contributions about the effects of natural anticoagulants on pathophysiology of migraine and the indications of anticoagulant therapy in migraine with aura which is resistant to treatment.

Key Words:: Migraine, antithrombin III, protein S, protein C, anticoagulant therapy

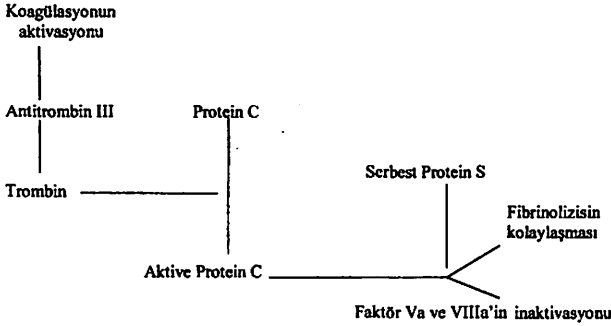
GİRİŞ

Migren fizyopatolojisinde bu gün için genetik ve çevresel faktörler, intra ve ekstrakraniyal vasküler değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyon ayrı ayrı veya birlikte sorumlu tutulmakla birlikte fizyopatoloji tam olarak aydınlatılmamıştır. Migren atakları sırasında trombosit aktivitesinde artışın gösterilmesi migren fizyopatolojisinde trombositlerin de etkin bir rolleri olabileceği görüşünü desteklemektedir (1-7). Literatürü

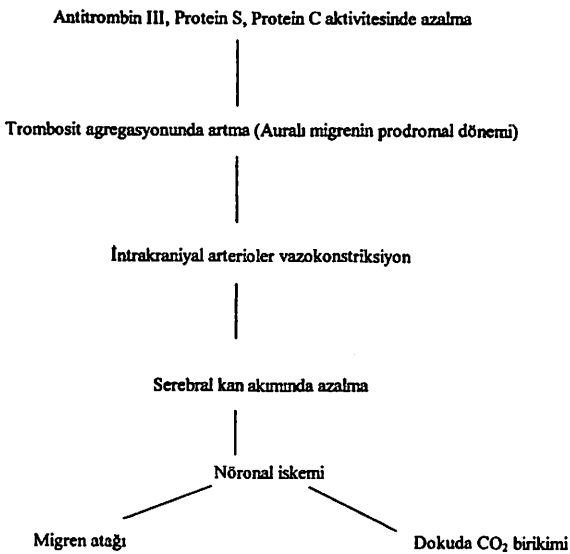
gözden geçirdiğimizde; migrenöz başağrıların tedavisinde sporadik olgu sunumları şeklinde de olsa antikoagülan tedavi dikkat çekmektedir (1-5). Warfarinin migren başağrısındaki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; doğal antikoagülan ve bazofil lökosit düzeylerinin migrenli hastalarda azalmış olarak bulunduğu, warfarin tedavisinin doğal antikoagülan ve bazofil lökosit düzeylerini artırarak etkili olduğu ileri sürülmektedir (1). Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda ağrı atakları sırasında migrenli hastaların plazmalarında hiperkoagülasyon ve trombosit agregasyonlarında artma meydana

geldiği gösterilmiştir (6-8). Migren atağı serebral oligemi sırasında ortaya çıktığı için; bu oligemiye neden olabilecek tüm gelişmeler migren atağını başlatan veya tetikleyen bir etken olabilir. Antitrombin III, protein S ve protein C doğal antikoagülanlar olup; bunların kandaki aktivitelerinin azalması trombosit agregasyonunda artmaya, fibrinolitik aktivitede azalmaya ve tromboembolik stroklarda artışa neden olmaktadır (9-14) (şekil 1). Bu doğal antikoagülanların aktivitelerindeki azalmanın serebral oligemiye neden olarak, migren atakları için hazırlayıcı veya tetikleyici bir neden olabileceğini düşündük. Bu bilgilerden esinlenerek, auralı migrenin ağrı atakları sırasında antitrombin III, protein S ve protein C gibi doğal antikoagülanların aktivitelerinde bir değişiklik olup olmayacağını araştırmaya karar verdik.

Şekil 1: Koagülasyon sürecinde doğal antikoagülanların rolleri



Şekil 2: Doğal antikoagülan aktivitelerindeki azalmanın auralı migren fizyopatolojisine olası etkileri.



GEREÇ VE YÖNTEM

Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklerasyonu kurallarına uygun olarak üniversitemiz etik kurulundan izin alındıktan sonra başlanan bu çalışmaya; nöroloji, nöroşirürji ve acil polikliniklerine başağrısı yakınması ile başvuran; Uluslararası Başağrısı Topluluğu Klasifikasyon Komitesi'nin 1988'de tanımladığı kriterlere göre (15) değerlendirilmiş olan 21 auralı migren, 20 gerilim tipi başağrısı ve 21 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Epilepsi, serebrovasküler hastalık, kollajen doku hastalığı, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, gibi hastalıkları olan olgular, koagülasyon defekti olan olgular, antikogülan veya antiagregan tedavi gören olgular, görüntülemesinde (BBT yada MRG) patolojik bulgu gözlenen olgular çalışma dışı bırakıldı. Auralı migren ve gerilim tipi başağrısı gruplarında biri atak sırasında (auranın tanımlanmasından ağrının yerleşmesine kadar geçen zaman süresince) diğeri ağrısız dönemde olmak üzere iki defa Culter iL-ACL-2000 markalı cihazda "NL" NANORID TM kiti ile radyal immunodifüzyon yöntemi kullanılarak protein C ve protein S; Beckman AT3 P/N 4414480 kiti ile nephelometry yöntemi kullanılarak antitrombin III aktiviteleri ölçüldü. Sağlıklı kontrol grubunda sadece bir defa kan parametreleri ölçüldü. Auralı migren atağı sırasında elde edilen hematolojik parametrelerin sonuçları diğeri iki grubun hematolojik parametreleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için "Bağımsız grupların karşılaştırılmasında kullanılan t testi" kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma, 21 auralı migren (13 kadın ve 8 erkek; ortalama yaş: 34.8±10.7 yıl, yaş aralığı: 18-60 yıl), 20 gerilim tipi başağrısı (9 kadın ve 11 erkek; ortalama yaş: 32.8±10.6 yıl, yaş aralığı: 20-57 yıl), ve 21 kontrol (14 kadın ve 7 erkek; ortalama yaş: 33.8±12.3 yıl, yaş aralığı: 18-61) olgularından oluştu. Auralı migren ve diğeri iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Auralı migren atağı sırasında elde edilen antitrombin III, protein S ve protein C aktivitelerinin ortalamaları ile diğeri iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0.001). Ağrısız dönemde, auralı migren grubunun antitrombin III, protein S ve protein C aktivitelerinin ortalamaları ile diğeri iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo).

Tablo: Auralı migren, gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol gruplarında protein C, protein S ve antitrombin III değerleri

	Auralı migren	Gerilim baş ağrısı	Kontrol	P
Ağrısız dönemde Protein C (%)	112.52±20.11 (80.00-151.00)	111.70±18.99 (76.00-140.00)	111.09±21.25 (80.00-151.00)	>0.05
Ağrı atağı sırasında Protein C (%)	83.52±23.65 (25.00-120)	107.15±26.77 (76.00-195.00)		<0.001
Ağrısız dönemde Protein S (%)	80.33±9.75 (66.00-98.00)	75.55±8.92 (67.00-98.00)	75.85±10.49 (66.00-98.00)	>0.05
Ağrı atağı sırasında Protein S (%)	48.90±12.59 (19.00-60.00)	75.50±11.12 (67.00-98.00)		<0.001
Ağrısız dönemde Antitrombin III (%)	101.47±10.97 (86.00-119.00)	99.30±12.22 (80.00-115.00)	99.04±11.32 (86.00-119.00)	>0.05
Ağrı atağı sırasında Antitrombin III (%)	74.71±5.52 (63.00-90.00)	100.45±11.40 (80.00-115.00)		<0.001

TARTIŞMA

Trombotik süreçlerin migren gelişiminde etkin bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (5). Migrenli hastaların trombositlerinin agregasyona daha eğilimli olduğu ve baş ağrısı süresince bu hastaların kanlarının adezyonunda (yapışkanlığında) artış gözlemlendiğini bildiren çalışmalar (7,8) da bu görüşü desteklemektedirler. Bu konuda yapılmış bir başka çalışmada, migrenli hastaların bazılarında kanama pıhtılaşma-mekanizmasının bozulmuş olması ve antikoagülan duyarlılığının azalmış olması ile açıklanan hiperkoagüle plazma gözlemlendiği bildirilmektedir (16). Migren atakları sonrasında antikoagülan duyarlılığının azalmış olduğunu bildiren farklı çalışmalar olmakla birlikte, bunların K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin kandaki düzeylerinin artışı ile ilgili bir fenomen olup olmadığı bilinmemektedir (16,17). Literatürde migren atağı sırasında K vitamini antagonistlerinin kullanılması ile ataklarda belirgin azalmanın gözlemlendiğini ileri süren bir kaç olgu sunumu bildirilmektedir (1,3,18). Robbins, migren ataklarından yakınan onüç kadına "warfarin tedavisi başlamış ve tedavi öncesi yüksek düzeydeki antikardiyolipin antikorlar düzeylerinin tedavi süresince azaldığını bildirmişti (18). Fragoso, eşlik eden başka yakınmaları nedeniyle warfarin kullanmak zorunda kaldığı iki olguda migren ataklarının şiddet ve frekansında belirgin bir azalma gözlemlendiğini, warfarin tedavisini sonlandırdığında bu olguların migren ataklarında tekrar belirgin bir kötüleşme gözlemlendiğini bildirmektedir (2).

Suresh, alışlagelmiş tedavi yaklaşımları ile etkin tedavi sağlayamadığı bir auralı migren

olgusunda, eşlik eden başka bir rahatsızlığı nedeniyle warfarin tedavisi kullandığında hastasında ağrı ataklarının belirgin olarak azaldığını, tedaviyi sonlandırdığında ise ağrı ataklarının tekrar şiddetlendiğini gözlemlemiş; warfarinin doğal antikoagülan ve bazofil lökosit aktivitelerini artırarak baş ağrısı ataklarında azalmaya neden olduğunu ileri sürmüştür (1).

Protein S, 1977 yılında keşfedilmiş K vitaminine bağlı bir plazma proteindir (19). Bir kaç yıl sonra da bu proteinin aktive protein C'nin antikoagülan aktivitesinin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (20). Protein C de K vitaminine bağlı bir plazma proteini olup; trombin tarafından aktive edildiğinde koagülasyonu inhibe eder. Aktive protein C ve onun kofaktörü olan protein S Va ve Vııa faktörlerini inaktive ederek pıhtılaşma kaskadını inhibe ederler (21). Antitrombin III trombinin aktivasyonu için önemlidir (16). Görebileceğimiz gibi; bütün bu doğal antikoagülanların hemostatik süreçte önemli rolleri vardır (şekil 1). Bu doğal antikoagülanların aktivitelerinin total veya kısmi azalmaları tanımlanan hemostatik süreçte aksamaya neden olarak trombotik hastalıklarda predispozisyona neden olmaktadır. Biz çalışmamızda auralı migrenin ağrı atakları ile bu doğal antikoagülanların aktivitelerinin azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gözledik. Bu ilişkinin auralı migrene özgü bir ilişki olup olmadığını saptayabilmek için benzer klinik özellikleri nedeniyle gerilim tipi baş ağrısı grubunu da çalışmaya dahil ettik. Gerilim tipi baş ağrısı grubunun atak sırasında elde edilen doğal antikoagülan aktivitelerinin sağlıklı kontrol grubunda ve auralı migren grubunda ağrısız dönemde elde edilen doğal antikoagülan aktivitelerinden farksız olduğunu gözledik. Bu sonuç da bize auralı migrenin baş ağrısı atağı süreci ile vücuttaki doğal antikoagülan aktiviteleri arasında şimdiye kadar tanımlanmamış bir ilişki olduğunu, auralı migrende atak sürecinde doğal antikoagülan aktivitelerinde meydana gelen bu azalmanın serebral iskemiye hazırlayan veya başlatan bir neden olabileceğini düşündürmektedir (şekil 2).

Doğal antikoagülan aktivite eksiklikleri de auralı migren gibi otozomal dominant geçiş göstermektedir (9). Genetik geçiş özelliklerinin ve neden oldukları fizyopatolojik tabloların benzerliği nedeniyle bu iki klinik antitenin birlikteliğini araştıran çalışmaları araştırmak istedik. Ancak literatürü gözden geçirdiğimizde bu konuda yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle sonuçlarımızı başka çalışmaların ışığında değerlendiremiyoruz.

Sonuç olarak; bizim bulgularımız doğal antikoagülan aktivitelerindeki azalmanın migren

atağını hazırlayan veya başlatan bir neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle auralı migren - doğal antikoagülan aktiviteleri ilişkisini irdeleyen ve daha geniş serilerle yapılacak olan çalışmaların migren fizyopatolojisinin açıklanmasına değerli katkılarının olabileceğini ve alışlagelmiş tedavi yaklaşımlarına yanıt alınamayan auralı migren olgularının profilaksisinde antikoagülan tedavi alternatifini tartışmanın yararlı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Suresh CG, Neal D, Coupe MO. Warfarin treatment and migraine. *Postgrad Med J* 1994; 70: 37-8.
2. Fragoso YD. Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. *Headache* 1997; 37: 667-8.
3. Van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Trooster JFG, Zomerdijk J. Reduction of migrainous headaches during the use of acenocoumarol. *Headache* 1996; 36: 48.
4. Anderson G. Migraine and warfarin. *Lakartidningen* 1981; 78/21: 2147.
5. Behnem HJ. Migraine and marcumar. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 1: 32-33.
6. Couch JR, Hassanein RS. Platelet aggregability in migraine and the relation of aggregability to clinical aspects of migraine. *Neurology* 1976; 26: 348-49.
7. Deshmuck SV, Meyer JS. Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* 1977; 17: 101-8.
8. Leviton A, Camenga D. Migraine associated with hyper pre-beta lipoproteinemia. *Neurology* 1969; 19: 963-66.
9. Israels SJ, Seshia SS. Childhood stroke associated with protein C or S deficiency. *J Pediatr* 1987; 111(4): 562-4.
10. Wintzen AR, Broekmans AW, Bertina RM, Briët E, Briët PB, Zecha A, Vielvoye GJ, Thambots G. Cerebral haemorrhagic infarction in young patients with hereditary protein C deficiency: evidence for "spontaneous" cerebral venous thrombosis. *Br Med J* 1985; 220: 350-2
11. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thrombo-embolism. A study in three Dutch families. *N Engl J Med* 1983; 309: 340-41.
12. Broekmans AW, Bertina RM, Reinalda-Poot J, Engesser L, Muller HP, Leeuw JA, Michiels JJ, Brommer EJP, Briët E. Hereditary protein S deficiency and venous thrombo-embolism: A study in three Dutch families. *Thromb Haemostas* 1985; 15: 273-7.
13. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood* 1985; 67: 504.
14. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin invest* 1984; 74: 2082-8.
15. 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.
16. Thonnard-Neumann E. Migraine therapy with heparin: pathophysiologic basis. *Headache* 1977; 16: 284-92.
17. Narasimhan P. Decreased sensitivity to oral anticoagulant therapy after attacks of migraine. *Lancet* 1974; ii: 1143.
18. Robbins L. Migraine and anticardiolipin antibodies-case reports of 13 patients, and the prevalence of antiphospholipid antibodies in migraineurs. *Headache* 1991; 31: 537-9
19. DiScipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davie EW. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor) and protein S. *Biochemistry* 1977; 16: 698-706.
20. Walker FJ. Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Haemostas* 1984; 10: 131-8.
21. Esmon CT. Protein C: biochemistry, physiology and clinical implications. *Blood* 1983; 62: 1155.