

T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MİGRENDE SERUM GRELİN, IL-1 β , IL-6 DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

NEHİR YÜKSEL
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. ŞERİF DEMİR

EŞ DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ERSİN BEYAZÇİÇEK

DÜZCE, 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12 Ocak 2023



Nehir YÜKSEL

TEŐEKKÖR

Doktora öğrenimim süresince desteklerini esirgemeyen, mesleki gelişimime önemli katkıları olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şerif DEMİR'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Desteklerini esirgemeyen tez eş danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e, Düzce Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih DAVRAN'a, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda eğitimlerini tamamlamış ve tamamlamakta olan sevgili meslektaşlarıma ve arkadaşlarıma, Düzce Üniversitesi Nöroloji Polikliniği hocaları ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte öğrenip geliştirdim sevgili eşime, varlığıyla mutluluk veren biricik oğluma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi Proje No: 2020.04.01.1141 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

Ocak 2023

Nehir YÜKSEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
EXTENDED ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MİGREN	2
2.1.1. Migrenin Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.1.1.1. <i>Migrenin Tanımı</i>	2
2.1.1.2. <i>Migrenin Epidemiyolojisi</i>	3
2.1.2. Migrenin Tarihçesi	4
2.1.3. Migrenin Sınıflandırılması	5
2.1.4. Migrenin Tetikleyicileri	8
2.1.5. Migren Fizyopatolojisi	9
2.1.5.1. <i>Vasküler Migren Teorisi</i>	9
2.1.5.2. <i>Kortikal Yayılan Depresyon (KYD)</i>	10
2.1.5.3. <i>Trigeminovasküler Sistemin rolü</i>	10
2.1.5.4. <i>Sensitizasyon</i>	13
2.1.5.5. <i>Serotonin Rolü</i>	13
2.1.5.6. <i>Genetik Yatkınlık</i>	13
2.1.6. Migrenin Tedavisi	14
2.1.6.1. <i>Migrenin Atak Tedavisi</i>	14
2.1.6.2. <i>Migrenin Profilaktik Tedavisi</i>	14
2.1.6.3. <i>Girişimsel Tedaviler</i>	15
2.2. GRELİN	15
2.2.1. Grelin Reseptörleri	16
2.2.2. Grelin Sekresyonu	16
2.2.3. Grelin'in Etkileri	17

2.3. IL-1 β , IL-6.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	21
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE SÜRESİ.....	21
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	21
3.4. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	21
3.5. ARAŞTIRMADA ETİK KONULAR.....	22
3.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI.....	22
3.7. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ.....	22
3.7.1 ELISA Testi Prosedürü.....	23
3.8. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	23
4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6. KAYNAKLAR.....	37
7. EKLER.....	50
EK-1: ETİK KURUL KARAR FORMU.....	50
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	52
EK-3: ANKET FORMU.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Migren Fizyopatolojisi.....	11
Şekil 2.2. Migrende Trigeminal Nöronlarda CGRP.....	12
Şekil 2.3. Grelin'in İnflamatuvar Yanıtı	19
Şekil 4.1. Baş Ağrısını Tetikleyen Durumlar.....	30
Şekil 4.2. Baş Ağrısına Eşlik Eden Durumlar.....	30
Şekil 4.3. Migren ve Kontrol Gruplarında Grelin, IL-1 β ve IL-6 düzeyleri.....	31



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

ÇİZELGE 4.1. Migren ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler.....	25
ÇİZELGE 4.2. Migren ve Kontrol Gruplarının Diğer Tıbbi Özellikleri.....	26
ÇİZELGE 4.3. Migren ve Kontrol Gruplarında Sürekli Kullanılan İlaçlar.....	27
ÇİZELGE 4.4. Migren Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri.....	28
ÇİZELGE 4.5a. Migren Atağında Kullanılan İlaçlar.....	29
ÇİZELGE 4.5b. Migren Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar.....	29
ÇİZELGE 4.6. Migren ve Kontrol Gruplarında Grelin, IL-1 β ve IL-6 Düzeyleri.....	31
ÇİZELGE 4.7. Migren ve Kontrol Gruplarında Grelin ile IL1- β , IL-6 İlişkisi.....	32

KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
CGRP: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
DALY: Yeti Yitimine Göre Düzeltilmiş Yaşam Yılı (Disability Adjusted Life Years)
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
GHRH: Büyüme Hormonu Salgılayan Hormon
IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society)
IL-1 β : İnterlökin bir beta
IL-6: İnterlökin altı
KYD: Kortikal yayılan depresyon
LTP: Uzun Dönem Potansiyalizasyon (Long-term potentiation)
NO: Nitrik Oksit
NPY: Nöropeptit Y
NSAI: Nonsteroid Antiinflatuar
PFO: Patent Foramen Ovale
SSS: Santral Sinir Sistemi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
5-HT: 5-Hidroksitriptamin/ Serotonin

ÖZET

MİGRENDE SERUM GRELİN, IL-1 β , IL-6 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Nehir YÜKSEL

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Ocak 2023, 49 Sayfa

Başın bir yarısına lokalize, zonklayıcı, ataklar halinde ortaya çıkan, bulantı, kusmanın eşlik edebildiği, ışığa, sese hassasiyet gelişebilen, tekrarlayıcı ağrı olarak tanımlanan migren, dünya çapında insanların yüzde 10'undan fazlasını etkilemektedir. Bir toplum sağlığı sorunu olan migrenin etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada nörojenik inflamasyonda rolü olan IL-1 β ve IL-6 ile vazodilatatör etkili olup antiinflamatuvar etkisi gösterilmiş Grelın düzeylerinin migren hastalığına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırmada Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniği tarafından migren tanısı alan 44 hasta ve migren tanısı olmayan 44 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Veri toplamada hasta bilgi formu kullanıldı ve gönüllülerden kan örnekleri alınarak Grelın, IL-1 β , IL-6 ölçümleri Elisa yöntemi ile yapıldı. Veriler SPSS 24.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, sayı, ortalama, ortanca ile değerlendirildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda Student T-testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney-U analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için güven aralığı $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi. Araştırmada migren ve kontrol grupları arasında sosyodemografik ve tıbbi özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Migren grubunda Grelın düzeyi ortancası 487,61 (193,95-887,93) kontrol grubu ortancası 244,82 (72,55-583,92)'dir, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Migren ve kontrol gruplarında IL-1 β ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,673$, $p=0,336$). Migren grubunda ve kontrol grubunda Grelın ile IL-1 β , IL-6 arasında korelasyon bulunmamıştır (Sırasıyla migrende $r < 0,137$, $r < 0,205$ $p=0,375$, $p=0,181$, kontrol grubunda $r < 0,073$, $r < 0,115$, $p=0,636$, $p=0,457$). Trigeminal gangliyonlardan CGRP ile birlikte salındığı bilinen Grelın'ın, migren hasta grubunda yüksek olması migren fizyopatolojisinde Grelın'ın rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Grelın, IL-1 β , IL-6, Migren.

ABSTRACT

EXAMINATION OF SERUM GHRELIN, IL-1 β , IL-6 LEVELS IN MIGRAINE

Nehir YUKSEL

Düzce University

Graduate School of Physiology

Doctoral Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Serif DEMİR

January 2023, 49 pages

Migraine, is defined as repetitive pain localized to one half of the head, throbbing, accompanied by nausea and vomiting, sensitivity to light and sound, affects more than 10 percent of people worldwide. The etiopathogenesis of migraine, which is a public health problem, has not been clarified yet. In this research, it was aimed to evaluate the effects of IL-1 β and IL-6, which have a role in neurogenic inflammation, and Ghrelin levels, which have vasodilator effects and anti-inflammatory effects, on migraine disease. In the research, 44 patients diagnosed with migraine by Düzce University Application and Research Center Neurology Polyclinic and 44 people without migraine were included in the research as the control group. A patient information form was used in data collection, and blood samples were taken from the volunteers and Ghrelin, IL-1 β , IL-6 measurements were made with the Elisa method. Data were evaluated using SPSS 24.0 statistical program. Descriptive statistics were evaluated by percentage, number, mean and median. The differences between the groups in terms of categorical variables were analyzed with the chi-square test. In the comparison of two independent groups in terms of numerical variables, Student's T-test was used when parametric test assumptions were met and Mann Whitney-U analysis was used for measurements where parametric test assumptions were not met. Confidence interval for p significance in statistics was accepted as $p \leq 0.05$. In the research, there was no statistically significant difference between migraine and control groups in terms of sociodemographic and medical characteristics. The median level of Ghrelin in the migraine group was 487.37 ± 157.52 and the median level of control group was 264.48 ± 124.08 , the difference was statistically significant ($p < 0.001$). There was no significant difference between IL-1 β and IL-6 levels in migraine and control groups ($p = 0.673$, $p = 0.336$). There was no correlation between Ghrelin and IL-1 β , IL-6 in the migraine group and control group ($r < 0.137$, $r < 0.205$ $p = 0.375$, $p = 0.181$ in migraine, $r < 0.073$, $r < 0.115$, $p = 0.636$ $p = 0.457$ in control group, respectively). Ghrelin, is known to be released from the trigeminal ganglia together with CGRP, was high in the migraine patient group suggests that Ghrelin may have a role in the pathophysiology of migraine.

Keywords: Ghrelin, IL-1 β , IL-6, Migraine.

EXTENDED ABSTRACT

EXAMINATION OF SERUM GHRELIN, IL-1 β , IL-6 LEVELS IN MIGRAINE

Nehir YUKSEL

Düzce University

Graduate School of Physiology

Doctoral Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Serif DEMİR

January 2023, 49 pages

1. INTRODUCTION

Migraine, is defined as repetitive pain localized to one half of the head, throbbing, accompanied by nausea and vomiting, sensitivity to light and sound, affects more than 10 percent of people worldwide. The etiopathogenesis of migraine, which is a public health problem, has not been clarified yet. However, studies have reported that vasodilation occurs as a result of the release of some vasoactive substances in migraine headache, resulting in neurogenic inflammation by mechanisms such as plasma protein extravasation. IL-1 β and IL-6 are proinflammatory cytokines that play a role in neurogenic inflammation and it has been shown that they can affect the nociceptive responses in the trigeminal pathway involved in migraine etiopathogenesis and play a role in the onset of migraine pain. Moreover, CGRP is a peptide with a strong vasodilating effect that plays a role in the migraine neurological inflammation process. It has been shown that the Ghrelin molecule, known as the hunger hormone which crosses the blood-brain barrier and also has a vasodilating effect in the brain, is released in trigeminal ganglia. The localization and release of neuropeptides with various functions such as ghrelin in trigeminal ganglia and their expression in sensory neurons may suggest that they modulate pain [17]. However it has been shown in some studies that Ghrelin also has neurological anti-inflammatory effects [18]. The aim of this study is to determine whether there is difference between Ghrelin, IL1 β and IL-6 levels in migraine patients and the control group outside the attack period, and to examine the correlation between Ghrelin and the cytokines during the attack-free periods of migraine patients.

2. MATERIAL AND METHODS

In determining sample size; effect size was calculated as 0,65 for Ghrelin, 0,60 for IL-1 β , and 0,84 for IL-6, taking into account the values in reference studies. Type 1 error was

calculated as 5%, confidence interval was 95%, power analyze was 80%. Total minimum sample size required for each group was calculated with an effect size of 0.60 by G-Power 3.1 program and determined as 44. Therefore 44 patients, diagnosed with migraine by Düzce University Application and Research Center Neurology Polyclinic and 44 people, without migraine were included in the research as the control group. A patient information form was used in data collection, and blood samples were taken from the volunteers and Ghrelin, IL-1 β , IL-6 measurements were made with the Elisa method. Data were evaluated using a statistical program. Descriptive statistics were presented as arithmetic mean $\pm$ standard deviation and median (minimum-maximum) for numerical variables, and as numbers and percentages for categorical data. Differences between the groups in terms of categorical variables were analyzed with the chi-square test. In the comparison of two independent groups in terms of numerical variables, Student's T-test was used when parametric test assumptions were met and Mann Whitney-U analysis was used for measurements where parametric test assumptions were not met. Spearman correlation test was used to determine the relationship between variables. Confidence interval for p significance in statistics was accepted as $p \leq 0.05$.

3. RESULTS

The mean age of migraine patients was 38.04 ± 12.11 , body mass index (BMI) was 27.74 ± 5.79 , 88.6% were female, 72.7% (n=32) were married. 52.3% (n=23) of migraine patients have a chronic disease, 40.9% (n=18) use medication continuously, 50.0% (n=22) have a history of previous surgery. The mean age at diagnosis of migraine patients was 28.73 ± 11.47 years. 22.7% of migraine patients were diagnosed with migraine with aura. In 79.5%, the headache manifests itself in a pulsatile manner. 61.4% of them had family history of migraine. All 44 migraine patients had been used medication in the treatment of attacks. 36.3% (n=16) of migraine patients had been used prophylactic medication. The three most common conditions trigger headaches in migraine patients were; stress, insomnia-sleep split-fatigue, hunger/menstruation.

In the research, there was no statistically significant difference between migraine and control groups in terms of sociodemographic and medical characteristics beside migraine-related features. The median level of Ghrelin in the migraine group was 487.37 ± 157.52 and the median level of control group was 264.48 ± 124.08 , the difference was statistically significant ($p < 0.001$). There was no significant difference between IL-1 β and IL-6 levels in migraine and control groups ($p = 0.673$, $p = 0.336$). There was no correlation between

Ghrelin and IL-1 β , IL-6 in the migraine group and control group ($r<0.137$, $r<0.205$ $p=0.375$, $p=0.181$ in migraine, $r<0.073$, $r<0.115$, $p=0.636$, $p=0.457$ in the control group, respectively)

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

According to researches suggesting that migraine pain may be a sterile form of neurogenic inflammation, ions and inflammatory agents are released near sensory fibers that innervate the meninges and activate peripheral nociceptors. A series of events occur in the dura mater, characterized by neurogenic inflammation, vasodilation, plasma protein extravasation, and release of proinflammatory mediators. It has been shown that CGRP is released from Trigeminal afferent-C fibers as a result of stimulation for different reasons. CGRP activates mast cells in the dura mater and proinflammatory mediators are released as a result of mast cell activation. IL-1 β and IL-6 are proinflammatory cytokines that are released and have been associated with vascular dilatation. IL-6 has receptors in the CNS, may cause hyperalgesia. It has been shown that IL-1 β and IL-6 may affect nociceptive responses in the trigeminal pathway and play a role in the onset of migraine pain.

Researches have reported that IL-1 β and IL-6 increase during migraine attacks. Some of them have reported that IL-1 β and IL-6 are also increased in the headache-free interictal period, while others have reported that the serum levels of IL-6 and IL-1 β do not change in the attack-free period. In this research, IL-1 β and IL-6 cytokine levels were measured in migraine patients in the attack-free period and in the control group and no significant difference was found between the groups. There are some researches in the literature that support this result.

It has been reported that ghrelin is co-localized with CGRP in trigeminal ganglion neurons is responsible for migraine physiopathogenesis. When evaluated in terms of its neural effects, there are various researches indicating the possibility that Ghrelin may play a role in neuroprotection, memory and motivation. In a research created a model of acute and chronic stress exposure, it was hypothesized that serum levels of Ghrelin increase in response to stress.

In this research, Ghrelin was found to be significantly higher in migraine patients compared to the control group. In a limited number of research examining the level of

ghrelin in migraine; although it was reported ghrelin levels slightly increased in migraine patients, no statistically significant increase was determined.

The correlation of ghrelin, which has anti-inflammatory effect, with IL-6 and IL-1 β was examined in migraine and control groups and no significant correlation was found between them. No research has been found in the literature examining the correlation of Ghrelin and proinflammatory cytokines in migraine.

It has been reported that Ghrelin is released together with CGRP from the trigeminal ganglion. This suggests that Ghrelin is secreted as a response to increased CGRP, perhaps for a protective effect, suggesting that Ghrelin may have a role in the etiopathogenesis of migraine.



1. GİRİŞ

Migren çoğunlukla başın bir yarısına lokalize, zonklayıcı, ataklar halinde ortaya çıkan, bulantı, kusmanın eşlik edebildiği, ışığa, sese hassasiyet gelişen şiddetli, tekrarlayıcı ağrı olarak tanımlanır. Migren, kadınlarda erkeklere göre üç kat daha sık görülür ve dünya çapında insanların yüzde 10'undan fazlasını etkilemektedir [1].

Toplumda sık görülen migrenin, günlük yaşamı, sosyal ilişkileri, akademik başarıyı ve yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Migrenin şiddeti ve sıklığı, eşlik eden ışığa, sese hassasiyet, bulantı gibi belirtilerin bu olumsuz durumu daha da arttırdığı ve sadece ağrının dahi yaşam kalitesini bozmaya yettiği araştırmalarda bildirilmiştir [2]-[4].

Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen primer baş ağrısı olan migren nörolojik, psikiyatrik, metabolik, kardiyovasküler, gastrointestinal semptom ve hastalıklarla birliktelik içerisinde bulunabilir [5]. Sistemik etkilenimle birlikte gözlenebilen migrenin etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [6]. Ancak çalışmalar migren baş ağrısında bazı vazoaaktif maddelerin salınması neticesinde vazodilatasyonun meydana geldiğini, plazma protein ekstrasvazasyonu gibi mekanizmalar ile nörojenik inflamasyon ile sonuçlandığını bildirmiştir [7], [8]. Nörojenik inflamasyonda rol oynayan IL-1 β ve IL-6 proinflamatuvar sitokinlerdendir ve bu sitokinlerin migren etyopatogenezinde yer alan trigeminal yoldaki nosiseptif yanıtları etkileyebildiği ve migren ağrısının başlamasında rol oynadığı araştırmalarda gösterilmiştir [9]- [11].

Bununla birlikte trigeminal gangliyon nöronlarında, açlık hormonu olarak bilinen, kan beyin bariyerini geçen aynı zamanda beyinde vazodilatatif etkisi bulunan Grelin molekülünün migren fizyopatogenezinden sorumlu tutulan CGRP ile birlikte salındığı gösterilmiştir [12]-[15]. CGRP, migren nörolojik inflamasyon sürecinde rol oynayan güçlü vazodilatasyon etkisi olan bir peptittir [16]. Grelin gibi çeşitli fonksiyonlara sahip nöropeptitlerin trigeminal gangliyonlarda yerleşmesi ve salınması ve bunların duyuşal nöronlardaki ifadesiyle ağrıyı modüle ettikleri düşündürülebilir [17]. Grelinin nörolojik antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir [18].

Bu çalışmanın amacı atak dönemi dışında migren hastaları ve kontrol grubunda Grelin, IL-1 β ve IL-6 düzeyleri arasında fark olup olmadığını belirlemek, bu hormon ve sitokinlerin migren hastalarının ataksız dönemlerinde birbirleri ile ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Migrenin Tanımı ve Epidemiyolojisi

2.1.1.1. Migrenin Tanımı

Migren, saatler veya günler sürebilen şiddetli, zonklayıcı, genellikle tek taraflı, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik edebildiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Migren en sık ergenlik döneminde başlamakta ve genellikle 35-45 yaş grubunu etkilemektedir [19]. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society - IHS) migrenin en az 5 atak ile seyreden, tedavi edilmediği takdirde 4-72 saat süren ağrı ile karakterize olduğunu belirtmektedir. Ağrı genellikle tek taraflı olduğu gibi çift taraflı da olabilir, göz çevresinden ya da enseden başlayıp yayılır [1].

Migrenin kesin nedeni bilinmemekle birlikte beyindeki nöronal sinyalleri, kimyasalları ve kan damarlarını geçici olarak etkileyen anormal beyin aktivitesinin sonucu olduğu düşünülmektedir [1]. Migreni tanısı için geliştirilmiş özel bir test yoktur. Doğru bir teşhis konulabilmesi için, hekimin ilişkili semptomlarla birlikte tekrarlayan baş ağrısı paternlerini incelemesi gerekmektedir. Bazı hastalar haftada birkaç defa sık migren geçirir ve günlerce yatmaları gerekebilirken, bazıları da ara sıra migren atağı geçirmektedir. Migren atakları arasında yıllar geçmesi de mümkündür [1].

Hormonal, duygusal, çevresel ve tıbbi etmenler gibi birçok olası migren tetikleyicisi belirtilmiştir. Bu tetikleyiciler genellikle bireyseldir ve tutarlı bir tetikleyici varlığını ortaya koymak için atak öncesi durumların kayıt altına alınması önerilmektedir [1].

Migren tipleri çeşitlilik göstermektedir. Migrenin % 80-85'i aurasız, %15-20'si auralı özellik taşımaktadır. Aura, ağrı döneminden önce ortaya çıkar, dakikalar içinde gelişir (5-20 dakika) ve 60 dakikadan kısa süre içinde kaybolur [20]. Aura migren başlamadan hemen önce bulanık noktalar, ışıltılar veya parlak çizgiler görme, konuşma değişiklikleri, uyuşma, karıncalanma, vücudun bir tarafında zayıflık gibi görsel duyuşsal, konuşma, dil, motor beceri özelliklerini içeren belirli uyarı işaretlerinin olduğu bir alt tipi ifade etmektedir [21].

Aurasız migrende migren ağrısının başlangıç sinyalini veren spesifik bir uyaran yoktur. Daha nadir görünen, baş ağrısı olmayan, migren aurası ya da sessiz migren ise bir aura veya diğer migren semptomlarının yaşandığı ancak baş ağrısının gelişmediği tiptir [1].

Ağrı öncesi (prodrom) veya sonrası (postdrom) dönemde ruhsal ve davranışsal durum değişiklikleri olabilir. Prodrom fazında; depresyon, halsizlik, hiperaktivite, öfori, irritabilite, fotofobi, fonofobi, boyun ağrısı gibi belirtiler görülebilir. Migren, prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere sırasıyla dört aşamada görülebilir. Prodrom dönemi ağrıdan önce saatler ve günler içinde gelişebilmektedir, %20-60 oranında görülmektedir. Aura fazı baş ağrısından hemen önce, migren baş ağrısının başlamak üzere olduğuna dair uyarı sinyalleri gibi davranan baş ağrısı ile birlikte bazen de baş ağrısı olmaksızın görülebilen, fokal nörolojik belirtilerle karakterizedir [22].

Migren, iskemik inme ve mental sağlık sorunları riskinde düşük oranda bir artışla ilişkili bulunmuştur. Araştırmalar özellikle auralı migren tanısı olan hastaların migren tanısı olmayan kişilere göre iskemik inme geçirme riskinin yaklaşık iki kat olduğunu göstermiştir. Ayrıca migren, depresyon, bipolar bozukluk, panik bozuklukları ve bipolar bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur [1].

2.1.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi

Baş ağrısı bozuklukları, dünya çapında bir sorundur ve her yaştan, ırktan, gelir düzeyinden ve coğrafi bölgeden insanı etkiler. 2015 yılında Dünyada 18-65 yaş arası yetişkinlerin yarısı ile dörtte üçünün baş ağrısı yaşadığı raporlanmıştır ve bu bireylerin %30'u migren tanısı ile bildirmiştir [19].

Migren, genel popülasyonun %12-15'ini etkileyen yaygın bir hastalıktır (23). Kadınlarda yaklaşık üç kat sık görülür ve her 5 kadından yaklaşık 1'ini ve her 15 erkekten yaklaşık 1'ini etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur. Genellikle erken yetişkinlikte başlar [1], [24].

Migren prevalansı, puberteden önce kız ve erkek çocuklarda benzer oranlarda iken, menarşın başlamasıyla birlikte kadınlarda artış göstermektedir ve bu artış 40'lı yaşlardan sonra azalmaya başlamaktadır [25].

Dünya genelinde migren prevalansı, en yüksek güneydoğu Asya'da (%25-35), en düşük Çin'de (%9) bulunmuştur. Migren prevalansının en yüksek olduğu yaş aralığı 35-39 olarak raporlanmıştır [24], [26].

Türkiye’de 2005 yılında 15-45 yaşları arasında, 1835 kadın ile yapılan bir çalışmada migren prevalansı %15,8 bulunmuştur [27].

2013 yılında Türkiye’de migren insidansının belirlenmesi için yapılan bir araştırmada yıllık binde 23,8 (kadınlarda binde 29,8 ,erkeklerde 19,3) olarak tahmin edilmiştir. Aynı çalışmada ülkemizde migren prevalansı %12,4 olarak belirtilmiştir ve migren prevalansının en yüksek olduğu yaş grupları %20,7’şer ile 40-45 ve 45-49 yaş aralıklarıdır [28].

Migren baş ağrısı, kaybedilen iş okul gün sayısı gibi engellilik ve topluma finansal maliyetler açısından baş ağrısı bozuklukları yükünün %88,2'sini oluşturur [24].

2.1.2. Migrenin Tarihçesi

Baş ağrısı ile ilgili tanımlamalar ve uygulamalar milattan önceki (M.Ö.) yıllara dayanmaktadır. M.Ö. 400 yılında Hipokrat baş ağrısı öncesinde görsel aural semptomları tanımlamış ve bu hastaların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Tedavi olarak da hastaların kanını drene etmeyi önermişti [29].

Kapadokya’da yaşayan bilgin Aretaeus (M.S. 2.y.y.) ise sıklıkla başın tek tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bugünkü tanıma en yakın ifadeleri ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir [30].

Galen ise (M.S.131-201) tek taraflı baş ağrıları için “hemicrania” terimini kullanmıştır, Hemicrania” latince “hemigranea” ve migrenea olarak dile getirilmiş, Fransızca’da “migraine” olarak son halini almıştır [31].

İngiliz hekim Thomas Willis 1683’te hastalarda kusmaların da birlikte gözleendiği epizodik baş ağrılarını tanımlamıştır. Willis aynı zamanda migrenin nedenini öne süren ilk kişiydi, kafa içi kan damarlarının şişmesi kavramını ortaya atmıştır [32].

1873 yılında İngiliz hekim Edward Liveing migrenin nöral teorisini ortaya koymuş ve otonom bir bozukluk olabileceğini öne sürmüştür. Migren ve sık görülen diğer baş ağrılarının ayırımına varılması ise ilk kez 1783 yılında Tisco tarafından olmuştur Tisco migreni o dönemde supraorbital nevrâlji olarak tanımlamıştır [29].

Trigeminal sinirin kompresyonu ile migren tedavisini nörolojik prosesler üzerinden uygulayan ilk kez 1900’de Dr. Jan Deyl olmuştur [22].

1938'de, John Graham ve Harold Wolff ergotaminin kan damarlarını daraltarak migren ataklarını durdurmada etkili olduğunu bulmuştur. Böylece nörolog Wolff, migren atağı sırasında serebral damarların genişlediğini gösteren ilk hekim olmuştur [33].

1943'te Dihidroergotamin, Mayo Clinic'te elde edildi ve migren atağını durdurmada oldukça etkili bulundu [34].

Migren yönetiminin modern çağı, sumatriptanın bulunmasıyla başlamıştır. Humphrey ve arkadaşları multipl serotonin (5HT) reseptörlerini izole etmeyi başarmıştır, yalnızca sumatriptanın, köpeklerin karotis dolaşımını, serotonin veya ergotlarda görülen yan etkilere yol açmadan seçici olarak daraltabildiğini bulmuşlardır [35]. Sumatriptanın akut migrenin tedavisinde kullanımını FDA 1992 yılında onaylamıştır [36].

20.yy IHS gibi kurulan birçok dernek ve konsey baş ağrısı ve migren alanında çalışmalar yapmıştır, bu araştırmaların hız kazanması ile birlikte baş ağrısı alt tipleri için tanı kriterleri geliştirilmiş, farklı sınıflamalar yapılmıştır [21].

2.1.3. Migrenin Sınıflandırılması

IHS, 1988 yılında baş ağrısı tanısında standart olacak ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılacak bir sınıflama sistemi oluşturmuştur. Zaman içerisinde sınıflamanın yetersiz kalması nedeniyle baş ağrısı tiplerinden migrenin sınıflandırılmasında değişiklikler yapılmıştır. En son Uluslararası Baş ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması (International Classification of Headache Disorder ICHD–3) 2018 yılında yayınlanmıştır. IHS 2018 sınıflama sistemine göre migren şu şekilde sınıflandırılmıştır :

“1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Tipik auralı migren

1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura

1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura

1.2.2. Beyin sapı auralı migren

1.2.3. Hemiplejik migren

1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren

1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren (FHM1)

1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren (FHM2)

- 1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren (FHM3)
- 1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokus
- 1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)
- 1.2.4. Retinal migren
- 1.3. Kronik migren
- 1.4. Migren komplikasyonları
 - 1.4.1. Status migrenozus
 - 1.4.2. İnfarkt olmaksızın kalıcı aura
 - 1.4.3. Migrenöz infarkt
 - 1.4.4. Migren aurasıyla tetiklenen nöbet
- 1.5. Olası migren
 - 1.5.1. Aurasız olası migren
 - 1.5.2. Auralı olası migren
- 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
 - 1.6.1. Yineleyen gastrointestinal rahatsızlık
 - 1.6.1.1. Siklik kusma sendromu
 - 1.6.1.2. Abdominal migren
 - 1.6.2. Selim paroksizmal vertigo
 - 1.6.3. Selim paroksizmal tortikollis ” [21].

Sık görülen migren tiplerinin özellikleri şu şekildedir:

1.1. Aurasız migren:

4 saat ile 3 güne kadar uzayabilen ataklarla kendini gösteren, tek bölgede ağrı şeklinde, zonklayıcı, orta ya da çok şiddetli, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşen, bulantı, fotofobi ve fonofobinin eşlik edebildiği sık görülen bir migren çeşididir.

Tanı ölçütleri:

“a. B ve D kriterlerine uyum sağlayan en az 5 tane atak oluşması

b. 4 saat ve 3 gün arası süren baş ağrısı atakları

c. Baş ağrısı aşağıdakilerden en azından iki özelliği barındırmalıdır:

1. Tek bölgeye yerleşim

2. Zonklayıcı karakter

3. Orta şiddetli veya çok şiddetli ağrı

4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme veya rutin fiziksel aktiviteden uzaklaşmaya sebep olma (örneğin: yürüme)

d. Baş ağrısı sürecinde aşağıdakilerden birinin ya da ikisinin görülmesi

1. Bulantı veya kusma

2. Işığa veya sese karşı hassasiyet

e. Sınıflamada yer alan farklı bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamaması” [21].

1.2. Auralı migren;

Geçici fokal nörolojik semptomları içerir. Aura, ağrı atağı başlamadan önce ortaya çıkar, dakikalar içerisinde yavaşça gelişir (5 ila 20 dakika) ve bir saatten daha kısa bir sürede kaybolur. Aura semptomlarını çoğunlukla aurasız migren benzeri baş ağrıları takip eder.

Auralı Migrenin Tanı Ölçütleri:

“A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B. i. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından en az biri görülür:

1. Görsel

2. Duysal

3. Konuşma ve/veya lisan bozukluğu

ii. Motor, beyinsapı ve retinal semptomlar görülmez

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür

2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer

3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır

4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde baş ağrısı başlar

D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır” [21].

1.3. Kronik migren

Kronik migren için tanı kriterleri alt tipteki özellikleri içerebilmektedir. “Üç aydan daha fazla süre boyunca ve ayda 15 veya daha çok gün olan; ayda en az 8 gün migren

özelliklerini taşıyan baş ağrısıdır”. Kronik migren için tanı kriterleri tüm tip, alt tip veya alt formlardaki atakları içermektedir.

Tanısal kriterler:

“A. Migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, B ve C kriterlerine uyan baş ağrısı

B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi

C. 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması:

1. Aurasız migren kriterleri

2. Auralı migren kriterleri

3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi

D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır” [21].

Bazı hastalar prodromal fazı yaşarlar. Prodromal faz baş ağrısından saatler veya günler önce görülür, postdromal faz ise baş ağrısının çözülmesini izleyen aşamadır. Prodromal ve postdromal semptomlar hiperaktivite, hipoaktivite, depresyon, belirli yiyecekler için aşerme, tekrarlayan esneme, yorgunluk ve boyun sertliği, ağrı olarak gösterilmiştir. Bu durumda tüm fazların görülebildiği migren evreleri sırasıyla Prodrom Evresi, Aura Evresi, Baş Ağrısı Evresi, Postdrom Evresinden oluşur [22].

2.1.4. Migrenin Tetikleyicileri

Migren ataklarının çeşitli tetikleyici etkenlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Östrojen gibi hormon seviyelerindeki değişiklikler nedeniyle kadın hastalar adet dönemlerinde migren yaşarlar. Bu tip migrenler genellikle adetin başlamasından 2 gün öncesi ile 3 gün sonrası arasında ortaya çıkar. Bazı kadınlar bu süre zarfında sadece saf menstrüel migren olarak bilinen migreni yaşarlar. Ancak çoğu kadın migreni menstrual dönem ile birlikte menstrual dönem dışında da yaşamaktadır buna da menstruasyonla ilişkili migren denilmektedir. Pek çok kadın menopoz sonrasında migrenin düzeldiğini tecrübe etmektedir, nadiren menopoz sonrası migrenin şiddetinde artış olduğu da bilinmektedir [1], [37], [38].

Migrenin diğerk tetikleyicileri arasında; yorgunluk, kalitesiz uyku, boyun, omuz gerginliğı, jet-lag, hipoglisemi, alışkın olunmayan yoğun egzersizler bulunmaktadır [1], [39].

Düzensiz beslenme, öğün atlama, susuzluk, alkol, çay, kahve gibi kafein ürünleri, çikolata ve narenciye gibi belirli yiyecekler, tütülenmiş ürünler, salamura ve tütülenmiş balık ve bazı peynir çeşitleri (çedar, stilton ve camembert gibi) tiramin içeren yiyecekler migreni tetiklediğı gösterilen diet öğeleridir [1], [40], [41].

Çevresel faktörlerden parlak ışık, televizyon veya bilgisayar ekranı gibi titreyen ekran, sigara dumanı, yüksek ses, nemdeki değişiklikler veya çok soğuk ya da sıcaklıklar gibi iklim değişiklikleri, güçlü kokular, havasız atmosfer migreni tetiklediğı düşünülen etkenlerdir [1], [42], [43].

İlaçlar da migren ataklarını tetiklemektedir, bazı uyku hapi türleri, kombine doğum kontrol hapi, menopozla ilişkili semptomları hafifletmek için kullanılan hormon replasman tedavisi bu ilaçlar arasında yer almaktadır [1], [44], [45].

Auralı migren sağdan sola kardiyak şantlardan patent foramen ovale (PFO) ile ilişkilendirilmiştir [46]. 2008'de yayınlanan vaka kontrol çalışmaları auralı migrenin PFO' lu hastalarda genel popülasyona göre daha yaygın olduğu ancak PFO' nun migren ile ilişkisinin düşük-orta kalitede kanıtlarla desteklendiğı belirtilmiştir. Şantın emboliye ve sonrasında serebral iskemiye yol açması ve bu durumun da migreni tetiklediğı düşünülmektedir [47]. Sağdan sola kardiyak şant ile migren arasındaki olası ilişkinin mekanizması bilinmemektedir [48].

2.1.5. Migrenin Fizyopatolojisi

Migrenin kesin nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ancak nöronal ve vasküler yapılar çevresinde ağrıya neden olan inflamatuvar maddelerin salınmasına yol açan bir mekanizmanın aktivasyonu ile ortaya çıktığı ve primer nöronal disfonksiyonun intrakraniyal ve ekstrakraniyal bir dizi değişikliğe yol açtığı öne sürülmektedir [49],[50].

2.1.5.1. Vasküler Migren Teorisi

Migren aurasının vazokonstriksiyondan kaynaklandığını, migren baş ağrısının ise vazodilatasyondan kaynaklandığını öne sürmektedir [7], [51]. Harold G. Wolff 1938'de bu teoriyi öne sürmüştür. Teoriye göre vazokonstriksiyon sonrası eksternal ve internal karotislerde vazodilatasyon ve pulsasyon olmaktadır [52], [53]. Bu pulsasyon da perivasküler sinirleri uyarmaktadır [54]. Bununla birlikte, son 20 yılda migren ile ilişkili

nöral dengesizlikler vurgulanmaktadır ve vasküler değişiklikler genellikle migreni tetiklemek için yeterli bulunmamıştır [55].

2.1.5.2. Kortikal Yayılan Depresyon (KYD)

Migren aurası ile baş ağrısı arasındaki ilişkinin, “Leão'nun kortikal yayılan depresyonu” olarak bilinen fenomenle bağlantılı olduğu bildirilmiştir [56], [57]. KYD, geçici nöronal aşırı uyarılabilirliğin ilerleyen dalgalarını ve ardından depresyonu üretir. KYD, nöronal, mekanik veya kimyasal uyarıları takiben artan K^+ salınımı ile başlatılır. İnterstisyel alanda biriken K^+ nöronal depolarizasyona neden olabilir [58]. Kortikal yayılan depresyon, serebral korteks boyunca kendi kendine yayılan bir nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır [59]. Astrositler, K^+ kanallarının açılması ve serbestleşmesi, Ca^{2+} veya N-metil-D-aspartat reseptörü aktivasyonu yoluyla KYD'yi yayabilir [58].

Glutamatın kortikal yayılan depresyonun ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde rolü olabileceği gösterilmiştir. Bazı deneysel araştırmalarda KYD'nin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri kullanılarak ortaya çıkmasının engellendiği görülmüştür [60].

Kortikal yayılan depresyonun hipotezleri şunlardır: Posterior serebral kan akımında azalma sonucu migren aurası tetiklenir [59]. KYD, trigeminal sinir afferentlerini aktive eder [61], [62]. Matriks metaloproteinaz aktivasyonu ve upregülasyonu ile kan-beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirir [63].

KYD ile trigeminal afferentlerin aktivasyonu, merkezi ve periferik refleks mekanizmalar yoluyla migrenin baş ağrısına neden olan ağrıya duyarlı meninkslerde inflamatuvar değişikliklere neden olur, proinflamatuvar mediatörlerin salınmasını artırır [64]. Aurasız migrenin ise beyin depolarizasyonun bilinçli olarak algılanmadığı bölgelerinde (örn. serebellum) KYD ortaya çıkmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [65].

KYD'nin, siklooksijenaz 2, proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif strese yer alan birçok genin ekspresyonunu düzenlediği de gösterilmiştir [66].

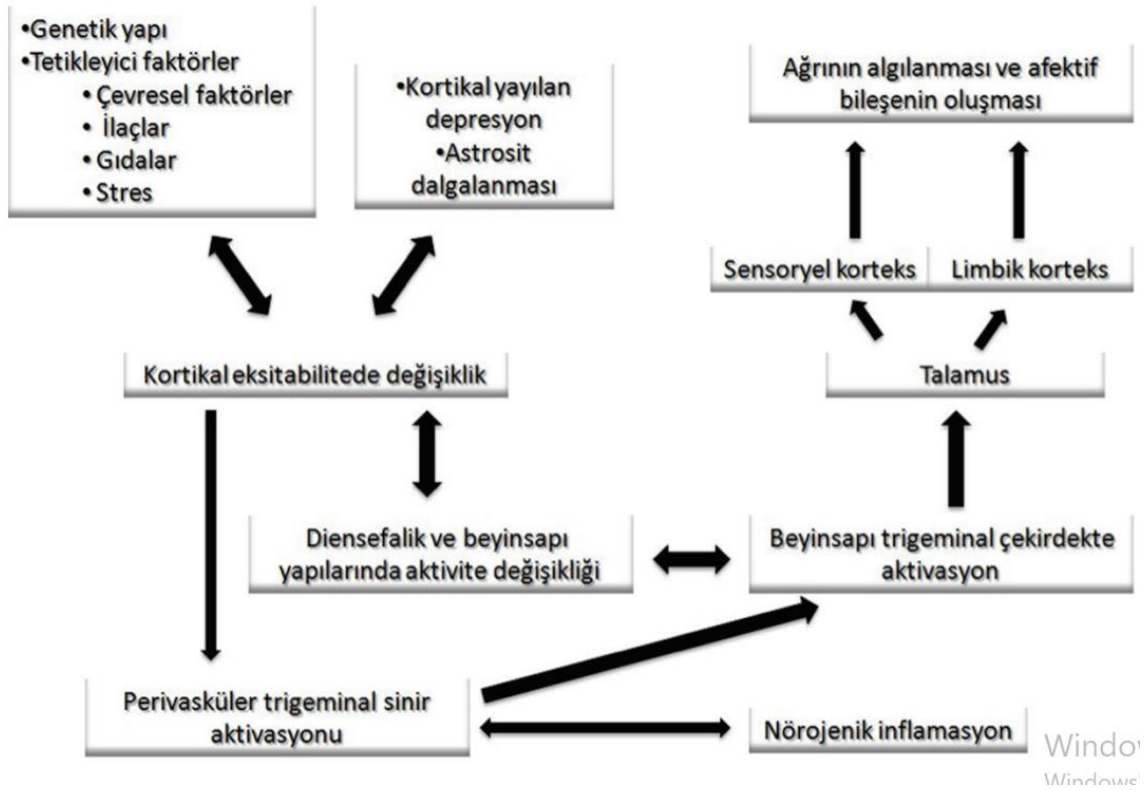
2.1.5.3. Trigeminovasküler Sistemin Rolü

Trigeminal ganglion ve üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan psödounipolar duyuşal nöronlardan oluşan trigeminovasküler sistemin aktivasyonunun migrenle bağlantılı olduğu düşünülmüştür [67].

Bu duyusal nöronlar, büyük serebral damarları, pial damarları, dura materi ve büyük venöz sinüsleri innerve eder. Trigeminal ganglionun tetikleyicilerle uyarılması, P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve nörokinin A dahil olmak üzere vazodilatör nöropeptitlerin salınmasına neden olur [68]. CGRP, trigeminal ganglia sinirlerinde eksprese edilen, serebral ve dural damarların güçlü bir vazodilatatörü olan 37 amino asitlik bir nöropeptittir [16].

Bu nöropeptitlerin salınması, nörojenik inflamasyon sürecine yol açar. Bu inflamatuvar yanıtın iki ana bileşeni vazodilatasyon (CGRP vazodilatasyonu) ve plazma protein extravazasyonudur. Migren ağrılarının uzamasında ve şiddetlenmesinde nörojenik inflamasyonun önemli olduğu düşünülmektedir. Kronik migrenli hastaların beyin omurilik sıvısında yüksek vazodilatör nöropeptit seviyeleri bulunmuştur, bu da bu hastalarda trigeminovasküler sistemin kronik aktivasyonunu düşündürmektedir [69]. Nörojenik inflamasyon sensitizasyon sürecine yol açabilir.

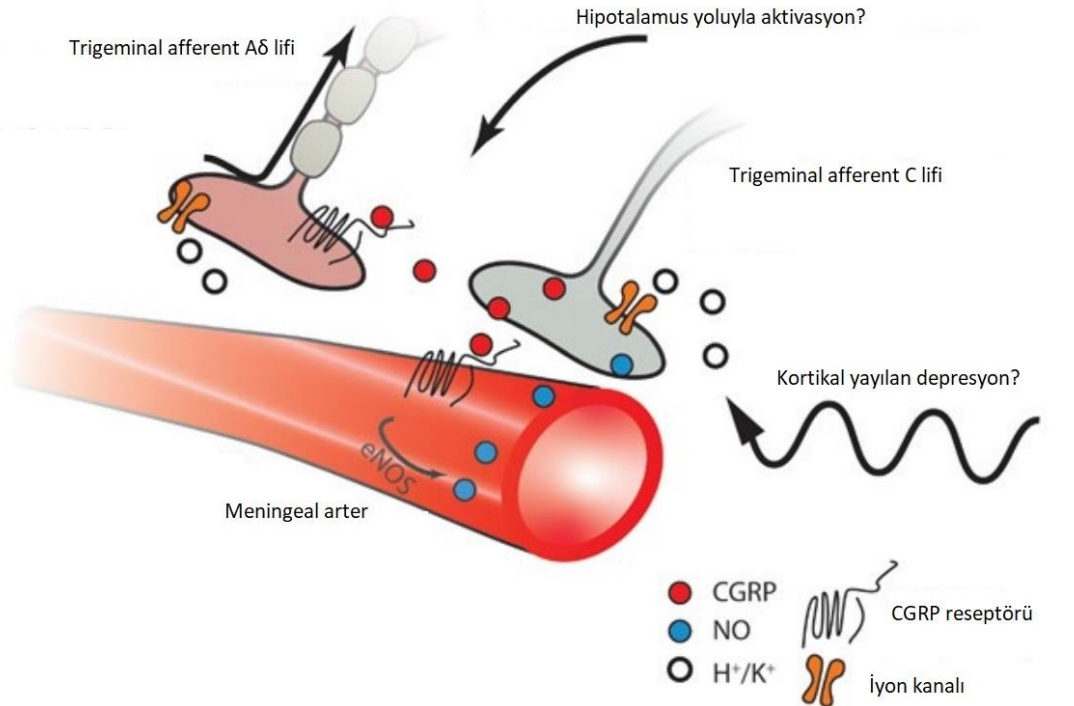
Periferik trigeminal nöronları aktive edebileceği düşünülen etmenler Şekil 2.1’de verilmiştir [70].



Şekil 2.1. Migren Fizyopatolojisi.

Artan kortikal uyarılabilirlik ve hipotalamik aktivitedeki değişiklikler, trigeminovasküler sistemi aktive ederek CGRP-erjik trigeminal afferent C-liflerinden CGRP'nin salınmasına neden olabilir. Ayrıca kortikal yayılan depresyon, hücre dışı potasyum (K^+) ve hidrojen (H^+) iyonlarının yanı sıra meningeal glia hücrelerinden ve sinir terminallerinden proinflamatuar maddelerin salınmasına neden olabilir. Bu maddeler de, trigeminal sinir uçlarını aktive ederek CGRP'nin salınmasına neden olabilir. Bu nedenle, başlatıcı olay ister merkezi ister periferik olsun CGRP, trigeminal afferent miyelinli A δ liflerinin komşu terminallerindeki reseptörleri üzerinde etki ederek bu duyuşal nöronların duyarlılaşmasına yol açabilir. Ayrıca endotelial CGRP, reseptörleri üzerinden doğrudan vazodilatasyona neden olur ve NO üretimini arttıran sinyal kaskadlarını aktive edebilir. NO vazodilatasyona neden olur ve CGRP' nin daha fazla salınımını artırabileceği trigeminal sinir terminaline yayılır. Şekil 2.2. [71].

CGRP mast hücre degranülasyonu yapmaktadır. Mast hücrelerinden potansiyel olarak salınan sitokinlerden IL-1 β ve IL-6, TG nöronlarını aktive etme veya uzun süreli sensitizasyona neden olma potansiyeline sahiptir. [72]. CGRP, IL-1 β ve IL-6'yı artırarak nörojenik inflamasyonu indüklemektedir [73].



Şekil 2.2. Migrende Trigeminal Nöronlarda CGRP.

2.1.5.4. Sensitizasyon

Nöronların nosiseptif ve nosiseptif olmayan stimülasyona giderek daha fazla yanıt verdiği yanıt eşiklerinin düştüğü ve yanıt büyüklüğünün arttığı spontan nöronal aktivitenin geliştiği süreci ifade etmektedir [74], [75].

Birincil afferent nöronlardaki periferik duyarlılaşma ve trigeminal kaudalisteki ikinci sıradaki nöronlardaki merkezi duyarlılaşma ve merkezi sinir sistemindeki daha farklı nöronların bireysel migren ataklarında ve epizodik dönüşümde rol oynadığı düşünülmektedir [47].

2.1.5.5. Serotonin Rolü

Serotonin reseptörlerindeki aktivasyonun, migrenin akut tedavisinde önemi bilinmesine rağmen, migren oluşumundaki rolü açık değildir [76].

Beyin sapı serotonerjik çekirdeklerinden salınan serotoninin, merkezi ağrı kontrol yolları ile kraniyal vasküler yapılar üzerinde doğrudan etkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum serotonin geri alımını bloke eden trisiklik antidepresanların migren profilaktik ajanları olmasıyla desteklenmektedir. Aksine, daha seçici serotonin geri alım inhibitörleri, migrenin önlenmesinde çok etkili bulunmamıştır [77], [78].

Düşük serotonin seviyelerinin vazodilatasyona yol açtığı ve migreni başlattığı öne sürülmektedir [79]. Bir hipoteze göre migren hastalarının baş ağrılarının kusma sonrası düzelmesi, kusmanın bağırsak hareketliliğini uyarması ve kan serotoninin yükselmesiyle açıklanmaktadır. Beyinde, normal seviyelerde endojen serotonin (5-HT) migren baş ağrısını önler [80], [81].

Serotonin reseptörleri trigeminal sinir ve kranial damarlar üzerinde bulunmuş olup bunların agonistleri özellikle triptanlar migren tedavisinde etkilidir. Triptanların trigeminovasküler sistem üzerinde etki gösterdiği ve CGRP gibi anahtar moleküllerin yüksek serum seviyelerini normale getirdiği bulunmuştur [8].

2.1.5.6. Genetik Yatkınlık

Migrene eğilimli bireyler, sinir sisteminin çeşitli seviyelerinde uyarılma ve inhibisyon arasındaki dengeye bağlı, kendilerini akut migren atağına duyarlı hale getiren genetik bir eşiğe sahiptir, migrenin alt tiplerinden auralı hemiplejik migrenin genetik özellikleri

bilinmektedir [82]. Migren hastalarının akrabalarında migren riskinin, migreni olmayan kontrol deneklerinin akrabalarına göre üç kat daha fazla olduğunu bulmuştur [83].

2.1.6. Migrenin Tedavisi

Migren tedavisi akut migren atağı tedavisi ile migren atağının gelişimini engelleyecek profilaksi şeklinde yapılmaktadır [84].

2.1.6.1. Migrenin Atak Tedavisi

Migren atağı tedavisinde mümkün olan en kısa süre içinde genellikle iki saat içinde ağrıyı kesmek amaçlanır. Bu nedenle baş ağrısını başlangıcında farmakolojik tedavi alınmalıdır. Gürültü ve fazla ışık gibi atağı şiddetlendirebilecek uyaranlardan da uzak kalınması gerekir [85].

Migren atağı tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar iki türdür: Migren atağına özgü olmayan ilaçlar; akut migren baş ağrısına özel olmayan parasetamol, metamizol gibi basit analjezikler, kafein kodein analjezik kombinasyonları gibi kombine analjezikler ve asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, ketorolak ve diklofenak migren tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlardır [86],[87]. Bu gruplar arasında en etkilileri NSAİ ilaçlar olarak belirtilmiştir [88]. Migren atağına özgü ilaçlar; ergotamin ve serotonin reseptör agonisti olarak triptanlardır, CGRP antagonistleri de spesifik atak tedavisinde kullanılmaktadır [89].

2.1.6.2. Migrenin Profilaktik Tedavisi

Ayda dörtten fazla migren atağı olan migren hastalarına profilaktik tedavi önerilmektedir. İki-dört arasında migren atağı olanlara atak süresinin uzun olması, atak anındaki tedaviye yanıt olmaması durumu gibi koşullarda profilaktik tedavi planlanabilir. Ayda iki ve altında atak geçiriliyorsa da profilaktik tedavi genellikle önerilmemektedir [90], [91]

Profilaktik tedaviler arasında Beta-blokörler ve Ca kanal blokörleri, ACE inhibitörleri, montelukast vb., yeni kuşak antidepressif bazı ilaçlar (venlafaksin-duloksetin), bazı antikonvülsanlar (VA-topiramet vb.), botulinum nörotoksin A uygulaması vardır. Seçilecek olan ilaçta ilk ve en önemli kriter ilacın etkinliğidir. Etkinlik için genellikle kabul edilen ölçüt atakların sıklığında en az %50 azalma olmasıdır. Eğer bu amaca ulaşılmışsa, ilaç kontrollü şekilde kesilebilir [89].

2.1.6.3. Girişimsel Tedaviler

Sinir blokajları, Transkraniyal Magnetik Stimülasyon, Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu gibi nöromodülasyon stimülasyon tedavileri girişimsel tedavilerdir [89].

Migrenin kişisel tetikleyicilerinin bir günlüğünü tutmak, diyetle ilgili hususlar, yeterli hidrasyon ile düzenli olarak planlanmış öğünler yemek, bazı ilaçları durdurmak ve tutarlı bir uyku programı oluşturmak dahil olmak üzere tetikleyici yaşam tarzı değişiklikleri için yararlı bilgiler sağlayabilir. Hormon tedavisi, migrenleri adet döngüleriyle bağlantılı gibi görünen bazı kadınlara yardımcı olabilir. Migrenli obez bireyler için bir kilo verme programı önerilir [1].

2.2. GRELİN

Grelın esas olarak mideden salgılanan iştah arttırıcı (oreksijenik) bir peptid olup, çeşitli fizyolojik fonksiyonlar göstermektedir [92]. Grelın, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R) için doğal ligand olan 28 amino asitli bir peptittir [93], [94].

Yapısına göre motilin peptid ailesinin bir üyesidir. Grelın, periferik olarak veya merkezi sinir sistemine uygulandığında, büyüme hormonunun salgılanmasını uyarır, gıda alımını artırır ve kilo alımına neden olur [95], [96].

Mide tarafından üretilen Grelın, açlık dönemlerinde veya anoreksiya gibi negatif enerji dengesi ile ilişkili koşullar altında artar. Aksine, Grelın seviyeleri yemekten sonra veya hiperglisemi ve obezitede düşüktür [97].

Grelın, 1999 yılında sıçan midesinden alınan doku ekstraktlarının büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R) aktive ettiğı not edildiğinde keşfedilmiştir [93]. O zamandan beri midenin en zengin Grelın kaynağı olduğı kabul edilmiştir. Vücuttaki Grelının büyük bir kısmı mide ve duodenumdandır. Grelın, insanda mide parietel ve esas hücrelere komşu olan P/D1 hücreleri olarak bilinen özgün endokrin hücreler tarafından salınır, gastrik fundusta bol miktarda bulunur [98], [99]. Ayrıca duodenum, ileum, çekum ve kolonda da sentezlenmekte ve salınmaktadır [100].

Ayrıca sadece gastrointestinal alanda sınırlı kalmayarak gastrik kan damarları içine salınmaktadır ve tüm vücuda sirküle olmaktadır. Yapılan çalışmalarda Grelın'ın kan-beyin bariyerini geçtiğı de tespit edilmiştir [101], [102].

Grelin içeren hücreler mide içeriğine maruz kaldığı mide lümenine açıktır. Lümene açık olmayan lamina proprianın kapiller ağına yakın olup damar sistemine Grelin salgılanmasını sağlayan hücreler de bulunmaktadır [103].

2.2.1. Grelin Reseptörleri

Grelin reseptörü (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör GHS-R), motilin, nörotensin reseptörlerini de içeren bir G protein-bağlı reseptör (GPCR) alt ailesinin bir üyesidir. Reseptörün iki formu (GHS-R1a ve GHS-R1b) mevcuttur. GHS-R1a, hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda eksprese edilir. Beyinde, GHS-R1a ekspresyonu hipotalamusta en yüksektir, vagusun dorsal motor çekirdeğinde ve parasempatik preganglionik nöronlarda da bulunur. Bazı hipotalamik çekirdeklerde, GHS-R1a mRNA, gıda alımını düzenleyen nöropeptit Y (NPY) mRNA'sı ile birlikte eksprese edilir [104].

Hipofiz ve hipotalamusa ek olarak, GHS-R1a, serebral korteks, hipokampus, ventral tegmental bölge ve substantia dahil olmak üzere beyindeki diğer çeşitli bölgelerde ifade edilir [102.] Buna göre, Grelin'in hafıza, uyku, ödül arama davranışı, kaygı ve ruh hali gibi çok sayıda yüksek beyin fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir [105] -[108].

GHS-R1a ön hipofizde, pankreasın adacık hücrelerinde, tiroide, adrenal bezlerde ve kalpte bulunur. GHS-R1a aynı zamanda otonomik afferent nöronlar ve enterik sinirler üzerinde de bulunur, ancak düz kas üzerinde bulunmaz. GHS-R1b ise reseptörün kırılmış bir formudur ve GHS-R1a'dan daha yaygın olarak dağılmış olmasına rağmen, G protein kompleksi ile etkileşime girmez ve bu nedenle biyolojik etkileri belirsizdir [109], [110].

2.2.2. Grelin Sekresyonu

Kandaki Grelin konsantrasyonları açlık sırasında artar ve yemeklerden kısa bir süre önce dalgalanmalar meydana gelir. Grelin salgılanması, muhtemelen vagal ve sempatik sinir sistemi kontrolü altında, sefalik bir yanıt gibi görünmektedir [111], [112].

Grelin seviyeleri yemekten sonra düşer. Yiyeceklerin plazma Grelin üzerindeki baskılayıcı etkileri, besin maddesine özgü görünmektedir ve en büyük etkiye sahip olan karbonhidratlardır, bunu protein ve lipidler izlemektedir. Grelin salınımının tokluktan sonra baskılanması, yemeklerin gastrik distansiyon üzerindeki etkileri veya mide veya duodenumdaki intralümenal besin maruziyeti ile ilgili değildir, daha çok barsaktan gelen vagal olmayan nöral sinyaller yoluyla gerçekleşir [113].

Grelin ekspresyonu, mide karsinoidlerinin çoğunluğu ve bazı bağırsak ve pankreatik nöroendokrin tümörler dahil olmak üzere bazı kanserlerde tespit edilmiştir [114]. İn vitro çalışmalar, Grelin'in büyümeyi teşvik edici bir etkisi olduğunu göstermiştir ve Grelin'in kanser büyümesini artırabileceği tahmin edilmektedir. Tersine, düşük bazal Grelin konsantrasyonlarının da özofagogastrik bileşke kanserleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durum, atrofi koşulları altında serum Grelin düzeylerinin düştüğü bulgusuna bağlanmıştır. Bazı çalışmalarda zayıf kişilerde, açlık plazma Grelin seviyeleri yaklaşık 550 ila 650 pg/mL'dir. Dolaşımdaki Grelin seviyeleri obezitede (200 ila 350 pg/mL aralığında) ve pozitif enerji dengesi durumlarında düşüktür ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters orantılıdır [115]-[117].

Azalan plazma Grelin seviyeleri, gastrit ile ilişkilendirilmiştir ve serum Grelin seviyelerinin gastrik atrofinin yararlı bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür [118]. Grelin seviyeleri, kaşeksi ve anoreksiyada (ortalama 1000 pg/mL'nin) yüksektir. Kilo kaybı dolaşımdaki Grelin düzeylerini artırır [119]. Bağırsak mikrobiyomunun, lipopolisakkaritler, hidrojen sülfid, kısa zincirli yağ asitleri veya diğer mekanizmalarla bakteriyel metabolitlerin salınması yoluyla Grelin salgılanmasını etkilediğini gösterilmiştir. Ancak, bu ilişkiler henüz tam olarak anlaşılmamıştır [120].

2.2.3. Grelin'in Etkileri

İntravenöz Grelin uygulaması, büyüme hormonu salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır ve kortikotropin (ACTH), kortizol ve prolaktinde hafif yükselmelere neden olur [95]. Grelin ve büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH), birlikte büyüme hormonu düzeylerini sinerjistik olarak artırır [121]. Grelin'in büyüme hormonu salınımı üzerindeki etkilerine nöral afferent vagal yolların aracılık etmesi muhtemeldir ve GHRH'nin uyarılmasını içerebilir [122].

Grelin gıda alımı ve enerji dengesi üzerinde etkilidir. Büyüme hormonu salgılanması üzerindeki etkilerine ek olarak, iştahı uyarır ve kilo alımına yol açabilen pozitif bir enerji dengesine neden olur. Grelin, yemek zamanı açlığını ve yemeğe başlamayı düzenlemede yer alır [123]. Periferik olarak uygulandığında beslenmeyi artırdığı tanımlanmış ilk hormondur. NPY, oreksin, melanokortin konsantre edici hormon (MCH) ve galanin gibi bilinen diğer tüm oreksijenik peptitler, yalnızca merkezi sinir sistemine uygulandığında beslenmeyi uyarır. Dolaşımdaki Grelin düzeylerinin yemekten önce keskin bir şekilde arttığı ve yemekten sonra aniden düştüğü gözlemleri, Grelin'in beslenmenin başlatılması

için bir sinyal görevi gördüğünü düşündürmektedir. Grelin öğünlerin sayısını arttırırken büyüklüğünü arttırmaz. Grelin sadece kısa süreli beslenmeyi düzenlemede rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda uzun vadede vücut ağırlığını da düzenler [97]. Açlık yüksek Grelin seviyeleri, hipotalamus, amigdala ve prefrontal kortekste ödül merkezlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir, bu da gıda tüketiminin açlık ve tokluktan daha karmaşık olduğunu gösterir [124].

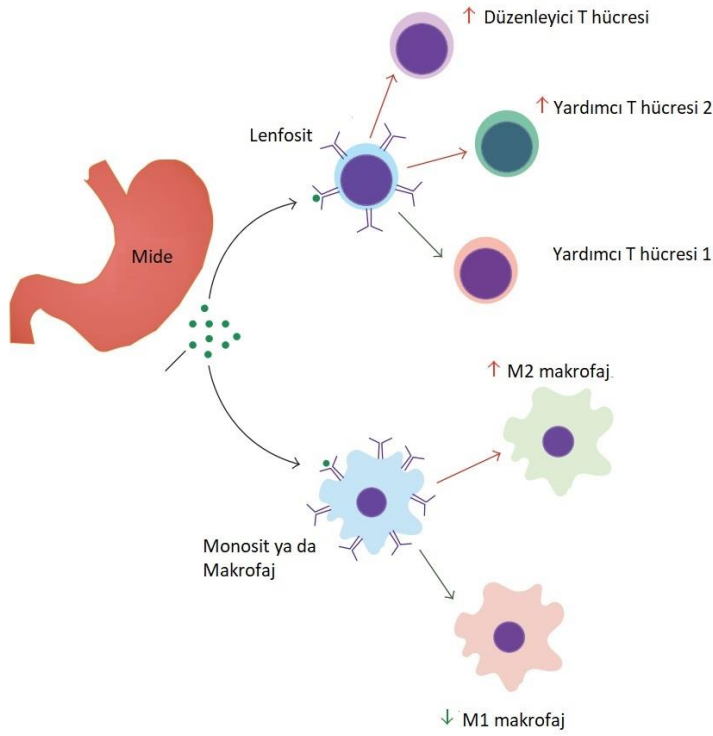
Grelin, Nöropeptit Y oluşumu üzerinde etkilidir. Merkezi sinir sisteminde Grelin, beyin beslenmesinin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir bölgesi olan hipotalamusun kavisi çekirdeğindeki NPY ve AgRP üreten nöronları aktive eder [96], [125].

Grelin'in mide hareketliliği üzerinde etkisi vardır. Motilin gibi Grelin de mide kasılmasını uyarır ve mide boşalmasını artırır Bu etkilere vagal kolinerjik yollar aracılık eder. Grelinin prokinetik etkileri, tokluk sinyalleri olarak işlev gören kolesistokinin gibi diğer gastrointestinal peptitlerinkine zıttır [97].

Kemik oluşumu ve vücut kütlesi üzerinde Grelin'in etkileri olduğu gösterilmiştir. Büyüme hormonunun kemik oluşumunu teşvik ettiği bilinmektedir ve bu da Grelin'in kemik metabolizmasını da etkileyebilme olasılığını artırır. Osteoblastların GHS-R1a'yı eksprese ettiği ve Grelinin hem osteoblast hücre proliferasyonunu hem de farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir [126]. Ayrıca, Grelin'in hem normal hem de büyüme hormonu eksikliği olan farelerde kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. [127].

Grelin'in ayrıca adacık işlevi de bulunmaktadır. Pankreas adacıklarında, GHS-R1a esas olarak D-hücrelerinde eksprese edilir, bu durum Grelinin somatostatin yoluyla dolaylı olarak insülin sekresyonunu inhibe ettiğini gösterebilir [128], [129].

Yapılan çalışmalar, Grelin'in doğrudan antiinflamatuvar etkilere sahip olabileceğini göstermektedir [130], [131]. Araştırmalarda, insan T hücrelerinde ve monositlerde eksprese edilen Grelin reseptörlerinin, interlökin-1-beta, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonuna aracılık ettiği bildirilmiştir [18], [131], [132]. Şekil 2.3'te gösterilmiştir [133]. Grelin inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltarak inflamasyonu hafifletir ve hedef organlara verilen hasarı azaltır, apoptozu düzenler.



Şekil 2.3. Ghrelin'in İnflamatuvar Yanıtı.

Ghrelın, serebral mikrovasküler bütünlüğü geri kazandırır ve vasküler sızıntıyı azaltır. Ghrelın, kardiyovasküler hastalıklar ve akut böbrek hasarında da inflamatuvar yanıtları inhıbe eder [18].

2.3. IL-1 β , IL-6

Sitokinler, enfeksiyona, bağışıklık tepkilerine, inflamasyona ve travmaya karşı konak yanıtlarının düzenleyicileridir. Proinflamatuvar sitokinler inflamasyonu indüklerken, antiinflamatuvar sitokinler inflamasyonu azaltırlar [134]. IL-1 ve IL-6, proinflamatuvar sitokinlerdendir. IL-1, ateşe neden olurken, akut faz protein sentezini sağlar. Lökotrien sentezini artırır. IL-6, B lenfosit çoğalması, farklılaşması, Ig yapımını uyarır. TNF ve IL-1, enfeksiyon, travma, iskemi, bakteri toksinleri, immun aktif T hücreleri, endoteli hedefleyerek immun reaksiyonları başlatır. IL-1 ağırlı ile ilgili sitokindir. IL-1'in iki ana formu vardır: IL-1beta ve IL-1alfa. IL-1 beta (IL-1 β) güçlü bir proinflamatuvar etkiye sahiptir ve IL-alfaya göre üzerinde daha fazla araştırma yapılmıştır. IL-1 β , aktif makrofajlar, monositler ve kendi ekspresyonunu uyarabileceği hipotalamus içindeki hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından salınır [135]. İnflamasyon

belirteçlerinden CRP, IL-1 β tarafından artırılır [136] . IL-1 β hipotalamusun frontal kısmında dopamin, norepinefrin ve serotoninin salınımını artırabilir Oksitosin ve vazopresin salınımını da arttırdığı gösterilmiştir [137], [138]. IL-1 β nin , çeşitli rahatsızlıklara neden olduğu ve bazı patolojik durumlarda arttığı görülmüştür.

IL-1 β tiroid hormonlarını (T3) üretmek için gereken enzimleri azaltabilir kronik inflamasyon durumlarında daha düşük T3 düzeyi olduğu görülmüştür [139].

Stresin bir IL-1 β aracılı mekanizma yoluyla depresyona neden olduğu gösterilmiştir [140]. IL-1 β , inflamasyon sırasında nöronal sinapslara zarar verir ve nörodejenerasyona neden olur [141]. Ayrıca öğrenme ve hafıza için kritik olan Uzun Dönem Potansiyalizasyonu (LTP) olumsuz yönde etkileyebilir [142].

Homeostaz, enfeksiyonlar veya doku yaralanmaları ile bozulduğunda, IL-6 hemen üretilir ve CRP, kompleman (C3), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, trombopoetin, hepsidin, haptoglobin ve α 1-antikimotripsin gibi çok çeşitli proteinleri indükleyerek akut faz ve immün yanıtların aktivasyonu yoluyla bu tür ortaya çıkan strese karşı konak savunmasına katkıda bulunur. IL-6'nın düzensiz aşırı ve kalıcı sentezi, sırasıyla akut sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve kronik immün aracılı hastalıklar üzerinde patolojik bir etkiye sahiptir [143].

Santral Sinir Sisteminden (SSS) de salınan ve SSS'de reseptörleri bulunan sitokinlerden IL-6, hiperaljeziye neden olabilir. Nörovasküler inflamasyonda ağrı araçları olduğu ve migren ağrısı oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir [144].

IL-1 β ve IL-6 trigeminal yoldaki nosiseptif yanıtları etkileyebildiği ve migren ağrısının başlamasında rol oynadığı araştırmalarda gösterilmiştir [9]-[11].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Migren tanısı almış hastalarda serum IL-1 β , IL-6, Grelin düzeyleri, kontrol grubuna göre karşılaştırılarak incelendi, araştırma kesitsel analitik tipte bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE SÜRESİ

Araştırma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 01.08.2020-01.06.2021 tarihleri arasında yapıldı. Araştırmanın veri toplama aşaması Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği'nde 01.10.2020'de başlamış olup 01.01.2021 tarihine kadar üç ay süre ile yürütüldü.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

01.10.2020- 01.01.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ataksız dönemde olan 82 hasta araştırmanın migren grubu evrenini oluşturdu.

3.4. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Referans çalışmalardaki değerler alınarak Grelin için etki büyüklüğü 0,65, IL-1 β için 0,60, IL-6 için 0,84, olarak hesaplandı [145]-[147]. Bağımsız iki grubun ortalaması arasındaki farkın hesaplanmasında, tip 1 hata %5, güven aralığı %95, güç %80 olarak alındı ve her bir grup için gerekli olan toplam minimum örneklem büyüklüğü G-Power 3.1 programında 0,60 etki büyüklüğü alınarak hesaplandı ve 44 olarak belirlendi.

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmada 01.10.2020- 01.01.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvurmuş olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 44 migren hastası çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üzerinde olmak, Uluslararası baş ağrısı derneğinin kriterlerine göre migren tanısı almış olmak, gebe olmamak, iletişime engel teşkil edebilecek herhangi bir akıl sağlığı sorunu olmamak, anketi eksik ve özensiz

doldurmamış olmak ve kan alınmasına engel teşkil edecek cilt lezyonu ya da kanama diyatezi hastalıkları olmaması ve araştırmaya dahil olmayı kabul etmek idi.

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde diğer polikliniklere başvuran ya da araştırmaya katılmaya gönüllü migren ve baş ağrısı tanı ve semptomu olmayan migren hastasına eşit sayıda 44 kişi kontrol grubuna dahil edildi.

3.5. ARAŞTIRMADA ETİK KONULAR

Araştırma ile ilgili etik kurul onayı Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 01.06.2020 tarihinde 2020/59 sayılı karar numarası ile verildi (EK-1). Çalışmanın Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama merkezi Nöroloji Polikliniği'nde yürütülebilmesi için Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan yazılı izin alındı. Araştırmaya katılan bireyler ile görüşülerek araştırma ile ilgili bilgi verildi, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatıldı (EK-2).

3.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Araştırma kesitsel tiptedir, kanıt piramidindeki yeri üst basamaklarda değildir. Araştırmada evren Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi ile sınırlı tek bir merkez olarak belirlendi. Kan numuneleri araştırmaya katılanların sekiz saatlik açlık sonrası dönemde olduklarının beyanı ile alındı, beyana dayalı olması araştırmanın kısıtlılıklarındandır.

3.7. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur formu doğrultusunda Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran migren hastaları ve diğer polikliniklere farklı nedenlerle başvuran (migren tanısı olmayan ve baş ağrısı semptomu olmayan, benzer nörolojik ek hastalığı olmayan ya da ehliyet, sağlık raporu vb. nedenlerle başvuruda bulunan kişiler kontrol grubuna dahil edilmiştir) kontrol grubundaki katılımcılarla yüz yüze görüşülerek araştırma konusunda bilgi verildi, en az sekiz saat aç olduğunu beyan eden hasta ve gönüllülere anket formu uygulandı (EK-3). Toplam 28 sorudan oluşan anket formu; sosyodemografik özellikler (9 soru), tıbbi öykü (4 soru) ve migren hastalığı ile ilgili tıbbi öyküyü içermektedir (15 soru).

Anket formu tamamlandıktan sonra günün aynı sabah saatlerinde kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri kişisel veriler kullanılmadan numaralandırılıp -80 °C’de saklandı.

3.7.1. Elisa Test Prosedürü

ELISA yöntemiyle IL-1 β , IL-6, Greline uygun olan kitler ile (ELK Biotechnology Human GHRL (Ghrelin) ELISA Kit ELK1943, ELK Biotechnology Human IL1b(Interleukin 1 Beta) ELISA Kit ELK1270, ELK Biotechnology Human IL6(Interleukin 6) ELISA Kit ELK1156) Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından serum düzeyleri ölçüldü. Birimler Grelin , IL-1 β ve IL-6 için pg/mL olarak ifade edilmiştir.

Test Prosedüründe anti-Grelin/anti-IL-1 β /anti-IL-6 monoklonal antikorı ile kaplanmış kuyucuklara eklenen örnekler inkubasyon ile birbirlerine bağlandı. Yıkama aşamaları ile bağlanmayan kısımlar uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama eklenen Biyotinle işaretli ikinci antikor, kuyucuklarda önceden birinci antikorla bağlanmış olan Grelin/IL-1 β /IL-6 analitine bağlandı. Sonraki aşamada Streptavidin-HRP ortama eklendi ve biyotin- anti-Grelin/anti-IL-1 β /anti-IL-6 konjugatına bağlandı. Daha sonra kuyucuklara HRP ile reaksiyona giren substrat eklenerek örnekte bulunan Grelin/IL-1 β /IL-6 miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün oluştu. Daha sonra ortama asit eklenerek reaksiyon durduruldu ve oluşan renkli ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okunarak, standartlardan elde edilen kalibrasyon eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı.

3.8. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı ölçümler için Mann Whitney-U analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığı durumlarda Student T-testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı durumlarda değişkenler arasında ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya 44 migren hastası ve kontrol grubundan 44 kişi dahil olmuştur. Migren grubunun yaş ortalaması $38,04 \pm 12,11$, vücut kitle indeksi (VKİ) $27,74 \pm 5,79$, boy ortalaması $162,75 \pm 7,38$ cm, kilo ortalaması $73,47 \pm 16,18$ kg'dir. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması $39,54 \pm 10,05$, VKİ'si $26,41 \pm 5,13$, boy ortalaması $164,88 \pm 6,96$ cm, kilosu $71,84 \pm 14,85$ kg' dur. İncelenen sosyodemografik özellikler bakımından fark yoktur ($p=0,529$, $p=0,256$, $p=0,166$, $p=0,623$). Migren hastalarının % 88,6'sı kadın, kontrol grubunun ise %86,4'ü kadındır, migren hastalarının %72,7'si ($n=32$) evli, %40,9'u ($n=18$) ev hanımıdır ve %61,4'ü ($n=27$) ekonomik durumlarını orta düzeyde değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunun ise, %75,0'ı ($n=33$) evli, %34,1'i ($n=15$) ev hanımıdır ve %63,6'sı ($n=28$) ekonomik durumlarını orta olarak ifade etmişlerdir. İncelenen bu özellikler arasında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır, istatistiksel farklılıkları sırasıyla verilmiştir ($p=0,533$, $p=0,381$, $p=0,865$). Migren ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırılması Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Migren ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler.

	Migren Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort± SS	Ort± SS	
Yaş	38,04±12,11	39,54±10,05	0,529
VKİ	27,74±5,79	26,41±5,13	0,256
Boy (cm)	162,75±7,38	164,88±6,96	0,166
Kilo (kg)	73,47±16,18	71,84±14,85	0,623
	% (n=44)	% (n=44)	
Cinsiyet			
Kadın	88,6 (39)	86,4 (38)	1,000
Erkek	11,4 (5)	13,6 (6)	
Medeni durum			
Evli	72,7 (32)	75,0 (33)	0,533
Bekar	25,0 (11)	18,2 (8)	
Dul/Boşanmış	2,3 (1)	6,8 (3)	
Eğitim düzeyi			
Okur-yazar değil	4,5 (2)	2,3 (1)	0,921
İlkokul	31,8 (14)	27,3 (12)	
Ortaokul	6,8 (3)	9,1 (4)	
Lise	20,5 (9)	15,9 (7)	
Üniversite	29,5 (13)	34,1 (15)	
Lisansüstü	6,8 (3)	11,4 (5)	
Meslek			
Ev hanımı	40,9 (18)	34,1 (15)	0,381
Memur	11,4 (5)	25,0 (11)	
İşçi	13,6 (6)	18,2 (8)	
Serbest meslek	18,2 (8)	13,6 (6)	
Öğrenci	13,6 (6)	4,5 (2)	
Emekli	2,3 (1)	4,5 (2)	
Ekonomik durum algısı			
Düşük	27,3 (12)	22,7 (10)	0,865
Orta	61,4 (27)	63,6 (28)	
Yüksek	11,4 (5)	13,6 (6)	

Migren hastaları ve kontrol grubun arasında sigara kullanımı bakımından anlamlı fark bulunmamaktadır ($P=0,879$). Migren hastalarının %52,3'ünün ($n=23$) kronik hastalığı vardır, %40,9' u ($n=18$) sürekli ilaç kullanmaktadır, %50,0'sinin ($n=22$) geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü bulunmaktadır. Migren tanısı olmayan katılımcıların ise %34,1'inin ($n=15$) kronik bir hastalığı bulunmakta, %29,5'i ($n=13$) sürekli ilaç kullanmaktadır ve %36,4'ünün ($n=16$) cerrahi operasyon öyküsü bulunmaktadır. Migren hastalarının ve kontrol grubundaki katılımcıların arasında incelenen tıbbi özellikler yönünden anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,131$, $p=0,372$, $p=0,282$). Migren hastaları ve kontrol grubunun bazı tıbbi özellikleri Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Migren ve Kontrol Gruplarının Diğer Tıbbi Özellikleri.

	Migren Grubu	Kontrol Grubu	p
Sigara paket/ yıl (ort±standart sapma)	8,84±8,89	8,36±6,26	0,879
Ortanca (min-maks)	6 (0,5-30)	5 (1-20)	
Kronik hastalık	% (n)	% (n)	p
Var	52,3 (23)	34,1 (15)	
Yok	47,7 (21)	65,9 (29)	0,131
Sürekli ilaç kullanımı			
Var	40,9 (18)	29,5 (13)	0,372
Yok	59,1 (26)	70,5 (31)	
Geçirilmiş Cerrahi			
Var	50,0 (22)	36,4 (16)	0,282
Yok	50,0 (22)	63,6 (28)	

Migren hastalarının %38,9'u ($n=7$) antihipertansif , %16,7'si ($n=3$) bronkodilatör, %5,6'sı ($n=1$) antidiyabetik, %22,2'si ($n=4$) tiroid ilacı, %11,1'i ($n=2$) vitamin ve mineral takviyesi kullanmaktaydı. Kontrol grubunda ise katılımcıların %46,1'i ($n=6$) antihipertansif, %15,3'ü ($n=2$) bronkodilatör, %23,1'i ($n=3$) antidiyabetik, 7,7'si ($n=1$) tiroid ilacı, %7,7'si ($n=1$) vitamin mineral desteği almaktaydı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve sırasıyla $p=0,727$, $p=0,621$, $p=1,000$ $p=0,368$ $p=1,000$ 'dır.

Migren grubunun %5,6'sı antihiperlipidemik ve yine %5,6's immunmodulator ilaç kullanmaktaydı. Kontrol grubunda immunmodulator ve antihiperlipidemik ilaç kullanan bulunmamaktaydı. Katılımcıların kullandıkları ilaçlar ve gruplara göre dağılımları Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3.*Migren ve Kontrol Gruplarında Sürekli Kullanılan İlaçlar.

İlaçlar	Migren Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Antihipertansif					
Evet	7	38,9	6	46,1	0,727
Hayır	11	62,1	7	53,9	
Bronkodilatator					
Evet	3	16,7	2	15,3	1,000
Hayır	15	83,3	11	84,7	
Antidiyabetik					
Evet	1	5,6	3	23,1	0,284
Hayır	17	94,4	10	76,9	
Antihiperlipidemik					
Evet	1	5,6	-	0	1,000
Hayır	17	94,4	13	100	
Tiroid					
Evet	4	22,2	1	7,7	0,368
Hayır	14	77,8	12	92,3	
Vitamin-mineral					
Evet	2	11,1	1	7,7	1,000
Hayır	16	88,9	12	92,3	
İmmunmodulator					
Evet	1	5,6	-	0	1,000
Hayır	17	94,4	13	100	

*:Çizelgeye migrende kullanılan ilaçlar dahil edilmemiştir.

Migren tanısı almış hastaların tanı alma yaşı ortalama $28,73 \pm 11,47$ 'dir. Atak tedavisi öncesi ve sonrası Vizuel Analog Skala (VAS) skorlarında farklılık bulunmaktadır. Tedavi öncesi ortalama $8,86 \pm 1,11$ olan VAS skorları tedavi sonrası $3,27 \pm 2,45$ olarak değişmiştir.

Migren hastalarının %22,7'si auralı migren tanısı almıştır. % 61,4'ünün ailesinde migren öyküsü mevcuttur. %79,5'inin baş ağrısı pulsatil şekilde kendini göstermektedir. Migren hastalarının baş ağrısı sıklığı, lokalizasyonu ve atak süreleri Çizelge 4.4'te belirtilmiştir.

Çizelge 4.4. Migren Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri.

	Migren hastaları (n=44)
Başlangıç Yaşı	28,73 ±11,47
VAS skoru	
Atak tedavisi öncesi	8,86±1,11
Atak tedavisi sonrası	3,27±2,45
Migren tipi (%)	
Auralı	22,7 (10)
Aurasız	77,3 (34)
Aile Öyküsü (%)	
Var	61,4 (27)
Yok	38,6 (17)
Baş ağrısı karakteri (%)	
Pulsatil	79,5 (35)
Diğer (yanma vb)	20,5 (9)
BA sıklığı (%)	
Ayda 1-3	56,8 (25)
Ayda 4 ten fazla	43,2 (19)
Lokalizasyon (%)	
Unilateral	70,4 (31)
Diğer(değişken)	29,6 (13)
Atak süresi (%)	
12 saatten az	59,1 (26)
12-24 Saat	18,2 (8)
25-48 Saat	11,4 (5)
49-72 Saat	11,4 (5)

44 migren hastasının tümü atak tedavisinde ilaç kullanmaktadır. Migren hastalarının % 36,3'ü (n=16) profilaktik ilaç kullanmaktadır. Atak sırasında ve profilakside kullanılan ilaçlar ve ilaç kullanım oranları çizelgelerde (Çizelge 4.5 a,b) belirtilmiştir.

Çizelge 4.5a. Migren Atakında Kullanılan İlaçlar.

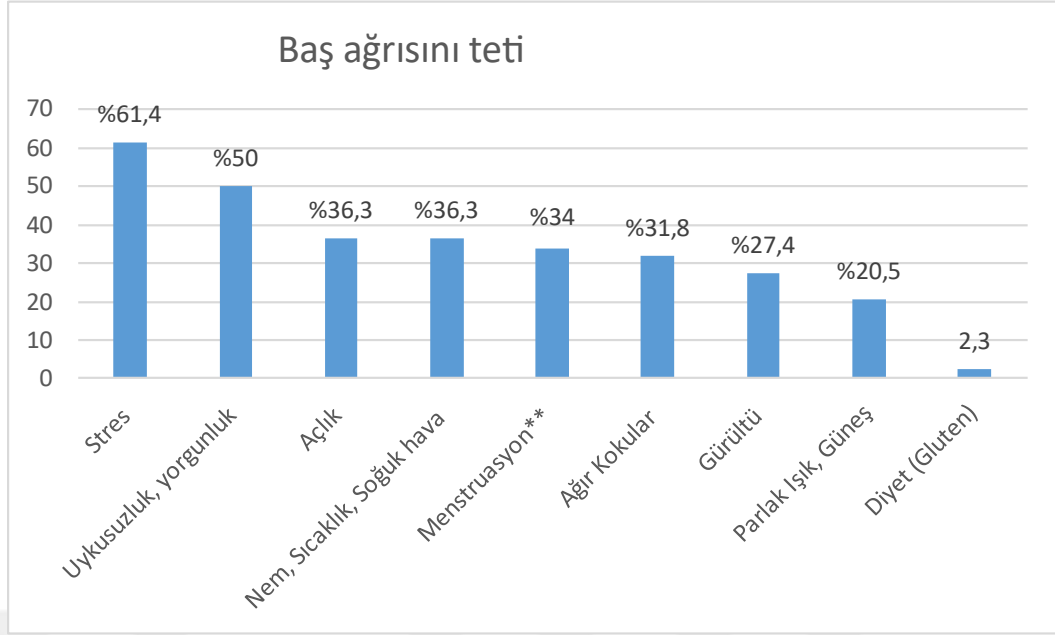
Atakta kullanılan ilaçlar	Atakta ilaç kullanan hastalar (n=44)
	% (n)
NSAİİ	81,8 (36)
Triptan, ergotamin türevleri	45,4 (20)

*Migren hastaları farklı tür ilaç kullanabilmektedir.

Çizelge 4.5b. Migren Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar.

Profilakside kullanılan ilaçlar	Profilakside ilaç kullanan hastalar (n=16)
	% (n)
Betabloker	46,6 (7)
Antidepresan	40,0 (6)
Antiepileptik	20,0 (3)

Migren hastalarında baş ağrısını tetikleyen birden fazla etmen bulunmaktadır. Hastaların %61,4'ünü stres, %50,0'ını açlık, uykusuzluk-uyku bölünmesi-yorgunluk, %36,3'ünü açlık, %34,0'ını menstrüasyon, %36,3'ünü nem-sıcaklık-soğuk hava, %31,8'ini ağır kokular, %27,4'ünü gürültü, %20,5'ini parlak ışık, güneş ışığı, %2,3'ünü glutenli diyet tetiklemektedir (Şekil 4.1).

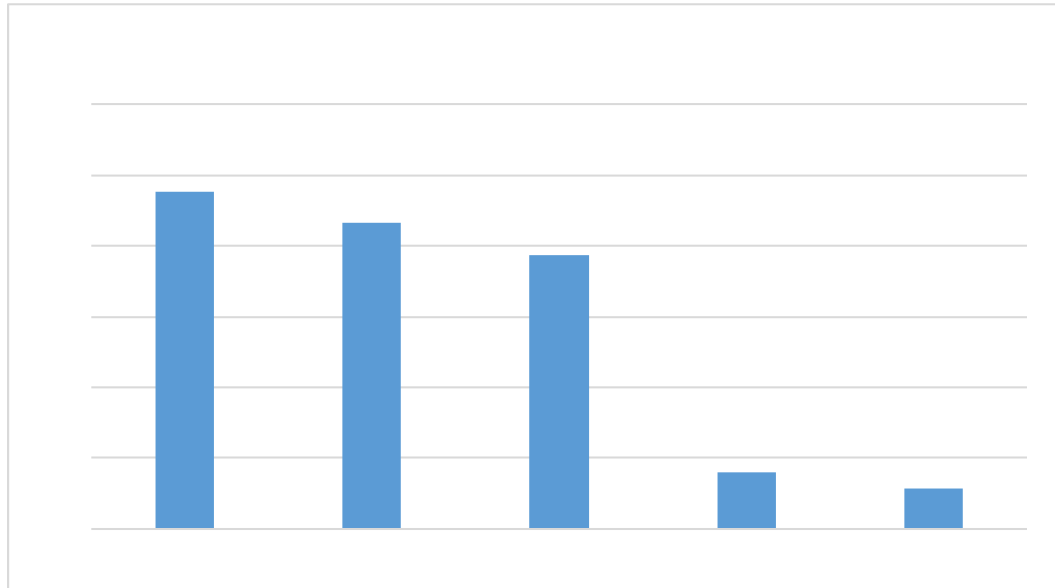


Şekil 4.1.* Baş Ağrısını Tetikleyen Durumlar.

*:Migren hastalarında baş ağrısını tetikleyen birden fazla etmen bulunmaktadır.

** :44 Migren hastasından 5'i erkek, 9'u menopozdadır. Menstruasyonun tetikleyici etkisi 30 kişi üzerinden değerlendirildiğinde %50'sinin (n=15) baş ağrısını tetiklemektedir.

Migren hastalarında baş ağrısına en çok fotofobi, fonofobi ve bulantı eşlik etmektedir. Hastaların %95,5'inde fotofobi, %86,4'ünde fonofobi, %77,3'ünde baş ağrısıyla birlikte bulantı görülmektedir. Baş ağrısını etkileyen durumlar Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



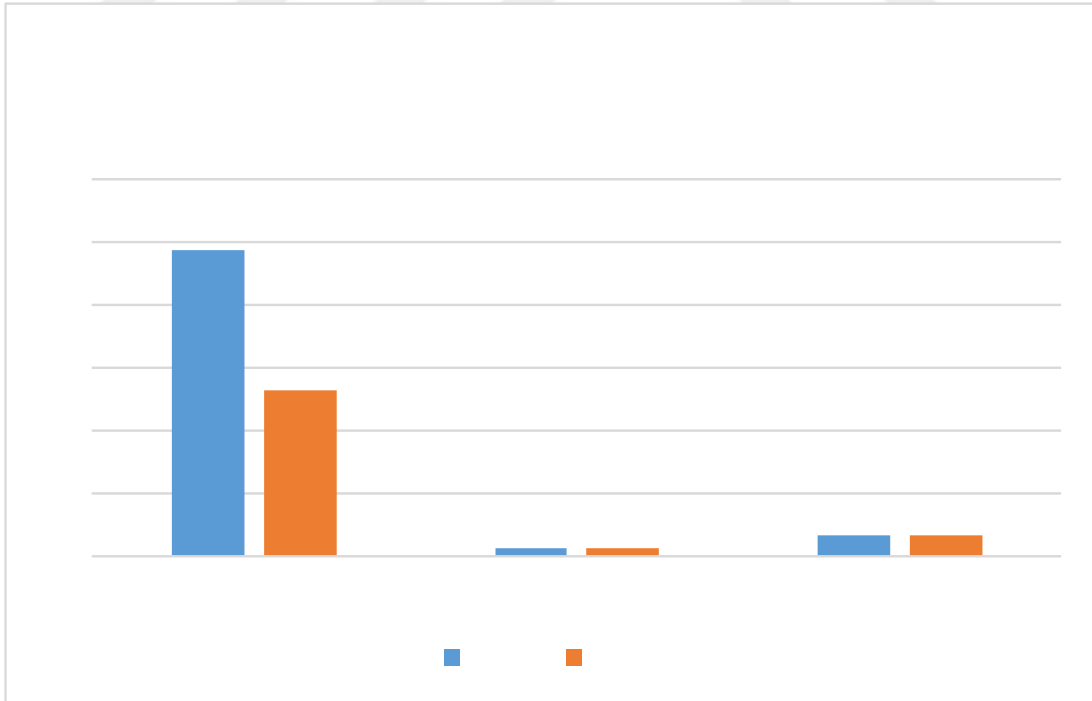
Şekil 4.2.* Baş Ağrısına Eşlik Eden Durumlar.

*:Migren hastalarında baş ağrısına eşlik eden birden fazla durum bulunabilmektedir.

Migren grubu Grelin düzeyi ortancası 487,61 (193,95-887,93), kontrol grubu Grelin ortancası ise 244,82 (72,55-583,92)'dir, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Migren hastalarında IL-1 β düzeyi ortalaması 33,88 $\pm$ 7,81 pg/mL, kontrol grubunda 34,58 $\pm$ 7,62 pg/mL dir.Aralarında fark bulunmamıştır ($P=0,673$). Migren hastalarında IL-6 düzeyi ortalaması 13,12 $\pm$ 1,75 pg/mL, kontrol grubunda ise 12,69 $\pm$ 2,37 pg/mL olarak bulunmuştur ve anlamlı fark yoktur ($P=0,336$). (Çizelge 4.6, Şekil 4.3.).

Çizelge 4.6. Migren ve Kontrol Gruplarında Grelin, IL1- β ve IL-6 Düzeyleri.

	Migren		Kontrol		P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
Grelin pg/mL	487,37 $\pm$ 157,52	487,61 (193,95-887,93)	264,48 $\pm$ 124,08	244,82 (72,55-583,92)	<0,001
IL-1 β pg/mL	33,88 $\pm$ 7,81	34,33 (18,95-60,24)	34,58 $\pm$ 7,62	32,88 (20,96-58,63)	0,673
IL-6 pg/mL	13,12 $\pm$ 1,75	12,58 (10,58-18,73)	12,69 $\pm$ 2,37	12,08 (9,94-22,83)	0,336



Şekil 4.3. Migren ve Kontrol Gruplarında Grelin, IL-1 β ve IL-6 Düzeyleri.

Kontrol grubunda Grelin ile IL1- β , IL-6 arasında ilişki bulunmamıştır $r<0,073$, $r<0,115$, $P=0,636$, $P=0,457$.

Migren grubunda Grelin ile IL1- β , IL-6 arasında ilişki bulunmamıştır $r<0,137$, $r<0,205$
 $p=0,375$, $P=0,181$. (Çizelge 4.7.)

Çizelge 4.7. Migren ve Kontrol Gruplarında Grelin ile IL1- β , IL-6 ilişkisi.

	Grelin	
	r	p
Kontrol		
IL1-B	0,073	0,636
IL-6	-0,115	0,457
Migren		
IL1-B	-0,137	0,375
IL-6	0,205	0,181

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tekrarlayıcı ağrılar ile karakterize, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen migren, dünya çapında insanların yüzde 10'undan fazlasını etkilemektedir [1]. Bir toplum sağlığı sorunu olan migrenin fizyopatolojisinin aydınlatılması uygulanacak tedavi yaklaşımları için önem kazanmaktadır. Grelin, IL-1 β ve IL-6 düzeyleri incelenen araştırmamızda, çalışmaya dahil edilen grupların sosyodemografik özellikleri sorgulanmış, migren grubunun yaş ortalaması 38'dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre migren en sık 35-45 yaşları arasında görülmektedir. Çalışmamızın sonucu DSÖ raporuna benzemektedir.

Araştırmamızda migren grubunun %88,6'sı kadındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bin migren hastasının sosyodemografik özelliklerinin incelendiği çalışmada da benzer şekilde migren hastalarının %86,3'ü kadındır [148].

Eğitim düzeyleri incelendiğinde çalışmamızda migren grubunun %31,8 ilkokul mezunu, %29,5'i üniversite mezunudur. Türkiye'de 2016 yılında bir çalışmada benzer şekilde migren hastalarının %42'si üniversite, ikinci sıklıkta %28'i ise ilkokul mezunudur. Kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark yoktur [149]. İstanbul'da özel bir hastanede yapılan bir çalışmada ise migren hastalarının %57'si ön lisans ve üzeri eğitime sahipken %8'i ilkokul mezunudur. Bu farklılıklar araştırmanın yapıldığı bölgesel sosyoekonomik koşullara bağlı olabilir [150].

Migren hastalarının %61,4'ünün ailesinde migren tanısı almış birinci derece yakını bulunmaktadır. 2014 yılında Sırbistan'da yapılan bir çalışmada aile öyküsü %53,9 bulunmuştur [151]. Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise aile öyküsü oranı % 64,8'dir [152]. Migrende aile öyküsü araştırmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde %50'nin üzerindedir.

Migren hastalarının %61'i stresle, %50'si ise uykusuzluk ve yorgunluk ile migren ataklarının tetiklendiğini belirtmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada ise migren hastalarının %54'ünün migren atağı stresle, %37'si uykusuzluk ve yorgunluk ile tetiklenmektedir [148]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada %88'inin stresle tetiklendiği %77'si uykusuzluk ve yorgunluk ile tetiklendiği bildirilmiştir. Stres ve uykusuzluk benzer şekilde çalışmalarda baş ağrısı tetikleyicilerinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır [152].

Migren hastalarının baş ağrısına eşlik eden en sık üç semptomu fotofobi (%95), fonofobi (%86) ve bulantıdır (%77). Uludağ Üniversitesinde migren hastaları ile yapılan bir araştırmada da benzer şekilde baş ağrısına eşlik eden en sık semptomlar fotofobi (%90,5), fonofobi (%95,5) ve bulantı (%90) olmuştur [153]. Fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma migren hastalığında eşlik eden semptomlar olarak yüksek oranda bulunduğu bilinmektedir [21].

Migren ağrısının steril bir nörojenik inflamasyon formu olabileceğini öne süren araştırmalara göre iyonlar ve inflamatuvar ajanlar, meninksleri innerve eden duyuşal liflerin yakınında salınır ve periferel nosiseptörleri aktive eder [154], [155]. Dura materde nörojenik inflamasyon, vazodilatasyon, plazma protein ekşravazasyonu ve proinflamatuvar mediatörlerin salınması ile karakterize bir dizi olay meydana gelmektedir [155]. Farklı nedenlerle uyarılma sonucu Trigeminal afferent-C liflerinden CGRP salındığı ve CGRP'nin dura materde mast hücrelerini aktive ettiğı gösterilmiştir. Mast hücre aktivasyonu sonrasında proinflamatuvar mediatörler salınmaktadır [72], [73]. IL-1 β ve IL-6 salınan proinflamatuvar sitokinlerdendir ve vasküler dilatasyonla ilişkilendirilmiştir [72], [156].

Proinflamatuvar sitokinler, monositlerden Nitrik Oksit (NO) salımının güçlü indükleyicileridir. NO'nun, vasküler dilatasyonda ve migren atağıyla sonuçlanabilecek nörojenik vasküler inflamatuvar yanıtının başlatılmasında veya ilerlemesinde önemli bir aracı olabileceğı ileri sürülmektedir [157]. NO serum düzeyi migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksektir [158].

SSS'den de salınan ve SSS'de reseptörleri bulunan sitokinlerden IL-6, hiperaljeziye neden olabilir. IL-6'nın nörovasküler inflamasyonda ağrı aracısı olduğı ve migren ağrısı oluşumunda etkili olabileceğı düşünülmektedir [144]. IL-1 β ve IL-6'nın trigeminal yoldaki nosiseptif yanıtları etkileyebildiğı ve migren ağrısının başlamasında rol oynayabildiğı gösterilmiştir [9]-[11]. IL-1 β ve IL-6'nın migren atakları sırasında arttığı araştırmalarda gösterilmiştir [159]. Bazı araştırmalar IL-1 β ve IL-6'nın baş ağrısız interiktal dönemde de arttığını bildirmiştir [160], [161]. Bazı araştırmalar ise IL-1 β 'nın ataksız dönemde serumdaki düzeylerinin istatistiksel olarak değişmediğini göstermiştir [162], [163].

Bu çalışmada ataksız dönemdeki migren hastalarında ve kontrol grubunda IL-1 β ve IL-6 sitokin düzeyleri ölçülmüştür ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonucu destekler nitelikte araştırmalar belirtildiği gibi literatürde mevcuttur [164].

Bu araştırmada Grelin düzeyleri migren hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Migrende Grelin düzeyinin incelendiği sınırlı sayıda araştırma vardır [145], [165], [166].

Migren hastalarında ataksız dönemde olan 49 migren hastası ve 30 kişiden oluşan kontrol grubunda Grelin düzeylerinin incelendiği bir araştırmada migren grubunda Grelin kontrol grubuna göre bir miktar daha yüksek bulunmuştur ancak aralarındaki fark anlamlı değildir [165].

Migren hastalarında depresyon ve Grelin seviyesinin VKİ'ye etkisini incelemek amacıyla yapılan bir başka çalışmada Grelin, migren ve kontrol grubunda kıyaslanmıştır, bu çalışmada da migren grubunda Grelin (187,31 pgmol), kontrol grubuna göre (171,81 pgmol/l) bir miktar yüksek bulunmuştur ancak aralarındaki fark anlamlı değildir [166].

Grelin'in trigeminal nosisepsiyon üzerindeki potansiyel etkileri henüz net olarak incelenmemiştir ancak Grelin'in trigeminal nosiseptif yanıtları etkileyebilme potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Grelinin, trigeminal gangliyon nöronlarında yüksek oranda migren fizyopatogenezinden sorumlu tutulan CGRP ile birlikte yerleştiği gösterilmiştir. [12]. Trigeminal nöronlardan salınan CGRP endotelyal reseptörleri üzerinden doğrudan vazodilatasyona neden olur ayrıca NO üretimini arttıran sinyal kaskadlarını aktive edebilir, NO üzerinden de vazodilatasyona neden olabilir [167]. CGRP ayrıca migrende rolü olan IL-1 β ve IL-6'yı artırarak nörojenik inflamasyonu indüklemektedir [168].

Farelerde trigeminal gangliyon CGRP ile birlikte Grelin salınımının olduğu bildirilmiştir [12].

Grelin gibi çeşitli fonksiyonlara sahip nöropeptitlerin, trigeminal gangliyonlarda yerleşmesi ve salınması, bunların duyuşal nöronlardaki ifadeleriyle ağrıyı modüle ettikleri düşünülebilir [17].

CGRP'nin, fare mide P/D1 hücrelerinden Grelin sekresyonunu etkili bir şekilde uyardığı da gösterilmiştir. CGRP, gastrik mukozadaki duyuşal nöronlarda da eksprese edilir ve Grelin ve somatostatin salgılanmasını uyarır; ancak CGRP ile indüklenen Grelin salgılanmasının fizyolojik önemi henüz belirlenmemiştir [169].

Migren hastalarında kontrol grubuna göre Leptinin normal ve yüksek olduğunu belirten çalışmalar vardır. [11], [170]. Türkiye’de yapılan 61 migren hastası ve 64 kişilik kontrol gruplarından oluşan bir çalışmada serumda Leptin düzeyi incelenmiş, migren grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada Grelin düzeyi bakılmamıştır [171]. Ancak Leptin ile Grelin düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır [172]. Düşük Leptin düzeylerinde Grelin’in yüksek bulunması beklendiğinden bu sonucun çalışmamızla örtüştüğü düşünülmektedir.

Çalışmamızda migren ve kontrol gruplarında antiinflamatuvar özellik gösterdiği bilinen Grelin’in, proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-1 β ile korelasyonu da incelenmiştir, aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Literatürde migrende Grelin ve proinflamatuvar sitokinlerin korelasyonunu inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Akut ve kronik stres modellerine maruz bırakılan kemirgenlerde açılgrelin ve desaçilgrelin, preproghrelinin serum seviyeleri yükselir [173]- [175]. Bir çalışmada Artan Grelin düzeylerinin bir stres tepkisine bağlı olabileceği hipotezi, Grelinin nöroproteksiyon, hafıza ve motivasyonda rol oynayabilme ihtimaliyle açıklanmaya çalışılmıştır [176].

Migren ile Grelin ilişkisini inceleyen çalışmalar literatürde kısıtlıdır. Migrende Grelin, IL-1 β ve IL-6’nın birlikte incelendiği bir çalışmanın olmaması bu çalışmanın orijinal yönüdür. Migren etyopatogenezinde rol aldığı bilinen CGRP’nin, Grelin ile birlikte salındığının bildirilmiş olması, bununla birlikte bu araştırmada migren hastalarında Grelinin yüksek bulunması, Grelinin artan CGRP’ye bir yanıt olarak belki de koruyucu etki amacıyla salgılandığını, migren etyopatogenezindeki rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

- [1] National Institute of Neurological Disorders and Stroke Migraine. (2022, 1 Aralık). *Migraine*, [Online]. Erişim: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Migraine-Information-Page>.
- [2] M. Leonardi, T. J. Steiner, A.T. Scher, & R. B. Lipton, “The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO’s classification of Functioning”, *Disability and Health (ICF) J Headache Pain*, c. 6, sayı 6, ss.429-40, 2005.
- [3] R. B. Lipton, & M. E. Bigal, “Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression”, *Headache*, c. 45, sayı 1, ss. 3-13, 2005.
- [4] K. A Holroyd, J. B, Drew, C. K. Cottrell, K. M. Romanek, & V. Heh, “Impaired functioning and quality of life in severe migraine: the role of catastrophizing and associated symptoms”, *Cephalalgia*, c. 27, sayı 10, ss.1156–1165, 2007.
- [5] T. J. Steiner, L. J Stovner, & T. Vos, “GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s”, *J Headache Pain*, c. 17, sayı 1, ss. 104, 2016.
- [6] S. Hemert, A. C. Breedveld, J. M.P. Rovers, J. P.W. Vermeiden, B.J.M. Witteman, M. G. Smits, & N. M. Roos, “Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications”, *Frontiers in Neurology*, c. 21, sayı 5, ss. 241, 2014.
- [7] A. Charles, “Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache”, *Lancet Neurol*, c. 12, sayı 5, ss. 419-20, 2013.
- [8] M. Aggarwal, V. Puri, & S. Puri, “Serotonin and CGRP in Migraine” *Ann Neurosci*, c. 19 sayı 2, ss. 88–94, 2012.
- [9] L. Leung, & C. M. Cahill, “TNF-alpha and neuropathic pain--a review” *J. Neuroinflammation*, c. 7, sayı 1, ss.27, 2010.
- [10] F. Perini, G. Andrea, D'E Galloni, F. Pignatelli, G. Billo, S. Alba, ... & Toso, V. “Plasma cytokine levels in migraineurs and controls”, *Headache*, c. 45, sayı 7, ss. 926–931, 2005.
- [11] C. Dominguez, A. Vieites-Prado, M. Perez-Mato, T. Sobrino, X. Rodriguez-Osorio, A. Lopez, ...& R. Leira, “Role of adipocytokines in the pathophysiology of migraine: a cross-sectional study”, *Cephalalgia*, c. 38, sayı 5, ss. 904–911, 2018.
- [12] V. Puri, S. Chandrala, S. Puri, C.G. Daniel, R. M. Klein, & N.E.J. Bermanna, “Ghrelin is expressed in trigeminal neurons of female mice in phase with the estrous cycle”, *Neuropeptides*, c. 40, sayı 1, ss. 35, 2006.
- [13] K. E. Wiley, & A. P. Davenport, “Comparison of vazodilators in human internal mammary artery: ghrelin is apotet physiological antagonist of endothelin-1” *Br J Pharmacol*, c.136 sayı 8, ss. 1146-52, 2002.
- [14] J. M. Ku, Z. B. Andrews, T. Barsby, A. Reichenbach, M. B Lemus, G.R. Drummond, M.W. Sleeman, S. J. Spencer, C.G. Sobey, & A.A. Miller, “Ghrelin-related peptides exert

protective effects in the cerebral circulation of male mice through a nonclassical ghrelin receptor(s)” *Endocrinology*, c. 156, sayı 1, ss. 280-90, 2015.

[15] T. İlhan & H. Erdost, “Ghrelin”, *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.* c. 28, sayı 1, s. 67-74, 2009.

[16] E.E. Benarroch, “CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications”, *Neurology*, c. 7, sayı 7, ss 281-7, 2011.

[17] H. Bolay, N. E. J. Berman, & D. Akcali,” Sex-Related Differences in Animal Models of Migraine Headache”, *Headache*, c. 51, sayı 6, ss.891-904, 2011.

[18] Y. Ma, H. Zhang, W. Guo & L. Yu, “Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation. *The FASEB Journal*, c. 36, sayı 9, ss.1-12, 2022.

[19] World Health Organization (WHO). (2022, 1 Temmuz). *Headache Disorders, Migraine*. [Online]. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.

[20] S. D. Silberstein, J. D. Sapel, & G. F. Freitag, “Migraine Diagnosis and Treatment. In: Wolff’s Headache and other headpain” 7. Baskı, Oxford Universitesi Yayıncılık, A.B.D: 2001, ss. 201- 237.

[21] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), “The international classification of headache disorders”, *Cephalalgia*, c. 38, sayı 1 ss. 1–211, 2018.

[22] S.D Silberstein, R. B.Lipton, P.J. Goadsby, “Klinik Uygulamada Baş Ağrısı”, Ertas M, Akman DG (Çeviri) İstanbul, Türkiye: Yelkovan Yayıncılık, 2004, ss .69-70.

[23] M. Ashina, Z. Katsarava, T.P. Do, D.C Buse, P. Pozo-Rosich, A. Özge,...& R.B. Lipton, “Migraine: epidemiology and systems of care”, *Lancet*, c. 397 sayı 10283, ss.1485-1495, 2021.

[24] L.J. Stovner, E. Nichols, T.J. Steiner, F. Abd-Allah, A. Abdelallim, R.M. Al-Raddai, ...& C.J.L. Murray, “Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”, *Lancet Neurol*, c. 17, sayı 11, ss. 954-976, 2018.

[25] F. Granella, G. Sances, C. Zanferrari, A. Costa, E. Martignoni & G.C. Manzoni, “Migraine without aura and reproductive life events, A clinical epidemiological study in 1300 women” *Headache*, c. 33, sayı 7, ss. 385-389, 1993.

[26] D. Saylor & T.J. Steiner, “The global burden of headache” *Semin Neurol*, c. 38, sayı 2, ss. 182-190, 2018.

[27] Ü.T. Börü, A. Koçer, A. Lüleci, H. Sur, H. Tutkan & H. Atlı, “Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey” *Tohoku J Exp Med*, c. 206, sayı 1, ss. 51-9, 2005.

[28] B. Baykan, M. Ertas, N. Karlı, D. Uluduz, U. Uygunoğlu, E. Ekizoğlu,...& A. Siva “Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey”, *J Headache Pain*, c. 16, sayı 1, ss 1-10, 2015.

- [29] J. Unger, "Migraine headaches: A historical prospective, a glimpse into the future, and migraine epidemiology" *Dis Mon*, c. 52, sayı 10, ss. 367-84, 2006.
- [30] Critchley M, "Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R (ed) Background to migraine". First Migraine Symposium, London, Heinemann: 1967, c.1, ss. 28-39.
- [31] C. Trompoukis, & K. Vadikolias, "The "Byzantine Classification" of headache disorders" *Headache*, c. 47, sayı 7, ss.1063-8, 2007.
- [32] F.C. Rose, "An historical overview of British neurology", *Handbook Clin Neurol*. c. 95, ss. 613–28, 2009.
- [33] J.R. Graham, & H.G. Wolff, "Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate" *Arch Neurol Psychiatry*, c. 39, sayı 4, ss. 737-63, 1938.
- [34] S.D. Silberstein, "The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine", *Headache*, c. 37, sayı 1, ss. 15-25, 1997.
- [35] P.P.A. Humphrey, W. Feniuk, M.J. Perren, H.E .Connor, & A.W. Oxford, "The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist GR43175" *Cephalalgia*, c. 9, sayı 9, ss. 23-33, 1989.
- [36] M.D. Ferrari, & P. R Saxena "Clinical effects and mechanism of action of sumatriptan in migraine" *Clin Neurol Neurosurg*, c. 94, ss.73-7, 1992.
- [37] E.A. Mac Gregor, & A. Hackshaw, "Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle", *Neurology*, c. 63, sayı 2, ss. 351-353, 2004.
- [38] E. Loder, P. Rizzoli & J. Golub, "Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review" *Headache*, c. 47, sayı 2, ss.329-340, 2007.
- [39] S. J. Peroutka, "What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors", *Curr Pain Headache Rep*, c.18, sayı 10, ss. 454, 2014.
- [40] A. Panconesi, "Alcohol and migraine: Trigger factor, consumption, mechanisms", *J Headache Pain*, c. 9 sayı 1, ss. 9-27, 2008.
- [41] F.C. Rockett, V.R Oliveira., K.M.L. Castro, M.L.F. Chaves, A.S. Perla & I. D. Perry, "Dietary aspects of migraine trigger factors" *Nutrition Reviews*, c. 70, sayı 6, ss. 337-56, 2012.
- [42] E. Yalçın, B.M Yalçın, & T.F. Karahan, "The Effect Of Smoking On Migrane Attack Frequency And Disability In Patients With Migraine Without Aura", *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi* c. 8, sayı 2, ss. 53-5, 2020.
- [43] J. Wang, Q. Huang, N. Li, G.Tan, & L. Chen, "Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *European Journal of Neurology*", c. 20, sayı 4, ss. 689-96, 2013.
- [44] S. Sacco, S. Ricci, D. Degan, & A Carolei, "Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases", *The Journal of Headache and Pain*, c.13, sayı 3, ss. 177-89, 2012.

- [45] P. Ravisankar, A. Hundia, J. Sindhura, B.S. Rani, P.S. Anvith, & P. Pragna, "Migraine-A Comprehensive Review", *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, c.5, sayı 10, ss.3171-90, 2015.
- [46] C. Lamy, C. Giannesini, M. Zuber, C. Arquizan, J.F Meder, D. Trystram ...& J.L. Mas, "Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study" *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*, c. 33, sayı 3, ss. 706-11, 2002.
- [47] F. M. Cutrer,(2022, 1 Aralık), "Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults.", [Online]. Erişim:<https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults>.
- [48] T. J. Schwedt, B. M. Demaerschalk & D. W. Dodick, "Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review" *Cephalalgia*, c. 28, sayı 5, ss. 531-40, 2008.
- [49] F. M. Cutrer, "Pathophysiology of migraine" *Semin Neurol*, c. 26, sayı 2, ss. 171-80, 2006.
- [50] M. Ashina, "Migraine", *N Engl J Med*, c. 383, sayı 19, ss. 1866-1876, 2020.
- [51] F. M. Amin, M. S. Asghar, A. Hougaard, A. E. Hansen, V.A. Arsen,...& M. Ashina "Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study", *Lancet Neurol*, c. 12, sayı 5, ss. 454-61, 2013.
- [52] M. Bozoghlanian, & S. Vasudevan, "Migraine pathophysiology", *Pain Manag*, c.1, sayı 4, ss. 337-352, 2011.
- [53] A.M. Ostfeld, & H.G. Wolff, "Arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type; studies on headache", *AMA Arch Neurol Psychiatry*, c. 74, sayı 2, ss. 131- 136, 1955.
- [54] E.W. Willems, L.F. Valdivia, C.M. Villalon, & P.R. Saxena, "Possible role of adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy", *Cephalalgia*, c. 23, sayı 4, ss. 245-57, 2003.
- [55] B.N Mason, & A.F Russo, "Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit?", *Front Cell Neurosci*, c. 12, sayı 233, ss1-10, 2018.
- [56] P.C Tfelt-Hansen, "History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards", *Cephalalgia*, c. 30, sayı 7, ss. 780–792, 2009.
- [57] H.A.G. Teive, P.A.P. Kowacs, F. Maranhão, E.J Piovesan, & L.C. Werneck, "Leao's cortical spreading depression: from experimental artifact to physiological principle", *Neurology*, c. 65, sayı 9, ss. 1455-9, 2005.
- [58] J.M. Smith, D.P. Bradley, M.F. James & C. L-H. Huang, "Physiological studies of cortical spreading depression" *Biol Rew*, c. 81, ss. 457-81, 2006.
- [59] N. Hadjikhani, M. S. Del Rio, O. Wu, D. Schwartz, D. Bakker, B. Fischl,... & A. G. Sorensen, "Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex" *Proc Natl Acad Sci USA*, c. 98, sayı 8, ss. 4687–4692, 2001.

- [60] A. Gorji, D. Scheller, H. Straub, F. Tegtmeier, R. Kohling & J. M. Hohling, I. Tuxhorn, A. Ebner, P. Wolf, H. Panneck Werner, F. Oppel and E. J. Speckmann, "Spreading depression in human neocortical slices" *Brain Res.* c. 906, sayı 1-2, ss. 74-83, 2001.
- [61] M. A. Moskowitz, K. Nozaki, & R. P. Kraig, "Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms" *J Neurosci*, c. 13, sayı 3, ss. 1167-77, 1993.
- [62] H. Karatas, S.E.Y. Erdener, Y. Ozdemir, S. Lule, E. Eren Koçak,,& T. Dalkara, "Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channel", *Science*, c. 339 sayı 6123, ss. 1092-95 ,2013.
- [63] Y. Gursoy-Ozdemir, J. Qiu, N. Matsuoka, H. Bolay, H. Bermppohl, H. Jin,...& M.A.Moskowitz, "Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9", *J Clin Invest*, c. 113, sayı 10, ss. 1447-55, 2004.
- [64] H. Bolay, U. Reuter, A.K. Dunn, Z. H. Huang, D.A. Boas, & M. A. Moskowitz, "Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model", *Nat Med*, c. 8, sayı 2, ss. 136-42, 2002.
- [65] T. Takano, & M. Nedergaard, "Deciphering migraine" *J Clin Invest* ,c. 119, sayı 1, ss. 16–19, 2009.
- [66] J. Smith, D. Bradley, M. James & C. Huang, "Physiological studies of cortical spreading depression" *Biol Rew*, c 81, sayı 4, ss. 457-81, 2006.
- [67] M. A. Arbab, L. Wiklund & N.A. Svendgaard, "Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat", *Neuroscience*, c.19, sayı 3, ss. 695-708, 1986.
- [68] P.J. Goadsby, L. Edvinsson, & R. Ekman, "Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system", *Ann Neurol*, c. 23, sayı 2, ss.193-6, 1988.
- [69] P. Sarchielli, A. Alberti, A. Floridi, & V. Gallai, "Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients", *Neurology*, c. 57, sayı 1, ss. 132-4, 2001.
- [70] H. E. Boran, & H. Bolay, "Migren patofizyolojisi", *Nöropsikiyatri arşivi*, c. 50, özel sayı 1, ss. 1-7, 2013.
- [71] S. Lyengar, K.W. Johnson, M.H. Ossipov, & S. K. Aurora, "CGRP and the Trigeminal System in Migraine", *Headache*, c. 59, sayı 5, ss. 659-681, 2019.
- [72] L.K. Balcziaik, & A.F. Russo, "Dural Immune Cells, CGRP, and Migraine", *Front Neurol*, c. 31, sayı 13, ss. 874193, 2022.
- [73] M.C. Cuesta, L. Quintero, H. Pons, & H. Suarez-Roca, "Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from human peripheral blood mononuclear cells", *Neurochem Int* , c. .40, sayı 4, ss. 301-6, 2002.

- [74] R. Burstein, "Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization", *Pain*, c. 89 sayı 2-3, ss. 107-10, 2001.
- [75] H. Kaube, Z. Katsarava, S. Przywara, H. Kaube, Z. Katsarava, & S. Przywara, "Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus?" *Neurology*, c. 58, sayı 8, ss. 1234-8, 2002.
- [76] M. Deen, C. E Christensen, A. Hougaard, H. D., Hansen, G. M. Knudsen & M. Ashina, "Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review", *Cephalalgia*, c. 37, sayı 3, ss. 251-264, 2017.
- [77] E. Hamel, "Serotonin and migraine: biology and clinical implications", *Cephalalgia*, c. 27, sayı 11, ss.1293-300, 2007.
- [78] A Panconesi, "Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory" *J Headache Pain*, c. 9, sayı 5, ss. 267-76, 2008.
- [79] C. Ren, J. Liu, J. Zhou, H. Liang, Y. Wang, Y. Sun,.. & Y. Yin, "Low levels of serum serotonin and amino acids identified in migraine patients", *Biochemical and biophysical research communications*, c. 496, sayı 2, ss. 267-273, 2018.
- [80] N.E.J. Berman, V. Puri, S. Chandrala, S. Puri, R. Macgregor,...& R. M. Klein, "Serotonin in trigeminal ganglia of female rodents: relevance to menstrual migraine", *Headache*, c. 46, sayı 8, ss. 1230-45, 2006.
- [81] G. A. Lambert, "The lack of peripheral pathology in migraine headache" *Headache Curr.* c. 50, sayı 5, ss. 895-908, 2010.
- [82] S. Silberstein, & D. Dodick, "Migraine Genetics Part II", *Headache*, c. 53, sayı 8, ss. 1218-1229, 2013.
- [83] K. R. Merikangas, N. J. Risch, J. R. Merikangas, M. M. Weissman, & K. K. Kidd, "Migraine and depression: association and familial transmission", *J Psychiatr Res* c. 22, sayı 2, ss. 119-29, 1988.
- [84] S.D. Silberstein, R.B. Lipton, D.W Dodick, F.G. Freitag, N. Ramadan, N.D. Mathew, & M. Jordan, "Topiramate Chronic Migraine Study Group Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial", *Headache*, c. 47, sayı 2, ss. 170-80, 2007.
- [85] L. Lionetto, M. Borro, M. Curto, M, Capi, A. Negro. F. Cipolla ...& P. Marteletti "Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic Considerations", *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, c. 12, sayı 4, ss. 399-406, 2016.
- [86] H-C Diener. G Bussone, J.C Van Oene, M. Lahaye, S. Schwalen, & P. J. Goadsby, "Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study", *Cephalalgia*, c. 27, sayı 7, ss. 814-23, 2007.
- [87] M. Silvestrini, M. Bartolini, M. Coccia, R. Baruffaldi, R. Taffi & L. Provinciali, "Topiramate in the treatment of chronic migraine", *Cephalalgia*, c. 23, sayı 8, ss. 820-4, 2003.

- [88] B. Edvardsson, “Atenolol in the prophylaxis of chronic migraine: a 3-month open-label study” *Springerplus*, c. 2, sayı 479, ss.1-5, 2013.
- [89] Ş. Bıçakcı, M. Öztürk, S. Üçler, N. Karlı, & A. Siva, “Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar”, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları, Türk Nöroloji Derneği, İstanbul, Türkiye: Galenos Yayınevi, 2018, böl.1, ss. 17-18.
- [90] Y. Yücel, “Migraine headache: Diagnostic and management approaches” *Dicle Tıp Dergisi*, c. 35, sayı 4 , ss. 281-86, 2008.
- [91] E. Varkey, A. Cider, J. Carlsson & M. Linde, “Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls” *Cephalalgia*, c. 31, sayı 14, ss.1428-38, 2011.
- [92] Y. Date, M. Kojima & H. Hosoda, “Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesised in a distinct endocrine cell type in gastrointestinal tract of rats and humans”, *Endocrinology*, c. 141, sayı 11, ss. 4255-61, 2000.
- [93] M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato H. Matsuo & K. Kangawa, “Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach”, *Nature*, c. 402, sayı 6762, ss. 656-60, 1999.
- [94] M. Korbonits, A.P. Goldstone, M. Gueorguiev & A.B. Grossman, “Ghrelin--a hormone with multiple functions”, *Front Neuroendocrinol*, c. 25, sayı 1, ss. 27-68, 2004.
- [95] K. Takaya, H. Ariyasu, N. Kanamoto, H. Iwakura, A. Yoshimoto, M. Harada,...& K. Nakao, “Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 85, sayı 12, ss. 4908-11, 2000.
- [96] M. Nakazato, N. Murakami ,Y. Date, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa & S. Matsukura,” A role for ghrelin in the central regulation of feeding” *Nature*, c. 409, sayı 6817, ss. 194-8, 2001.
- [97] R.A. Liddle, F. Pi-Sunyer & K. A. Martin, (2022, 5 Aralık). *Ghrelin*. [Online] Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/ghrelin>.
- [98] H. Ariyasu, K. Takaya, T. Tagami, Y. Ogawa, K., Hosoda, T. Akamizu, & K. Nakao, “Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans” *J Clin Endocrinol Metab*, c. 86, sayı 10,ss. 4753-8, 2001.
- [99] K. Raghay, R. Akki, D. Bensaid & M. Errami, “Ghrelin as an anti-inflammatory and protective agent in ischemia/reperfusion injury”, *Peptides*, c.124:170226, 2020.
- [100] I. Sakata, K. Nakamura, M. Yamazaki, Y. Hayashi & K. Kangawa, “Ghrelin-producing cell-exit as two of cells, closed and opened types cells, in the rat gastrointestinal tract”, *Peptides*, c. 23, sayı 3, ss. 531-536, 2002.
- [101] W.A. Banks, M. Tschop, S.M. Robinson, & M.L. Heiman, “Extend and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure”, c. 302, sayı 2, ss. 822-7, 2002.
- [102] N. B. Dass, M. Munonyara, A. K. Bassil, G. J. Hervieu, S. Osbourne, S. Corcoran,...& , G. J. Sanger, “Growth hormone secretagogue receptors in rat and human

gastrointestinal tract and the effects of ghrelin”, *Neuroscience*, c. 120, sayı 2, ss. 443-453, 2003.

[103] H. Hosoda, M. Kojima & K. Kangawa, “Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance”, *Mol Interv*, c. 2, sayı 8, ss. 494-503, 2002.

[104] T. D. Müller, R. Nogueiras, M. L. Andermann, Z. B. Andrews, S. D. Anker, & J. Argente, “Ghrelin” *Review*, *Mol Metab*, c. 4, sayı 6, ss. 437-60, 2015.

[105] J. M. Zigman, J. E. Jones, C. E. Lee, C. B. Saper, & J. K. Elmquist, “Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain”, *J Comp Neurol*, c. 494, sayı 3, ss. 528–548, 2006.

[106] Z. B. Andrews, “The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function”, *Trends Neurosci*, c. 34, sayı 1, ss. 31-40, 2011.

[107] Beck B. & G. Pourié, “Ghrelin, neuropeptide Y, and other feeding-regulatory peptides active in the hippocampus: role in learning and memory”, *Nutr Rev*, c. 71, sayı 8, ss. 541-61, 2013.

[108] A. Bali & A. S Jaggi, “An Integrative Review on Role and Mechanisms of Ghrelin in Stress, Anxiety and Depression”, *Curr Drug Targets*; c. 17, sayı 5, ss. 495-507, 2016.

[109] G. Muccioli, A. Baragli, R. Granata, M. Papotti, & E. Ghigo, “Heterogeneity of ghrelin/growth hormone secretagogue receptors. Toward the understanding of the molecular identity of novel ghrelin/GHS receptors”, *Neuroendocrinology*, c. 86, sayı 3, 147-64, 2007.

[110] P. K. Leung, K. B. Chow, P. N. Lau, K. M. Chu, C. B Chan, ... & H. Wise, “The truncated ghrelin receptor polypeptide (GHS-R1b) acts as a dominant-negative mutant of the ghrelin receptor”, *Cell Signal*, c. 19, sayı 5, ss. 1011-22, 2007.

[111] T. O. Mundinger, D. E. Cummings & G. J. Taborsky, “Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves”, *Endocrinology*; c. 147, sayı 6, ss. 2893-901, 2006.

[112] M. Nunez-Salces, H. Li, C. Feinle-Bisset, R. L. Young & A. J. “Page The regulation of gastric ghrelin secretion” *Acta Physiol (Oxf)*; c. 231 sayı 3, ss 1-20, 2021.

[113] D.E., Cummings, K.E. Foster-Schubert & J. Overduin, “Ghrelin and energy balance: focus on current controversies” *Curr Drug Targets*, c. 6, sayı 2, ss. 153-69, 2005.

[114] M. Papotti, P. Cassoni, M. Volante, R. Deghenghi G. Muccioli & E. Ghigo, “Ghrelin-producing endocrine tumors of the stomach and intestine”, *J Clin Endocrinol Metab* c. 86, sayı 10, ss. 5052-9, 2001.

[115] M. Tschöp, C. Weyer, P.A. Tataranni, V. Devanarayan, E. Ravussin. & M. L. Heiman, “Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity”, *Diabetes*; c. 50, sayı 4, ss. 707-9, 2001.

[116] M. Tschöp, R. Wawarta, R.L. Riepl, S. Friedrich, M. Bidlingmaier, R. Landgraf, & C. Folwaczny, “Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels” *J Endocrinol Invest*, c. 24, sayı 6, ss. 19-21, 2001.

- [117] B. Otto, U. Cuntz, E. Fruehauf R. Wawarta, C. Folwaczny, R. L. Riepl, & M. Tschöp, “Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa” *Eur J Endocrinol*; c.145, sayı 5, ss. 669-73, 2001.
- [118] S. Checchi, A. Montanaro, L. Pasqui, C. Ciuoli, G. Cevenini ...& F. Pacini, “Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 92, sayı 11, ss. 4346-51, 2007.
- [119] D. E. Cummings, D.S. Weigle, R.S. Frayoet, P. A. Breen, M. K. Ma, E. P. Dellinger, & J. Q. Purnell, “Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery”, *N Engl J Med*, c. 346, sayı 21 , ss. 1623-30, 2002.
- [120] N. K. Leeuwendaal, J. F. Cryan & H. Schellekens, “Gut peptides and the microbiome: focus on ghrelin”, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, c. 28, sayı 2, ss. 243-252, 2021.
- [121] Y. Hataya, T. Akamizu, K. Takaya, N. Kanamoto, H. Ariyasu, M. Saijo, , ...& K. Nakao, “A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 86, sayı 9, ss. 4552, 2001.
- [122] Y. Date, N. Murakami, K. Toshinai, S. Matsukura, A. Nijima, H. Matsuo...& M. Nakazato, “The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats” *Gastroenterology*, c. 123, sayı 4, ss. 1120-8, 2002.
- [123] D.E. Cummings & J. Overduin, “Gastrointestinal regulation of food intake”, *J Clin Invest*, c. 117, sayı 1, ss. 13-23, 2007.
- [124] S. Malik, F. McGlone, D. Bedrossian & A. Dagher, “Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior”, *Cell Metab*, c. 7, sayı 5, ss. 400-9, 2008.
- [125] J. Kamegai, H. Tamura, T. Shimizu, S. Ishii, H. Sugihara, & I. Wakabayashi, “Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats”, *Diabetes*, c. 50, sayı 11, ss. 2438-43, 2001.
- [126] N. Fukushima, R. Hanada, H. Teranishi, Y. Fukue, T. Tachibana, H. Ishikawa,...& M. Kojima, “Ghrelin directly regulates bone formation” *J Bone Miner Res*, c.20, sayı 5, ss. 790-8, 2005.
- [127] M. Misra, K.K. Miller, V. Stewart, E. Hunter, K. Kuo, D. B. Herzog, & A. Klibanski, “Ghrelin and bone metabolism in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 90, sayı 9, ss. 5082-87, 2005.
- [128] M.R. DiGruccio, A. M. Mawla, C.J. Donaldson, G. M. Noguchi, J. Vaughan, C. Cowing-Zitron, T. van der Meulen, & M. O. Huising, “Comprehensive alpha, beta and delta cell transcriptomes reveal that ghrelin selectively activates delta cells and promotes somatostatin release from pancreatic islets”, *Mol Metab*, c. 5, sayı 7, ss. 449-458, 2016.
- [129] S. M. Gray, L. C. Page & J. Tong, “Ghrelin regulation of glucose metabolism” *J Neuroendocrinol*, c.31, sayı 7, ss. 1-11, 2019.

- [130] M. Granado, T. Priego, A.I. Martín, M. A. Villanúa & A. López-Calderón, “Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, c. 288, sayı 3, ss. 486-92, 2005.
- [131] V.D. Dixit, E. M. Schaffer, R.S. Pyle, G. D. Collins, S. K. Sakthivel, R. Palaniappan J.W. Lillard & D. D. Taub, “Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells”, *J Clin Invest*, c. 114, sayı 1, ss. 57-66, 2004.
- [132] E. Hajdуч, A. Salehi & N. Ueno, “Structure and Physiological Actions of Ghrelin”, *Hindawi Publishing Corporation Scientifica*, c. 2013, ss.1-25, 2019.
- [133] J.A.D.S., Pereira, F. C. da Silva & P.M.M. de Moraes-Vieira, “The Impact of Ghrelin in Metabolic Diseases: An Immune Perspective” *J Diabetes Res*, c.2017, ss.1-15, 2017.
- [134] C.A. Dinarello, “Proinflammatory cytokines”, *Chest*, c.118, sayı 2, ss. 503-8, 2000.
- [135] M. Akdoğan, & M Yöntem, “Sitokinler”, *Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, c. 3, sayı 1, ss. 36-45, 2018.
- [136] P. Berger, J. P. McConnell, M. Nunn, K. S. Kornman, J. Sorrell, K. Stephenson, & G.W. Duff, “C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations”, *Cytokine*. c.17, sayı 4, ss. 171-4, 2002.
- [137] F. Shintani, S. Kanba, T. Nakaki, M. Nibuya, N. Kinoshita, E. Suzuki , G. Yagi & M. Asai, “Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the rat anterior hypothalamus” *J Neurosci*, c. 13, sayı 8, ss. 3574-81, 1993.
- [138] J.P. Gouin, C. S. Carter, H. Pournajafi-Nazarloo, R. Glaser, W.B. Malarkey T. J. Loving, ...& J. K Kiecolt-Glasera, “Marital Behavior, Oxytocin, Vasopressin, and Wound Healing”, *Psychoneuroendocrinology*, c. 35, sayı 7, ss. 1082-90, 2011.
- [139] J. Kwakkel, W.M. Wiersinga, & A. Boelen, “Interleukin-1beta modulates endogenous thyroid hormone receptor alpha gene transcription in liver cells”, *J Endocrinol*, c. 194, sayı 2, ss. 257-65, 2007.
- [140] J.W Koo, S. J. Russo, D. Ferguson & R.S. Duman, “Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior”, *Proc Natl Acad Sci USA*, c. 107, sayı 6, ss. 2669-2674, 2009.
- [141] J. Jebelli, C. Hooper & J. M. Pocock, “Microglial p53 activation is detrimental to neuronal synapses during activation-induced inflammation: Implications for neurodegeneration”, *Neurosci Lett*, c. 583, ss. 92-7, 2014.
- [142] M.A. Lynch, “Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1 β ”, *Brain Res*, c. 1621, ss. 197-204, 2015.
- [143] T. Tanaka, M. Narazaki & T. Kishimoto, “Interleukin (IL-6) Immunotherapy”, *Cold Spring Harb Perspect Biol* .c.10, sayı 8, ss. 1-15, 2018.
- [144] M. Empl, P. Sostak, M. Riedel, M. Schwarz, N. Müller, S. Förderreuther, & A. Straube, “Decreased sTNF-RI in migraine patients?”, *Cephalalgia J*, c.23, sayı 1, ss. 55-8, 2003.

- [145] S. R Chaudhr, I. S. Lendva, S. Muhammad, P. Westhofen, J. Kruppenbacher, L. Scheef, ...& T.M Kinf, "Inter-ictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): a proof-ofconcept study", *Brain Stimulation*, c. 12, sayı 3, ss. 643-651, 2019.
- [146] E. Uzar, O. Evliyaoglu, Y. Yucel M. U. Cevik, A. Acar, I. Guzel, Y. Islamoglu, L. Colpan & N. Tasdemir, "Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, c. 15, sayı 10, ss. 1111-6, 2011.
- [147] A. Koçer, R. Memişoğulları, F. M. Domaç, A. İlhan, E. Koçer, S. Okuyucu, B. Ozdemir & H. Yüksel, "IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate", *Pain Pract*, c. 9, sayı 5, ss. 375-9, 2009.
- [148] L. Kelman, "Migraine Changes with Age: IMPACT on Migraine Classification", *Headache*, c. 46, sayı 7, ss. 1161-71, 2006.
- [149] E. Tütün Yümin, M. Sertel & T. Tarsuslu Şimşek, "The investigation of relation between pain and health related quality of life in patients with migraine and tension-type headache", *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, c. 4, sayı 3, ss. 173-80, 2016.
- [150] G.S. Diren, "Migrenli Hastalarda Fiziksel Aktivite Seviyesinin Baş Ağrısı, Fonksiyonellik ve Yaşam Kalitesine Etkisi", Yüksek Lisans Tezi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye 2020.
- [151] E. Dzoljic, H. Vlajinac, S. Sipetic, J. Marinkovic, I. Grbatinic & V. A. Kostic, "Survey of female students with migraine: what is the influence of family history and lifestyle?" *Int J Neurosci*, c. 124, sayı 2, ss. 82-7, 2014.
- [152] H. Alemdar, "Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokininin (CCK) Düzeyinin Belirlenmesi", Y.Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye, 2017.
- [153] M. Seferoğlu, "Epizodik Migrenin Progresyonunda ve Kronikleşmesinde Risk faktörleri: 1 yıllık prospektif klinik görüşmeye Dayalı çalışma", Tıpta Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye, 2010.
- [154] M.A. Moskowitz, "The neurobiology of vascular head pain", *Ann Neurol*, c. 16, sayı 2, ss.157-68, 1984.
- [155] S. Markowitz, K. Saito & M.A. Moskowitz, "Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain", *J Neurosci*, c.7, sayı 12, ss. 4129-36, 1987.
- [156] T.J. Guzik, D. Mangalat, & R. Korbut, "Adipocytokines – Novel link between inflammation and vascular function?", *J Physiol Pharmacol*, c.57, sayı 4 , ss. 505-528, 200.
- [157] R. Shukla, M.K. Barthwal, N. Srivastava, D. Nag, P.K. Seth, R.C. Srimal, & M. Dikshit, "Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period", *Headache*, c. 41, sayı 5, ss. 475-81, 2001.

- [158] P. P. Bruno, F. G. Carpino, & A. Zicari, “An overview on immune system and migraine” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, c. 11 , sayı 4, ss. 245-248, 2007.
- [159] I., Fidan, S., Yüksel, T., Ymir, C. İrkeç & F.N. Aksakal, “Cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine”, *Journal of Neuroimmunology*, c.171, sayı 1-2, ss.184-8, 2006.
- [160] T.C. Theoharides, J. Donelan, K. Kandere-Grzybowska, & A. Konstantinidou, “The role of mast cells in migraine pathophysiology”, *Brain Res Brain Res Rev*, c. 49, sayı 1, ss. 65–76, 2005.
- [161] R. Ramachandran, “Neurogenic inflammation and its role in migraine”, *Semin Immunopathol*, c. 40, sayı 3, ss. 301–314, 2018.
- [162] J. J. van Hilten, M. D. Ferrari, J.W. Van der Meer, H.J. Gijssman, & B.J. Jr. Looij, “Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic–pituitary–adrenal axis responses during migraine attacks”, *Cephalalgia*, c.11, sayı 2, ss .65-7, 1991.
- [163] L. Bockowski, B. Sobaniec, & B. Zelazowska-Rutkowska, “Proinflammatory plasma cytokines in children with migraine”, *Pediatr Neurol*, c.41, sayı 1, ss. 17-21, 2009.
- [164] S.R. Chaudhry, I.S. Lendvai, S. Muhammad, P. Westhofen, J. Kruppenbacher,...& Scheef, “L. Inter-ictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): A proof-of-concept study., *Brain Stimulation*,c. 12, sayı 3, ss. 643-651, 2019.
- [165] M. H. Tanriverdi, S. Varol, A. Arıkanoglu, P.G. Erten Bucaktepe, T. Celepkolu, E. Akil, H. Yuksel & E. Uzar, “Low fetuin-A level in migraine: a case–control study”, *Neurological Sciences*, c.35, sayı 2, ss. 271-5, 2014.
- [166] B. Turan, Z. O. Siva, D. Uluduz, D Konukoglu, , F. Erenler, S. Saip, B. Goksan & A. Siva, “The impact of depression and ghrelin on body weight in migraineurs”, *J. Headache Pain*. c.15, sayı 1, ss. 23, 2014.
- [167] S. Lyengar, K.W. Johnson, M.H. Ossipov, & S.K. Aurora, “CGRP and the Trigeminal System in Migraine”, *Headache*, c. 59, sayı 5, ss. 659-681, 2019.
- [168] M.C. Cuesta, L. Quintero, H. Pons, & H. Suarez-Roca, “Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from human peripheral blood mononuclear cells”, *Neurochem Int*, c.40, sayı 4, ss. 301-6, 2002.
- [169] M.S. Engelstoft, & T.W. Schwartz, “Opposite Regulation of Ghrelin and Glucagon-like Peptide-1 by Metabolite G-Protein-Coupled Receptors”, *Trends Endocrinol Metab*, c. 27, sayı 9, ss. 665-675, 2016.
- [170] C. Pisanu, M. Preisig, E. Castela, J. Glaes, J.L. Cunningham, M.D. Zompo,...& J. Mwinyi, “High leptin levels are associated with migraine with aura”, *Cephalalgia*. c.37, sayı 5, ss. 435-441, 2017.
- [171] B. Guldiken, S. Guldiken, M. Demir, N. Turgut & A. Tugrul, “Low leptin levels in migraine: a case control study”, *Headache*, c.48, sayı 7, ss. 1103-7, 2008.

- [172] A.S. Öztürk, & A. Arpacı, “Obezite ve Ghrelin/Leptin İlişkisi”, *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, c. 9, sayı 35, ss. 136 – 151, 2018.
- [173] J.C. Chuang & J.M. Zigman, Ghrelin's roles in stress, mood, and anxiety regulation. *International Journal of Peptide*, makale ID 460549, c. 2010, ss.1-5, 2010.
- [174] E. Kristensson, M. Sundqvist, M. Astin, M. Kjerling, H. Mattsson, C. Dornonville de la ...& E. Lindström, “Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat”, *Regulatory Peptides*, c.134, sayı 2-3, ss. 114-7, 2006.
- [175] M. Lutter, I. Sakata, S. Osborne-Lawrence, S. A. Rovinsky, J. G. Jason Anderson, S. Jung,...& J. M. Zigman “The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress”, *Nature Neuroscience*, c. 11, sayı 7, ss. 752-753, 2008.
- [176] H. Omrani, M. R. Alipour, F. Farajdokht, H. Ebrahimi, M. M. Abbasi, & G. Mohaddes, “Effects of chronic ghrelin treatment on hypoxia-induced brain oxidative stress and inflammation in a rat normobaric chronic hypoxia model”, *High Altitude Medicine & Biology*, c. 18, sayı 2, ss.145–151.

EKLER

EK-1:

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					Migrende Serum Grelın, IL-1β, IL-6 Düzeylerinin İncelenmesi				
TITLE OF STUDY					Assesment of Serum Grelın and IL-1β, IL-6 Levels in Migraine				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	SIGORTA		☐		Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐						
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		☐						
	ILAN		☐						
	YILLIK BİLDİRİM		☐						
	SONUÇ RAPORU		☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		☐						
	DİĞER:		☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/59		Tarih: 01.06.2020						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:					Doç.Dr.Gülbin SEZEN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mehmet GAMSIZKAN	Patoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Abdullah BELADA	KBB	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali SUNGUR	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varoller Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Doç.Dr.Gülbin SEZEN

t: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migrende Serum Grelin, IL-1β, IL-6 Düzeylerinin İncelenmesi
TİTLE OF STUDY	Assesment of Serum Grelin and IL-1β, IL-6 Levels in Migraine

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şerif DEMİR		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Nehir ASLAN YÜKSEL, Prof.Dr.Yıldız DEĞİRMENCİ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz ***		
		TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

tanının
yadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Migrende Serum Grelın, IL-1β, IL-6 Düzeylerinin İncelenmesi** dir. Bu araştırmanın amacı **Migren** hastalığı ile bir açlık hormonu olan **Grelın** düzeyi ve vücutta yangı maddeleri olan, bağışıklık sisteminde etkileri olan **IL-1β, IL-6** sitokinleri ile arasında bir bağlantı olup olmadığı belirlemektir. Bu çalışmada sizden sabah aç karnına 1 tüp kan alınacaktır ve laboratuarda **grelın** hormon düzeyiniz ve **IL-1B** ve **IL-6** düzeyleriniz incelenecektir ayrıca anket formu doldurmanız istenmektedir. Bu çalışmada poliklinik başvurunuzun olduğu gün kan alma ve anket formunu doldurma işlemleri aynı günde bitecek, araştırmanın raporlanma süresi 8 ay olacaktır , çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir. Bu araştırma ile ilgili olarak kan vermeden önceki açlık durumunuzu sağlamak ve anketi eksiksiz doldurmak sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada kan alınırken diğer kan alma işlemleriyle tamamen aynı şekilde kolunuzdan enjektör ile 1 tüp kan alınacaktır, bunun dışında herhangi bir rahatsızlık oluşmayacaktır; ancak sizin için beklenen olası yararlar **migren hastalığı tanınız var ise hastalığınızda** açlık hormonu olan **grelın** seviyeleri ve bağışıklık sisteminde görev alan **IL-1β, IL-6** belirlenmiş olacak ve hastalığınızla bir bağlantı olup olmadığı anlaşılacaktır. **Migren hastalığı tanınız yok ise** migren hastalığında etkili olabilecek bir hormonun hastalıkla bağlantısının aydınlatılmasına katkı sağlamış olacaksınız ve kanınızda **grelın** ve **IL-1β, IL-6 düzeyleri** belirlenmiş olacak.

Araştırma sırasında araştırma konusuyla sizi ilgilendirebilecek ve sizin çalışmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman 05** *** ** no.lu telefondan Dr. **Nehir Aslan Yüksel'e** başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma **Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri** tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada ver almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada ver almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin varolanınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı, aç karnına kan vererek çalışmaya katılmak ve anketi eksiksiz ve özenli doldurmanın gereklerini yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Sizden ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Sizden elde edilebilecek biyolojik materyal 1 tüp kandır ve sadece açlık hormonu olan **grelın** ve vücutta yangıda, bağışıklık sisteminde etkileri olan **IL-1β, IL-6** düzeylerine bakmak için kullanılacak olup analizler yurtdışında yapılacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlamadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu araştırma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile şahsıma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmadığımı kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Migrende Serum Grelın, IL-1β, IL-6 Düzeylerinin İncelenmesi araştırması kapsamında alınan biyolojik örneğimin (kan);

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum
☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya velayet altında bulunanlar için veli veya vasisin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamlik eden kuruluş görevlisinin/görevsine tanışın, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel-Faks: Tarih ve İmza:

EK-3:

MİĞREN HASTALARI VE KONTROL GRUBUNDA GRELİN, IL-1B ve IL-6 DÜZEYİ ÇALIŞMASI ANKETİ

Ad Soyad:

Tarih

Tel:

1-Doğum Tarihi 2- Cinsiyet E () K ()

3-Kilo(kg).....

4-Boy(cm)

5-Medeni Durum: Evli () Bekar () Dul/Boşanmış ()

6-Sigara içiyor musunuz?

Evet () paket/yıl.....Hayır ()

7-Meslek

Ev Hanımı () İşçi () Memur ()

Serbest meslek ()..... Emekli () Diğer ().....

8-Eğitim durumu:

Okur yazar değil ()

İlkokul mezunu ()

Ortaokul mezunu ()

Lise mezunu ()

Üniversite mezunu ()

Lisansüstü ()

9-Ekonomik durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?

Düşük ()

Orta ()

İyi ()

10- Bir hekim tarafından kesin teşhisi konulmuş sürekli bir hastalığınız var mı?

Evet ()

Hayır ()

11- Sürekli kullandığınız veya kullanmanız gereken ilaç var mı?

Evet ().....

Hayır

12- Şu anda üşüme kırgınlık, halsizlik ya da ani gelişen enfeksiyon belirtileri var mı?

Var () Yok ()

13- Birinci derece akrabanızda migren hastası var mı? Var () Yok ()

14- Migren tanınız var mı? Var () Yok ()

15- Migren tanısı kaç yaşında aldınız?.....

16- Ağrının karakteri nasıldır?.....

17- Ağrının başlangıç bölgesi neresidir?.....

18- Ağrı atağı ne kadar sürüyor?.....

19- Ayda kaç kez atak oluyor?

20- Ağrının başlangıcını hissediyor musunuz?:

Görsel.....Duyusal.....Konuşma bozukluğu.....

21- Ağrıya eşlik eden bulgular neler?

Işığa hassasiyet () Sese hassasiyet: ()

Bulantı () Kusma () Baş dönmesi () Diğer ().....

22- Ağrıyı tetikleyen durumlar nelerdir?

Stres () Açlık () Uykusuzluk-uyku bölünmesi-yorgunluk ()

Nem, Sıcaklık, Soğuk hava () Koku ()

Parlak Işık, Güneş () Gürültü ()

Diyet () Menstruasyon ()

23- Tedavi öncesi ağrı şiddetini belirtiniz



24- Tedavi sonrası ağrı şiddetini belirtiniz



25- Migren tipi:.....

26- Atak sırasında kullanılan ilaç:.....

27- Profilaktik ilaç kullanıyor musunuz?.....

Evet () Hayır ()

28- Tedavi sonrası atak sıklığı/ay:

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Nehir YÜKSEL

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Doktora	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2023
Tıpta Uzmanlık	Halk Sağlığı	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	2018
Lisans	Tıp Fakültesi	Mersin Üniversitesi	2010
Lise		Hasan Polatkan Anadolu Lisesi	2001