



T.C.

**AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

MİGREN ATAĞINDA SERUM NTPROCNP SEVİYESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kadriye YALÇIN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER

AKSARAY, 2021

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 172330413 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi **Kadriye YALÇIN** tarafından hazırlanan “**MİGREN ATAĞINDA SERUM NTPROCNP SEVİYESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum..

Üye: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Mustafa CEYLAN

Atatürk Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2021

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinallliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza

Kadriye YALÇIN

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER'e, yine çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından yardımda bulunan ve yol gösteren Atatürk Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ahmet YALÇIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak çalışmamda desteğini ve bana olan güvenini esirgemeyen annem Selma YALÇIN'a, her daim yanımda olan aileme sonsuz teşekkürler.

Kadriye YALÇIN

AKSARAY, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1 Baş Ağrısı	3
2.2 Migren	4
2.2.1 Tarihçe	4
2.2.2 Tanım	5
2.2.3 Migren sınıflandırması	7
2.2.4 Migren epidemiyoloji	9
2.2.5 Migren patofizyolojisi.....	10
3.2.5.1 Premonitory fazı.....	10
2.2.5.2 Aura fazı.....	12
2.2.5.3 Baş ağrısı fazı.....	13
2.2.5.4 Postdrom fazı	16
2.2.6 Trigeminoasküler sistem.....	17
2.2.7 Kortikal yayılan depresyonu.....	18
2.2.8 Migren teorileri	18
2.2.9 Migren genetiği.....	20
2.2.10 Migren ve inflamasyon	20
2.3 Natriüretik Peptid Ailesi.....	22
2.3.1 Natriüretik peptitlerin tarihçesi	22
2.3.2 Natriüretik peptidlerin işlevleri.....	23
2.3.3 Natriüretik peptid reseptörleri.....	24
2.3.4 C-tipi natriüretik peptid	25
2.3.4.1 C-tipi natriüretik peptidin yapısı	25
2.3.4.2 C-tipi natriüretik peptidin işlevleri.....	26
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	28
3.1 Hasta Seçimi.....	28
3.2 Hastalardan Kan Örneklerinin Alınması	28
3.3 Biyokimyasal Analizler	29
3.3.1 Serum örneklerinde NTproCNP düzeyi ölçümü.....	29
3.3.2 Serum örneklerinde CRP, lökosit, monosit ve nötrofil düzeyi ölçümü	30
3.4 İstatistiksel Analiz	30
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	42
EKLER.....	49
Ek A. Çizelgeler	49
ÖZGEÇMİŞ.....	54

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİGREN ATAĞINDA SERUM NTPROCNP SEVİYESİ

Kadriye YALÇIN

Aksaray Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER

ÖZET

Migren, merkezi sinir sisteminin artan uyarılabilirliğinin neden olduğu nörobiyolojik baş ağrısı bozukluğudur. Bununla birlikte, migrenin bilinen tüm farmakolojik tetikleyicileri, vazodilatörlerdir. Natriüretik peptidler ile ilgili mekanizmaların aydınlatılması, migren gibi nörovasküler hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasına da katkıda bulunabilir. Bu nedenle bu çalışmada auralı ve aurasız migren hastalarında CNP'nin eşmolar bir ürünü olan N-Terminal pro C-tipi natriüretik (NTproCNP) seviyesinin tespit edilerek migren ve aura ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada gruplar; kontrol, auralı migren ve aurasız migren grubu olmak üzere 3'e ayrılmıştır. Çalışmaya Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerine ve acil servisine başvuran ve ICHD ölçütlerine göre epizodik migren tanısı alan 31 auralı, 28 aurasız migren hastası ve kontrol grubuna ise 29 sağlıklı kişi alındı. Serumda NTproCNP seviyesi ölçümü ELISA yöntemi ile yapıldı. Elde edilen veriler SPSS 18.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Auralı migren grubu ile kontrol ve aurasız migren grubu ile karşılaştırıldığında serum NTproCNP düzeyinde artış belirlendi (p: 0,036, p: 0,236 ve p: 0,365). Gruplar arasında CRP, WBC, monosit ve nötrofil düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p: 0,238 p: 0,907 p: 0,263 p: 0,111). Sonuçlar, Auralı migren hastalarında artan NTproCNP seviyelerinin aura ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum NTproCNP ile ilişkili sinaptik stabilite ve mikro dolaşım değişikliğinin, migrende ağrı ve aura ile ilişkili olan trigeminovasküler ve kortikal yayılan depresyon (CSD) yollarını kullanarak aracılık rolü oynayabileceğini düşündürmektedir. Migrende NTproCNP'nin rolünü tespit etmek migren atakları sırasında hücre içi mekanizmaların aydınlatılmasına katkıda bulunmakla birlikte migren tedavilerinin geliştirilmesi için yeni bir hedefi temsil edebilir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Aura, NTproCNP, CNP.

Ocak, 2021; 54 sayfa

M.Sc. THESIS

SERUM NTPROCNP LEVEL IN MIGRAINE ATTACK

Kadriye Yalçın

Aksaray University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER

ABSTRACT

Migraine is a neurobiological headache disorder caused by increased excitability of the central nervous system. Besides, all known pharmacological triggers of migraine have vasoactive properties and are potent vasodilators such as natriuretic peptides. Clarification of the mechanisms related to natriuretic peptides may also contribute to understanding the pathophysiology of neurovascular diseases such as migraine. Therefore, in this study, it was aimed to determine the level of N-Terminal pro C-type natriuretic (NTproCNP), an equimolar product of CNP, in migraine patients with and without aura, and to investigate its relation with migraine and aura.

Groups in this study; control, migraine with aura and migraine without aura groups. The study included 31 patients with aura, 28 migraine without aura, and 29 healthy people in the control group who were admitted to the Neurology Polyclinics and emergency service of Erzurum Regional Training and Research Hospital and diagnosed with episodic migraine according to ICHD criteria. NTproCNP level measurement in serum was made by ELISA method. The data obtained were evaluated using the SPSS 18.0 statistics program. An increase in serum NTproCNP levels was found in the migraine group with aura compared to the control and migraine without aura group (p: 0,036, p: 0,236 and p: 0,365). When the CRP, leukocyte monocyte and neutrophil levels were evaluated between the groups, there was no statistically significant difference (p: 0,238 p: 0,907 p: 0,263 p: 0,111). The results show that increased NTproCNP levels in migraine patients with aura may be associated with the aura. This suggests that NTproCNP associated synaptic stability and microcirculation change may play a mediating role using trigeminovascular and cortical spreading depression (CSD) pathways associated with pain and aura in migraine. Identifying the role of NTproCNP in migraine may contribute to elucidating intracellular mechanisms during migraine attacks, and may represent a new goal for the development of migraine treatments.

Keywords: Migraine, Aura, NTproCNP, CNP.

January, 2021; 54 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Duyusal nörondan nöropeptid salınımı.....	4
Şekil 2.2. Migren baş ağrısı oluşumundaki patofizyolojik mekanizmalar.	10
Şekil 2.3. Meningeal nosiseptörlerin artan parasempatik tonu ile aktivasyonu.....	11
Şekil 2.4. Kortikal yayılan depresyon.....	13
Şekil 2.5. Kortikal yayılan depresyon ve ağrı oluşumu.	15
Şekil 2.6. Üç Natriüretik Peptidin Amino Asit Dizileri.....	23
Şekil 2.7. Natriüretik peptidlerin yapısı	24
Şekil 2.8. Pro-CNP'nin furin tarafından in vitro olarak bölünmesi.	26
Şekil 3.1. Dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre belirlenen hasta sayıları.	29
Şekil 4.1. Serum NTproCNP değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (pmol/L). ...	32
Şekil 4.2. Serum CRP değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (mg/L).	33
Şekil 4.3. Tam kanda lökosit değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (103/ μ L).	34
Şekil 4.4. Tam kanda monosit değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (103/ μ L). .	35
Şekil 4.5. Tam kanda nötrofil değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (103/ μ L).	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. ICHD-3 göre migren sınıflandırılması.....	7
Çizelge 4.1. Hastalara ait demografik veriler ve her iki gruba ait p değerleri.....	31
Çizelge 4.2. Serum NTproCNP düzeyleri (pmol/L).	32
Çizelge 4.3. Serum CRP düzeyleri (mg/L).	32
Çizelge 4.4. Tam kanda lökosit düzeyleri (103/ μ L).	33
Çizelge 4.5. Tam kanda monosit düzeyleri (103/ μ L).	34
Çizelge 4.6. Tam kanda nötrofil düzeyleri (103/ μ L).	35
Çizelge A.1. ICHD-3 göre baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırması ..	49



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Araşidonik Asit
Aa	Amino Asit
ABD	Amerika Birleşik Devleti
AHM	Ailevi Hemiplejik Migren
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ANOVA	K tane bağımsız grubun, aynı özellik ölçümü açısından ortalamalarının karşılaştırılması
ATP	Adenozin Trifosfat
BOS	Beyin Omurilik Sıvısında
BNP	B Tipi Natriüretik Peptid
BNST	Stria Terminalis Yatak Çekirdeği
Ca²⁺	Kalsiyum
C1	Servikal Vertebra 1 Atlas
C2	Servikal Vertebra 2 Axis
CGRP	Calcitonin gene-related peptid
CM1	Chiari Malformasyon Tip I
CNP	C - Tipi Natriüretik Peptid
CNP-53	53 Aminoasitlik CNP
CRP	C-Reaktif Protein
CSD	Kortikal Yayılan Depresyon
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EEG	Elektroensefalogram
ELİSA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ET-1	Endothelin 1
GABA	Gamma-Aminobütirik Asit
GC-A	Guanilil Siklaz A
GC-B	Guanilil Siklaz B
HRP	Horseradish Peroxidase
ICHD	The International Classification of Headache Disorders
K⁺	Potasyum
LC	Lokus Coeruleus
LH	Lateral Hipotalamus
MÖ	Milattan Önce
MR	Manyetik Rezonans
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
MS	Milattan Sonra
Na⁺	Sodyum
NEP	Nötr Endopeptidaz
NPPC	Natriuretic Peptide Precursor-C
NPR	Natriüretik Peptid Reseptör
NPR-A	Natriüretik Peptid Reseptörü-A
NPR-B	Natriüretik Peptid Reseptörü-B
NPR-C	Natriüretik Peptid Reseptörü-C
NRM	Raphe Magnum Çekirdeği
NT	N Terminal
NTproANP	N Terminal Pro A Tipi Natriüretik
NTproBNP	N Terminal Pro B Tipi Natriüretik
NTproCNP	N Terminal Pro C Tipi Natriüretik
NO	Nitrik Oksit

PACAP	Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid
PAG	Periaküaduktal Gri
Pir	Piriform Korteks
PVN	Paraventriküler Hipotalamik Çekirdek
SHM	Sporadik Hemiplejik Migren
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SP	P Maddesi
SPG	Sfenopalatin Ganglion
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSN	Üst Tükürük Çekirdeği
TCC	Trigeminal Servikal Kompleks
TG	Trigeminal Ganglion
TGN	Trigeminal Çekirdeği
TGG	Trigeminal Ganglion
TMB	Tetrametilbenzidin
TNC	Trigeminal Sinir Çekirdekleri
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid
VIP	Vazointestinal Peptid
5-HT	5-Hidroksitriptamin

1. GİRİŞ

Migren, merkezi sinir sistemini etkileyen, ağrılı baş ağrısı ataklarına neden olan nörolojik bir hastalıktır. Genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilere maruz kalma migren fenotipini etkileyebilir. Bu yaygın rahatsızlığın altında yatan biyolojik süreçlerin tanımlanması zor olmuştur çünkü migren, mevcut tıbbi teknoloji ile tespit edilebilen, tanımlanabilir herhangi bir patolojiye sahip değildir [1].

Baş ağrısının başlangıcından önce oluşan semptomlar insan korteksinde kendiliğinden oluşan kortikal yayılan depresyon (CSD) fenomeninden kaynaklandığı düşünülmektedir. Trigeminoasküler sistemin aktivasyonu için anahtar olay olarak CSD'nin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt olmasına rağmen, aurasız migrende asemptomatik CSD benzeri olayların bilimsel kanıtı sağlanamamıştır [2].

Migren semptomlarını açıklayan teoriler, baş ağrısının çeşitli evrelerinde yer alan fizyolojik mekanizmalara odaklanmıştır. Bu mekanizmalar vasküler ve nörojenik teorileri içerir. Migren patofizyolojisi ile ilgili olarak, trigeminoasküler sistem ve kortikal yayılan depresyon, görüntüleme çalışmaları ve hayvan modellerinden elde edilen destekleyici kanıtlarla ilişkilendirilmiştir [1].

Yirminci yüzyılın büyük bir bölümünde, yaygın migren teorisi, ağrının intrakraniyal kan damarlarının anormal genişlemesinden kaynaklandığını öne sürmüştür. Ancak bu vasküler teori hiçbir zaman doğrulanmamıştır. Son yıllardaki çalışmalar, meningeal aferentlerin eşzamanlı aktivasyonu, nöropeptidlerin salınımı, vazodilatasyon ve plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu ile birlikte sefalik doku içindeki inflamasyonla ilgili mekanizmalara dikkat çekmektedir. Bu nörojenik inflamasyon teorisi, periferel nosiseptörleri aktive edip duyarlı hale getiren ve meninksleri innerve eden duyu liflerinin çevresindeki iyon ve inflamatuvar ajan salınımına dayanmaktadır [3].

Natriüretik peptitler, miyokardiyal gerilme ve aşırı yüklenmeye yanıt olarak kalp tarafından salınan endojen hormonlardır. Üç natriüretik peptid türü; atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin veya B tipi natriüretik peptid (BNP) ve C tipi natriüretik peptid (CNP)'dir. ANP ve BNP'nin kalp yetmezliğinde rolü kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır, ancak CNP hakkında daha az bilgi mevcuttur. Domuz beyninden izole edilen CNP, ilk olarak bir nörotransmitter olarak kabul edilmiştir.

Diğer çalışmalar, CNP'nin böbrek ve vaskülatörde, özellikle hiperpolarizasyon ile vazodilatasyonu indüklediği ve bir endotel gevşetme faktörü olarak nitrik oksit ve prostasiklinin etkilerine benzer etkileri olduğunu göstermiştir. CNP'nin dolaşımdaki seviyeleri çok düşüktür ve CNP klirens reseptörü tarafından sistemik bozunma sebebi ile CNP'nin yarılanma ömrü kısadır. Bununla birlikte, proCNP'nin N terminal kısmı (NTproCNP) daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve CNP'ye kıyasla periferik dolaşımda daha kolay ölçülebilir olduğu bilinmektedir. Son yıllarda, birkaç çalışma kardiyovasküler hastalıkta CNP ve NTproCNP seviyelerini araştırmış ve sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek seviyeler bulmuşlardır. Bununla birlikte, artan klinik hastalık şiddeti ile NTproCNP konsantrasyonunda bir artış gözlenmiştir [4].

CNP, ANP ve BNP'de korunan intramoleküler bir disülfür bağı tarafından oluşturulan halka yapısına sahiptir. ANP ve BNP'nin ana üretim yeri kalp iken şimdiye kadar CNP'nin kalpte değil, esas olarak merkezi sinir sisteminde dağıldığı bildirilmiştir ve bu nedenle CNP'nin temelde bir nöropeptid olarak fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir [5]. CNP, merkezi sinir sistemi dokularında yaygın olarak ifade edilen bir parakrin büyüme faktörüdür. Beyin omurilik sıvısında (BOS) sistemik dolaşımdaki seviyeleri aşan yüksek CNP konsantrasyonu bu görüş ile tutarlıdır. CNP oranı hipotalamusta yüksektir ve hipofiz dokusunda zengindir. Son zamanlarda, BOS ve plazmada olduğu kadar beyinde de CNP peptidlerini akut bir şekilde yükseldiği anlaşılmıştır [6].

CNP, vasküler etkileri nedeniyle migren ataklarını tetikleyebilen önemli bir molekülü temsil edebilir. Bu nedenle, bu peptid, migrenlilerde atakları tetikleme yeteneği açısından daha yakından incelenmelidir. CNP ve potansiyel olarak diğer damar kaynaklı araçların atakları nasıl teşvik ettiğini anlamak, migrene vasküler etkiler hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, auralı ve aurasız migren hastalarının atak sürecine bağlı olarak NTproCNP düzeylerinin ölçülmesi ve migren tanısı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

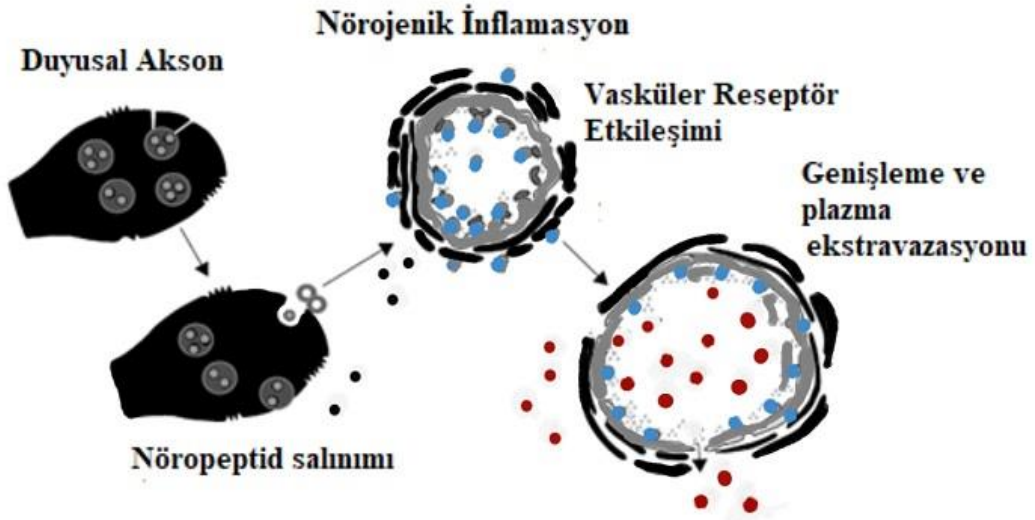
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Baş Ağrısı

Neredeyse evrensel bir insan deneyimi olan baş ağrısı, tıpta ve nörolojide karşılaşılan en yaygın şikâyetlerden birisidir. Baş ağrısı, migren ve nevraljiye dair eski referanslar MÖ.1200 yılında yazılan Ebers Papyrus'a kadar dayanmaktadır. 9000 yıllık Neolitik kafataslarının trepanasyonu, ilk baş ağrısı tedavisine kanıt olarak düşünülmektedir. Baş ağrısıyla ilişkili görsel semptomlar, Hipokrat tarafından MÖ.400'de tanımlanmıştır. Antik çağlardan beri tarif edilen ve kategorize edilen ilk baş ağrısı sınıflandırması Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmıştır [7].

Baş ağrısı meningeal ve kan damarı nosiseptörlerinin aktivasyonu ile birlikte ağrı merkezi modülasyonunda ki bir değişiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Baş ağrısı ve buna bağlı nörovasküler değişiklikler, trigeminal sistem tarafından desteklenir. Kraniyal parasempatiklerle olan refleks bağlantıları trigeminoautonomik refleksi oluşturur. Aktivasyon, vazoaktif intestinal polipeptid salınımı ve vazodilatasyon ile sonuçlanır [8].

Nöropeptidler, kan damarı duvarı ile etkileşime girerek genişleme, plazma protein ekstrasvazasyonu ve trombosit aktivasyonuna neden olur. Nörojenik iltihaplanma, kan damarı titreşimleri gibi önceden zararsız uyaranlara yanıt veren ve kısmen migren ağrısına neden olan sinir liflerini hassaslaştırır. Merkezi hassasiyet meydana gelebilir. Migren ve küme baş ağrısı gibi birincil baş ağrılarında nörogörüntüleme çalışmaları, singulat korteks, insula, frontal korteks, talamus, bazal gangliya ve beyincik gibi ağrı ile ilişkili beyin bölgelerinde aktivasyonun olduğunu göstermektedir (Şekil 2.1) [8].



Şekil 2.1. Duyusal nörondan nöropeptid salınımı [8].

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği, birincil ve ikincil baş ağrılarının çoğu için sınıflandırma ve tanı kriterleri geliştirmiştir. Standartlaştırılmış tanı kriterleri baş ağrısı prevalansının belirlenmesine yardımcı olmuştur. Bununla birlikte klinik uygulamada karşılaşılan herhangi bir baş ağrısının tanımlanmasında yararlı olmaktadır [9].

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD) ilk olarak 1988'de yayınlanmıştır. Geleneksel olarak, baş ağrısı sınıflandırması, ICHD'li bireyin değil, önceki yılda ki bireysel baş ağrısının özelliklerine dayanmaktadır. Periyodik olarak gözden geçirilmekte ve gelişmeye devam etmektedir (Çizelge A.1) [7].

2.2 Migren

2.2.1 Tarihçe

Migrenin periyodik bir sendrom olarak ilk tanımının M.Ö. 3000'de mezopotamya şiiirlerinde ortaya çıktığı söylenmektedir. Hipokrat, görme bozukluğuyla ilişkili olarak başın bir yarısında şiddetli ağrıya dair bir açıklama yapmıştır. Galen (M.S. 131-201), migrenin tanımını diğer yaygın baş ağrılarından ayırt etmiştir ve hemikrani terimini kullanarak migreni, başın yaklaşık yarısını, sağ veya sol tarafı etkileyen ağrılı bir bozukluk olarak tanımlamıştır. Cezayir'de M.S. 400'de doğan Caelius Aurelianus hemikrania ve krotofonu tanımlamıştır. Bu terim, bir vurma veya çekiçle vurma anlamına geliyordu ve buna gözlerde yanma, bulantı veya kusma ile birlikte baş dönmesi eşlik ediyordu. 7. yüzyılda Yunan doktor Paulus Aeginata sesler,

ağlamalar, parlak bir ışık ve kafayı dolduran güçlü kokular, bazıları sanki başın tamamında bazıları yarısında oluşuyormuş gibi bir durumu hemikrania olarak tanımlıyordu. Thomas Willis Modern nörolojinin belki de en büyük öncüsüydü. Tanısal ve tedavi edici migren konusunda önemli çalışmaları vardır. 17. yüzyılda Critchley, Blaise Pascal'ın migrenin ilginç yanılsamalarını migrenin olası belirtileri olarak kaydeder. Bunların, migrende yaygın olmayan, homonim hemianopi epizodları olduğu düşünülmektedir.

19. yüzyılda nörolojide organik ve işlevsel terimlerden söz edilmiştir. Bu terimler Abercrombie, Parry, Romberg, Hall, Mollendorff'un fiziksel olarak yönlendirilmiş tasvirlerinde görülmüştür. Migrenin doğası ile ilgili teoriler, on dokuzuncu yüzyılda hızla gelişen tıp ve fizyoloji ile başlamaktadır. Enflamasyonlar ve serebral tıkanıklıklar, arteriyel daralmaya veya genişlemeye kadar değişen çeşitli vasküler bozukluklar popüler kavramlar olmuştur [11].

2.2.2 Tanım

Migren, küresel nüfusun yaklaşık %10'unun yaşadığı yaygın ve zayıf düşüren bir nörolojik hastalıktır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği, migreni, 4-72 saat süren tekrarlayan ataklarla sonuçlanan birincil baş ağrısı bozukluğu olarak tanımlamaktadır. Tipik olarak, baş ağrısı tek taraflı, titreyen, orta veya şiddetli yoğunluktadır, rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenir ve mide bulantısı veya fotofobi ve fonofobi ile ilişkilidir. Migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde, bazı ataklar görsel, duyuşal, dil veya beyin sapı bozukluklarından oluşan bir aura fazıyla ilişkilidir. Genellikle saatler veya günler süren bir ön izleme aşamasında ortaya çıkan semptomlar çeşitlidir, ancak yorgunluk, boyun rahatsızlığı, esneme, gastrointestinal rahatsızlıklar ve ruh hali değişiklikleri en sık bildirilenler arasındadır. Migren atakların sıklığına göre kategorize edilebilir. Epizodik migren ayda 1-14 gün baş ağrısı olarak tanımlanırken, kronik migren tanısı auralı veya aurasız migren kriterlerini karşılayan ayda 15 gün ya da daha fazla baş ağrısı yaşayan kişilere konulmaktadır. Çeşitli semptomlar ve geniş kapsamlı nörolojik rahatsızlıklar migrenin tüm evrelerinde gözlenen karmaşık bir tablodur. Duyusal işlev, duygulanım, bilişsel ve otonomik işlev bozuklukları, bu tabloya birden çok sinir ağının dâhil olduğunu düşündürebilir. Son otuz yılda, periferik ve merkezi yollar ve

ilgili nöropeptidler, nörotransmitterler ve ilgili reseptörler daha önemli bir şekilde odak noktası haline gelmiştir [12].

Hastaların çoğunda ailede migren öyküsü vardır ve insanlar genellikle ilk ataklarını ergenliğinde, yirmili yaşlarının başında veya 40 yaşından önce yaşar. Kadınlar erkeklerden iki kat daha fazla etkilenir. Bireysel migren atakları için iyi bilinen bir dizi tetikleyici vardır; bunlara stres, gevşeme, yorgunluk, açlık, egzersiz, menstrüasyon ve peynir, çikolata, kırmızı şarap, turunçgiller, gıda katkı maddeleri ve kafein gibi belirli yiyecekler dâhildir. Hamilelik sırasında ve menopoza sonrasında kendiliğinden gerileme meydana gelebilir.

Migren hastalarının yarısından fazlasında, baş ağrısının başlangıcından önce ilk 24 saat içinde, uyarıcı ruh hali değişiklikleri, istek veya açlık duyguları prodromu görülür. Migren hastalarının %10-20'si aura ile başlar ve karakteristik olarak baş ağrısının başlamasından önce ortaya çıkar. En yaygın aura, parlak zikzak çizgiler, bulanık görme veya görme kaybı gibi görsel durumlardır. Daha az yaygın olarak, bir uyuşukluk, dille ya da yüze yayılan karıncalanma ve disfazi görülebilir. Nadiren geçici bir hemipleji veya tam afazi tablosu vardır.

Aura tipik olarak birkaç dakika ya da bazen daha uzun sürebilir. Bu semptom baş ağrısından önce gelir ve çoğunlukla baş ağrısı başladığında düzelir. Bu durum mevcut olduğunda klasik migren veya auralı migren, olmadığında ise yaygın migren olarak tanımlanır. Bir sonraki aşama baş ağrısının kendisidir. Migren baş ağrısı başlangıçta karakteristik olarak donuktur ve daha sonra zonklayıcı, şiddetli, genellikle tek taraflı, önden boyuna yayılan ağrı meydana gelir. Hastaların üçte birinde iki taraflı olabilir. Baş ağrıları 4 saat ile 3 gün arasında sürebilir ve çoğu atak 24 saatten az sürer. Normal fiziksel aktivite genellikle baş ağrısını daha da kötüleştirebilir. Baş ağrısına genellikle tende solukluk, mide bulantısı, kusma ve sessiz, karanlık bir odada bulunma ihtiyacı eşlik eder. Erken bir uyku dönemi atağı durdurabilir. Hasta ataklar arasında kendini tamamen normal hissedebilir ancak ataklar değişen aralıklarla tekrarlayabilir [13].

Migrenli hastalar ve popülasyonun geri kalanı arasındaki temel fark, trigeminovasküler ve üst servikal ağrı sistemlerinin tekrarlayan aktivasyonlarına karşı savunmasızlıktır. Enfeksiyon, iltihaplanma, tümör veya eksojen toksinler gibi

patolojik olarak izlenemeyen süreçlerde baş ağrılarına neden olur. Migren nadiren ortaya çıktığında, ağrı sistemlerinin kendileri normal çalışıyor gibi görünebilir. Aslında, mide bulantısı veya fotofobi gibi migreni tanımlamak için kullanılan birçok klinik özellik, herhangi bir nedenden kaynaklanan baş ağrısı için spesifik değildir. Bununla birlikte, baş ağrısının sıklığı arttıkça ve ağrı kronikleştikçe, ağrı sistemlerinde veya aktivasyon eşiklerinde değişiklikler meydana gelebilir [14].

2.2.3 Migren sınıflandırması

Migrenin özellikleri hem hastalar arasında hem de ataklar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Daha önceleri bir migren teşhisi, klinik uzmanların görüşlerine dayanıyordu. Bu nedenle baş ağrısı araştırmalarını geliştirmek ve ilerletmek için rasyonel tanı kriterlerinin gerekli olduğuna karar verildi. Bu, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından ICHD ilk baskısının 1988 yılında yayınlanmasıyla başarılmıştır. (Çizelge 2.1) [15]. Migren teşhisi, hastanın semptomlarını hatırlaması, pozitif aile öyküsü ve ikincil nedenlerin dışlanmasıyla konur [16].

Çizelge 2.1. ICHD-3 göre migren sınıflandırılması [10].

1.Migren
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 Ailevi hemiplejik migren (AHM)
1.2.3.1.1 Ailevi hemiplejik migren tip 1 (AHM 1)

Çizelge 2.1 (devam). ICHD-3 göre migren sınıflandırılması [10].

1.2.3.1.2 Ailevi hemiplejik migren tip 2 (AHM 2)
1.2.3.1.3 Ailevi hemiplejik migren tip 3 (AHM 3)
1.2.3.1.4 Ailevi hemiplejik migren, diğer lokuslar
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren (SHM)
1.2.4 Retina migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.4.1 Durum migrenozu
1.4.2 Enfarktüssüz kalıcı aura
1.4.3 Göçmen enfarktüs
1.4.4 Migren aura ile tetiklenen nöbet
1.5 Olası migren
1.5.1 Aurasız olası migren
1.5.2 Auralı olası migren
1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1. Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık
1.6.1.1 Döngüsel kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2 Benign paroksizmal vertigo
1.6.3 İyi huylu paroksizmal tortikollis

2.2.4 Migren epidemiyoloji

Migren epidemiyolojisi ülkelere, cinsiyete, yaşa ve sosyokültürel farklılıklara göre değişiklik gösterir. Ülkemizde migren prevalansı 2013 yılında yapılan toplum tabanlı çalışmaya göre %16,7'dir. Kadınlarda %21,6 olan oran erkeklerde %12,4'tür. Sıklık 20-40 yaş arası kadınlarda en yüksektir. Hatta 30-34 yaş arası kadınlarda bu oran %26,6'ya kadar yükselmektedir. Yani dört kadından birinde migren baş ağrısı vardır. Migren hastalarının %75'i ayda 4 gün veya daha fazla migren ağrısı çekmektedir. Bu kadar sık rastlanan bir hastalığın böylesine yoğun bir şekilde yaşanması, migreni kişiye ve topluma maliyetini sosyal ve ekonomik olarak çok yüksek boyutlara taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı hastalıkların yükü ve yarattıkları engellilik çalışmalarında migren tüm hastalıklar içerisinde 2. sırada yer almaktadır. Sadece kadınlar değerlendirildiğinde ise birinci sıraya çıkmaktadır [17].

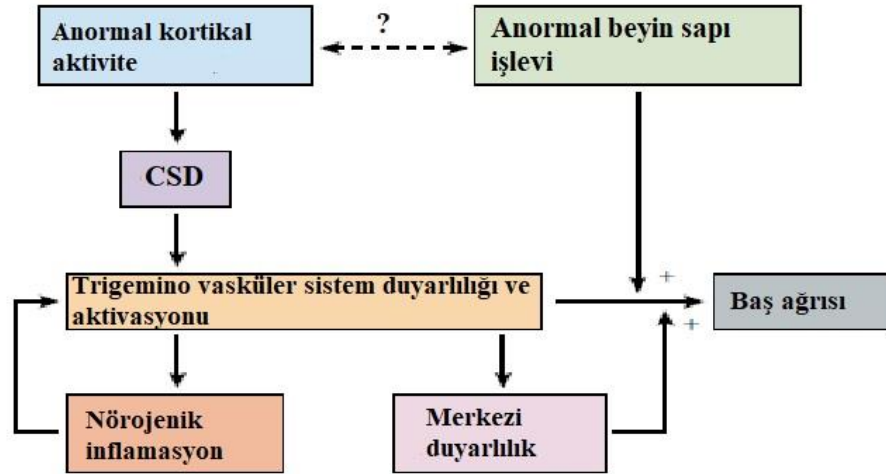
Migren genel olarak %12 oranında (kadınların %18'i ve erkeklerin %6'sı) ortaya çıkar. Baş ağrısının eşlik ettiği migren olarak da bilinen olası migren, 1 yıllık genel prevalansı %4,5'tir. Genç erkeklerde migren, genç kızlardan daha yaygın olabilir. Menarş başladığında, kızlar da 3,5'tan 1'e yaklaşan bir oranda migren gelişir. Genel olarak, migren prevalansı 1997'den 2007'ye kadar sabit kalmıştır. Aile geliri migren prevalansı ile ters orantılıdır ve en alt sıradaki kişiler, en yüksek sosyoekonomik kademedeki kişilere oranla 1,6 katındadır. Beyazların siyahlara oranla migren prevalansı daha yüksektir. ABD nüfusunun %2 ila %3'ünde kronik migren mevcuttur. Nüfus temelli çalışmalarda, insanlar yılda yaklaşık %3 oranında kronik migren görünmektedir. Migren, sanayileşmiş ülkelerde (nüfus bazında) en çok engelleyici durum olarak 20. sıradadır [8].

Migren, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel olarak iş gücü kaybına neden olan ve tüm nörolojik bozukluklar içinde en fazla iş gücü kaybına neden olan hastalık olarak belirlenen, ciddi ve engelleyici bir beyin hastalığıdır. Ne yazık ki migrenin bu sıralaması zamanla artmaktadır. Hem epizodik hem de kronik migren dâhil edildiğinde, dünya çapında yıllık %15-18 prevalansa sahip olmakla birlikte küresel ekonomiler üzerinde büyük bir mali yüke sahiptir. Bu durum Amerika Birleşik Devletleri'n de yıllık 19,6 dolar ve Avrupa Birliği'n de 27 milyar euro'ya mal olmaktadır. Yalnızca İngiltere'da hizmet için yaklaşık 6 milyar sterlin harcanmaktadır. İş kaybını yönelik yeni bir çalışma göz önüne alındığında, migrenin

gerçek sosyoekonomik maliyetinin şu anda önemli ölçüde yüksek olduğu görülür. Migren ağırlıklı olarak kadınları 3:1 oranında etkilemektedir ve çoğu durumda üretkenliğin en yoğun olduğu yıllarda yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir [18].

2.2.5 Migren patofizyolojisi

Migren patogenezi esas olarak trigeminal sinirin dağılımında beyin sapından kaynaklanan ve kortekse yayılarak meningeal arteriyollerde ağrı liflerini uyaran iltihaplı maddelerin ve nöropeptitlerin salınmasına neden olan anormal sinir uyarılarını içerir. Migren semptomları, kortikal kan damarlarının ilk yayılan oksipital vazokonstriksiyon dalgasına, kan akışının azalmasına, ardından bölgesel kortikal vazodilatasyona atfedilmiştir (Şekil 2.2) [13].



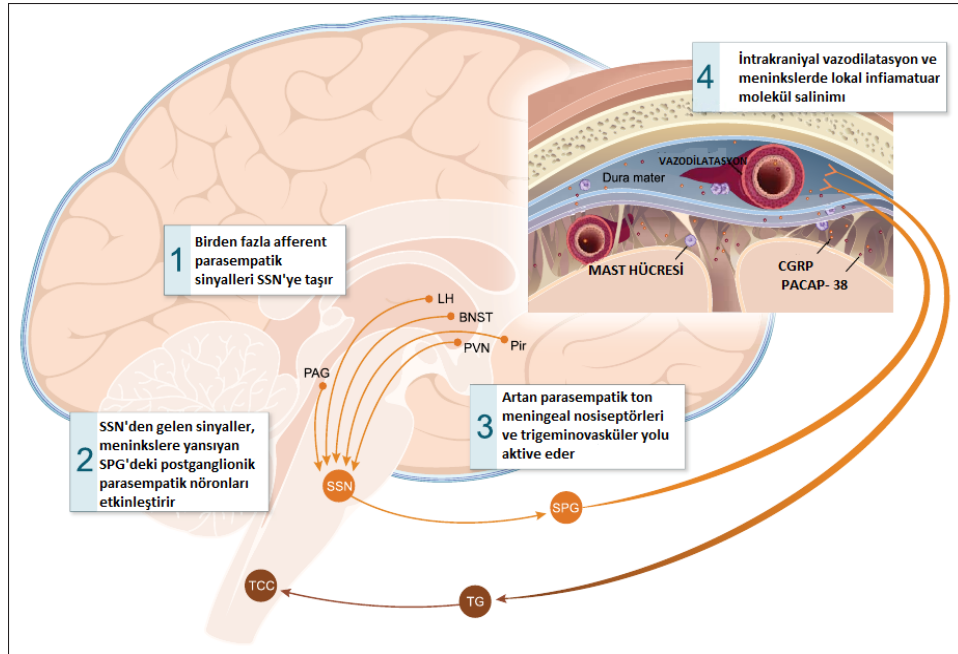
Şekil 2.2. Migren baş ağrısı oluşumundaki patofizyolojik mekanizmalar [9].

3.2.5.1 Premonitory fazı

Migrenin premonitory fazı, migren baş ağrısından 3 gün önce başlayabilir. Bazı hastalar migren baş ağrısı başlamadan 12 saat öncesinde ağrıyı tahmin edebilirler. Bu aşamada yorgunluk, ruh hali değişiklikleri, beslenme, esneme, kas hassasiyeti ve fotofobi dâhil olmak üzere yaşanan semptomlar, bir atağın erken aşamalarında hipotalamus, beyin sapı, limbik sistem ve belirli kortikal alanların katılımını göstermektedir. Migren genellikle homeostazdaki değişikliklerle tetiklenir [12]. Bu bulgular, migren patogenezinde kronobiyolojik mekanizmaların rol oynadığını

düşündürmektedir. Hipotalamusun migren atağında potansiyel bir başlangıç noktası olarak araştırılmasına zemin oluşturmaktadır [20]. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, premonitory aşamasında hipotalamusun rolünü göstermektedir [12]. İnteriktal faz (migren atakları arasındaki dönem) sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada görüntüleme sağlıklı kontrollere kıyasla migrenli hastalarda hipotalamus ve beyin bölgeleri arasında ağrı iletimi ve otonomik fonksiyon ile ilgili güçlü fonksiyonel bağlantılar ortaya çıkarmıştır [21]. Buna göre migrenin erken evresinde hipotalamusun yer alması durumunda, hipotalamusun bir atak sırasında ağrı iletimini kolaylaştırmada veya iletimi artırmada anahtar bir rol oynayabileceği varsayılmıştır [12].

Mide bulantısı, kusma ve susuzluk gibi birçok migren semptomu ve ayrıca gözyaşı, burun tıkanıklığı ve rinore gibi kraniyal otonomik semptomlar, merkezi sinir sistemindeki değişmiş otonomik fonksiyonun göstergesidir [21]. Böylelikle, sempatik ve parasempatik tonda değişikliklerin premonitory aşamadan postdroma kadar görülebildiği gösterilmiştir (Şekil 2.3). Talamusa ulaşan nosiseptif trigeminovasküler sinyaller, hipotalamik ve beyin sapı nöronlarından uyarıcı ve inhibe edici nöropeptidlerin / nörotransmitterlerin salınmasıyla modüle edilebilir [12].



Şekil 2.3. Meningeal nosiseptörlerin artan parasempatik tonu ile aktivasyonu [12].

Hipotalamik ve beyin sapı nöronlarından gelen girdiler migren yaşayan hastalarda allostatik yük (beyin tarafından yönetilebilen fizyolojik veya duygusal stres miktarı) için yüksek ve düşük eşik değeri sağlayabilir ve böylece kortekse nosiseptif sinyallerin iletilip iletilmediğini belirleyebilir [12].

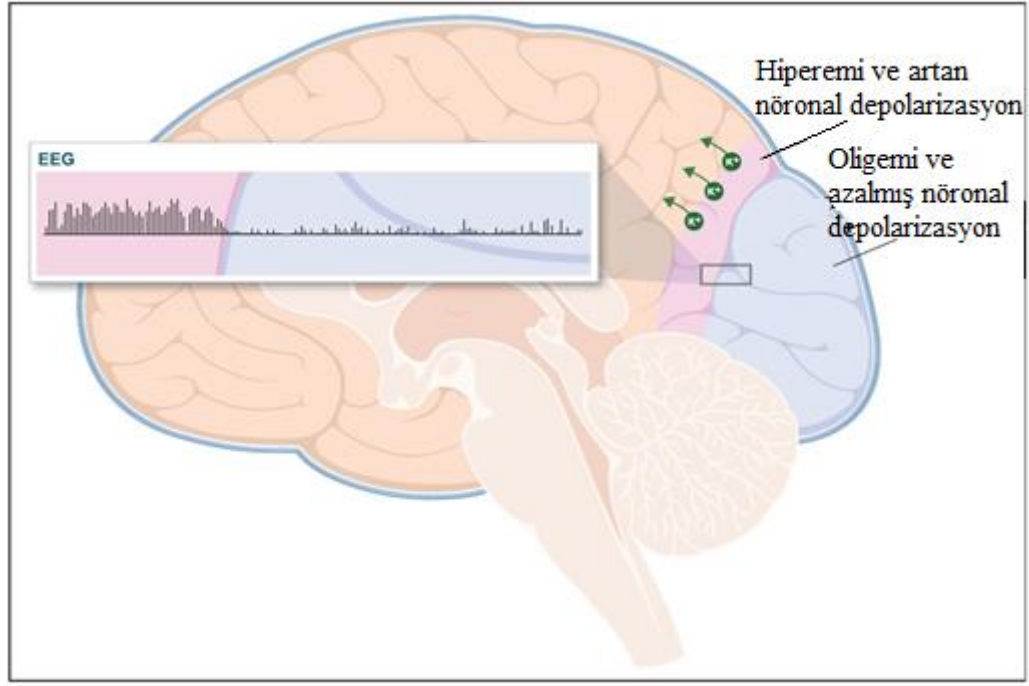
Döngüsel beyin sapı aktivitesi yüksekse, nosiseptif trigeminovasküler sinyallerin iletimi için eşik yükselir ve nosiseptif sinyaller inhibe edilir [22]. Öngörücü semptomlar migrende yaygındır, ancak tanısı konmamış hastalarda prospektif çalışmaların yokluğunda gerçek prevalans kesin olarak belirtilemez. Hipotalamik tutulum, ön belirleyici semptomların çoğunu açıklayabilir. Ağrıdan önce beyin sapı yapılarının ve hipotalamusun aktivasyonu, bu yapıların migren patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Işığa aşırı duyarlılık ve migrende mide bulantısı oluşumu, bu mekanizmada yer alan merkezi beyin yapılarının aktivasyonu ile ilişkilidir ve bu durum ağrı yokluğunda da meydana gelebilir [23].

2.2.5.2 Aura fazı

Migren ataklarının yaklaşık üçte biri aura ile başlar. ICHD-3 auralı migreni, genellikle kademeli olarak gelişen ve genellikle baş ağrısı ve ilişkili migreni takip eden tekrarlayan, dakikalar süren, tek taraflı, tamamen geri döndürülebilir, görsel, duyuşsal veya diğer merkezi sinir sistemi semptomları olarak tanımlamaktadır. En yaygın aura semptomları görsel rahatsızlıklardır. Bununla birlikte, diğer yaygın semptomlar arasında duyuşsal, konuşma / dil ve motor bozuklukların yanı sıra yüksek kortikal fonksiyon bozulması yer alır [12].

CSD'nin migrenin nörofizyolojik korelatı olduğu düşünülmektedir. Aura semptomlarının başlaması ve ilerlemesi ile 30 dakikaya kadar süren kortikal aktivite ayrıca bir hiperemi dalgası ile ardından uzamış bir kortikal oligemi fazıyla ilişkilidir (Şekil 2.4) [24,25].

CSD, nöronları yaklaşık 30-50 saniye boyunca kronik olarak depolarize eden hücre dışı potasyumdaki (K^+) lokal yükselmelerle başlatılır. Hücre dışı potasyumun ilk birikiminin, serebral kortekste hiper uyarılabilir nöronların depolarizasyonu ve repolarizasyonunun bir sonucu olarak meydana geldiği ve bu hücre dışı potasyum birikiminin daha sonra salındığı hücreleri daha fazla depolarize ettiği öne sürülmüştür [26].



Şekil 2.4. Kortikal yayılan depresyon [12].

Potasyumun bu yoğun akışı, hücre zarı iyonik gradyanlarında büyük bir bozulma, sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{2+}) akışı ve glutamat salınımı ile ilişkilidir. CSD'nin yayılması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Başlangıçta, potasyum veya glutamatın interstisyel difüzyonunun CSD'nin yayılmasına yol açtığı düşünülüyordu, ancak daha sonraki hipotezler, yayılmanın glial hücreler veya nöronlar arasındaki boşluk bağlantıları aracılığıyla gerçekleştiğini öne sürmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, CSD'nin trigeminal nosisepsiyonu etkinleştirebileceği ve dolayısıyla baş ağrısı mekanizmalarını tetikleyebileceği varsayımını desteklemektedir [27].

2.2.5.3 Baş ağrısı fazı

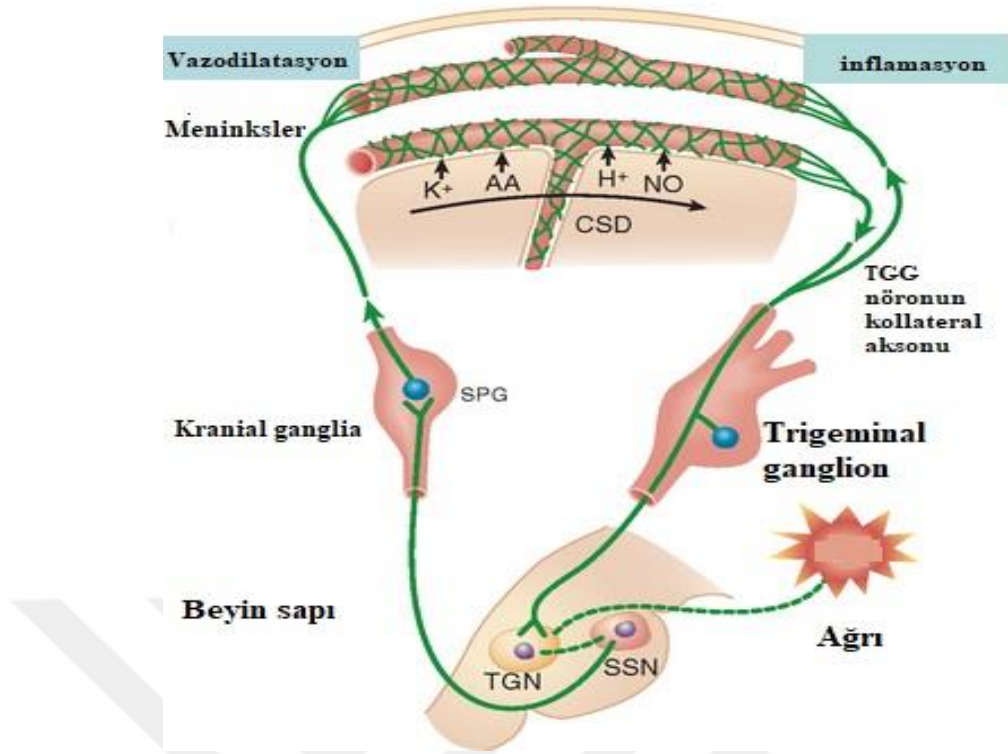
Migren baş ağrısının karakteristik zonklayıcı ağrı tarzı, trigeminovasküler yol aktivasyonunun bir sonucu olarak kabul edilmektedir. Ancak trigeminovasküler yolun anatomisi ve fizyolojisi iyi karakterize edilerek migrende görülen ağrı dağılımı daha iyi açıklanabilir. Trigeminovasküler yol, nosiseptif bilgiyi meninkslerden beynin merkezi alanlarına ve ardından kortekse taşır. Trigeminal gangliondan kaynaklanan nosiseptif lifler meninkslere ve büyük serebral arterlere zarar verir. Bu nosiseptif innervasyon, esas olarak trigeminal sinirin oftalmik dalı yoluyla gerçekleşir. Trigeminal gangliondan afferent projeksiyonlar, trigeminal nükleus

kaudalisi ve üst servikalin dorsal boynuzunu kapsayan trigeminal servikal kompleksteki ikinci derece nöronlar üzerinde sinaps yapmadan önce, komşu deri, perikraniyal, paraspinal kas ve omurilik C1-C2 gibi innerve dokulardan gelen girdiler ile birleşir [12].

Trigeminal servikal kompleksten artan yollar, sinyalleri çoklu beyin sapı, talamik, hipotalamik ve bazal gangliya çekirdeklerine iletir [28]. Bu çekirdekler, nosiseptif sinyallerin bilişsel, duygusal ve duyusal işlenmesinde yer alan somatosensoriyel, insular, motor, parietal, retrosplenial, işitsel, görsel ve koku alma korteksleri dahil olmak üzere birden fazla kortikal alana projeksiyon yapar ve fotofobi, fonofobi, bilişsel işlev bozukluğu, ozmofobi ve allodini gibi atakların ve sendromun karakteristiği olan semptomlar ile ilişkiyi açıklamaktadır [29].

Migren ağrısının aktivasyonu, dura materi innerve eden nosiseptif nöronlar uyarıldığında ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38 gibi vazoaktif nöropeptidleri serbest bırakarak sinyal vermesi ile periferik olarak başlar. Bazı çalışmalarda CSD'nin meningeal nosiseptörlerin aktivasyonunu başlattığı belirtilmiştir. Bir CSD sırasında lokal olarak salınan ATP, glutamat, K^+ , hidrojen iyonları, CGRP ve nitroz oksit gibi moleküllerin meningeal nosiseptörlere doğru yayıldığı ve bunları aktive ettiği düşünülmektedir (Şekil 2.5). Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar bu fikri desteklemektedir. Sıçan görsel korteksinin odaksal uyarılmasının CSD'yi indüklediği ve meningeal nosiseptörlerin uzun süreli aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. CSD'nin spinal trigeminaldeki santral trigeminovasküler nöronlarda devam eden artan aktiviteye yol açabileceği de gösterilmiştir. Klinik öncesi kanıtlar ayrıca, CSD'nin merkezi trigeminal duyu nöronlarını merkezi sinir sistemine özgü bir mekanizma ile doğrudan aktive edebileceğini veya engelleyebileceğini ileri sürer [12].

CSD, neokorteksin hücre dışı boşluğunda H^+ , K^+ ve araşidonik asit (AA) ve nitrik oksit (NO) dâhil olmak üzere diğer maddeleri serbest bırakır. Bu ajanlar lokal kan damarlarına doğru yayılır ve perivasküler trigeminal terminalleri depolarize eder, bu da beyin sapındaki trigeminal çekirdeğin (TGN) kaudal kısmının aktivasyonuna neden olur.



Şekil 2.5. Kortikal yayılan depresyon ve ağrı oluşumu [30].

Aynı zamanda, trigeminal gangliondaki (TGG) aktive edilmiş nöronların kollateral aksonları, meninkslerde ve damarlarında proinflamatuvar peptidler salgılar ve bu da lokal bir inflamatuvar reaksiyona yol açar. Üst tükürük çekirdeğinden (SSN) aktivasyon ve sfenopalatin ganglion (SPG) yoluyla meningeal kan damarlarına ulaşma. Ağrı algısına, TGN'den yüksek dereceli projeksiyonlar aracılık eder. TGN, SSN ve ağrıyı oluşturan bölgeler arasındaki kesikli çizgiler, bu bağlantıların bilinmediğini veya tasvir edilmediğini gösterir [30].

CSD'nin merkezi trigeminovasküler trafiği tek başına bir çevresel etki ile artırma işlevi görmediğini ve bu nedenle, migren ağrısının merkezi bir mekanizma ile ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir. Bu bazı hastalarda meydana gelen baş ağrısının gelişmesinden önce mekanik allodini gelişimi dâhil olmak üzere birkaç klinik gözlemi açıklayabilir. Bununla birlikte, migren ataklarının çoğunda auranın klinik semptomları görülmez; aura, baş ağrısı fazı başladıktan sonra ortaya çıkabilir ve hastalar aura yaşayabilir ancak sonraki baş ağrı atağını yaşamayabilir [12]. Aura ve baş ağrısı semptomlarının zaman süreci ile ilgili prospektif bir çalışmada, birçok hastanın bulantı (%51), fotofobi (%88), fonofobi (%73) ve baş ağrısı (%73) gibi migren semptomları bildirdiği belirtilmiştir. Aura fazı ve %11'i baş ağrısının aura ile

eşzamanlı olarak başladığını bildirilmiştir [31]. Bu nedenle, auranın bir migren atağı sırasında genetik olarak duyarlı bir bireyde meydana gelen anormal bir beyin durumunun sonucu olabileceği ve premonitory fazda ki fizyolojik olayların olabileceği öne sürülmüştür. Endojen araçlar tarafından aktive edildikten sonra, periferik trigeminovasküler nöronlar dural uyaranlara duyarlı hale gelir, yani yanıt eşikleri azalır ve yanıtlarının büyüklüğü artar. Periferik duyarlılığın migrenin karakteristik zonklayıcı ağrısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Duyusal uyarıma karşı bu artan duyarlılığın, birincil afferent lifler ve / veya merkezi nöronlar içindeki aşırı duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Periferik trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu ve duyarlılaşmasını teşvik eden inflamatuvar araçların tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Çeşitli hayvan çalışmalarında, periferik duyarlılığın başlatılması ve sürdürmesinde CGRP'yi sorumlu tutmaktadır.

Spinal trigeminal çekirdekteki duyarlılıktan kaynaklanan sefalik allodini, kafa derisi ve sefalik kas hassasiyeti belirtilerinin ve 30-60 dakika içinde gelişen, yaklaşık 120 dakika sonra maksimuma ulaşan dokunma hassasiyetinin nedeni olarak gösterilmektedir. Talamik duyarlılık yaklaşık 2-4 saat sonra gelişir ve ekstra sefalik allodiniden sorumludur. Merkezi trigeminovasküler yolların tekrarlanan aktivasyonu ve hassaslaşması ve bunun sonucunda kalıcı merkezi duyarlılaşmanın gerçekleşmesiyle kronik migrenin gelişme riskini arttırabileceği düşünülmektedir [12].

2.2.5.4 Postdrom fazı

Migren atağının son aşamasına odaklanan çalışmalardan elde edilen bulgular, karakteristik semptomlarının ön izleme aşamasında gözlemlenenleri yansıttığını göstermektedir. İleriye dönük, sistematik bir elektronik günlük çalışması, tipik postdrom semptomları arasında yorgunluk, konsantre olmada zorluklar ve boyun sertliği bulunur. Bu semptomların premonitory fazda başlayıp başlamadığı ve baş ağrısı fazı boyunca postdrom fazına kadar devam edip etmediği, baş ağrısı fazı sırasında da başlayıp başlamadıkları veya hatta baş ağrısı fazı bittikten sonra ortaya çıkıp çıkmadıkları belirsizliğini korumaktadır. Migrenliler genellikle postdrom aşamasının semptomlarını baş ağrısını başarılı bir şekilde ortadan kaldıran ilaçlarla ilişkilendirir. Bu semptomların baş ağrısı fazı sona erdikten sonra ortaya çıktığını

veya yeniden ortaya çıktığını ve baş ağrısı fazında ihmal edilebilir bir rol oynadıklarını gösterir. Bununla birlikte, bir klinik araştırma programının yapmış olduğu bir meta-analizi, postdrom semptomlarının, ağrı giderildiğinde en belirgin şekilde plasebo kolunda görüldüğünü ortaya çıkarmıştır [18].

2.2.6 Trigeminovasküler sistem

Trigeminovasküler sistem (TGVS), kafa içi ve kafa dışı meningeal kan damarları ve beyin sapı ağrını innerve eden trigeminal sinir ve sinir liflerinden oluşur. Bu sistemin vasküler tonu düzenlemede ve ağrı sinyallerinin iletilmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Migrenin ağrı fazı sırasında bu sistemin aktivasyonunun, trigeminal duyu siniri uçlarından bir dizi kimyasal aktivite başlattığı düşünülmektedir. Bu sistemin trigeminal duyu sinirleri, P maddesi (SP), CGRP, nörokinin A, nitrik oksit ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) dâhil olmak üzere ağrıyı şiddetlendiren, kan damarlarının iltihaplanmasına ve genişlemesine yol açar çeşitli vazoaaktif nöropeptidleri depolar. Nöropeptitler, vazodilatasyona neden olan ve meningeal vaskülatürde ödeme sonuçlanan kan akışını artıran ve ayrıca baş ağrısından sorumlu olduğuna inanılan meninkslerdeki vasküler yapılar etrafında inflamatuvar bir yanıtı neden olan önemli moleküllerdir. Tam olarak TGVS'nin periferik sonlandırmaları, kaslar, göz, kulak, deri, deri altı doku, burun boşlukları, arterler, periost ve ayrıca intrakraniyal yapılar ve venöz sinüsler, vagus ve glossofaringeal sinirler gibi ekstrakraniyal yumuşak dokulara karşılık gelir [1].

Migrendeki ilk nörolojik olay hala bir tartışma konusu olsa da, migrenin, beyinde ve / veya beyin sapında meydana gelen merkezi sinir sisteminin birincil işlev bozukluğundan kaynaklandığı, bunun da TGVS aktivasyonun daha fazla duyarlılaşmasına yol açtığı kabul edilmektedir. TGVS aktivasyonun doğrudan ağrıya ve merkezi duyarlılığa neden olabileceği gibi ağrıya daha fazla katkıda bulunabilen ekstrasfalik vasküler inflamasyonu da indükleyebileceği belirtilmiştir. TGVS'nin aktivasyonuna neyin neden olduğu hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, genel olarak migrenin birincil beyin ve / veya beyin sapı işlev bozukluğundan kaynaklandığı kabul edilmektedir [32].

2.2.7 Kortikal yayılan depresyonu

1941'de nöropsikolog Karl Lashley, görsel alanda parıldayan, sınırlı, görme kaybı alanından oluşan kendi görsel aurasının ilerleyişini analiz etti. Bu görme kaybı alanın, görsel serebral kortekste depresif nöral aktivite bölgesinden kaynaklandığını varsaydı ve nöral bozukluğun korteks boyunca yayıldığı fikrini oluşturdu. Birkaç yıl sonra, Leao tarafından tavşan serebral korteksinde elektrofizyolojik bir ilişki rapor edildi ve CSD olarak adlandırıldı [19].

Migrenin başlangıcını açıklamak için iki nörolojik olay öne sürülmüştür: CSD ve beyin sapı disfonksiyonları. CSD, sürekli kortikal nöronal depolarizasyon dalgası ve ardından güçlü, nispeten uzun süreli sinir baskılamasıdır. CSD korteks üzerinde yavaşça yayılır (2-6 mm/dak). Kısa depolarizasyon fazı, bölgesel serebral kan akışındaki artış ile ilişkiliyken, azalmış nöral aktivite fazı, serebral kan akışındaki azalma ile ilişkilidir. Kan akışındaki değişikliklerin nöronal aktivitedeki değişikliklere göre ikinci sırada olduğunu vurgulamak önemlidir. CSD, muhtemelen insan migren aurasının fizyolojik korelasyonudur ve insanlarda migren başlangıcında anahtar rol oynamaktadır. İnsanlarda CSD, duyarlı hastaların korteksinin aşırı uyarılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bir migren atağının birincil nedeninin, noisepsiyonun merkezi kontrolünde yer alan beyin sapı çekirdeklerindeki epizodik bir işlev bozukluğu olduğu öne sürülmüştür. Beyin sapı disfonksiyonları, trigeminal sistemi doğrudan aktive edebilir veya trigeminal sistemin aktivasyonunu kolaylaştırmak için izin verici bir rol oynayabilir. CSD ve beyin sapı disfonksiyonları, migreni başlatmak için birbirleriyle etkileşime girebilen 2 temel fizyolojik olaydır. CSD, TGVS'i aktive edebilirken, beyin sapının aktivasyonu beynin eşliğini düşürebilir ve hastaları CSD'ye yatkın hale getirebilir [32].

2.2.8 Migren teorileri

Migren teorileri yıllar içinde büyük ölçüde değişmiştir ve tekrar 250 yıl önceki orijinal teorilere geri dönmüştür. Bununla birlikte, son 60-70 yıllık, tıbbi araştırmaların ve ilerleyen bilimsel teknolojilerin sonucu olarak teoriler büyük gelişim kazanmıştır. Harold Wolff ve meslektaşlarının 1940'larda, kafatası cerrahisi geçiren hastalarda baş ağrısına neden olan kraniyal kan damarlarının mekanik olarak uyarılması ve gerilmesini gözlemlemelerinden bu yana, vasküler migren teorisi ivme

kazanmıştır. Teori, ekstrakraniyal arterlerin ve intrakraniyal kan damarlarının vazodilatasyonunun, damarları innerve eden perivasküler sinir liflerinin mekanik aktivasyonu uyardığı ve böylece baş ağrısına neden olduğu fikrine dayanmaktadır. Bu kavram, migren baş ağrısının genellikle nabız gibi atan bir özelliğe sahip olduğu gözlemi sonucu, nitrik oksit ve CGRP'nin migren ataklarını tetikleyebildiğini ve triptanların vazokonstriktif ve terapötik etkilerinin bunu desteklediğini göstermiştir. Bununla birlikte, aynı alanlardaki klinik öncesi ve kliniksel veriler, bu kavramın yanlış yorumlandığını göstermektedir [18]. VIP (vazointestinal peptid) tarafından üretilen arteriyel vazodilatasyon, migren hastalarında baş ağrısını tetiklememektedir [33] ve CGRP ile uyarılan migren sırasında bildirilen arteriyel vazodilatasyon orta düzeydedir, bununla birlikte perivasküler nosiseptifi aktive etmek için yeterli değildir [34].

Dural kan damarları, trigeminal gangliondan kaynaklanan ve vazoaktif nöropeptitler içeren nosiseptif miyelinsiz ve miyelinli aksonlar tarafından zengin bir şekilde innerve edilmektedir. Bu veriler migrendeki baş ağrısının, meningeal kan damarlarını innerve eden nosiseptif sinir liflerinin aktivasyonu ile ortaya çıkabileceği teorisini pekiştirmektedir. Kilit soru, bu liflerin migren sırasında aktive olmasına neyin sebep olduğudur [18].

1980'lerde ki bir öneri, dural meninkslerin steril nörojenik enflamasyonun migreni tetiklemek için perivasküler innervasyonun aktive ettiği şeklindedir [35]. Bu aktivasyon, CGRP, P maddesi, nörokinin A ve yerel kan akışını artıran prostaglandinler gibi endojen inflamatuvar araçların lokal dural salınımı ve kan damarlarından plazma proteinlerinin sızması, mast hücresi degranülasyonu ve trombosit ile sağlanmaktadır [18].

Migrenlilerde inflamatuvar patolojiye dair çok az kanıt vardır. Ayrıca, triptanların vazokonstriktif etkileri olmaksızın ekstrasvazasyonu bloke etmek için geliştirilen çok sayıda molekül, migrenin hem akut hem de önleyici tedavilerinde başarısız olmuştur. Bu veriler, nörojenik dural inflamasyonun migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynamadığını göstermektedir [36].

Günümüzde migren daha yaygın olarak bir nörovasküler bozukluk ve özellikle bir beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Son 15 yılda bu görüşü savunan ve daha

önce keşfedilmemiş ya da net olmayan migrenin birçok özelliğini açıklamaya hizmet eden bu teori, periferik ve merkezi duyarlılaşma ile ilişkilidir. Duyarlılık, birçok kronik ağrı bozukluğunun ortak bir özelliğidir ve migren sırasında da mevcut olduğu varsayılmaktadır. Periferik nosiseptörlerin ve merkezi nosiseptif nöronların uzun süreli aktivasyonu ve duyarlılaşmasını bu teori açıklayabilmektedir [18].

2.2.9 Migren genetiği

Migrenin kalıtımı tartışılmazdır. Uzun zaman önce hastalığın aileden aktarıldığı gözlemlenmiştir ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde migren için çok yüksek bir uyum oranı fark edilmiştir. Bu durum kalıtsal bir bileşene işaret etmektedir [37].

Toplam 29,717 katılımcının dâhil olduğu altı Avrupa ülkesinde yer alan ikizler üzerinde gerçekleştirilen geniş bir analizinde, migrenin kalıtım oranının yaklaşık %40-50 olduğu tahmin edilmiştir [38]. Yaygın migrenden farklı olarak, Ailevi Hemiplejik Migren (AHM), Mendel kalıtım modelini izler. Migren genetiği hakkındaki bilgilerinin çoğunun AHM çalışmalarından gelmesinin nedeni budur. AHM, aura fazı sırasında geçici hemipleji (yani vücudun bir tarafında motor zayıflığı veya motor fonksiyon kaybı) ile karakterize, nadir ve şiddetli bir auralı migren türüdür. 3 farklı gende AHM'ye neden olabilen birkaç mutasyon tanımlanmıştır. İlk AHM geni, iki büyük AHM soyağacı üzerinde yapılan bir parametrik bağlantı çalışmasında 19p13 kromozomundan haritalanmıştır [39].

Bu mutasyonların AHM'yi etkilediği olası bir mekanizmanın CSD'yi kolaylaştırdığı varsayılmaktadır [40]. AHM mutasyonlarının ortak noktası, hepsinin iyon kanallarının işleyişi ile ilgili olmasıdır. Bu, sadece AHM'nin değil, belki de yaygın migrenin bir kanalopati olarak görülebileceği hipotezine yol açmıştır. İyon kanallarının yaygın migrende önemli bir rol oynayıp oynamadığı hala araştırılmaktadır [41].

2.2.10 Migren ve inflamasyon

Çalışmalar, migren aurasının kortikal yayılan depresyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığını göstermiştir. İnsanlarda kortikal yayılan depresyonu başlatan süreç tam

olarak bilinmemekle birlikte, duygusal stres sonucu açığa çıkan inflamatuvar moleküllerin bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir [42].

Dural nörojenik inflamasyonun migren ataklarının başlatıcısı ve tetikleyicisi olarak önemi yıllardır savunulmaktadır. Periferik dokulardaki klasik nörojenik inflamasyon, peptit içeren duysal sinir liflerinin periferik terminallerinden maddelerin aksiyon potansiyeline bağlı olarak salınmasıyla tetiklenir ve vazodilasyon, plazma ekstrasvazasyonu, lökositlerin toplanması ve mast hücre degranülasyonunu içerir. Bu migren teorisini savunanlar, farelerde yapılan deneysel çalışmaların, kortikal yayılan depresyonun nörojenik meningeal inflamasyonu tetikleyebileceğini ve ardından trigeminovasküler sistemi aktive edebileceğini iddia etmektedirler. Nöroinflamasyon, birçok ağrı bozukluğuyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Nöroinflamasyon artmış vasküler geçirgenliğe (kan-beyin bariyer sızıntısı), lökosit infiltrasyonuna, glial hücre aktivasyonuna ve inflamatuvar araçların üretimine yol açar [43].

İnflamasyon, dokuları enfeksiyon, yaralanma veya hastalığa karşı korumak için tasarlanmış lokalize bir yanıttır. İnflamatuvar yanıt, hem zararlı maddeyi hem de yaralı bölgeyi yok etme, seyreltme veya ayırma görevi görür. Etkilenen dokuda ki hücreler tarafından kimyasal ajanların üretimi ve salınması, ağrı, ısı, kızarıklık ve şişme ve fonksiyon kaybına neden olur. Histolojik olarak inflamasyon, artan geçirgenlik ve kan akışı ile arteriyollerin, kılcal damarların ve venüllerin dilatasyonu, plazma proteinleri dâhil sıvıların sızması ve iltihaplı odağa lökosit göçü ile karakterizedir [3].

Vücudumuz enfeksiyon veya yaralanmaya, birincil işlevleri patojenik mikropları etkisiz hale getirmek ve doku onarımını desteklemek olan inflamatuvar bağışıklık tepkileri oluşturarak yanıt verir. Bu yanıtlar için anahtar efektör hücreler, monositler (ve bunların türetilmiş makrofajları ve dendritik hücreler), granülositler (nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller) ve lenfositler (T ve B hücreleri) içeren lökositlerdir (beyaz kan hücreleri). Bir enflamatuvar yanıtın etkinliği, bu işlevsel olarak özelleşmiş lökositlerin uygun şekilde yerleşmesine, yani lökositin doğru zamanda doğru dokulara toplanmasına kritik olarak bağlıdır [44]. Lökositler miyeloid progenitörlerden türetilen hücreler (monositler, monosit türevli hücreler, nötrofiller, eozinofiller, dokuda yerleşik makrofajlar) ve lenfoid progenitörlerinden türetilen doğal lenfoid hücreler (T ve B hücreleri) olmak üzere iki farklı türe ayrılır.

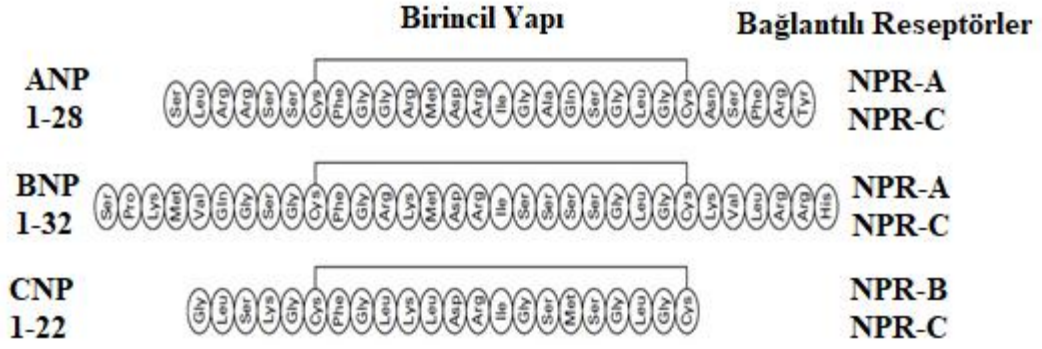
Lökositlerin, özellikle monositlerin ve monosit türevli hücrelerin nöronal ve bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunduğu çeşitli patolojik koşulları gözden geçirilmektedir [45]. C- reaktif protein (CRP), akut ve kronik iltihaplanma ile ilişkili bir akut faz proteinidir. CRP aynı zamanda patolojik süreçte doğrudan rol oynar. CRP düzeylerinin birçok nörolojik hastalıkta yükseldiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir. Migren atak dönemlerinde serum CRP düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar vardır [42]. Bazı çalışmalarda aurasız migren hastalarında CRP'nin yüksek olduğu bulunmuştur [46]. Ayrıca, diğer bazı çalışmalar hastalar ve kontrol grupları arasında hiçbir fark bulunamamıştır [47].

2.3 Natriüretik Peptid Ailesi

2.3.1 Natriüretik peptitlerin tarihçesi

Natriüretik peptitlerin varlığını öngören hücresel biyolojik gözlemler, elli yıldan uzun bir süre önce rapor edilmiştir. Kisch atriyal hücreler de, salgı hücrelerinde ki gibi oldukça gelişmiş Golgi ağları içeriği bulmuştur [48]. Jamieson ve Palade, miyositlerin ventriküler değil, atriyal, küresel ve elektron opak granüller içerdiğini bildirmiştir [49]. 1960'ların sonunda, de Bold ve meslektaşları atriyal granüllerini karakterize etmeye başlamışlardır. Elektrolit ve su dengesindeki değişikliklere tepki olarak granül içeriğinde ki değişimi bulmuşlardır. 1981'de yayınlanan çalışmada, de Bold ve meslektaşları, atriyal özütlerin, renal sodyum ve su salgılanmasını uyararak, güçlü bir şekilde kan basıncını düşüren bir bileşen içerdiğini göstermişlerdir. Böylece ilk natriüretik peptit keşfedilmiştir [50].

ANP, literatür de bu peptidi tarif etmek için kullanılmaktadır. Ailenin keşfedilen ikinci üyesi olan BNP, domuz beyninden saflaştırılarak sekanslandırılmış orijinal olarak beyin natriüretik peptidi olarak adlandırılmıştır [51]. Bununla birlikte, sonraki çalışmalar, kalp yetmezliği olan hastaların kalp ventriküllerinde daha yüksek oranda yoğunlaştığını bulmuştur. Son olarak, ailenin üçüncü üyesi olan CNP 1991 yılında düz kası gevşetme kabiliyetine dayalı olarak domuz beyin özlelerinden saflaştırılmıştır. Her üç üye de birincil amino asit yapısı bakımından benzerdir, 17 kalıntılı bir disülfür halkası içerir ve ayrı genlerin ürünleridir (Şekil 2.6) [52].



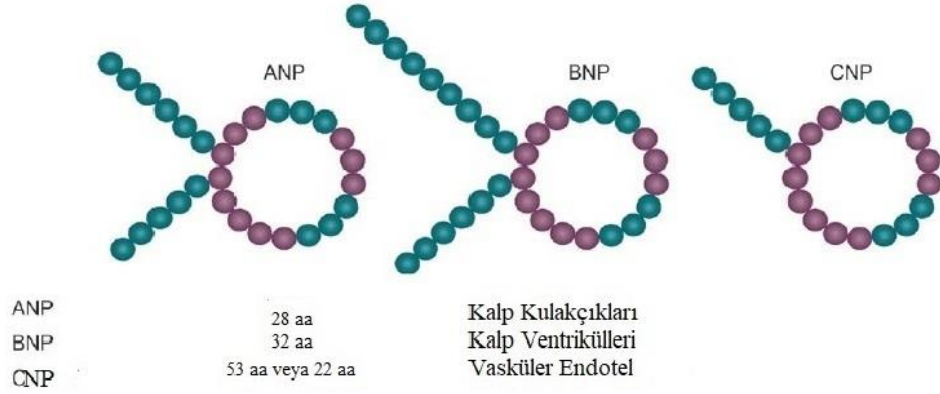
Şekil 2.6. Üç Natriüretik Peptidin Amino Asit Dizileri [52].

2.3.2 Natriüretik peptidlerin işlevleri

Natriüretik hormonlar, böbrek tarafından sodyum atılımının uyarılması yoluyla hücre dışı sıvı hacmini ve kan basıncını düzenlemek için endokrin veya parakrin şekilde hareket eden bileşiklerdir. Üç grup bileşik bu geniş tanıma girer: natriüretik peptidler (ANP, BNP ve CNP), guanilin (membran guanilat siklazı aktive eden ve tuz ve su taşınmasını kontrol eden peptid) ve endojen kardiyak steroidler (ouabain, digoksin ve marinobufagenin). Çok sayıda kanıt, natriüretik etkilerine ek olarak, bu hormonların çok sayıda beyin işlevine katıldığı fikrini desteklemektedir.

Kalp ve böbrekler arasındaki endokrin bağlantının ilk gösterimi, natriüretik peptid ailesinin kurucu üyesi olan ANP keşfedilmesine yol açan öncü de Bold deneylerinden gelmiştir. De Bold ve meslektaşları, sıçanlara atriyal homojenat enjekte etmenin önemli natriürez ve diürece neden olduğunu bulmuşlardır. Bu peptid ailesinin ek üyeleri, sonraki yıllarda saflaştırılmıştır: BNP ve CNP. ANP, BNP ve CNP, preprohormonlar olarak ifade edilir ve olgun peptidleri oluşturmak için proteolitik olarak işlenirler. Üç peptid, biyolojik aktiviteleri için gerekli olan iki sistein aminoasidi arasında yer almakta olan bir disülfid bağı ile oluşturulmuş 17 aminoasitli halka yapısında olup benzer bir yapıyı paylaşır (Şekil 2.7) [53].

ANP salınımının ana indükleyicisi atriyal duvar gerilmesidir. BNP, ANP gibi atriyumdan salınır. CNP, beyinde en fazla bulunan natriüretik peptiddir. Kalpte ise bir hormondan ziyade CNP'nin bir nörotransmitter veya nöromodülatör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir.



Şekil 2.7. Natriüretik peptidlerin yapısı [54].

Buna göre, CNP'ye özgü reseptör natriüretik peptid reseptör B (NPR-B)'nin beyinde yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. NPR-B mRNA, serebral kortekste, limbik alanda, preoptik hipotalamik bölgelerde, motor çekirdeklerin de ve beyin sapında tespit edilmiştir. ANP ve BNP'de beyinde tespit edilmiş ve nöromodülatör olarak görev yaptıkları belirtilmiştir. ANP ekspresyonu ilk olarak beyinde ki natriüretik peptidlerin ana kaynağı olan hipotalamusta bulunmuştur. ANP, serebral kortekste ve serebellumda, nöronlarda ve gliada bulunur. ANP ayrıca limbik alandaki nöronlarda ve liflerde, koku alma soğani, talamus ve striatumda tanımlanmıştır.

Natriüretik peptidlerin, in vivo hücre kültüründe nöroprotektif bir etki sergilediği görülmüştür. CSD, beyindeki elektriksel aktivitenin geçici olarak baskılanmasını izleyen bir depolarizasyon dalgasıdır. Uyandırılmış bir CSD epizodu ile önceden koşullandırılan sıçanlar, serebral iskemiyi takiben nöronal hasardan korunmuştur. Wiggins ve meslektaşları, akut bir CSD bölümünün, sıçan korteksindeki ANP, mRNA ve peptit seviyelerinde yükselmeye neden olduğunu bulmuşlardır [53].

2.3.3 Natriüretik peptid reseptörleri

ANP ve BNP'nin biyolojik etkisine, guanilat siklaz bağlı hücre yüzey reseptörü olan A reseptörü (NPR-A) aracılık eder. CNP, başka bir guanilat siklaz bağlı natriüretik peptid reseptörü olan NPR-B için spesifik bir ligandır. Üçüncü natriüretik peptid reseptörü, ANP, BNP ve CNP'yi bağlayan natriüretik peptid temizleme reseptörüdür (NPR-C). Natriüretik peptidlerin tüm vücuttan temizlenmesindeki ana rolünün yanı

sıra, ANP'nin çeşitli etkilerini NPR-C reseptörü aracılığıyla gerçekleştirdiği açıklanmaktadır. NPR-C'nin uyarılması, adenilat siklaza G-proteini ile birleşme inhibisyonu ile ilişkili olduğu açıklanmıştır. Natriüretik peptidler NPR'lere bağlanmanın yanı sıra, peptidazlar tarafından proteoliz yoluyla temizlenmektedir. Renal atılım şu anda NTproBNP için ana klirens mekanizması olarak kabul edilmektedir [54].

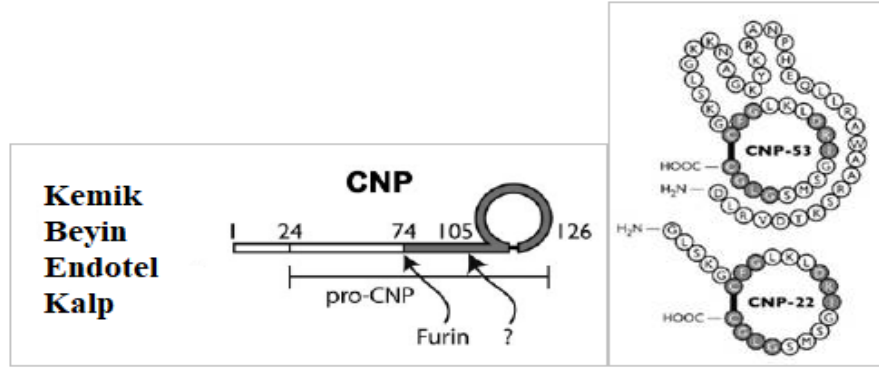
ANP, BNP ve CNP ve bu peptidlere ait reseptörler beyinde de fazla bulunmalarına bağlı olarak natriüretik peptidlerin beyin fonksiyonlarında olası rollerine işaret etmektedir [55].

2.3.4 C-tipi natriüretik peptid

2.3.4.1 C-tipi natriüretik peptidin yapısı

Natriüretik peptidler arasında CNP en yüksek oranda korunan çeşittir. Natriüretik peptid genlerinin her biri prepropeptidleri kodlar ve insanlarda CNP geni Nppc, kromozom 2 üzerinde bulunur ve 2 eksondan oluşur. Translasyonun ardından sinyal peptidinin çıkarılması ile 126 amino asitten oluşan insan prepro-CNP'yi propeptide dönüştürür. Buna karşılık, pro-CNP, CNP-53 vermek için trans golgi ağında yerleşik bir proprotein konvertaz olan furin tarafından parçalanır (Şekil 2.8).

ANP ve BNP'den farklı olarak CNP, granüllerde depolanmaz ve salgılanmaz. CNP biyoaktivitesini, iki temel yol düzenlemektedir. İlk olarak, CNP, natriüretik peptid ailesinin her bir üyesinin lizozomal bozunmasını teşvik eden NPR-C için yüksek afiniteye sahip olmasıdır. İkincisi, CNP, plazmada ve endotel hücre yüzeyinde bulunan bir metaloproteinaz olan nötr endopeptidaz tarafından hızla hidrolize edilmesidir [56].



Şekil 2.8. Pro-CNP'nin furin tarafından in vitro olarak bölünmesi [57].

2.3.4.2 C-tipi natriüretik peptidin işlevleri

CNP, ANP ve BNP ile birlikte, kan basıncında, böbrek fonksiyonunda ve sodyum kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. CNP, başta beyin, hipofiz bezi, epifiz bezleri, vasküler endotelium ve böbrekler de olmak üzere çeşitli dokularda bulunmaktadır. Vasküler sistemde, vaskülatörü kaplayan endotel hücrelerinde, vasküler tonusu ve vasküler yeniden şekillenmeyi düzenlemede parakrin rolü oynadığı tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, CNP ve NTproCNP'nin arteriyel ve venöz konsantrasyonları ölçülmüştür. Kalp, baş ve boyun dokusunun önemli CNP kaynakları olduğu bulunmuştur. Ayrıca diğer çalışmalar, CNP'nin miyokardiyum kronik kalp yetmezliği hastalarında da üretildiğini ve CNP seviyesinde ki yükselmenin, bu hastalığın patofizyolojik bir rolünde görev aldığı konusunda tespitleri ortaya koymuştur. Dolaşımdaki CNP seviyeleri son derece düşüktür. Çünkü ağırlıklı olarak parakrin etkisi oluşturması nedeniyle dokulardan hızla temizlenir. Buna karşılık, NTproCNP dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hipoksi, sepsis, kronik böbrek yetmezliği ve kronik kalp yetmezliği gibi endotel disfonksiyonu yansıtan bir dizi patolojik durumda CNP'nin anormal plazma seviyeleri belirtilmiştir. Ancak bu hastalıkların patofizyolojisindeki gerçek rolü hala büyük ölçüde belirsizdir. Plazmada NTproCNP tayini ile ilgili çok az veri olmakla birlikte bunun klinik koşullarla ilişkisi tam olarak tanımlanamamıştır [58].

CNP, doğrusal büyümede kritik bir rol oynar. Büyüme plakasında üretilir ve bir parakrin mekanizma yoluyla sinyal verir. Son çalışmalar, NTproCNP'nin plazma konsantrasyonlarının, iskelet büyümesinin tüm aşamalarında doğrusal büyüme hızı

ile ilişkili olduğunu ve büyüme hormonu tedavisi sırasında arttığını göstermiştir [59]. Ayrıca, akondroplazili / hipokondroplazili hastalarda büyüme hormonu tedavisine başlandıktan sonra serum NTproCNP seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir [60]. Azalan fetal büyüme ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları olan kadınlarda, gebeliğin erken dönemlerinde önemli ölçüde artmış NTproCNP seviyeleri gözlemlenmiştir [61,62]. Hastaneye yatıştaki NTproCNP konsantrasyonu, doğal olarak oluşan sepsisi, septik olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS) ayırt etmek için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir [63]. Son zamanlarda, Prickett ve meslektaşları 2000'den fazla kişiden oluşan bir kohortta, NTproBNP'nin kalp fonksiyonu ile yakın ilişkisinin ve miyokard enfarktüsünden sonra ki sonuç için, plazma NTproCNP'nin böbrek fonksiyonu ile oldukça korelasyonlu olduğunu belirlemişlerdir [64].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

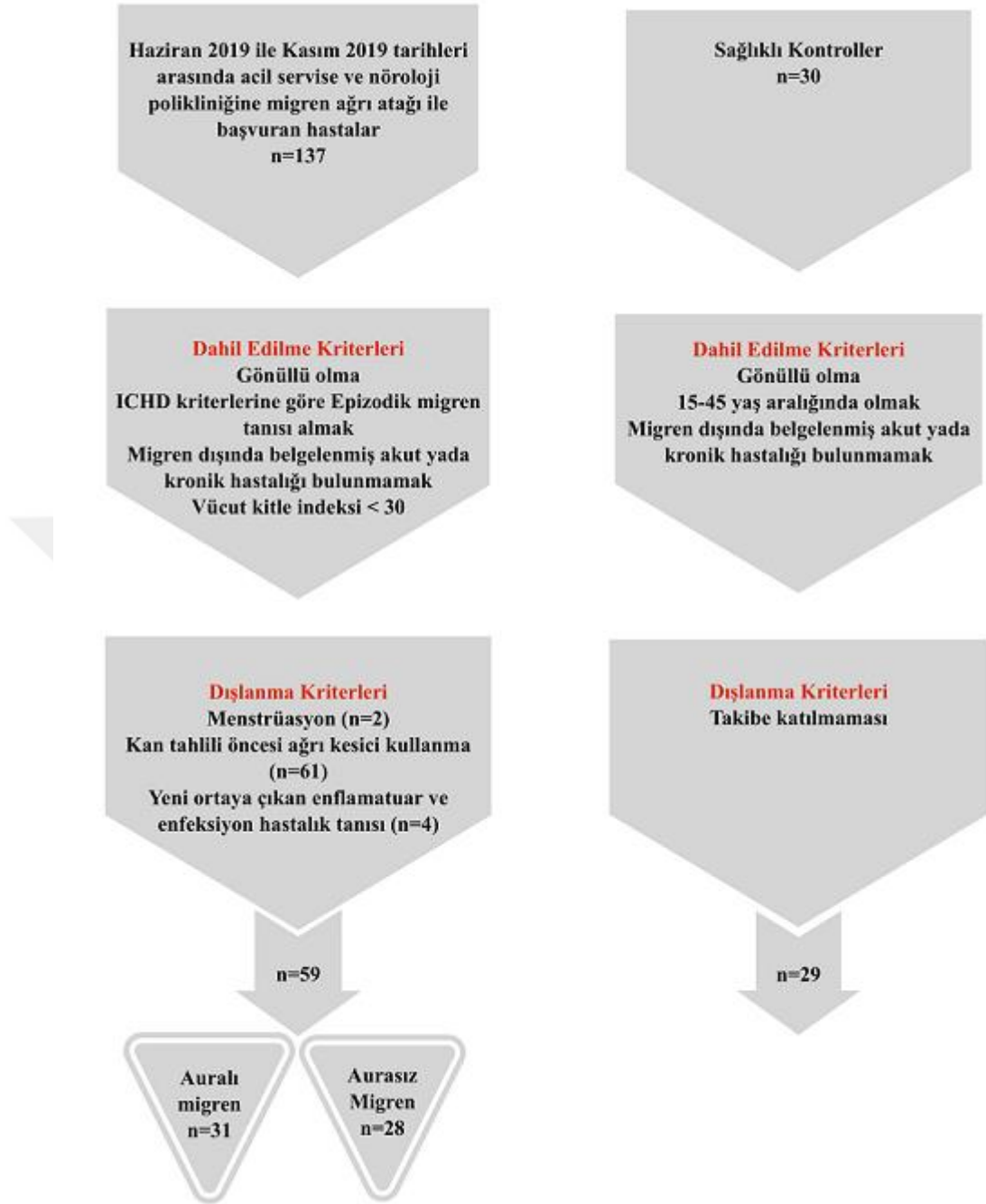
Haziran 2019 ile Kasım 2019 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine ve acil servise başvuran hastalardan migren atağı geçirdiği, ICHD'ye göre tespit edilerek epizodik migren tanısı konulan 137 hasta dâhil edilme kriterlerine göre çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hasta popülasyonundan 78 hasta, dışlama kriterlerine göre çalışmadan çıkartılmıştır (Şekil 3.1). 31 auralı ve 28 aurasız migren atağı geçirmekte olan hastadan oluşan toplam 59 hasta son değerlendirme için kabul edilmiştir. Kontrol grubuna ise belgelenmiş herhangi bir sağlık sorunu olmayan 29 sağlıklı kişi dâhil edilmiştir.

Çalışmada yer alan kontrol ve hasta gruplarına çalışma hakkında bilgi verilerek onay formları alındı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca (B.30.2.ATA.0.01.00/328) onaylandı.

3.2 Hastalardan Kan Örneklerinin Alınması

Kontrol grubundan 8 saatlik açlığı takiben, migren hastalarından ise atak döneminin ilk 4 saati içinde venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri ikiye ayrıldı. Bir kısmı etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere alınırken diğer kısmı biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 20 dakika bekletildikten sonra +4°C'de 4000 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ikiye ayrıldı ve birinci kısım CRP analizinde kullanılırken, diğer kısmı ise NTproCNP analizi için -80 ° C'de derin dondurucuda saklandı. EDTA'lı tüplere alınan kanda lökosit, monosit ve nötrofil analizi yapıldı.

NTproCNP analizlerinin gerçekleştirilmesinde Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezinden yararlanıldı. CRP, lökosit, monosit ve nötrofil analizleri Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre belirlenen hasta sayıları.

3.3 Biyokimyasal Analizler

3.3.1 Serum örneklerinde NTproCNP düzeyi ölçümü

Serum numunelerindeki NTproCNP seviyelerinin analizi için Eastbiopharm NTproCNP Elisa Kiti (Lot: 20141023, Çin) kullanıldı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda otomatik mikropate okuyucu (Bio-Rad model 680 microplate okuyucu)

kullanılarak yapıldı. Sonuçlar standart eğrisine göre hesaplandı ve litre başına pikomol (pmol / L) olarak ifade edildi.

Kit protokolüne göre gerçekleştirilen analizde standart, kontrol ve numuneler poliklonal koyun anti-NTproCNP antikoru ile kaplı 96'lık mikropate kuyucuklarına pipetlendi ve inkübe edildi. Kuyucuklara koyun anti-insan NTproCNP-HRP eklendi. Daha sonra yıkama solüsyonu ile yıkama gerçekleştirildikten sonra tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. Kuyucuklara stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Stop solüsyonu eklendikten sonra oluşan renk değişimi 450 nm dalgaboyunda mikropate okuyucusu belirlendi.

3.3.2 Serum örneklerinde CRP, lökosit, monosit ve nötrofil düzeyi ölçümü

Tüm olguların kanları ilgili birimin hemşireleri tarafından venöz yoldan alındı. Serumda CRP analizi, Beckman Coulter au 5800 cihazında cihaz ile uyumlu kitler kullanılarak yapıldı. Lökosit, monosit ve nötrofil düzeyleri tam kanda Mindray bs 6000 hemogram cihazında cihaz ile uyumlu kitler kullanılarak yapıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Medcalc istatistik yazılımı (MedCalc, sürüm 16, Ostend, Belçika) kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Normallik dağılımı D'Agostino-Pearson testi ile değerlendirildi. Grup karşılaştırılmalarında normal dağılıma sahip sürekli değişkenler Bağımsız t testi ile normal olmayan dağılıma sahip değişkenler ise Mann Whitney testi ile değerlendirildi. ANOVA testi, normal dağılmış verilerle ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında kullanıldı. Nominal kategorik değişkenler Ki kare testi ile değerlendirildi. $P<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmamıza dâhil edilen auralı migren, aurasız migren ve kontrol gruplarına ait yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ağrı süresi ve ağrı sıklığına ilişkin veriler Çizelge 4.1’de gösterilmiştir. Auralı migren grubunda 1 erkek (3,2%) , 30 kadın (96,8%), aurasız migren grubunda 6 erkek (21,4%), 22 kadın (78,6), kontrol grubunda 5 erkek (17,2), 24 kadın (82,8) cinsiyetten oluşmaktadır.

Çizelge 4.1. Hastalara ait demografik veriler ve her iki gruba ait p değerleri.

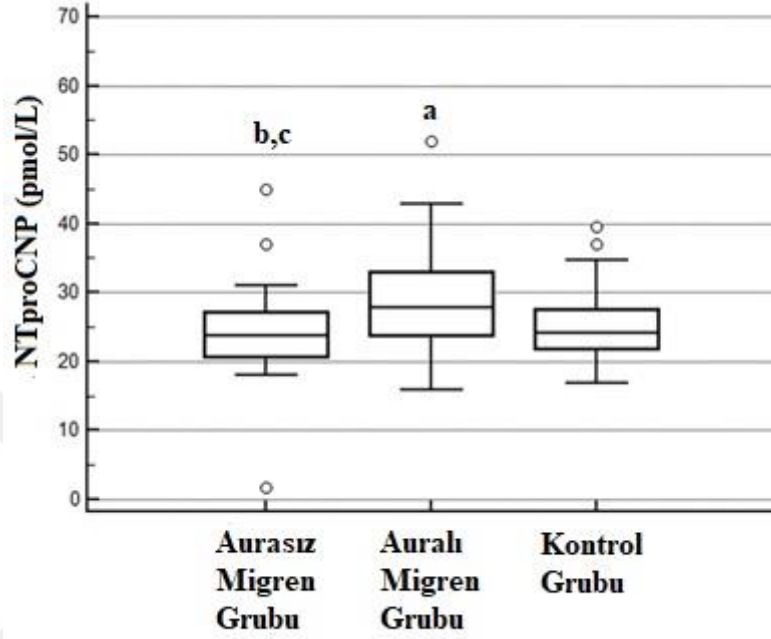
	Auralı (n=31)	Aurasız (n=28)	Kontrol (n=29)	p değeri
Yaş, yıl (ortalama $\pm$ SS)	30,4 $\pm$ 8,9	33,1 $\pm$ 6,9	31,8 $\pm$ 5,8	0,213
Cinsiyet, (%)				0,099
Erkek	1 (3,2%)	6 (21,4%)	5 (17,2)	
Kadın	30 (96,8%)	22 (78,6)	24 (82,8)	
Hastalık süresi, yıl (ortalama $\pm$ SS)	8,1 $\pm$ 5,6	7,5 $\pm$ 4,5	-	0,697
Ağrı süresi, saat (ortanca)	23	14	-	0,045
Ağrı sıklıklığı, aylık adet (ortanca)	6	4	-	0,223
VAS (ortanca)	9	9	-	0,832
MIDAS (ortanca)	2	2	-	0,207

VAS; vizüel analog skala, MIDAS; migren dizabilite ölçeği, SS; standart sapma

Serum NTproCNP düzeyleri kontrol grubunda 23,34 $\pm$ 3,02, auralı migren grubunda 28,54 $\pm$ 3,92 ve aurasız migren grubunda 24,12 $\pm$ 1,88 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.2). Kontrol grubuna göre auralı migren grubunda NTproCNP seviyesi anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre aurasız migren grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 4.1).

Çizelge 4.2. Serum NTproCNP düzeyleri (pmol/L).

Gruplar	Auralı migren grubu	Aurasız migren grubu	Kontrol grubu
	28,54±3,92	24,12±1,88	23,34±3,02



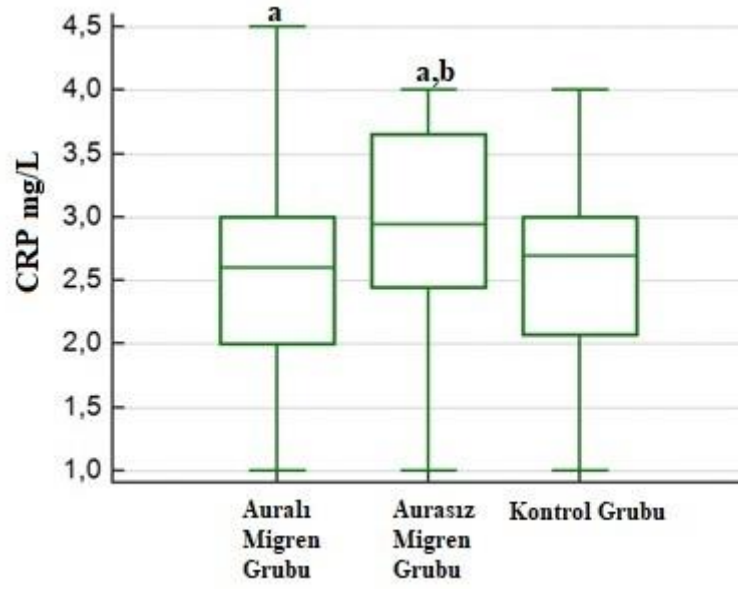
Şekil 4.1. Serum NTproCNP değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (pmol/L).

- a: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$
b: Kontrol grubuna göre fark $p > 0,05$
c: Auralı migren grubuna göre fark $p > 0,05$

Serum CRP düzeyleri kontrol grubunda $2,64 \pm 0,71$, auralı migren grubunda $2,54 \pm 0,82$ ve aurasız migren grubunda $2,88 \pm 0,78$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3). Çalışmaya dâhil edilen auralı migren, aurasız migren ve kontrol grubunda CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2).

Çizelge 4.3. Serum CRP düzeyleri (mg/L).

Gruplar	Auralı migren grubu	Aurasız migren grubu	Kontrol grubu	p değeri
	2,54±0,82	2,88±0,78	2,64±0,71	0,238



Şekil 4.2. Serum CRP değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (mg/L).

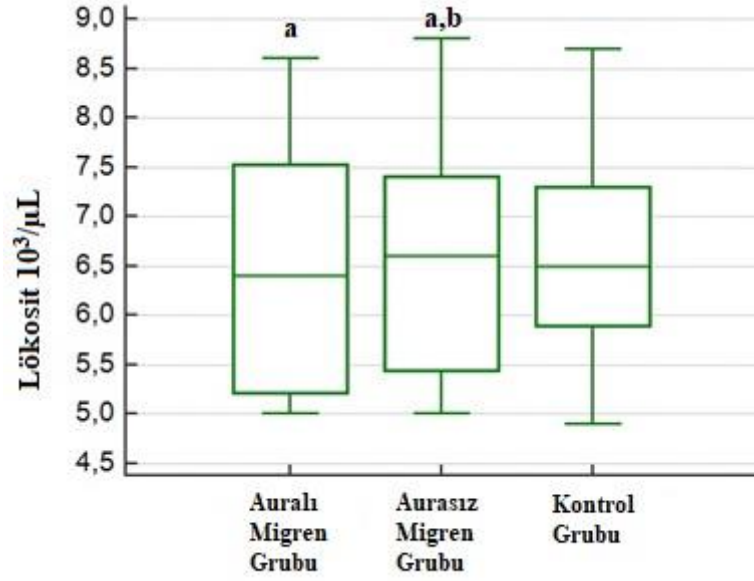
a: Kontrol grubuna göre fark $p > 0,05$

b: Auralı migren grubuna göre fark $p > 0,05$

Tam kanda lökosit düzeyleri kontrol grubunda $6,57 \pm 1,12$, auralı migren grubunda $6,62 \pm 1,19$ ve aurasız migren grubunda $6,62 \pm 1,19$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.4). Çalışmaya dâhil edilen auralı migren, aurasız migren ve kontrol grubunda CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.3).

Çizelge 4.4. Tam kanda lökosit düzeyleri ($10^3/\mu\text{L}$).

Gruplar	Auralı migren grubu	Aurasız migren grubu	Kontrol grubu	p değeri
	$6,49 \pm 1,14$	$6,62 \pm 1,19$	$6,57 \pm 1,12$	0,907



Şekil 4.3. Tam kanda lökosit değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (103/μL).

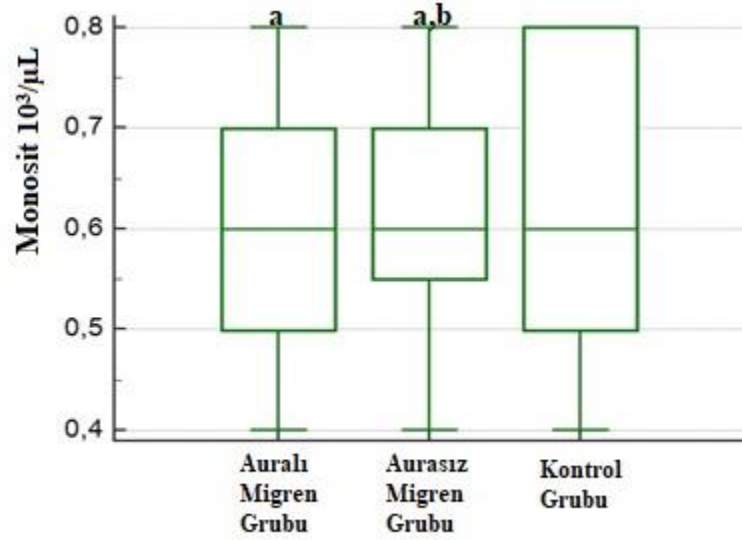
a: Kontrol grubuna göre fark $p>0,05$

b: Auralı migren grubuna göre fark $p>0,05$

Tam kanda monosit düzeyleri kontrol grubunda $0,64\pm0,13$, auralı migren grubunda $0,59\pm0,13$ ve aurasız migren grubunda $0,63\pm0,11$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5). Çalışmaya dâhil edilen auralı migren, aurasız migren ve kontrol grubunda CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 4.4).

Çizelge 4.5. Tam kanda monosit düzeyleri (103/μL).

Gruplar	Auralı migren grubu	Aurasız migren grubu	Kontrol grubu	p değeri
	$0,59\pm0,13$	$0,63\pm0,11$	$0,64\pm0,13$	0,263



Şekil 4.4. Tam kanda monosit değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (103/µL).

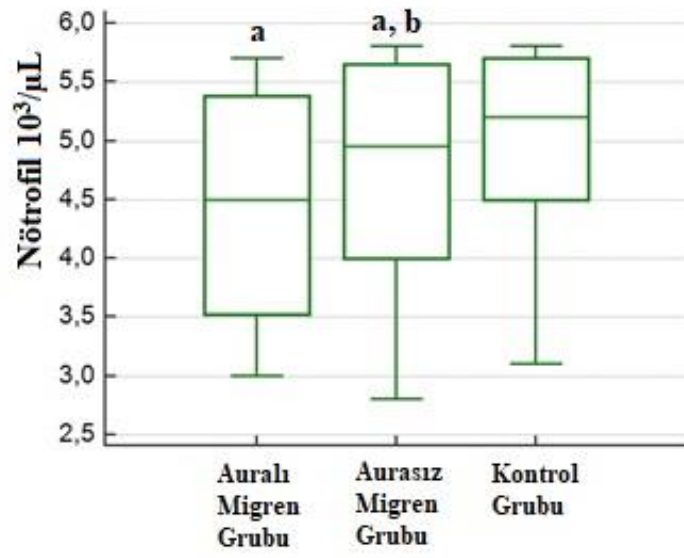
a: Kontrol grubuna göre fark $p>0,05$

b: Auralı migren grubuna göre fark $p>0,05$

Tam kanda nötrofil düzeyleri kontrol grubunda $4,96\pm0,87$, auralı migren grubunda $4,48\pm0,90$ ve aurasız migren grubunda $4,80\pm0,93$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.6). Çalışmaya dâhil edilen auralı migren, aurasız migren ve kontrol grubunda nötrofil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 4.5)

Çizelge 4.6. Tam kanda nötrofil düzeyleri (103/µL).

Gruplar	Auralı migren grubu	Aurasız migren grubu	Kontrol grubu	p değeri
	$4,48\pm0,90$	$4,80\pm0,93$	$4,96\pm0,87$	0,111



Şekil 4.5. Tam kanda nötrofil değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi (103/µL).

a: Kontrol grubuna göre fark $p>0,05$

b: Auralı migren grubuna göre fark $p>0,05$

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Migren oldukça yaygın ve zayıf düşüren bir hastalıktır. Patogeneze ilişkin son bilgiler, migrenin birincil bir nörovasküler bozukluk olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir; burada azalmış serebral kan akışı (hipoksi), reaktif arteriyel vazodilatasyon (hiperemi), nörojenik iltihaplanma ve merkezi ağrı iletiminin azalmış inhibisyonu bir arada bulunur. İnflamasyon, migren patogenezinde çok önemli bir rol oynar. Burada bir dizi proinflamatuvar sitokin migren sırasında aktif olarak salınır ve daha sonra meninkslerdeki sinir uçlarının karmaşık bir hassaslaştırma sürecine dâhil olur. Böylece ağrı hissini teşvik eder veya güçlendirir.

Çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler arasında CRP, koroner kalp hastalığı, felç ve venöz tromboembolizm dâhil olmak üzere çeşitli iskemik ve trombotik bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir [47]. CRP kısmen bir inflamatuvar mekanizmayı düşündüren, serebrovasküler hastalığın bir belirtecidir. Migren atakları, serebral ve ekstra serebral damarların steril inflamasyonu ile ilişkili olabilir. İnflamasyon aynı zamanda serebral aterosklerozun gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilir, plak oluşumunu ve trombozu hızlandıran yerleşik plakların parçalanmasını başlatır [46].

Trigeminal sinirin migren sırasında aktif hale geldiği iyi bilinmesine rağmen, bu aktivasyonun sonuçları tartışmalıdır. Klinik öncesi gözlemlere dayanan bir teori, trigeminal duyuşal liflerin aktivasyonunun, trigeminal duyuşal liflerden nöropeptit salınımının aracılık ettiği ve plazma protein ekstrasvazasyonu, vazodilasyon ve mast hücre degranülasyonu ile karakterize edilen meningeal damar sistemi içinde ağırlı bir nörojenik inflamasyona yol açmasıdır [65].

Migren atakları tekrarlayan steril vasküler inflamasyonu içerebileceğinden, çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarında CRP analizi gerçekleştirildi. Son yıllarda birçok çalışma migren CRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çeşitli vaka kontrol çalışmaları ve bazı toplum temelli çalışmalar migren hastalarında yüksek CRP değerleri tespit ederken bazı çalışmalarda ise olumsuz sonuçlar bildirilmiştir [66]. Kurth ve arkadaşları çalışmalarında, migreni olmayan kadınlara kıyasla migrenli kadınların CRP'nin yükseldiğini göstermiştir [67]. Farklı bir çalışmada, auralı migrenin yüksek CRP ile ilişkili olduğu, ancak aurasız migrenin CRP ile

ilişkili olmadığını bildirilmiştir [66]. Tersine, Gudmundsson ve arkadaşları tarafından İzlanda'da yapılan toplum temelli bir çalışmada, migreni olan ve olmayan katılımcılar arasında CRP düzeylerinde hiçbir fark bulunmamıştır [68]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kontrol ve migren grupları arasında CRP düzeylerinde bir fark tespit edilememiştir. Migren atakları trigeminal sinir uyarılması ve nörojenik inflamasyonla ilişkilidir. Trigeminal sinir uyarımı ile birlikte salınan vazoaktif peptitler, migren atağı sırasında artmış kan akışına, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve nörojenik iltihaplanmaya neden olur. Migren patofizyolojisinde inflamatuvar sistem tutulumu ile birlikte, atakların sıklığı ve hastalığın ilerlemesinin belirli inflamatuvar göstergelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir [69].

Periferal kandaki bağışıklık hücreleri (lökositler, nötrofiller ve lenfositler), periferal inflamatuvar yanıtlarda rol oynar. Dolaşımdaki lökosit sayısı, inflamatuvar durumun bir ölçüsünü sağlar ve kardiyovasküler risk tahmini için potansiyel bir biyobelirteç olduğu öne sürülmektedir. Nötrofiller, kemokinleri, sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılayan ve sentezleyen aterosklerotik plak içinde saptanan proinflamatuvar hücrelerdir [70]. Monositler, inflamasyonda önemli rol oynayan bir lökosit alt tipi olarak görülür. Aktive edilmiş monositler, hasar görmüş veya aktive olmuş beyin endotelyumuyla etkileşime girerek bazı proinflamatuvar mediyatörlerin aşırı ekspresyonuna yol açar. Bununla birlikte, miyeloid hücreden türetilen monositlerin ve makrofajların, migrende inflamasyon tepkisini artıran pro-inflamatuvar ve prooksidan sitokinlerin salınmasında önemli bir rol oynadığı yakın zamanda keşfedilmiştir [71]. Çalışmamızda nötrofil, lökosit ve monosit seviyeleri değerlendirildiğinde migren grupları ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır.

CNP ile ilişkili iki NPR bulunmuştur. NPR-B, CNP'nin bağlayıcı görevini üstlenir, beyinde ve damarlarda bulunabilirken, NPR-C tüm natriüretik peptitleri bağlar ve bir klirens reseptörü görevi görür [72]. Ayrıca, natriüretik peptitler, nötr endopeptidaz (NEP) ile hidroliz yoluyla da katabolize edilebilir [73]. NTproCNP, CNP'nin bir amino terminal parçasıdır, CNP'nin kararlı ve ölçülebilir son ürünüdür [74]. NTproCNP, ne nötr endopeptidaz tarafından hidrolize edilir ne de NPR-C tarafından temizlenir. Bu, plazmada veya BOS'ta bir CNP izleyicisi olarak tespit edilmesini ideal hale getirir [75].

CNP, beyin omurilik sıvısında bol miktarda bulunur ve seviyeleri plazmadakinden çok daha yüksektir. Ayrıca, BOS ve plazmadaki konsantrasyonlarının ters orantılı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu gradyanı koruyan mekanizma ve / veya iki ortam arasında olası bir transfer yolunun varlığı tartışmalıdır [76].

Çeşitli çalışmalarda migren patogenezinde nöroinflamatuvar durumlar, sitokinler, farklı nöropeptidler ve vazomotor değişikliklerin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Migren ataklarının başlaması ile trigeminal sinir uyarımı sonucu oluşan vazoaaktif peptitler, kan akışının artmasına, proteinin damarlardan dışarı sızmasına ve nörojenik bir inflamasyonun meydana gelmesine neden olur. Dolayısıyla, steril inflamasyon migren patogenezinde rol oynamaktadır [77].

CNP ile ilişkili sinaptik stabilite ve mikro sirkülasyon değişikliğinin, migrende ağrı ve aura ile ilişkili olan trigeminovasküler ve CSD yollarını kullanarak aracılık rolü oynayabileceğini göstermektedir. Alternatif olarak, vazodilatasyon saatler sonra migren gelişimine yol açan olaylar zincirini maskeleyen bir epifenomen olabilir. Migren atağı sırasında vazodilatasyon olmamasına rağmen, ataklardan çok önce vazodilatasyon olabilir ve bu, damarın içinde bir dizi sinyal olayını ardında bırakabilir [78]. Özellikle ilgi çekici olan, endotelial hücreler tarafından salınan güçlü bir vazodilatör CNP'nin son zamanlarda kobaylarda ve insanlarda serebral arterlerin çapında hiçbir değişikliğe neden olmadığı, ancak TRPV1'in güçlendirilmesi yoluyla periferik duyu nöronlarında bir ağrı fenotipi ürettiği bildirilmiştir [79].

Damarların migrende bir rol oynayıp oynamadığını daha iyi belirlemek için birkaç önemli soru cevaplanmalıdır. İlk olarak, vazodilatasyonun migren başlangıcından önce herhangi bir zamanda meydana gelip gelmediğini belirlemek önemlidir. Damar çapındaki değişiklikleri değerlendiren önceki raporlar, migren başlangıcından sonra veya tetikleyicilerin (vazodilatasyona neden olan NO veya CGRP gibi) uygulanmasının hemen ardından gerçekleştirilmiştir. Yukarıda bahsedildiği gibi, bir migren atağının zirvesinde hiçbir vazodilatasyon olmayabilir, ancak oluşan vazodilatasyon, damar çapındaki değişiklikleri uzun süre bir sinyal olayları zincirine katkıda bulunabilir. Diğer taraftan serebral vazodilatasyona neden olmayan migren tetikleyicilerinin mekanizmalarını daha iyi anlamak için daha yakından incelenmelidir [80].

Son olarak, CNP gibi aracilar, preklinik modellerde aşırı duyarlılık üretir ancak insanlarda serebral vazodilatasyona neden olmayabilir. Bu peptid, migrenlilerde atakları tetikleme yeteneği açısından daha yakından incelenmelidir. CNP, damar genişlemesinden bağımsız olarak atakları tetikleyebilen önemli, endotelden türetilmiş bir molekülü temsil edebilir.

CNP'nin ve potansiyel olarak diğer damardan türetilmiş araciların atakları nasıl teşvik ettiğini anlamak, migrene dilatasyondan bağımsız vasküler katkı hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Sonuçta, damarlar ve migren arasında bağlantı ve bozukluğa katkıda bulunabilecekleri birçok potansiyel mekanizma vardır.

Daha önce belirtildiği gibi, migrenin ağrı fazı muhtemelen kraniyal meninkslere zarar veren trigeminal nosiseptörlerin aktivasyonunu gerektirir. Trigeminal nosiseptörler, trigeminal ganglionda yer alan hücre gövdesinden çatallanan ağrı algılayıcı nöronlardır, intrakraniyal ve ekstrakraniyal dokuyu innerve etmek için bir akson dalı ve trigeminal nükleus kaudalisdeki ikinci sıra nöronlarda sinaps veya trigeminoservial yapı için başka bir akson dalı gönderir. Dura materin kan damarlarının ve sinüslerin uyarılmasının insanlarda, migren sırasında (örneğin gözün arkasında) yaygın olarak bildirilen ağrı bölgelerini yakından yansıtan ağrı ürettiği gösterilmiştir. Dural afferentlerin zararlı mekanik ve kimyasal uyaranlara göre, bu nöronların migren sırasında nasıl aktive edildiği hala belirsizdir. Meningeal arterler ve damarlar, geniş kılcal ağları dâhil olmak üzere duraya kan sağlar. Trigeminal afferentler ile serebral / dural vaskülatür arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında kan damarlarını içeren hücrelerin, baş ağrısına yol açan meningeal afferentleri hassaslaştırması ve / veya doğrudan aktive etmesi mümkündür [81].

Migren sırasında, primer afferent nosiseptörleri hassaslaştırdığı bilinen çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin intrakraniyal ve dolaşımdaki seviyeleri yükselir [82]. Meninkslerdeki nörojenik enflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülen, dural mast çağrılar ve makrofajlar dâhil olmak üzere immün hücreler, 5-HT, histamin, prostaglandinler ve sitokinler dâhil olmak üzere bir dizi proflamatuvar aracı salgılar. Nöronal reseptörlerin, inflamatuvar sitokinlerin hassaslaştırıcı etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir, ancak diğer nöronal olmayan hücre tipleri de nöronal ablasyon olarak rol oynayabilir. Bununla birlikte, endotel hücrelerinden salgılanan bir endotelden türetilen hiperpolarize edici faktör olan CNP farelerde termal

hiperaljeziye neden olmaktadır. Bu yeni veriler, kan damarlarını içeren hücrelerin (örneğin, endotelial hücreler), ET-1 ve CNP gibi faktörlerin salınması yoluyla afferent duyarlılaşmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Kuşkusuz, bu çalışmalar beyin dışındaki dokularda yapılmıştır ve bu nedenle migrenle doğrudan ilgili değildir, ancak beyin ve meninkslerde benzer şekilde meydana gelebilecek mekanizmalar hakkında önemli bilgiler sağlayabilir [81].

Çalışmamızda auralı migren hastalarında serum NTproCNP düzeylerinin aurasız migren ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Diğer taraftan birçok çalışmada migren tablosunda meydana geldiği belirtilmiş olan nörojenik inflamasyona yönelik auralı migren, aurasız migren ve kontrol gruplarımızdan aldığımız serum örneklerinde ki CRP, lökosit, monosit ve nötrofil değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda auranın artan NTproCNP seviyeleri ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu, sinaptik stabiliteyi GABA aracılı inhibisyonla sürdürmenin, CNP'nin CSD'nin söndürülmesinde güçlü bir rol oynayabileceğini gösterebilir. Migren tedavisi için yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda serum NTproCNP düzeylerinin tesbit edilmesi ve etkilerinin anlaşılması migren atakları sırasında hücre içerisinde gerçekleşen olayların aydınlatılmasına katkıda bulunabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara dayanarak NTproCNP'nin migren tedavisinde ilerleyen süreçte yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte bu çalışmanın bazı sınırlamaları not edilmelidir. Birincisi, çalışma popülasyonu nispeten küçüktü. İkincisi, biz sadece epizodik migren hastalarını değerlendirdik. Bu nedenle sonuçlarımızın kronik migreni olan hastalarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Üçüncüsü, NTproCNP seviyelerini tek bir zaman noktasında ölçtük, bu da sonuçların güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Son olarak özellikle hasta grubunda kan testinin tam zamanını kaydetmedik.

KAYNAKLAR

1. F. Gasparini, C., G Sutherland, H. ve R Griffiths, L., 2013. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine, *Current Genomics*, 14, 5, 300-315.
2. Nosedá, R. ve Burstein, R., 2013. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain, *Pain* 154, 44- 53.
3. Waeber, C. ve Moskowitz, M. A., 2005. Migraine as an inflammatory disorder, *Neurology*, 64, 10, 2, 9-15.
4. Lok, D. J., Klip, I. T., Voors, A. A., Lok, S. I., Bruggink-André de la Porte, P. W., Hillege, H. L. ve Van Der Meer, P., 2014. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction, *European Journal of Heart Failure*, 16, 9, 958-966.
5. Suga, S. I., Nakao, K., Itoh, H., Komatsu, Y., Ogawa, Y., Hama, N. ve Imura, H., 1992. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta, *The Journal of Clinical Investigation*, 90, 3, 1145-1149.
6. Wilson, M. O., Barrell, G. K., Prickett, T. C. ve Espiner, E. A., 2018. Molecular forms of C-type natriuretic peptide in cerebrospinal fluid and plasma reflect differential processing in brain and pituitary tissues, *Peptides*, 99, 223-230.
7. Rizzoli, P. ve Mullally, W. J., 2018. Headache, *The American Journal of Medicine*, 131, 1, 17-24.
8. William, B. Y., Michael, J. M., Stephanie J., N. ve Stephen D. S., 2010. Jefferson headache manual, First Edition, Springer Publishing Company, United States of America.
9. MacGregor, A. ve Frith, A., 2008. ABC of headache, First Edition, British Medical Journal Books, United Kingdom.
10. Arnold, M., 2018. Headache classification committee of the international headache society (ihs) the international classification of headache disorders, *Cephalalgia*, 38, 1, 1-211.
11. Pearce, J. M., 1986. Historical aspects of migraine, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49, 10, 1097.
12. Dodick, D. W., 2018. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 4-16.
13. Evans, M. R. B. ve Manji, H., 2015. Neurology in Africa: Howlett journal of neurology, *Neurosurgery and Psychiatry*, 86, 347-362.

14. Cutrer, F. M., 2010. Pathophysiology of migraine, *Seminars Neurology*, 30, 2, 120-130.
15. Kelman, L., 2004. The aura: a tertiary care study of 952 migraine patients, *Cephalalgia*, 24, 9, 728-734.
16. Mueller, L. L., 2007. Diagnosing and managing migraine headache, *Journal of American Osteopathic Association*, 107,10, 10-6.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı., 2020 . Migren Klinik Protokolü, 1173, Ankara, Türkiye.
18. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. ve Akerman, S., 2017. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing, *Physiological Reviews*, 97, 2, 553-622.
19. Pietrobon, D. ve Striessnig, J., 2003. Neurological diseases, *Neurobiol Migraine Nature Reviews Neuroscience*, 4, 386-98.
20. Burstein, R., Nosedá, R. ve Borsook, D., 2015. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology, *Journal of Neuroscience*, 35, 17, 6619-6629.
21. Moulton, E. A., Becerra, L., Johnson, A., Burstein, R. ve Borsook, D., 2014. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine, *Public Library of Science One*, 9, 4, e95508.
22. Borsook, D. ve Burstein, R., 2012. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator, *Cephalalgia*, 32, 11, 803-812.
23. Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C. J. ve Goadsby, P. J., 2015. The premonitory phase of migraine—what can we learn from it?, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55,5, 609-620.
24. Leao, A. A., 1944. Spreading depression of activity in the cerebral cortex, *Journal of Neurophysiology*, 7, 6, 359-390.
25. Pietrobon, D. ve Moskowitz, M. A., 2013. Pathophysiology of migraine, *Annual Review of Physiology*, 75, 365-391.
26. Smith, J. M., Bradley, D. P., James, M. F. ve Huang, C. L. H., 2006. Physiological studies of cortical spreading depression, *Biological Reviews*, 81, 4, 457-481.
27. Charles, A. ve Brennan, K. C., 2009. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions, *Cephalalgia*, 29, 10, 1115-1124.
28. Malick, A., Strassman, R. M. ve Burstein, R., 2000. Trigemino-hypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat, *Journal of Neurophysiology*, 84, 4, 2078-2112.

29. Nosedá, R., Jakubowski, M., Kainz, V., Borsook, D. ve Burstein, R., 2011. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms, *Journal of Neuroscience*, 31, 40, 14204-14217.
30. Iadecola, C., 2002. From CSD to headache: a long and winding road, *Nature Medicine*, 8, 2, 110-112.
31. Hansen, J.M., Lipton, R.B., Dodick, D.W., Silberstein, S.D., Saper, J.R., Aurora, S.K., Goadsby, P.J. ve Charles, A. 2012. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study, *Neurology*, 13, 79, 20, 2044-9.
32. Vuković, V., Strineka, M., Lovrenčić-Huzjan, A. ve Demarin, V., 2009. Migraine pathophysiology of pain, *Rad Hrvatske Akademije Znanosti I Umjetnosti Medicinske Znanosti*, 504, 33, 33-41.
33. Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J. M., Fahrenkrug, J., Olesen, J. ve Ashina, M., 2008. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine, *Cephalalgia*, 28, 3, 226-236.
34. Asghar, M. S., Hansen, A. E., Amin, F. M., Van Der Geest, R. J., Koning, P. V. D., Larsson, H. B. ve Ashina, M., 2011. Evidence for a vascular factor in migraine, *Annals of Neurology*, 69,4, 635-645.
35. Moskowitz, M. A., 1984. The neurobiology of vascular head pain, *Annals of Neurology*, 16, 2, 157-168.
36. Palm-Meinders, I.H., Koppen, H., Terwindt, G.M., Launer, L.J., Konishi, J., Moonen, J.M., Bakkers, J.T., Hofman, P.A., van Lew, B., Middelkoop, H.A., van Buchem, M.A., Ferrari, M.D. ve Kruit, M.C., 2012. Structural brain changes in migraine, *Journal of the American Medical Association*, 14, 308, 18, 1889-97.
37. Russell, M. B. ve Olesen, J., 1993. The genetics of migraine without aura and migraine with aura, *Cephalalgia*, 13, 4, 245-248.
38. Mulder, E. J., Van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., Svensson, D. A. ve Boomsma, D. I., 2003. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries, *Twin Research and Human Genetics*, 6, 5, 422-431.
39. Joutel, A., Bousser, M. G., Biouesse, V., Labauge, P., Chabriat, H., Nibbio, A. ve Lathrop, G. M., 1993. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19, *Nature Genetics*, 5, 1, 40-45.
40. Van Den Maagdenberg, A. M., Haan, J., Terwindt, G. M. ve Ferrari, M. D., 2007. Migraine: gene mutations and functional consequences, *Current Opinion in Neurology*, 20, 3, 299-305.

41. Nyholt, D. R., LaForge, K. S., Kallela, M., Alakurtti, K., Anttila, V., Färkkilä, M. ve Montgomery, G. W., 2008. A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine, *Human Molecular Genetics*, 17, 21, 3318-3331.
42. Yazar, H. O., Yazar, T., Aygün, A., Kaygisiz, Ş. ve Kirbaş, D., 2019. Evaluation of simple inflammatory blood parameters in patients with migraine, *Irish Journal of Medical Science*, 1971, 1-7.
43. Edvinsson, L., Agmund Haanes, K. ve Warfvinge, K., 2019. Does inflammation have a role in migraine, *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 8, 483-490.
44. Bhusal, R. P., Foster, S. R. ve Stone, M. J., 2020. Structural basis of chemokine and receptor interactions: Key regulators of leukocyte recruitment in inflammatory responses, *Protein Science*, 29, 2, 420-432.
45. Garré, J. M. ve Yang, G., 2018. Contributions of monocytes to nervous system disorders, *Journal of Molecular Medicine*, 96, 9, 873-883.
46. Welch, K. M. A., Brandes, A. W., Salerno, L. ve Brandes, J. L., 2006. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features, *The Journal of Head and Face Pain*, 46, 2, 197-199.
47. Lippi, G., Mattiuzzi, C. ve Cervellin, G., 2014. C-reactive protein and migraine Facts or speculations, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52, 9, 1265-1272.
48. Kisch B., 1956. Electron microscopy of the atrium of the heart, I. Guinea *Experimental Medicine and Surgery*, 14, 2-3, 99-112.
49. Jamieson, J. D. ve Palade, G. E., 1964. Specific granules in atrial muscle cells, *The Journal of Cell Biology*, 23, 1, 151-172.
50. De Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T. ve Sonnenberg, H., 1981. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats, *Life Sciences*, 28, 1, 89-94.
51. Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K. ve Matsuo, H., 1990. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 168, 863-870.
52. Levin, E. R., Gardner, D.G. ve Samson, W.K., 1998. Natriuretic peptides, *The New England Journal of Medicine*, 339, 321-328.
53. Hodes, A. ve Lichtstein, D., 2014. Natriuretic hormones in brain function, *Frontiers in Endocrinology*, 5, 201.

54. Pandit, K., Mukhopadhyay, P., Ghosh, S. ve Chowdhury, S., 2011. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15, 4, 345- 353.
55. Potter, L. R., Yoder, A. R., Flora, D. R., Antos, L. K. ve Dickey, D. M., 2009. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications, In *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications, Handbook of Experimental Pharmacology*, 191, 341-366, Springer, Berlin, Heidelberg.
56. G Lumsden, N., S Khambata, R. ve J Hobbs, A., 2010. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target, *Current Pharmaceutical Design*, 16, 37, 4080-4088.
57. Potter, L. R., Abbey-Hosch, S. ve Dickey, D. M., 2006. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions, *Endocrine Reviews*, 27, 1, 47-72.
58. Del Ry, S., Cabiati, M., Stefano, T., Catapano, G., Caselli, C., Prescimone, T. ve Giannessi, D., 2011. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients, *Regulatory Peptides*, 166, 1-3, 15-20.
59. Olney, R. C., Salehi, P., Prickett, T. C., Lima, J. J., Espiner, E. A., Sikes, K. M. ve Geffner, M. E., 2016. Dynamic response of C-type natriuretic peptide and its aminoterminal propeptide (NTproCNP) to growth hormone treatment in children with short stature, *Clinical Endocrinology*, 85, 4, 561-568.
60. Kubota, T., Wang, W., Miura, K., Nakayama, H., Yamamoto, K., Fujiwara, M. ve Miyoshi, Y., 2016. Serum NTproCNP levels increased after initiation of GH treatment in patients with achondroplasia/hypochondroplasia, *Clinical Endocrinology*, 84, 6, 845-850.
61. Espiner, E. A., Prickett, T. C. R., Taylor, R. S., Reid, R. A. ve McCowan, L. M., 2015. Effects of pre-eclampsia and fetal growth restriction on C-type natriuretic peptide, *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122, 9, 1236-1243.
62. Reid, R. A., Prickett, T. C., Pullar, B. E., Darlow, B. A., Gullam, J. E. ve Espiner, E. A., 2014. C-type natriuretic peptide in complicated pregnancy: increased secretion precedes adverse events, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99, 4, 1470-1478.
63. Koch, A., Zimmermann, H.W., Baeck, C., Schneider, C., Yagmur, E., Trautwein, C. ve Tacke F., 2012. Serum NTproCNP concentrations are elevated in patients with chronic liver diseases and associated with complications and unfavorable prognosis of cirrhosis, *Clinical Biochemistry*, 45, 6, 429-35.

64. Volpe, M., Carnovali, M. ve Mastromarino, V., 2016. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment, *Clinical Science*, 130, 2, 57-77.
65. Williamson, D. J. ve Hargreaves, R. J., 2001. Neurogenic inflammation in the context of migraine, *Microscopy Research and Technique*, 53, 3, 167-178.
66. Hagen, K., Stovner, L. J., Nilsen, K. B., Kristoffersen, E. S. ve Winsvold, B. S., 2019. The impact of C-reactive protein levels on headache frequency in the HUNT study 2006–2008, *BioMed Central Neurology*, 19, 1, 229.
67. Kurth, T., Ridker, P. M. ve Buring, J. E., 2008. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women, *Cephalalgia*, 28, 1, 49-56.
68. Gudmundsson, L. S., Aspelund, T., Scher, A. I., Thorgeirsson, G., Johannsson, M., Launer, L. J. ve Gudnason, V., 2009. C-reactive protein in migraine sufferers similar to that of non-migraineurs: the Reykjavik Study, *Cephalalgia*, 29, 12, 1301-1310.
69. Şimsek, F., Bilge, N. ve Ceylan, M. 2020. The Relationship of Migraine Clinical Features with NeutrophilLymphocyte Ratio, *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11, 3, 434-438.
70. Avcı, A. Y. ve Akalin, O., 2017. Migraine and peripheral inflammation, *Acta Medica Alanya*, 1, 3, 127-134.
71. Ulusoy, E. K., 2020. Correlations between the monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and white matter hyperintensities in migraine, *Neurological Research*, 42, 2, 126-132.
72. Anand-Srivastava, M. B., 2005. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation, *Peptides*, 26, 6, 1044-1059.
73. Hu, P., Zhao, X. Q., Wang, J., Kong, H. B., Hu, B., Lu, L. ve Qin, Y. H., 2014. Paradoxical expressions of natriuretic peptide receptor-C and neutral endopeptidase account for C-type natriuretic peptide decline during the progression of experimental obstructive nephropathy, *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System*, 15, 4, 458-465.
74. Ceylan, M., Yalcin, A., Bayraktutan, O. F. ve Laloglu, E., 2018. Serum NT-pro CNP levels in epileptic seizure, psychogenic non-epileptic seizure, and healthy subjects, *Neurological Sciences*, 39, 12, 2135-2139.
75. Chen, D. K., So, Y. T. ve Fisher, R. S., 2005. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 65, 5, 668-675.
76. Schouten, B. J., Prickett, T. C., Hooper, A. A., Hooper, G. J., Yandle, T. G., Richards, A. M. ve Espiner, E. A., 2011. Central and peripheral forms of C-

type natriuretic peptide (CNP): evidence for differential regulation in plasma and cerebrospinal fluid, *Peptides*, 32, 4, 797-804.

77. Karabulut, K. U., Egercioglu, T. U., Uyar, M. ve Ucar, Y., 2016. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: a case-controlled study, *Annals of Medicine and Surgery*, 10, 52-56.
78. Guo, S., Goetze, J. P., Jeppesen, J. L., Burnett, J. C., Olesen, J., Jansen-Olesen, I. ve Ashina, M., 2015. Effect of natriuretic peptides on cerebral artery blood flow in healthy volunteers, *Peptides*, 74, 33-42.
79. Loo, L., Shepherd, A. J., Mickle, A. D., Lorca, R. A., Shutov, L. P., Usachev, Y. M. ve Mohapatra, D. P., 2012. The C-type natriuretic peptide induces thermal hyperalgesia through a noncanonical G $\beta\gamma$ -dependent modulation of TRPV1 channel, *Journal of Neuroscience*, 32, 35, 11942-11955.
80. Kruuse, C., Thomsen, L. L., Birk, S. ve Olesen, J., 2003. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter, *Brain*, 126,1, 241-247.
81. Jacobs, B. ve Dussor, G., 2016. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation, *Neuroscience*, 338, 130-144.
82. Perini, F., D'Andrea, G., Galloni, E., Pignatelli, F., Billo, G., Alba, S. ve Toso, V., 2005. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls, *The Journal of Head and Face Pain*, 45, 7, 926-931.

EKLER

Ek A. Çizelgeler

Çizelge A.1. ICHD-3 göre baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırması

1. Migren
1.1 Aurasız Migren
1.2 Auralı Migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.5 Olası migren
1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
2. Gerilim tipi baş ağrısı
2.1 Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı
2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı
3. Trigeminal otonomik sefaljiler
3.1 Küme baş ağrısı
3.2 Paroksismal hemikrani
3.3 Kısa süreli tek taraflı nevraljiiform baş ağrısı atakları
3.4 Hemicrania continua
3.5 Olası trigeminal otonomik sefalalji
4. Diğer birincil baş ağrısı bozuklukları
4.1 Birincil öksürük baş ağrısı
4.2 Birincil egzersiz baş ağrısı
4.3 Cinsel aktiviteyle ilişkili birincil baş ağrısı
4.4 Birincil gök gürültüsü baş ağrısı

Çizelge A.1 (devam). ICHD-3 göre baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırması 3.baskı [10].

4.5 Soğuk uyarıcı baş ağrısı
4.6 Dış basınç baş ağrısı
4.7 Birincil bıçaklama baş ağrısı
4.8 Nummular baş ağrısı
4.9 Hipnik baş ağrısı
4.10 Yeni günlük kalıcı baş ağrısı
5. Baş ağrısı ve / veya boyundaki travma veya yaralanmaya atfedilen baş ağrısı
5.1 Başın travmatik yaralanmasına atfedilen akut baş ağrısı
5.2 Başın travmatik yaralanmasına atfedilen kalıcı baş ağrısı
5.3 Whiplash1'e bağlı akut baş ağrısı
5.4 Whiplash'e atfedilen kalıcı baş ağrısı
5.5 Kraniyotomiye atfedilen akut baş ağrısı
5.6 Kraniyotomiye atfedilen kalıcı baş ağrısı
6. Kraniyal veya servikal vasküler bozukluğa atfedilen baş ağrısı
6.1 Serebral iskemik olaya atfedilen baş ağrısı
6.2 Travmatik olmayan intrakraniyal kanamaya atfedilen baş ağrısı
6.3 Yırtılmamış vasküler malformasyona atfedilen baş ağrısı
6.4 Arterite atfedilen baş ağrısı
6.5 Servikal karotis veya vertebral arter bozukluğuna bağlı baş ağrısı
6.6 Kraniyal venöz bozukluğa atfedilen baş ağrısı
6.7 Diğer akut intrakraniyal arter hastalığına atfedilen baş ağrısı
6.8 Genetik vaskülopatiye atfedilen baş ağrısı

Çizelge A.1 (devam). ICHD-3 göre baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırması 3.baskı [10].

6.8 Genetik vaskülopatiyeye atfedilen baş ağrısı
6.9 Hipofiz apopleksi ile ilişkilendirilen baş ağrısı
7. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluğa atfedilen baş ağrısı
7.1 Artan beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncına bağlı baş ağrısı
7.2 Düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncına bağlı baş ağrısı
7.3 Enfeksiyöz olmayan inflamatuvar intrakraniyal hastalığa atfedilen baş ağrısı
7.4 İntrakraniyal neoplaziye atfedilen baş ağrısı
7.5 İntratekal enjeksiyona bağlı baş ağrısı
7.6 Epileptik nöbete atfedilen baş ağrısı
7.7 Chiari malformasyon tip I'e (CM1) atfedilen baş ağrısı
7.8 Diğer vasküler olmayan intrakraniyal bozukluğa atfedilen baş ağrısı
8. Bir maddeye veya geri çekilmesine atfedilen baş ağrısı
8.1 Bir maddenin kullanımına veya maruziyetine atfedilen baş ağrısı
8.2 İlaç aşırı kullanım baş ağrısı
8.3 Madde çekilmesine atfedilen baş ağrısı
9. Enfeksiyona bağlı baş ağrısı
9.1 İntrakraniyal enfeksiyona atfedilen baş ağrısı
9.2 Sistemik enfeksiyona atfedilen baş ağrısı
10. Homoeostasis bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
10.1 Hipoksi ve / veya hiperkapniye atfedilen baş ağrısı
10.2 Diyaliz baş ağrısı
10.3 Arteriyel hipertansiyona atfedilen baş ağrısı

Çizelge A.1 (devam). ICHD-3 göre baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırması 3.baskı [10].

10.4 Hipotiroidizme atfedilen baş ağrısı
10.5 Oruç tutmaya atfedilen baş ağrısı
10.6 Kardiyak sefalalji
10.7 Diğer homoeostaz bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11. Kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz veya servikal yapı bozukluğuna atfedilen baş ağrısı veya yüz ağrısı
11.1 Kraniyal kemik bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11.2 Boyun bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11.3 Gözlerin bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11.4 Kulak bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11.5 Burun veya paranazal sinüs bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11.6 Diş bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
11.7 Temporomandibular bozukluğa atfedilen baş ağrısı
11.8 Stylohyoid bağın iltihaplanmasına atfedilen baş ağrısı veya yüz ağrısı
11.9 Baş ağrısı veya diğer kafatası, boyun, göz, kulak, burun, sinüs, diş, ağız veya diğer yüz veya servikal yapı bozukluklarına atfedilen yüz ağrısı
12. Psikiyatrik bozukluğa atfedilen baş ağrısı
12.1 Somatizasyon bozukluğuna atfedilen baş ağrısı
12.2 Psikotik bozukluğa atfedilen baş ağrısı
13. Kraniyal sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrıları
13.1 Trigeminal sinirin bir lezyonu veya hastalığına atfedilen ağrı
13.2 Glossofaringeal sinirin lezyonu veya hastalığına atfedilen ağrı
13.3 Bir nervus intermedius lezyonu veya hastalığına atfedilen ağrı
13.4 Oksipital nevralji

Çizelge A.1 (devam). ICHD-3 göre baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırması 3.baskı [10].

13.5 Boyun dili sendromu
13.6 Ağrılı optik nevrit
13.7 İskemik oküler motor sinir felcine atfedilen baş ağrısı
13.8 Tolosa-Hunt sendromu
13.9 Paratrigeminal okülosempatik (Raeder's) sendromu
13.10 Tekrarlayan ağrılı oftalmoplejik nöropati
13.11 Yanan ağız sendromu
13.12 Kalıcı idiyopatik yüz ağrısı
13.13 Santral nöropatik ağrı
14. Diğer baş ağrısı bozuklukları
14.1 Başka yerde sınıflandırılmamış baş ağrısı
14.2 Baş ağrısı tanımlanmamış

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Kadriye Yalçın

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Atatürk Üniversitesi, 2012-2014

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2017-

