

Aurasız migrende trombosit serotonin düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of platelet serotonin levels in migraine without aura

Sunay AYALP,¹ Şevki ŞAHİN,¹ Fehime BENLİ AKSUNGAR,² Sibel KARŞIDAĞ¹



Özet

Amaç: Migren ile serotonin düzeyleri arasındaki ilişki net değildir. Daha önceki çalışmalarda migrenlilerde plazma serotonin düzeyleri araştırılmıştır. Ancak, güncel literatürde santral sinir sistemindeki düzeyi yansıması açısından trombositlerdeki serotonin düzeyinin daha güvenilir sonuçlar vereceği belirtilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin ölçütlerine göre tanı almış 30 aurasız migrenli kadın hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 20 sağlıklı kontrolle gerçekleştirildi. Tüm hasta ve kontrollere Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) uygulandı ve 10 puanın üzerinde alanlar çalışmaya alınmadı. Olgulardan sabah açlık venöz kan örnekleri alındı. Trombosit zengin ve fakir plazma hazırlanarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi cihazında değerlendirildi ve trombosit serotonin konsantrasyonu hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızda migrenlilerin trombosit serotonin konsantrasyonunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Hasta grubunda ailede migren görülme oranı kontrol grubundan belirgin oranda yüksek bulundu. Migrenlilerin HAM-D puanları kontrol grubundan belirgin düzeyde yüksek bulundu. Atak sayısı ve süresi ile düşük serotonin düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Sonuçlarımız migren patojenezinde düşük serotonin düzeylerine ve migrende kalıtımın rolüne işaret etmektedir. Çalışmaya alınan tüm olgular klinik depresyon puanının altında seçilmiş olmalarına rağmen, migrenlilerde kontrollere göre HAM-D puanları daha yüksek bulunmuştur. Bu durum migrenlilerde düşük serotonin düzeyi ile ilişkili subklinik depresyonun varlığına işaret edebilir. Hem ağrılı hem de ağrısız dönemleri içeren ve serotonin dışında da belirteçleri kapsayan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Migren; patofizyoloji; serotonin; trombosit.

Summary

Objectives: The relation between migraine and serotonin levels is not clear. Plasma serotonin levels in migraineurs were investigated in previous studies. However, in the current literature, it is stated that measurement of serotonin level in platelets is more reliable.

Methods: Thirty female migraine without aura patients who were diagnosed according to the criteria of the International Headache Society and 20 healthy controls were enrolled in the study. The Hamilton depression scale (HAM-D) was applied to all subjects and those scoring 10 and above were not considered. Fasting venous blood samples were taken from subjects in the morning. Platelet rich and poor plasma were prepared. The samples were measured with high performance liquid chromatography and platelet serotonin concentration was calculated.

Results: Our results suggest that migraineurs have significantly low platelet serotonin concentration compared to controls. The ratio of family history of migraine in the patient group was clearly higher than in controls. HAM-D scores were significantly higher in migraineurs than in the control group. Although there was a weak correlation between low serotonin levels and attack duration and number, there was no statistical significance.

Conclusion: Our results suggest the role of heredity and low serotonin levels in the migraine pathogenesis. Even though all subjects enrolled in the study had scores under the depression level, HAM-D scores were higher in migraineurs than controls. This may indicate the presence of subclinical depression associated with low serotonin levels in migraineurs. Extensive studies including both serotonin and other markers during pain and pain-free periods are needed.

Key words: Migraine; pathophysiology; serotonin; platelet.

46. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (4-9 Aralık 2010, Antalya)

Presented at the 46th National Neurology Congress (December 4-9, 2010, Antalya, Turkey)

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul;

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

¹Department of Neurology, Maltepe University Faculty of Medicine, İstanbul;

²Department of Biochemistry, Maltepe University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 05.02.2011 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 01.04.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Şevki Şahin. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Maltepe 34843 İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 216 - 399 97 50 **e-posta (e-mail):** drsahin@gmail.com

Giriş

Migren, ataklarla seyreden ve günlük aktiviteleri olumsuz etkileyen kronik bir baş ağrısıdır. En sık tanı konan baş ağrısı tiplerinden biri olmasına rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.^[1] Migren, çoğunluğu kadınlar olmak üzere yetişkin nüfusun yaklaşık %12'sini etkilemektedir.^[2,3] Auralı ve aurasız olmak üzere iki tipi vardır ve aurasız migren tüm migrenlilerin yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır.^[4,5] Yapılan çalışmalarda, migrenin %70-80 oranında kalıtım ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Migren bazı ailelerde belirgin olarak otozomal dominant kalıtımla aktarılırken, bazılarında otozomal resesif geçiş gösterebilmektedir.^[6]

Bir migren atağının prodrom evresinde, yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) görülebilmektedir. Bu semptomların depresif bulgularla benzerliğine dikkat çekilmektedir. Ayrıca, baş ağrısı sonrası ortaya çıkan depresyon sıklığı ise migren olgularında %5.2 oranında rapor edilmektedir.^[7,8]

Migren ataklarının patojenezinde vasküler, nörojenik, biyokimyasal ve trombositik teoriler ortaya atılmıştır.^[3] Biyokimyasal teori atak sırasında kanda serotonin seviyesinin düşmesine ve idrarda metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HİAA) artışına dayanmaktadır.^[9] Bu hipotezde santral 5-hidroksitriptamin (5-HT) transmisyonundaki eksikliğin 5-HT reseptörlerinde duyarlılaşmaya yol açtığı belirtilmektedir.^[10,11] Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin salgılatıcılar, serotonin yapıtaşları ve serotonin reseptör agonistleri gibi santral serotonin transmisyonu üzerinde etkili ilaçların migrende yararlı etki göstermesi biyokimyasal teoriyi destekleyen kanıtlardır.^[12]

Serotonerjik nöronlar ve trombositler arasında morfolojik, biyokimyasal ve farmakolojik açıdan pek çok benzerlik bulunduğu bunun için trombositlerin serotonerjik nöronlar için periferik model oluşturduğu düşünülmektedir.^[3,13] Gastrointestinal sistemin kromafin hücrelerinde sentezlenerek kana verilen serotoninin büyük bölümü trombositlerde depolanmaktadır. Depolanan serotonin salındığında serebral damarlarda vazodilatasyona neden olduğundan, trombosit işlev bozukluğunun migren

patojenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.^[3,13]

Çalışmamızda aurasız migren hastalarının ağrısız dönemdeki trombosit serotonin düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak serotoninin migrendeki rolünü gösterebilmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Nöroloji polikliniğine başvuran 30 ardışık aurasız migrenli kadın hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 20 sağlıklı gönüllü kontrol çalışmaya alındı. Aurasız migren tanısı Uluslararası Baş ağrısı Derneği ölçütlerine göre kondu.^[14] Hasta ve kontrol grubu 20-45 yaş aralığında, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve tedavi almayan, cerrahi ya da doğal yollarla menopoza girmemiş, Hamilton depresyon ölçeğine (HAM-D) göre depresyonda olmayan (<10 puan) gönüllülerden oluştu. Tüm katılımcılar ailede migren varlığı açısından sorgulandı. Çalışma üniversite etik kurulu tarafından onaylandı, katılımcılar çalışma öncesinde bilgilendirildi, onayları alındı.

Trombositten zengin ve fakir plazma hazırlanışı

Olgulardan açlık venöz kan örnekleri, antikoagülan olarak sodyum sitrat içeren 3 ml'lik tüplere turnike uygulanmadan alındı. Bendtsen ve ark.'nın^[15] çalışmasında tanımlandığı gibi trombosit zengin ve fakir plazma hazırlandı. Trombositten zengin plazma (TZP) hazırlamak için, sitratlı tam kan örneği, santrifüj cihazında 4°C'de 5 dk 300 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası trombosit sayısı ölçülmek üzere tam otomatik kan sayım cihazında ölçüm yapıldı ve trombosit sayıları kayıt edildi. Örnekten 300 µL alınarak, serotonin ölçümleri yapılana dek -20°C'de donduruldu. Trombositten fakir plazma (TFP) hazırlamak için, geri kalan tam kan örneği 4°C'de 20 dk 3000 g'de bir kez daha santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen TFP ayrılarak serotonin ölçümleri yapılana dek -20°C'de donduruldu.

Serotonin seviyelerinin ölçümü

Trombositten zengin ve fakir plazmalar serotonin ölçümü yapılacağı günün sabahında çözüldü, 10000 g'de 1 dk santrifüj edildi. Hazırlanan örnekler yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazında ölçüldü.

Trombosit serotonin konsantrasyonunun (TSK) hesaplanması

TSK, TZP'de ölçülen serotonin konsantrasyonundan, TFP'de ölçülen serotonin konsantrasyonunun çıkarılıp, trombosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Birimi $\text{nmol}/10^3/\text{mm}^3$ 'dür (Şekil 1).^[15]

İstatistiksel analizler

Çalışmada istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar olarak ortalama, standart sapma ve frekans kullanıldı. Niceliksel verilerden normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hasta grubundaki olguların TZP'deki serotonin düzeyleri, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). Migrenlilerin TFP'deki serotonin düzeyleri ölçüldüğünde, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak ileri düzeyde düşük olduğu görüldü ($p<0.01$). For-

$$\text{Trombosit serotonin konsantrasyonu (nmol}/10^3/\text{mm}^3) = \frac{[\text{TZP Serotonin}] - [\text{TFP Serotonin}]}{\text{TZP trombosit sayısı}}$$

Şekil 1. Trombosit serotonin konsantrasyonunun hesaplanması. TZP: Trombositten zengin plazma; TFP: Trombositten fakir plazma.

mül uygulanarak hesaplanan TSK düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1). Hasta grubunda başağrısı süresi ile TSK ölçümleri arasında negatif yönde zayıf ilişki görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Atak sayısı ile TSK ölçümleri arasında negatif yönde ilişki görülmesine rağmen anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda ailede migren öyküsü oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Hasta grubunda ailede migren görülen olguların TZP'deki serotonin düzeyleri ailede migren görülmeyen olgulardan daha düşük bulundu ($p<0.05$). Benzer ilişki TFP serotonin düzeyleri ve plazma serotonin konsantrasyonu arasında görülmedi ($p>0.05$). Hasta grubundaki olguların HAM-D puanları, kontrol grubundan belirgin düzeyde yüksek bulundu ($p<0.01$) (Tablo 3).

Tablo 1. Gruplara göre serotonin düzeylerinin karşılaştırılması

İncelenen parametre	Hasta	Kontrol	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Trombositten zengin plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	1623.52±630.97	2162.50±936.1	0.019
Trombositten fakir plazmadaki serotonin düzeyi (nmol/L)	36.20±36.44	65.45±62.93	0.005
Plazma trombosit miktarı ($10^3/\text{mm}^3$)	245.800±56.924	237.650±48.83	0.603
Trombosit serotonin konsantrasyonu ($\text{nmol}/10^3/\text{mm}^3$)	0.007±0.003	0.009±0.004	0.050

Mann-Whitney U test, $p<0.05$; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

Tablo 2. Gruplara göre ailede migren varlığının değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Ailede migren öyküsünün varlığı	17 (56.7)	5 (25.0)	0.027*

Ki-kare test; * $p<0.05$.

Tablo 3. Gruplara göre Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) puanlarının karşılaştırılması

	Hamilton depresyon puanı		p
	Ort.±SS	Medyan	
Hasta	4.63±3.15	4	0.001**
Kontrol	2.00±1.65	2	

Mann-Whitney U test ** $p<0.01$; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

Tartışma

Serotonin sinir sisteminde nörotransmitter, hormon, biyolojik düzenleyici ve büyüme faktörü olarak görev alır. Enflamasyonda ise trombositler tarafından salgılanarak sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimi sağlar.^[13,16,17] Serotonerjik nöronların periferik modeli olarak düşünülen trombositler, merkezi sinir sistemi dışında üretilen serotoninin büyük bölümünü depolar.^[13]

Migren ve endojen serotonin metabolizma bozukluğu arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde ortaya konmuştur.^[14] Daha sonraki çalışmalarda plazma serotonin düzeyleri ile migren atakları arasındaki ilişki gösterilerek 'serotonin hipotezi' oluşturulmuştur.^[18-20] Ayrıca, ağrı atağı sırasında plazma serotonin düzeylerinde azalma olduğu saptanmış olup, bu durumun serebral damarlarda vasodilatasyona ve ağrı eşliğinde düşmeye yol açtığı ortaya konmuştur.^[21,22]

Literatürde gerek auralı gerekse aurasız migrende ağrılı ve ağrısız dönemlerde serotonin düzeylerini değerlendirildiği çalışmalar vardır.^[3,9,23] Ayrıca serotonin düzeyleri gerilim tipi baş ağrıları, kompleks bölgesel ağrı sendromu Tip 1, pulmoner hipertansiyon, fibromiyalji, romatoid artrit, temporomandibular eklem hastalıkları ve epilepsi gibi çeşitli hastalıklarda da araştırılmıştır. Postmenopozal dönem ve sağlıklı yetişkinlerde ağrı sırasında da serotonin düzeylerine bakılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmaların büyük bölümünde trombosit içi serotonin düzeyleri değil, plazmadaki serbest serotonin düzeyleri ölçülmüştür.^[24-29] Çelişkili sonuçlar plazma serbest serotonin düzeylerinin ölçülmüş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Nagata ve ark.^[9] yaptığı çalışmada auralı ve aurasız migren hastalarının ağrısız dönemde plazma serotonin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serotonin auralı migrenlilerde aurasızlara ve kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmasına rağmen, aurasız migrenlilerle kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Izzati-Zade'nin^[3] yaptığı bir çalışmada, auralı ve aurasız migren hastalarında ağrısız dönemde trombositlerin içinde bulunan serotonin granül sayıları mikroskop altında sayılmış, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kromotog-

rafi tekniği ile serotonin değerleri saptanmış olup, çalışmacıdan kaynaklanabilecek hatalar dışlanmıştır.

Anthony ve ark.^[29] çalışmalarında kronik gerilim tipi baş ağrısında plazma serotonin düzeyleri migrenli hastaların ağrılı ve ağrısız dönemleri ile karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada ağrısız dönemler arasında belirgin oranda düşük serotonin düzeyleri saptanırken, ağrılı dönemler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Elde edilen bulgular kronik gerilim tipi baş ağrısının patojenezinde de tıpkı migren gibi yetersiz serotonin düzeyleri rol oynuyor olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı hastaları değerlendirilmediği için bu konuya yorum getirilememiştir.

Bendtsen ve ark.^[15] gerilim tipi baş ağrısında trombosit serotonin düzeylerini, HPLC yöntemi ile ölçmüş ve TZP'deki trombosit sayısına bölerek hesaplamışlardır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu trombosit serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da bu formül kullanılmıştır. Migrenlilerde hem trombosit zengin hem de fakir plazmadaki serotonin düzeyleri ile formül ile hesaplanan trombosit serotonin konsantrasyonu değerleri sağlıklı kontrollerle göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Nagata ve ark.^[9] yaptığı çalışmada atak sırasında kanda serotonin seviyesinin düştüğü ve idrarda serotonin metabolizması sonucu ortaya çıkan 5-HIAA'nın arttığı göstermişlerdir. Humphrey^[23] ve Lance^[30] yaptıkları çalışmalarda migren atakları sırasında trombosit 5-HT düzeyinin %40 oranında düştüğünü göstermişlerdir. Bu durumu "ağrı atağı sırasında trombosit serotonin metabolizmasının artıyor olabilir" şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda migrenli olgularda saptanan düşük serotonin düzeyleri bu metabolizma artışını destekler niteliktedir.

Migrenlilerde depresyon sıktır. Ayrıca, depresyonun migren için bir risk faktörü olduğu da belirtilmektedir.^[31] Literatürde kronik baş ağrısı sonrası ortaya çıkan depresyonun varlığı yaklaşık %5 oranında rapor edilmektedir. Benzer çalışmalarda migrenlilerde bir ya da daha fazla depresif semptomun varlığı ise yaklaşık %15 oranında bildirilmektedir.^[8,12,31] Çalışmamızda, depresyonun migren için risk faktörü olduğu ve depresyonda serotonin düzeyinin düşük olduğu bilgisinden yola çıkılarak hastalar HAM-D'ye göre

değerlendirilmiş, depresyon tanısı alanlar dışlanmıştır. Çalışmaya HAM-D'ye göre depresyonda olmayan hastalar alınmış olmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HAM-D puanları hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. HAM-D'de 0-10 puan arası depresyon varlığını dışlamaktadır. Hem hastalar hem kontrol grubu olguları 0-10 puan arasında değerler almış olmalarına rağmen migrenlilerde puanların 10'a yakın olarak kümelendiği görülmüştür. Bu durum migren grubunda subklinik depresyonun varlığına işaret ediyor olabilir. Bu nedenle ileri çalışmalarda duyarlılığı yüksek depresyon ölçekleri kullanılabilir.

Pek çok ruhsal bozukluğun premenstrual dönemde kötüleştiği bilinmektedir.^[8,31] Hastalarımızın menstrual döngüsünün hangi zamanında oldukları sorgulanmamıştır. Migrenlilerde kontrol grubuna göre saptadığımız yüksek HAM-D puanları, menstrual döngünün farklı dönemlerinden de kaynaklanıyor olabilir. Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde HAM-D puanları ile TZP ölçümleri ve trombosit serotonin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bulgular göz önüne alındığında migrende depresif belirtiler ile serotonin konsantrasyonları ve bunların menstrual döngü ile ilişkilerini inceleyen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, migrenin %70-80 oranında kalıtım ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Aile bireylerinden birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migren ortaya çıkma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kat arttırdığı belirtilmektedir.^[6,32] Russell ve ark.^[33] toplum temelli migren-aile çalışmalarında, aurasız ve auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin 4 kat, aurasız migreni bulunan bireylerin akrabalarında ise aurasız migren riskinin 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta grubundaki olguların ailelerinde migren görülme oranı %56.7, kontrol grubunda ise %25 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda ailede migren görülen olguların TZP'deki serotonin düzeyleri ailede migren görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu durumun varlığı TFP serotoninini ve plazma serotonin konsantrasyonları arasında saptanmamıştır. Bu

durum hasta grubu içindeki dağılımın yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Migren aile öyküsü olan ve olmayanlarda yapılacak daha geniş çalışmalar gerekmektedir. Serotonerjik işlev bozukluğunun migren, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve yeme bozuklukları gibi hastalıkların yanı sıra epileptojezde de rol oynayabileceği düşünülmektedir.^[34-38]

Çalışmamızda hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadığından sadece bazal serotonin değerleri ölçülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar migren tedavisinde kullanılan farklı ilaçların, trombosit serotonin düzeyi üzerine etkilerini inceleyen geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız aurasız migrenlilerde ağrısız dönemde trombositlerde depolanan serotonin düzeyini göstermesi açısından ilktir. Migren patofizyolojisinde özellikle ağrı döneminden vazodilatasyon ve yetersiz vazokonstriksiyon suçlanmaktadır. Sonuçlarımız bunun nedeninin serotonin düşüklüğünden kaynaklanabileceğine işaret etmektedir.

Sonuçlarımız aurasız migrenlilerde düşük serotonin düzeyi ile ilişkili subklinik depresyonun varlığına da işaret etmektedir. Ancak, hastalarımızı ağrısız dönemde değerlendirmemiz ve adet dönemlerini sorgulamamız, patofizyolojiye yönelik yaptığımız atıfları hipotetik kılmaktadır. Bulgularımızın ileride yapılacak daha geniş ölçekli, hem ağrılı hem de ağrısız dönemleri içeren ve serotonin dışındaki belirteçleri de kapsayan çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346(4):257-70.
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S. Prevalence and burden of migraine in US: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):646-57.
3. Izzati-Zade KF. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38(5):501-5.
4. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascul Pharmacol* 2005;43(3):176-87.
5. Boes CJ, Capobianco DJ, Cutrer FM, Dodick DW, Garza I, Swanson JW. Headache and other craniofacial pain. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. 2nd. ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 2072-90.
6. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999;45(2):242-6.

7. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30(7):780-92.
8. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60(8):1308-12.
9. Nagata E, Shibata M, Hamada J, Shimizu T, Katoh Y, Gotoh K, et al. Plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period. *Headache* 2006;46(4):592-6.
10. Cassidy EM, Tomkins E, Dinan T, Hardiman O, O'Keane V. Central 5-HT receptor hypersensitivity in migraine without aura. *Cephalalgia* 2003;23(1):29-34.
11. Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007;12(6):522-43.
12. Panconesi A, Sicuteri R. Headache induced by serotonergic agonists--a key to the interpretation of migraine pathogenesis? *Cephalalgia* 1997;17(1):3-14.
13. Matsunaga M, Murakami H, Yamakawa K, Isowa T, Kasugai K, Yoneda M, et al. Genetic variations in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region influence attraction for a favorite person and the associated interactions between the central nervous and immune systems. *Neurosci Lett* 2010;468(3):211-5.
14. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
15. Bendtsen L, Jensen R, Hindberg I, Gammeltoft S, Olesen J. Serotonin metabolism in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1997;17(8):843-8.
16. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 2005;19(2):176-94.
17. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 2003;196(1):144-53.
18. Ostfeld AM, Wolff HG. Studies on headache: nor-epinephrine and the mechanism of vascular headache of the migraine type. *Trans Am Neurol Assoc* 1954;13(79th Meeting):142-4.
19. Lance JW. Headache. *Ann Neurol* 1981;10(1):1-10.
20. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 1983;23(6):258-65.
21. Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The pathophysiology of migraine. *The Neurologist* 2001;7(5):279-86.
22. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33(1):48-56.
23. Humphrey PPA. 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 1991;238(Suppl. 1):38-44.
24. Alstergren P, Ernberg M, Kopp S, Lundeberg T, Theodorsson E. TMJ pain in relation to circulating neuropeptide Y, serotonin, and interleukin-1 beta in rheumatoid arthritis. *J Orofac Pain* 1999;13(1):49-55.
25. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Lundeberg T, Kopp S. Pain, allodynia, and serum serotonin level in orofacial pain of muscular origin. *J Orofac Pain* 1999;13(1):56-62.
26. Pickering G, Januel F, Dubray C, Eschaliere A. Serotonin and experimental pain in healthy young volunteers. *Clin J Pain* 2003;19(4):276-9.
27. Haliloglu B, Benli Aksungur F, Ilter E, Temelli Akin F, Mutlu N, Peker H, Ozden S. Serotonin dilemma in postmenopausal women: is it low or high? *Maturitas*. 2008;60(2):148-52.
28. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997;24(3):555-9.
29. Anthony M, Lance JW. Plasma serotonin in patients with chronic tension headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(2):182-4.
30. Lance JW. The pathophysiology of migraine: a tentative synthesis. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40(4):355-60.
31. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2 Suppl):99-105.
32. Alemdar M, Selekler HM, Komsuoğlu SS. Temporal characteristics of migraine-type headache. *Agri* 2009;21(4):168-74.
33. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995;311(7004):541-4.
34. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9:41-5.
35. Chugani HT, Chugani DC. Imaging of serotonin mechanisms in epilepsy. *Epilepsy Curr* 2005;5(6):201-6.
36. Cavalheiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia* 1994;35(1):1-11.
37. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003;4:14-24.
38. Delorme R, Betancur C, Callebert J, Chabane N, Laplanche JL, Mouren-Simeoni MC, et al. Platelet serotonergic markers as endophenotypes for obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(8):1539-47.