



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

MİGRENDE NOSİSEPTİN VE ANANDAMİD DÜZEYLERİNİN ATAK SIKLIĞI VE ANALJEZİK AŞIRI KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen HATİPOĞLU ZÖHRE

Antalya, 2020



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENDE NOSİSEPTİN VE ANANDAMİD DÜZEYLERİNİN ATAK SIKLIĞI VE ANALJEZİK AŞIRI KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen HATİPOĞLU ZÖHRE

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Babür DORA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2018-3695)

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde ve uzmanlık eğitimimde benden ilgisini esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Babür DORA'ya, tez sürecindeki destekleri ve anlayışı için Sayın Prof.Dr.Sebahat ÖZDEM'e, derin bilgi ve deneyiminden her anlamda yararlandığım, bana hayata dair her konuda yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Sayın Prof.Dr.Sehür Sibel ÖZKAYNAK'a ve eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN, Prof. Dr. Ferah KIZILAY, Prof. Dr. Hilmi UYSAL, Doç. Dr. Ebru BARÇIN, Doç. Dr. Seden UYAN DEMİRCİ, Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜNAL, Uz. Dr. Nazan ŞİMŞEK ERDEM ve Uz. Dr. Tuğba ÖZEL'e,

Tez yazım sürecinde her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Taylan Cihan ZÖHRE'ye, tez yazımında ve düzenlenmesindeki büyük katkıları için Sayın Pınar ALTIPARMAK'a, eğitim hayatım ve uzmanlık eğitimim boyunca koşulsuz desteklerini sunan değerli aileme,asistanlık sürecinde her anlamda yanımda olan sevgili arkadaşım Dr.Merve YILDIZ'a ve tüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. MİGREN	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Migren Fizyopatolojisi	5
2.3. Migrenin Klinik Özellikleri	10
2.3.1. Prodrom Dönemi	10
2.3.2. Aura Fazı	11
2.3.3. Baş Ağrısı	11
2.3.4. Postdrom Dönemi	11
2.4. Migren Tanı Kriterleri	12
3. KRONİK MİGREN	15
3.1. Kronik Migren Fizyopatolojisi	17
4. İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI (İAKB)	19
4.1. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Fizyopatolojisi	20
5. AĞRI MEDİYATÖRLERİ	22
5.1. Endojen Kannabionid Sistem	22
5.1.1. Endokannabinoid Sistem ve Migren	23
5.2. Opioidler	27
5.2.1. Tanım	27
5.2.2. Opioid Kategorileri	27
5.2.3. Opioid Sistem, Nosiseptin ve Migren	30
6. GEREÇ VE YÖNTEM	33
6.1. Araştırmanın Tipi	33
6.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	33
6.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	33
6.4. İnküzyon Kriterleri	33
6.5. Eksklüzyon Kriterleri	34

6.6. Araştırmanın Değişkenleri	34
6.7. Veri Toplama Araçları	34
6.8. Örneklerin Alınması ve Saklanması	36
6.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	38
6.10. Etik Kurul Onayı	38
7.BULGULAR	39
7.1. EAM, KM ve İAKB Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri ve Baş Ağrısı Özellikleri	39
7.1.1. EAM, KM ve İAKB Tanılı Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	39
7.1.2.EAM, KM ve İAKB Hastalarının Baş Ağrısı Özellikleri	40
7.2. EAM, KM ve İAKB Hastalarında Baş Ağrısı Takip Çizelgesi(Ağrı Skoru), MİDAS Puanı ve MİDAS Derecesinin Değerlendirilmesi	41
7.2.1. EAM, KM, İAKB Hastalarında Baş Ağrısı Takip Çizelgesi (Ağrı Skoru) Hesaplanması ve Değerlendirilmesi	41
7.3. EAM, KM, İAKB Hastalarında MİDAS Ölçeğine Göre MİDAS Puanı ve Derecesi Hesaplanması	41
7.4. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Nosiseptin Seviyesi	42
7.5. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Nosiseptin ile Diğer Faktörlerin Korelasyonu	43
7.6. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Anandamid Seviyesi	43
7.7. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Anandamid ile Diğer Faktörlerin Korelasyonu	43
8.TARTIŞMA	45
8.1. Nosiseptin Seviyesinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi	45
8.2. Nosiseptin ile Diğer Faktörler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	47
8.3. AEA Seviyesinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi	47
8.4. AEA ile Diğer Faktörler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	49
8.5. Nosiseptin ve Anandamid Seviyelerinin Birlikte Değerlendirilmesi	49
9.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	51
10. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
11. ÖZET	55
12. ABSTRACT	57
13. KAYNAKLAR	59

14. EKLER	73
Ek 1. (1) Katılımcı Bilgilendirilmiş Onam Formu	73
(2) Araştırmacı Bilgilendirme Formu	76
Ek 2. EpizodikAurasız Migren Grubu Kayıt Formu	77
Ek 3. İlaç Aşırı Kullanımı Grubu Kayıt Formu	78
Ek 4. İlaç Aşırı Kullanımı Olmayan Kronik Migren Grubu Kayıt Formu	79
Ek 5. Kontrol Grubu Kayıt Formu	80
Ek 6. MİDAS Formu	81
Ek 7. Beck Depresyon Ölçesi	82
Ek 8. Akdeniz ÜnivTıp Fakültesi Başağrısı Takip Çizelgesi (Ağrı Skoru)	83
Ek 9. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	84



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2-AG	2-arakido-noilgliserol
2-AGE	2-araşidonil-gliseril ester (noladin)
AEA	Anandamid
ATP1A2	Sodium/potassium-transportingATPaseSubunit Alpha-2
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
BECK-D	Beck Depresyon Ölçeği
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CACNA1	Kalsiyumun Voltaj Kapılı Kanalı Alfa 1 Subüniti
CGRP	Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptid
EAM	EpizodikAurasız Migren
EKS	Endokannabinoid Sistem
EM	Epizodik Migren
f- MRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
ICHD Beta-3	The International Classification of HeadacheDisorders 3 Beta
İBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
İKKB	İlaç Kötüye Kullanım Baş Ağrısı
KB	Kannabinoid
KM	İlaç Aşırı Kullanımı Olmayan Kronik Migren
KYD	Kortikal Yayılan Depresyon
LEA	Linoleoiletanolamit
Maks.	Maksimum
MİDAS	MigraineDisabilityAssessmentScale
Min.	Minimum
MM9	Matriksmetalloproteinaz 9
N/OFQ	Nosiseptin/orfanin FQ
NADA	N-araşidonildopamin

NAE	N-asiletanolamin
NAPE	N-araşidonilfosfotidiletanolaminden
NMDA	N-metil D-aspartat
NOP	Nosiseptin/Orfanin FQ Reseptörü
NSAI	Non-Steroid Anti-inflamatuvar İlaç
OAE	O-araşidoniletanolamin (virodamin)
OEA	Oleoiletanolamit
OP-4	Opiat-4
Ort.	Ortalama
PEA	Palmitoililetanolamid
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PG	Prostaglandin
RVM	RostralVentralMedulla
SCN1A	Sodium Channel, Voltage-gated, Type I Alpha
SEA	Tearoiletanolamit
SS	Standart Sapma
TNC	TrigeminalNükleusKaudalise
TRPV1	Vanilloid Reseptör 1
TSK	Trigeminoservikal Kompleksi
VIP	VasoaktifİntestinalPeptid
VPM	Ventroposteriomedialis

ŞEKİLLERDİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Aurasız migren insidansı	4
2.2. Aurasız migren prevelansı	5
2.3. Migren aurasının fizyopatolojisi	7
2.4. Migren patofizyolojisinin kısa özeti	10
5.1. Endokanabinoid sistemin migren patofizyolojisinde olası etkileri ve olası serebral, nörovasküler ve vasküler yolakları	26
6.1. Nosisseptin ELISA kiti standart grafiği	37
6.2. Anandamid ELISA kiti standart grafiği	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Migren sınıflaması	12
2.2. Aurasız migren tanı kriterleri	13
2.3. Auralı migren tanı kriterleri	13
2.4. Kronik migren tanı kriterleri	14
3.1. Migren kronikleşmesinde risk faktörleri	16
5.1. NOP reseptör ligandları için olası klinik endikasyonlar	29
6.1. MIDAS ölçeği değerlendirme	35
6.2. Beck Depresyon Ölçeği değerlendirme	36
7.1. EAM, KM, İAKB hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri	39
7.2. EAM, KM ve İAKB hastalarında baş ağrısı özellikleri	40
7.3. Sağlıklı kontrol ve migren hastalarının nosiseptin ve anandamid seviyeleri	42
7.4. Sağlıklı kontrol ve migren alt gruplarının nosiseptin ve anandamid seviyeleri	42
7.5. Tüm migren hastalarında ve migren alt gruplarında nosiseptin ile diğer faktörler arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon testi)	43
7.6. Tüm migren hastalarında ve migren alt gruplarında anandamid ile diğer faktörler arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon testi)	44
7.7. Hastalarda anandamid düzeyini etkileyen faktörler	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, kronik ve bazen progresif seyirli, tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve buna eşlik edebilen semptomlarla (mide bulantısı, ışık ve ses hassasiyeti gibi) karakterize, tipik olarak 4-72 saat süren bir hastalıktır. Migren tarih öncesi dönemlerden bu yana bilinen ve değişik istatistiklere göre popülasyonda %16,2-22,7 oranında rastlanan kompleks bir sendromdur (1).

Nosiseptin, opiat-4 (OP-4) reseptörüne bağlanan endojen bir ligandır ve ağrı kontrolünde önemli bir rol oynar (2). OP-4 reseptörünün aktive olması nöronal eksitabiliteyi azaltır ve bu reseptör insan merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur (3,4). Deneysel çalışmalar nosiseptin-OP-4 sisteminin duyu işlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir (5). Nosiseptin sisteminin ilaç ve alkol bağımlılığında da rolü olduğu gösterilmiştir (6).

Nosiseptin düzeyleri günümüze dek doğum ağrısı, bel ağrısı, fibromiyalji ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalık grubunda çalışılmıştır (7). Ancak ağrı kontrolündeki rolünün bilinmesine rağmen nosiseptin, baş ağrılarında çok az çalışılmıştır ve yalnızca bir çalışmada epizodik migren hastalarında atak aralarında serum nosiseptin seviyelerinin kontrollere göre düşük olduğu ve atak sırasında daha da düştüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada ek olarak nosiseptin seviyelerinin atak sıklığı ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (8,9).

Endokannabinoidler ağrı modülasyonunda önemli rol alan peptidlerdir. Baş ağrılarındaki rolleri kapsamlı olarak bilinmemektedir. Bu endokannabinoidlerden anandamidin (AEA) migren fizyopatolojisinde yer alan trigeminal nöronların inhibisyonunda ve dural kan damarlarının dilatasyonunun inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Endokannabinoidler madde bağımlılığında da rol oynarlar (10).

İlaç kötüye kullanım baş ağrısı (İKKB) ve kronik migren hastalarında endokannabinoidlerin serum seviyeleri düşük bulunmuştur. Kronik migren hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) da AEA seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (11). Endokannabinoid eksikliğinin migrenin fizyopatolojisinde rolü olduğu öne sürülmüştür ancak bu konuda çalışma azdır (12).

Kronik migren, ayda en az 15 gün olan baş ağrısı atakları ile seyreden ve kişinin hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir rahatsızlıktır. Kronik migren hastalarının bir kısmı ağrı kesici bağımlılığı geliştirirken, bazılarında analjezik kötüye kullanımı görülmemektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak, endojen ağrı kontrol sisteminin yeteri kadar alışamıyor olması olası bir nedendir. Bu çalışmada epizodik migren ve analjezik aşırı kullanımı olan ve olmayan kronik migren hastalarında plazma nosiseptin ve anandamid düzeylerinin karşılaştırılıp, bu düzeylerin ağrının kronikleşmesiyle değişiklik gösterip göstermediği ve analjezik aşırı kullanımı ile olan ilişkisini göstermeyi hedefledik.

2. MİGREN

Migren; yaygın, kronik, iş gücü kaybına yol açan, ciddi baş ağrısı ataklarıyla karakterize, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ve bazı hastalarda ek çeşitli nörolojik semptomlar görülebilen nörovasküler bir bozukluktur(13,14). Toplumda yaklaşık olarak 6 kişiden 1'inde migren görülür. Migren tanısı anamnez ile konulur (15). Sendromun en önemli belirtisi baş ağrısıdır. Baş ağrısı yanında otonomik belirtiler, görsel-duyusal belirtiler, vertigo gibi vestibüler belirtiler vb. görülebilir. Migren yaşam kalitesini düşürür, iş gücü kaybına yol açar ve engellilik oluşturur (16).

2.1. Epidemiyoloji

Baş ağrısı yakınması ile başvuran hastaların yaklaşık %95'inde neden primer baş ağrılarıdır. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15'i migren hastasıdır. Ülkemizde 1997 ve 2007'de yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda migren görülme sıklığı yaklaşık %16 olarak saptanmıştır. Diğer yandan migren sosyoekonomik yükü yüksek olan bir hastalıktır. Ancak migren sıklığı gelir ve eğitim düzeyi düşük toplumlarda daha yüksek oranda bulunmuştur (17). Kadınlarda migren erkeklerden 2-3 kat daha fazladır. Her iki cinste de sayısal yoğunluk üreme-doğurganlık çağında tepe yapmaktadır.

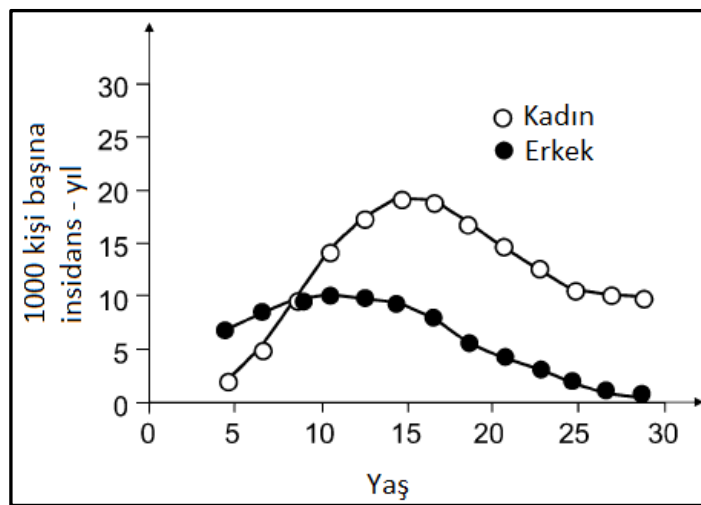
Migren insidans çalışması yetersizliğine rağmen yeterli sayıda migren prevelans çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmaların farklı sonuçları olması şaşırtıcı değildir. Çünkü çalışılan popülasyonun yaşına, etnik yapısına, sosyokültürel düzeyine göre ve çalışma metoduna göre oranlar değişmektedir (18). Lynberg ve arkadaşları tarafından Danimarka'da yapılan bir çalışmada, 25-64 yaş aralığında migrenin yıllık insidansı 1000'de 8 olarak saptanmışken, aynı grup tarafından 2001'de yapılan bir başka çalışmada migren insidansı 37-44 yaş aralığındaki kadınlarda 1000'de 20 olarak görülmüştür (19).

Auralı migren insidansı kadınlarda 12-13 yaşlarında pik yaparken, aurasız migren 14-17 yaşları arasında pik yapar. Erkeklerde ise, auralı migren insidansı daha erken yaşlarda pik yapmaktadır. Bu durum; erkek çocuklarda kız

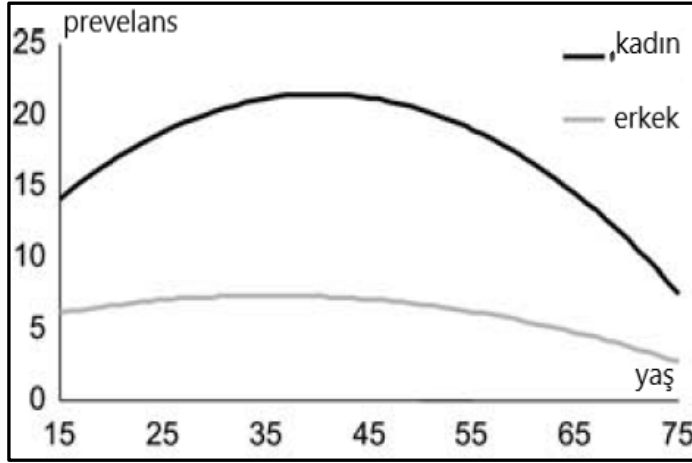
çocuklardan daha yüksek prevelans olmasını açıklamaktadır. Aurasız migrenin insidansı erkek çocuklarda 10-11 yaşlarında pik yapar (Şekil 2.1). Erkeklerde 20'li yaşlarda yeni vaka yaygın değildir. Bu da erkeklerde migrenin kadınlardan daha önce başladığı ve auralı migrenin aurasız migrenden daha erken başladığı düşüncesini desteklemektedir (18).

Günümüze kadar çok sayıda migren prevelans çalışması yapılmıştır. Yaş ve cinsiyete göre yapılan prevelans çalışmalarına bakıldığında; çocukluk çağında migren erkeklerde daha yaygın görülmekteyken, adölesan dönemde kızlarda migren insidansı ve prevelansı hızla artmaktadır. Kadınlarda, çocukluk ve erken yetişkinlik döneminden yaklaşık 40 yaşına kadar migren prevelansı artış göstermektedir (Şekil 2.2). Erkek ve kadınlarda 25-55 yaş aralığı migren prevelansının en yüksek olduğu dönemdir. Bu zaman aralığı da üretken döneme denk gelmektedir (18).

İtalya'da Raieli ve arkadaşları tarafından yapılan bir migren prevelans çalışmasında 11-14 yaş aralığındaki öğrencilerde migren prevelansı %3 olarak görülmüş ve kız öğrencilerde erkek öğrencilere göre migren belirgin olarak daha sık bulunmuştur (18). Hayat boyu migren prevelans çalışmalarına baktığımızda, Amerikan Migren Çalışma Grubu'na göre migren prevelansı kadınlarda %18, erkeklerde %6 olarak görülmektedir. Asya ve Afrika ülkelerinde migren sıklığı Batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir (17).



Şekil 2.1. Aurasız migren insidansı(18)



Şekil 2.2. Aurasız migren prevelansı (18)

2.2. Migren Fizyopatolojisi

Baş ağrısı yakınması, kaynaklara bakıldığında 6 bin yıldır bilinmektedir ancak günümüzde halen etiyolojisi tümüyle açıklığa kavuşturulamamıştır. Geçmişten bu yana çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Hipokrat baş ağrısının karaciğerden beyine giden su buharına bağlı geliştiğini düşünmüştü. MS 2. Yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus ise; başın bir yarımını etkileyen, sıklıkla görsel ve gastrointestinal bulgularla birlikte olan yarım baş ağrılarını yani “migren”i ilk tanımlayan olmuştur (16).

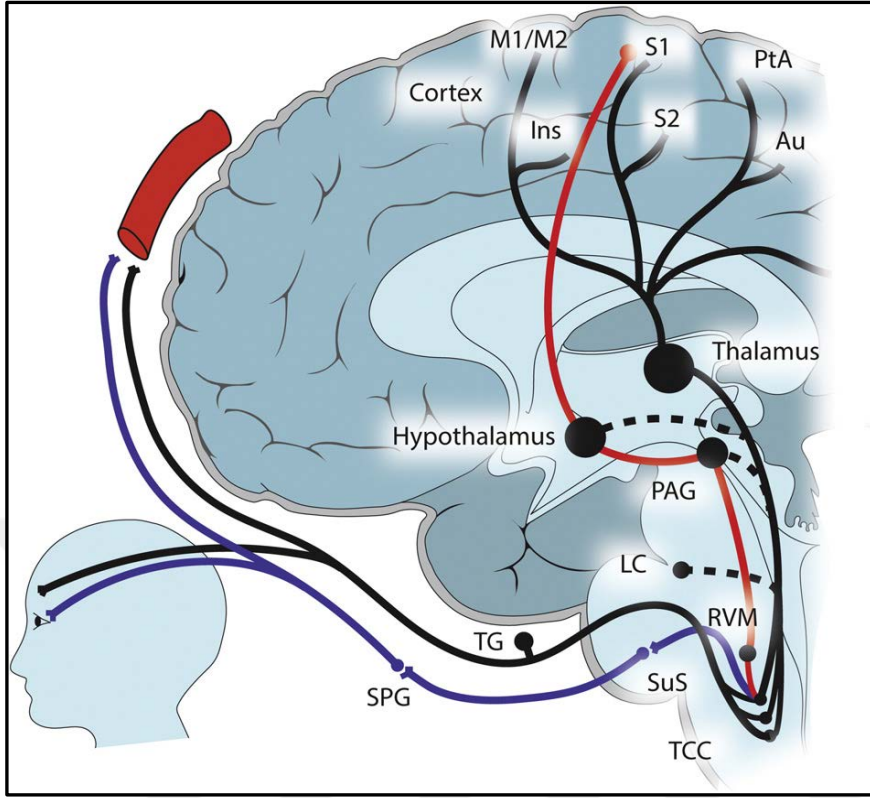
Thomas Willis 1664’te migreni intrakranial konjesyon, dilatasyon olarak nitelendirmiş ve vasküler kuramın temelini atmıştır. Tarihte migrenin nöronal ya da vasküler bir patoloji olduğu öngörüsü çoğunlukta idi. Yaklaşık 150 yıl önce migren, Edward Liveing tarafından bir beyin hastalığı ve ‘sinir fırtınası’ olarak tanımlanmıştır ve bu sebeple parsiyel nöbetle özdeşleştirmiştir (16).

1930’da Graham ve Wolff migrenin vasküler fizyopatolojisini nesnel kanıta dayandırarak “vasküler kuram”ı oluşturmuşlardır. Günümüzde migrenin nörojenik temeli olduğu, migren ataklarının ortaya çıkışının “beynin aşırı duyarlılığı” (kortikal hipereksitabilite) veya bir başka deyişle “uyarılma eşiğinde düşme” ile ilişkili olabileceği ve olasılıkla beyin sapındaki bazı yapıların atak sürecini başlatabileceği öne sürülmektedir (21).

Migren patogenezine ilişkin bilgiler son 50 yılda hızla artış göstermektedir. Çoğu olguda migren ataklarının santral olarak başlaması muhtemeldir. Baş ağrısı, trigeminovasküler sistemden köken alarak nörolojik semptom üreten meningeal nosiseptör aktivitesi sonucu prodromal dönem ve aura ile başlar. Santral değişim periferik sinir yapıları ve nöronal mekanizmalar üzerinde büyük bir etkiye sahip olup; periferik projeksiyonu, kraniyoservikal sistemi, duyu trigeminal siniri ve parasempatik siniri uyarır. Bu santral ve periferik değişimlerin ortak sonucu olarak migren baş ağrısı oluşmaktadır ve aynı zamanda uyarıcı semptomlar, aura ve diğer ilişkili bulgular oluşmaktadır (20). Periferik ve santral mekanizmaların ağrı yollarını nasıl aktive ettiği henüz net olarak anlaşılamamıştır ancak literatürde bu ağrı yollarının anatomisi ve fizyolojisi hakkında son 25 yıldır yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (21)(Şekil 2.3).

Trigeminal sinir, oftalmik dalı ile; intrakraniyal damarların proksimal kısımlarını ve pia, araknoid ve duramaterdeki damarları innerve etmektedir. Meninksler ve büyük damarlar trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler alanda bulunması nedeniyle ağrıya duyarlı iken, trigeminal innervasyonu bulunmayan beyin parankimi ağrıya duyarsızdır. Ağrı duyusu trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktive olması ile trigeminal ganglionu ulaşır. Trigeminal gangliondan da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının yer aldığı ve C2 seviyesinden bulbusa kadar uzanan trigeminal nükleus kaudalis (TNC) iletilir. Periferik trigeminal liflerin aktivasyonu, içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substans P) perivasküler alana salınması sonucunda vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu ile steril nörojenik inflamasyon oluşturur. Oluşan vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal sinir uçlarının daha fazla aktive olmasına ve daha fazla ağrıya yol açar. TNC den çıkan ağrı duyusunu taşıyan lifler beyin sapında orta hatta çapraz yaparak trigeminal lemnisküsü oluşturur ve talamusun ventroposteriomedial (VPM) nükleusunda sonlanır. Sonrasında bu lifler, primer somatosensoriyal korteks ve singulat kortekse ulaşır (20).

Ağrı ile birlikte görülen affektif ve emosyonel semptomlardan parabrakial nükleus, talamusun intralaminer nükleusu, amigdala ve insular korteksin de içinde olduğu farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (22).



Şekil 2.3. Migren aurasının fizyopatolojisi

Auranın oluşumu ve meninkteki nosiseptörleri nasıl aktive ettiğine dair bazı ipuçları varken, prodromal dönemin baş ağrısı fazını nasıl başlattığına ya da hangi olay dizisi sonrası meningeal reseptörlerin tetiklendiğine dair mekanizma tam olarak bilinmemektedir (21). Migren semptomatolojisi ve karakteristik noktaları için ortak bir paydada birleşecek mekanizma araştırmaları ağırlıklı olarak genetik predispozisyonndan nöronal hipereksitabiliteye yönelmiş durumdadır (23). Tekrarlayan baş ağrıların sonucu olarak, beyin yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler olduğuna dair bulgular, hastalık progresyonu olduğuna dair kanıt oluşturmaktadır (22). Fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları dahil birçok çalışmada migren atağında beyin sapı yapılarının kortikal-okspital yapılar kadar, hatta daha çok aktive olduğu gösterilmiştir. Triptan kullanımı sonrasında beyin sapı yapılarının aktivasyonunun ortadan kalkması ya da aktive olmaması beyin sapı aktivitesinin bir diğer kanıtıdır (24).

Kortikal yayılan depresyon (KYD) beyin dokusuna yayılan bir depolarizasyon dalgasıdır. Nöronal ortamda ortaya çıkan ekstraselüler potasyum (K) artışı ve aşırı glutamat salınımı kendi kendine yayılan bu depolarizan dalgayı başlatmaktadır. Aşırı glutamat salınımı N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki sodyum (Na) ve kalsiyum (Ca) kanallarını uyarır (26). Bu iyon dengesizliğini düzenlemek için Na-K ATPaz pompasının çabası yoğun enerji ihtiyacını açığa çıkarır. Normal dokuda bu enerji ihtiyacını karşılamak için nitrik oksit ve araşidonik asit salınımı ile vazodilatasyon ve hiperemik cevap ortaya çıkar.

Ancak hasarlı dokuda bu durum perfüzyonu artırmak için vazokonstriktör yanıtı neden olmaktadır. Tüm bu mekanizmalar hücre şişmesini başlatır ve uzun süren vazokonstriktör yanıt iskemiyi derinleştirir (27).

Bazı çalışmalarda oksipital korteks, periakvaduktal gri cevher, mezensefalik retiküler formasyon, pons rafe nükleusları ve lokus seruleus'un "migren jeneratörleri" ya da "migren merkezleri" olduğu öne sürülmektedir (24,25). Olasılıkla genetik yatkınlıkla ilişkili hipereksitabil bu nöronal yapılar, herhangi bir tetikleyici ile kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgası oluştururlar (25,26). Kortikal yayılan depresyon olasılıkla uzun süreli bir nöronal inhibisyona yol açan, 2-6 mm/dk. hızla tüm kortekse yavaşça yayılan hafif yoğunlukta spike aktivite dalgasıdır (25). Kortikal yayılan depresyon dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma oluşturduğu MRG ve magnetoensefalografi dahil birçok non-invaziv metodla gösterilmiştir (22).

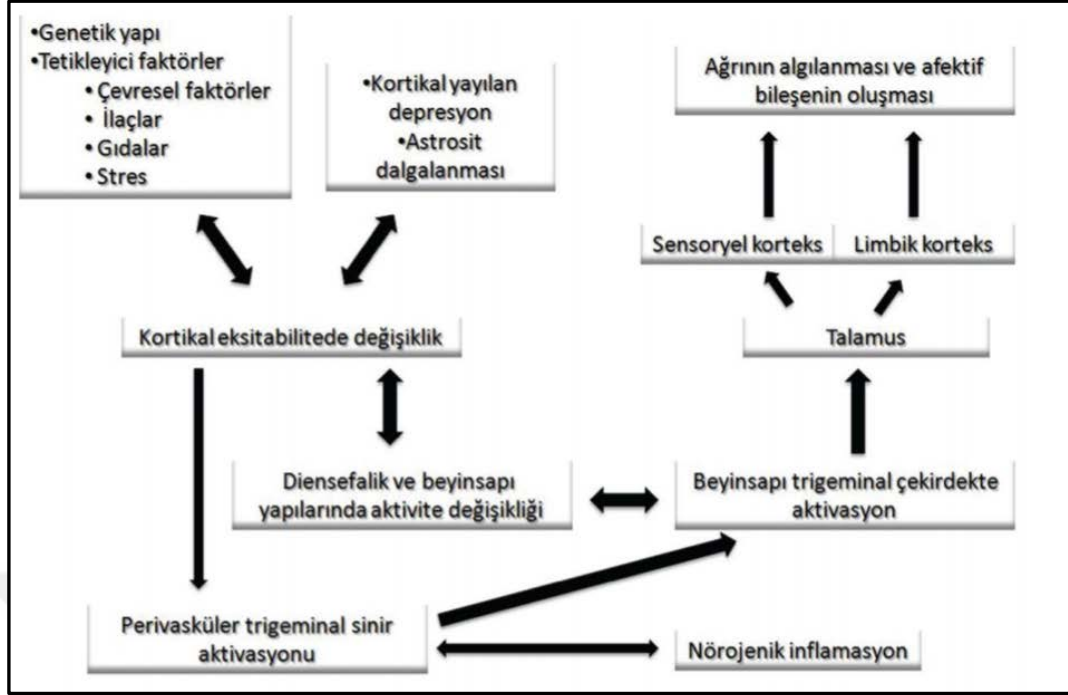
Sağlam bir beyin dokusundan bu mekanizmanın nasıl ortaya çıktığı net olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte kendi kendini tetikleyebilen bir mekanizma olabileceği veya altta yatan nedenin bir kanalopati olabileceği öne sürülmüştür (29). Auralı migren patofizyolojisinde oksipital lobdan başlayan KYD dalgası, görsel auraları açıklamaktadır. Aurasız migrende ise bu depolarizasyonun bilince ulaşmayan beyin bölgelerinden ortaya çıkarak yayıldığını öne süren görüşler mevcuttur (30).

Moskowitz ve arkadaşları tarafından KYD'nin uzun süren ekstrakranial kan akımı değişikliklerine yol açtığı, orta meningeal arter vazodilatasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. KYD'nin yol açtığı vazodilasyona bağlı olarak

Matriks metalloproteinaz 9 (MM9) salınımı ile kan beyin bariyer fonksiyonunun bozulduğu ve bu durumun plazma protein ekstrasvazasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu sayede, trigeminal nosiseptif afferent nöronlar uyarılarak meningeal innervasyonlar trigeminal nükleus kaudalise iletilir (31).

Günümüzde migren modellerinde nörojenik enflamasyonun varlığı gösterilmiştir. CGRP düzeylerinin ataklar arasında yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla nitrik oksit (NO) ve vasoaktif intestinal peptid (VIP) salınmakta ve bu durum vazodilatasyona neden olmaktadır (20). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmaları ile beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (22,24).

Migren genetik yatkınlığı olan bireylerde multifaktöriyel olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilir. Tüm migren tiplerinde görülme de, migren hastalarının ailelerinde genel olarak birçok migren hastasının bulunması genetik temeli düşündürmektedir (34,35). Familial hemiplejik migren hastalarında gen mutasyonları gösterilmiş olup bu çalışmalar genetik yatkınlığa delil oluşturmuştur. Genetik temeli en iyi ortaya konulmuş olan ailevi hemiplejik migrende CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2) ve SCN1A (FHM3) olmak üzere 3 ayrı iyon kanal mutasyonu tanımlanmıştır (35,36). CACNA1A mutasyonu FHM, epizodik ataksi tip 2 ve spinoserebellar ataksi tip 6 olmak üzere 3 ayrı sendroma neden olmaktadır (37).



Şekil 2.4. Migren patofizyolojisinin kısa özeti (40)

2.3. Migrenin Klinik Özellikleri

Migren ataklar halinde seyreden bir hastalık olup tipik bir migren atağı süreci; prodrom dönemi, aura fazı, baş ağrısı ve postdrom dönemi olarak 4 evreye ayrılabilir.

2.3.1. Prodrom Dönemi

Prodromal semptomlar, hastaların %10'unda görülmektedir (41). Baş ağrısı veya auradan saatler önce görülür. Bu semptomlar çoğu hastada baş ağrısından veya auradan önce sonlanmakla birlikte bazı hastalarda ağrının sonuna kadar sürebilir (42). Prodromal semptomlar yorgunluk, irritabilite, duygudurum değişiklikleri, iştah değişiklikleri, esneme, yüz ifadesi veya beden algısında değişiklikler, piloereksiyon şeklinde görülebilir (43,44). Bu semptomlardan sorumlu mekanizmada dopaminin rol oynadığı düşünülmektedir (45). Diğer bir hipotez ise hipotalamus aktivitesindeki değişikliklerden kaynaklandığı yönündedir (46).

2.3.2. Aura Fazı

Migren araştırmacılarının çoğu migren aurasının bir nöronal disfonksiyon sonucu olduğu ve iskemiye değil KYD'ye bağlı olduğu görüşündedir. Bu kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgasının klinik karşılığı 'aura fazı'dır.

Migren hastalarının yaklaşık %25'inde bir ya da daha fazla fokal nörolojik semptom olmaktadır ve bu faz migren aurası olarak adlandırılır. Genellikle aurayı baş ağrısı takip etmekte ancak bazı hastalarda aura döneminde de baş ağrısı olabilmektedir.

Tipik migren aurası kademeli olarak gelişir. Bir saatten uzun sürmeyen, pozitif ve negatif semptomların beraber olarak görülebildiği, tamamen geri dönüşümlü bir klinik tablodur. Tipik pozitif semptomlar; görsel (parlak çizgiler, şekiller, objeler vb), işitsel (çınlama, müzik sesi vb), somatosensoriyel (yanma, ağrı, parestezi) veya motor (jerkler veya tekrarlayan ritmik hareketler) olabilir. Negatif semptomlar ise beynin herhangi bir alanında fonksiyon azalması ya da kaybı sonucu görsel, işitsel, duyuşsal kayıp veya motor parezi olarak görülebilir (47,27).

2.3.3. Baş Ağrısı

Migren baş ağrısı sıklıkla tek taraflıdır ancak tek tarafta başlayıp tüm başa yayılabilir. İki taraflı, yalnızca önde, fronto-temporal yerleşimli ya da tüm başa yayılmış olarak hissedilebilir. Baş ağrısı önden başlayabildiği gibi enseden, başın arkasından da başlayabilir. Zonklayıcı ve şiddetlidir. Hasta günlük iş ve işlevlerini yapamaz duruma gelebilir. Baş ağrısına ışık, ses ve kokudan rahatsızlık eşlik eder. Ayrıca bulantı ve / veya kusmanın da en az biri birlikte bulunur. Ağrının fiziksel aktivite ile artış göstermesi de migrenin önemli özelliklerinden biridir. Migren atağındaki hasta bu yakınmalarını azaltmak için loş ya da karanlık, sessiz sakin bir odada hareketsiz yatarak, uyuyabilirse uyuyarak atağını geçirmeye çalışır (1,41).

2.3.4. Postdrom Dönemi

Postdrom dönemi ise 1-2 gün kadar sürebilmektedir. Bu dönemde hastalarda baş ağrısı geçmiştir ancak yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, mod düşüklüğü, boyun kaslarında sertlik, ışığa ve sese duyarlılık, gastrointestinal semptomlar

görülebilmektedir. Bu semptomlar hastaların önceki ağrı şiddetinden bağımsızdır (44,17).

Çizelge 2.1. Migren sınıflaması

1.1 Aurasız Migren
1.2 Auralı Migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Baş ağrısı ile birlikte tipik aura
1.2.1.2 Baş ağrısı olmadan tipik aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3 Hemiplejik migren
1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren
1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren Tip 1 (AHM1)
1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren Tip 2 (AHM2)
1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren Tip 3 (AHM3)
1.2.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren diğer lokus
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
1.2.4 Retinal migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren Komplikasyonları
1.4.1 Migren statusu
1.4.2 Enfarktsız persistan aura
1.4.3 Migrenöz enfarkt
1.4.4 Migren aurasının tetiklediği nöbet
1.5 Olası Migren
1.5.1 Olası aurasız migren
1.5.2 Olası auralı migren
1.6 Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar
1.6.1 Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık
1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2 Benign paroksizmal vertigo
1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

2.4. Migren Tanı Kriterleri

Baş Ağrısı Hastalıkları Uluslararası Sınıflaması-3 Beta Versiyonu (The International Classification of Headache Disorders 3 Beta) aurasız migren tanı kriterleri Çizelge 1’de, auralı migren tanı kriterleri Çizelge 2.2’de, kronik migren

tanı kriterleri Çizelge 2.3'te, ilaç kötüye kullanım baş ağrısı tanı kriterleri ise Çizelge 2.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Aurasız migren tanı kriterleri

ICHHD-3 Aurasız Migren Tanı Kriterleri
A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi) C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi 1. Tek taraflı yerleşim 2. Zonklayıcı karakter 3. Orta veya şiddetli ağrı 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi 1. Bulantı ve/veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi E. Altta yatan başka bir durum hastalığının olmaması

Çizelge 2.3. Auralı migren tanı kriterleri

ICHHD-3 Auralı Migren Tanı Kriterleri
A. B ve C kriterlerini içeren en az iki atak B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası 1. Görsel 2. Duysal 3. Konuşma ve/veya lisan 4. Motor 5. Beyin sapı 6. Retinal C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü 1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması 2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardısıra görülebilir 3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada biter 4. En az bir aura semptomu unilateraldir 5. En az bir aura semptomu pozitif bulgu içerir 6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

Çizelge 2.4.Kronik migren tanı kriterleri

ICHHD-3 Kronik Migren Tanı Kriterler
A. 3 aydan uzun süredir ayda 15 gün veya daha fazla B ve C kriterlerini karşılayan başağrısı (gerilim tipi benzeri ve / veya migren benzeri) B. Aurasız migren 1.2. kriterlerinden B-D ve/veya auralı migren 1.3. kriterlerinden B ve C'yi sağlayan en az beş atak geçirmiş olmak C. 3 aydan uzun süre boyunca her ay 8 veya daha fazla gün olmak üzere aşağıdakilerden birini sağlamak: 1. Aurasız migren 1.2. C ve D kriterleri 2. Auralı migren 1.3. B ve C kriterleri 3. Hasta tarafından başlangıcında migren olduğuna inanılmış ve triptan ya da ergot türevi ile rahatlama sağlanmış olması D. Başka bir ICHHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

3. KRONİK MİGREN

Kronik migrende en az 3 aydır ayda 15 gün ya da daha sık baş ağrısı vardır ve bu ağrılardan en az 8'i migrenöz özellik göstermelidir. Yapılan çalışmalar kronik migren prevalansının %1,4-2,2 arasında değiştiğini, bu oranın kadınlarda (%1,7-4) erkeklere (%0,6-0,7) göre 2,5-6,5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (48). Kronik migren patogenezinin epizodik migren patogenezinden farklı olabileceği öne sürülmektedir. Biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasındaki değişiklikler kronikleşmede etkili olabilir (49). Fonksiyonel açıdan migren atağı sırasında gelişen santral sensitizasyonun atakların sıklığı ile süreklilik kazanması sonucunda allodini ve kronik migren oluştuğu düşünülmektedir (50).

Kronik migrenli hastalarda, bazı günlerde baş ağrısına eşlik eden semptomlar (bulantı, fotofobi /fonofobi vb), migrende görüldüğü gibi karakteristik olabilirken, bazen de gerilim tipi baş ağrısından ayırt edilemeyebilir (48).

Castillo ve ark.'nın (51)yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %31, kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ise %17 oranında ilaç aşırı kullanımı saptanmıştır. Her ne kadar kronik migrenin tanı kriterleri ilaç aşırı kullanımı olan kronik baş ağrılı hastaların "kötü ilaç kullanımı başağrısı" olarak sınıflandırılmasını önermekte ise de, kronik migren hastalarına yönelik yapılan çalışmalarda ilaç aşırı kullanım prevalansının %31 ile %61 arasında değiştiği görülmüştür. Ayın en az 15 günü baş ağrısı olan, bunun da %50'den fazlası migren atağı ile uyumlu bulunan tüm hastaların kronik migren olarak kabul edilmesi eğilimi giderek güç kazanmaktadır (50,52).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda epizodik baş ağrılarının ve migrenin kronik günlük baş ağrısına progresyonunda etkili görülen değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri bildirilmiştir (53,54). Çizelge 3.'de migrenin kronikleşmesinde rol alan risk faktörleri verilmiştir.

Çizelge 3.1.Migren kronikleşmesinde risk faktörleri

Migren kronikleşmesinde risk faktörleri
Değiştirilebilir Risk Faktörleri Atak sıklığı Ağrılı gün sayısı Analjezik aşırı kullanımı Stresli yaşam olayları Obezite Horlama Uyku problemleri Kororbid ağrı durumları Baş-boyun travması Sigara içme Kafein tüketimi
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri Yaş Kadın cinsiyet Medeni durum Eğitim seviyesi Sosyoekonomik düzey Genetik

Progresyon için en önemli risk faktörlerinden biri başlangıçtaki atak sıklığı ve ağrılı gün sayısı olarak bulunmuştur. Başlangıçtaki ağrılı gün sayısı ne kadar fazlaysa baş ağrısının kronikleşme süresinin daha kısa olduğu saptanmış, ayda en az üç atak geçirenlerin riskli grupta olduğu gözlemlenmiş ve atak sıklığındaki artışla orantılı olarak riskin arttığı sonucuna varılmıştır (53). Tekrarlayan ağrı ataklarının; biyolojik değişikliklere ve santral sensitizasyona, serbest radikallerin oluşumuna ve beyin sapında değişikliklere sebep olarak migrenin progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (55).

“Amerikan Migren Prevalans ve Korunma” çalışması, Amerika Birleşik Devletleri’nde migren ve kronik migren (KM) epidemiyolojisini araştıran geniş bir araştırmadır. Bu çalışmaya göre; yaklaşık 100 kişiden 2’sinde KM saptanmıştır (56). Ayrıca bu çalışmada KM hastalarının yaş ortalamasının ve vücut kitle indekslerinin epizodik migren (EM) hastalarına göre daha fazla, eğitim düzeylerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Tüm gün çalışabilme oranı KM hastalarında %37,8 iken bu oran EM hastalarında %52,3 ile daha yüksektir.

Kronik migren sosyal yaşamı, fiziksel ve mesleki performansı büyük oranda etkiler (57,58,59). KM hastalarının yaşamı, migren atak sıklığı daha az olan hastalara göre daha fazla etkilenmektedir. KM’de ağrılı gün sayısı fazlalığı ile birlikte eşlik eden hastalık yükünün de fazla olması nedeniyle EM ile karşılaştırıldığında kısıtlılık çok daha yüksektir (60). Hastalar migren kısıtlılık ölçeği (MIDAS) ile değerlendirildiğinde; KM hastalarında EM hastalarına oranla ortalama MIDAS skorunun daha yüksek olduğu; kısıtlılığın ise 2 kat daha fazla (KM: %20, EM: %11, 1) olduğu saptanmıştır (61).

3.1. Kronik Migren Fizyopatolojisi

Migrenin progresif bir beyin hastalığı olabileceği yönündeki görüşleri, özel muayenelerle belirlenen subklinik serebral tutulum, MRG’de serebral ve serebellar sessiz infarktlarla karşılaşılması, yine MRG’de periaküaduktal artmış demir birikiminin gösterilmesi, ağrı ile ilişkili bazı kortikal alanlarda incelleme saptanması gibi bulgular güçlendirmektedir (55).

Kronik migren olgularının yaklaşık %90’ı epizodik baş ağrısı vakalarından gelişir. Amerika ve İtalya’da yapılan çalışmalarda bunların %70’ten fazlasının migren başlangıçlı olduğu, %14-20’sinin epizodik gerilim baş ağrısı ile başladığı gösterilmiştir. Çoğu kronik migren hastası kadındır ve sıklıkla epizodik migren atakları 10-20’li yaşlarda başlamıştır. Hastalar çoğunlukla atak sıklığında artış ve baş ağrısı süresinde uzama şeklinde ilerleme bildirmektedir. Ağrı ile ilişkili tipik otonomik semptomlar (fotofobi, sonofobi, burun akıntısı gibi) daha az ciddi ve seyrek olmaktadır. Bu hastalar tarafından bazı migren özellikleri bildirilmiştir. Menstrüel şiddetlenme, gebelik sırasında rahatlama, tek taraflı baş ağrısı, spesifik anti-migren ilaçların etkinliği (triptanlar) bu özellikler arasındadır (61).

Kronik migrenin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte bazı biyolojik mekanizmalarla ilgili olabileceği düşünülmüştür:

1. Periferel nosiseptif afferent liflerin anormal uyarılması (tekrarlayan nörojenik inflamasyona bağlı olabilir),
2. Nukleus kaudalis ve dorsal boynuz nöronlarının artmış cevapları (santral sensitizasyon),

3. Merkezi ağrının değiştirilmiş modülasyonu,
4. Medulladaki hücrelerin üzerindeki aktivasyon nedeniyle spontan merkezi ağrı,
5. Bunların kombinasyonu.

Atak tedavilerinin kronik olarak fazla kullanımı ve bir ya da daha fazla ciddi komorbid koşulların varlığı farklı seviyelerde nörotransmisyon değişikliklerine neden olabilir. EM'nin KM'ye transformasyonunda hastalığın doğasında da olan genetik faktörler muhtemelen rol oynamaktadır. Patofizyoloji, KM hastalarının uzun süreli gözlemleri sonucunda kronik baş ağrısı tekrarlarına bağlı olarak santral ağrı regülasyon sistemindeki yavaş progresif disfonksiyona bağlanmıştır (53)

Kronik ağrı sürecinde; trigeminal nükleus kaudalise gelen sürekli nosiseptif impulslar (uyarılar) ağrının summasyonu (wind-up) ile sonuçlanır. “Wind-up fenomeni” belirli bir frekansın üzerinde olan her uyarandan sonra, izleyen uyarana arka boynuz nosiseptif nöron cevaplılığının hem süresinin hem de şiddetinin artmasıdır. Bu süreçte aktivasyon eşiğinde azalmaya paralel olarak baş ağrısı eşiği düşer ve ağrı artık kronik duruma gelir. Kronik ağrıda, santral sensitizasyonun ağrıyla birlikte ve hatta ağrısız dönemlerde bile, sürekli olarak devam ettiği düşünülmektedir (63).

Welch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, beyin sapı periakvaduktal gri maddede (PAG) yüksek demir seviyeleri (bozulmuş nöronal fonksiyonun göstergesi) tespit edilmiştir (55). Başka bir çalışmada, 16 kronik migren hastasında lazer uyarılmış potansiyel (LEP)'ler çalışılmış ve bu hastalarda ağrının kortikal modülasyonunda değişiklikler bulunmuş ve ağrının kortikal işlenmesinin kronik migrende diğerlerinden farklı bir patern ile karakterize olduğu belirtilmiştir (62).

Migren atakları sırasında ve hatta migren atakları arasında da nosiseptif ve antinosiseptif sistemlerin bağlı olduğu kortikal ve subkortikal yapılar fonksiyonel olarak muhtemelen aşırı aktif duruma gelmektedir.

4. İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI (İAKB)

Sık analjezik kullanımı toplumda yaygın olarak görülmektedir. İsviçre’de yapılan bir çalışmada erkeklerin %4,4’ünün, kadınların %7’sinin haftada en az 1 kez analjezik kullanmakta olduğu, genel toplumun ise %2’den fazlasının günlük ağrı kesici kullanımı olduğu görülmüştür. Almanya’da yapılan bir çalışmaya göre, toplumun yaklaşık %1’inde günlük olarak ağrı kesici kullanımı vardır (64).

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı geçmiş dönemlerde; rebound baş ağrısı, ilaç indüksiyon baş ağrısı, ilaç yanlısı kullanım baş ağrısı ve kronik günlük baş ağrısı olarak da adlandırılmıştır. Uluslararası baş ağrısı sınıflandırmasının son beta versiyonunda “ilaç aşırı kullanım baş ağrısı”, daha önceden mevcut primer baş ağrılarının ilaç aşırı kullanımı ile birlikte belirgin derecede kötüleşmesi veya yeni özellikte baş ağrılarının ortaya çıkması şeklinde tanımlanmıştır. Baş ağrısı ayda en az 15 gün olmalı ve en az 3 aydır ilaç aşırı kullanımı tanımlanmalıdır.

İlaç profilleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Triptan kullanımı maddi kaynakları iyi olan ülkelerde daha fazladır. Aşırı kullanımla ilişkili ilaçlar geçen 20 yıllık süreçte hızla değişmiştir. Ergotamin kullanım sıklığı azalırken opioid kullanımı aynı kalmıştır. Buna karşın triptan ve non-steroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaç kullanımının ise arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir sistematik gözden geçirme çalışmasında değişik ilaç grupları ile ilişkili ilaç aşırı kullanım baş ağrısı oluşma riski değerlendirilmiş, analjezik ve opioid kullanımının diğer ilaçlara göre ilaç aşırı kullanım baş ağrısı oluşturma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65).

Baş ağrısı öyküsü olmayan bireylerde artrit, bel ağrısı, postoperatif ağrı veya kanser gibi kronik ağrı endikasyonlarında düzenli kullanılan ilaçlar baş ağrısına neden olmaz. Ancak önceden mevcut baş ağrısı olan kişilerde nedeni ne olursa olsun sık analjezik kullanılması kronik baş ağrısı ile sonuçlanabilir.

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişiminde diğer primer baş ağrılarından daha fazla potansiyele sahiptir. Ancak küme tipi baş ağrısında da ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişebildiği belirtilmiştir(66).

Fazla miktarda sigara tüketimi, yüksek vücut kitle indeksi, uyku problemleri, depresyon, anksiyetenin ilaç aşırı kullanım baş ağrısı ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir. İAKB gelişme riski, ailesinde ilaç aşırı kullanımı veya madde kötüye kullanımı öyküsü olanlarda daha yüksektir(66),

4.1. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Fizyopatolojisi

İAKB patogenezi net değildir. Çoğu baş ağrısında olduğu gibi farklı etiyolojik faktörler vardır. Genetik, periferik ve santral reseptör regülasyonu, spesifik psikolojik etkiler ve karakter özellikleri anahtar rol oynamaktadır.

1. Genetik: Değişik klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda ilaç aşırı kullanım baş ağrısının genetik temelleri olduğu ileri sürülmüştür. Hasta izlemlerinde; yüksek doz analjezik kullanımı gerektiren kronik ağrılı hastalarda (örneğin romatoid artrit) İAKB gelişmemesi bunu destekler niteliktedir. Eğer bu hasta grubunun geçmiş migren öyküsü var ise İAKB geliştiği görülmüştür. Çalışmaların sonuçları, dopaminerjik gen sisteminin ve ilaç bağımlılığı yolları ile ilişkili diğer genlerin polimorfik varyantlarının potansiyel rolü olduğunu göstermiştir. Bunların hastalığa karşı duyarlılık faktörleri olabilecekleri düşünülmüştür. Kortikal nöronal eksitabilitedeki değişikliklerin, trigeminal nosiseptif sistemin de dahil olduğu santral sensitizasyonun, ağrı algısına karşı duyarlılığı artırdığı, ayrıca serotonerjik, dopaminerjik ve endokannabinoid sistemlerdeki değişikliklerin de İAKB patofizyolojisinde kısmen rol oynadıkları ileri sürülmektedir(67).

2. Psikotropik etkiler: Psikotropik etkisi olan maddeler kafein, kodein ve barbitüratlardır(67).

Kafein bağımlılığının İAKB'ye yol açtığı açık olarak görülmüştür. Kafeinin analjezik etkiyi sinerjistik olarak potansiyalize ettiği, yorgunluğu azalttığı, kognitif performansı artırdığı ve uyanıklığı artırdığı net bir şekilde kanıtlanmıştır. Kafeinin uzun süre kanda yüksek düzeyde kaldıktan sonra kan seviyesinin düşmesi, karışık etkiler oluşturabilmektedir. Yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, kafein çekilme baş ağrısı gibi etkiler kafein kan seviyesi artınca azalır. Bu mekanizma hastaların kafein alımlarını eski haline getirmeye teşvik eder (67)

Genetik için artan kanıtlar olması nedeniyle migren ya da gerilim tipi baş ağrısından İAKB'ye dönüşüm muhtemelen kafein bağımlılığı geliştirme yatkınlığı ile ilişkilidir ve popülasyonun %10'luk kısmını etkilemektedir (64).

Kodein (metilmorfin)'in en az %10'u karaciğerde morfine demetilize edilir. Kodein diğer opioidler gibi psikolojik bağımlılık yapabilir. Artan alım sıklığı ve çekilme semptomları arasında kısır döngü oluşmaktadır (64).

3. Periferik ve Santral Regülasyon: Triptanlar analjeziklerden anlamlı derecede daha hızlı İAKB'ye neden olurlar. Triptan ve ergotamin kullanımına göre analjezik kullanımında çekilme semptomlarının daha uzun sürdüğü yapılan bir çalışmada gözlemlenmiştir (68). Bu sonuçlara göre; ilaçların grubuna ve etki mekanizmasına bağlı olarak çekilme semptomu şiddeti, süresi ve İAKB geliştirebilme potansiyeli değişmektedir. Hayvan modellerinde sumatriptan veya zolmitriptan ile tedavi sırasında korteks ve beyin sapındaki 5HT_{1B/D} reseptörlerinde down-regülasyon olduğu gösterilmiştir (68). Bu down-regülasyon santral inhibitör yolağı değiştirebilir. Enzim aktivite değişiminden çok daha hızlı olan ağrı işlemedeki bu yapısal değişim İAKB gelişimi için farklı kinetikleri açıklayabilir ve çekilme semptomları triptan-analjezik ilişkili İAKB'de görülebilir.

Bir çalışmada gerek endokannabinoid membran taşıyıcılarının gerekse trombositlerdeki endokannabinoid düzeylerinin ilaç aşırı kullanım baş ağrısı hastaları ve kronik migren hastalarında kontrollere göre azalmış olduğu gösterilmiştir (10).

Fonksiyonel MRG çalışmalarında mezokortikolimbik dopamin yollarında özellikle ventromedial prefrontal korteks ve substansiya nigra/ventral tegmental alanda fonksiyon bozuklukları saptanmıştır. Ayrıca FDG-PET çalışmasında bilateral talamus, anterior singulat girus, insula/ventral striatum, sağ inferior parietal lob ve orbital korteks gibi ağrı yollarında hipometabolizma saptanmıştır (69).

5. AĞRI MEDİYATÖRLERİ

5.1. Endojen Kannabinoid Sistem

Endokannabinoid sistem (EKS) iki klasik kannabinoid reseptörü, bu reseptörlerin çeşitli ligandları (endokannabinoidler) ve bu ligandların sentez ve metabolizmasından sorumlu enzimler ile taşınması ve geri alınmasından sorumlu yapılardan oluşmaktadır (70).

Kannabinoid reseptörlerinin keşfi sonrasında yapılan çalışmalar bu reseptörleri aktive eden endojen ligandların keşfini hedeflemiştir. 1992 yılında ilk endojen ligand N-araşidonil etanolamin (anandamid, AEA) ve 1995 yılında da diğer bir endojen ligand olan 2-araşidonil gliserol (2-AG) bulunmuştur (71,72). Her iki yapı da araşidonik asit türevlerinden oluşmaktadır. 2-araşidonil-gliseril ester (noladin, 2-AGE), O-araşidonil etanolamin (virodamin, OAE) ve N-araşidonil dopamin (NADA) araşidonik asit türevi diğer endojen ligandlardır.

Endojen kannabinoidler membran fosfolipidlerinin hidroliziyle oluşmaktadırlar (Anandamid; N-araşidonil fosfotidil etanolaminden (NAPE) NAPE fosfolipaz D enzimi aracılığıyla sentez edilmektedir. 2-AG de fosfolipaz C ve diaçil gliserol lipaz alfa ve beta enzimleri aracılığıyla membran fosfolipidlerinden üretilmektedir (74).

Postsinaptik hücrede sentezlenmelerinin hemen ardından pasif difüzyon aracılığıyla ekstraselüler aralığa salıverilmekte ve retrograd mesajcı olarak görev yapmaktadırlar (74,75,76). Endokannabinoidler veziküllerde depolanmazlar ve kısa yarılanma ömrüne sahiptirler (76).

Yağ asidi amid hidrolaz enzimi, postsinaptik nöronda AEA'nın metabolizmasından sorumluyken; monoasılgliserol lipaz enzimi ise presinaptik nöronda 2-AG'yi metabolize etmektedir (70,75).

Endokannabinoidler ve reseptörleri iştah kontrolü, ağrının algılanması, motor fonksiyon ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi pek çok fizyolojik sürecin kontrolünde görev alırlar (70,74).

5.1.1. Endokannabinoid Sistem ve Migren

Migrenin semptomatik tedavisi ve profilaksisi XIX. yüzyıla kadar uzanmaktadır. 1915 yılında, modern tıbbın öncülerinden Sir William Osler, migren tedavisi için Kanabis indica (Osler ve McCrae, 1915) (77) kullanılmasını önerdi ve ertesi yıl, Kings College'dan Dr.Dixon fume cannabis'in baş ağrısı tedavisi için terapötik etkileri (Ratnam, 1916) üzerine bir çalışma yayınladı (78).

Anandamid 1992 yılında William Devane tarafından keşfedilmiş, Sanskritçe “ananda” yani “mutluluk” kelimesinden türetilerek ortaya çıkmıştır (Devane ve diğerleri, 1992) (79). Yapılan araştırmalar, endokannabinoidlerin migren üzerindeki olası terapötik mekanizmalarına ışık tutmuş, AEA ve diğer kannabinoid agonistlerinin sıçan serotonin-tip3 (5-HT3) reseptörlerinin etkilerini önleyen bir inhibitör etkisine işaret etmiştir.

Endokannabinoid sistem (EKS), endojen ligandlar olan anandamid(arakidonoyiletanolamit,AEA) ve 2-arakido-noilgliserol (2-AG),hedefkannabinoid(KB)reseptörlerden ve sentezleri-katabolizmaları için gerekli olan enzimatik sistemlerden oluşur. Endokannabinoid sistem, ağrı ve enflamasyonun düzenlenmesine ek olarak vücutta bir dizi düzenleyici rol oynar.

Trigeminovasküler sistemin nosiseptif aktivasyonu ve migrenin patofizyolojisini anlamayı amaçlayan çalışmalar göstermiştir ki; De Vries ve ark., 1999 migren, EKS'nin duyuşal duyarlılığının artmasıyla değişen nörolojik bir sendromdur. Hareket ile tetiklenen şiddetli baş ağrısı ve bulantıdan oluşan bir tablodur.

Rimonabant, kannabinoid reseptörü CB1 için invers agonisttir ve bu sınıfta onaylanan ilk ilaçtır. Yapılan çalışmalarda, rimonabant ve CB1 reseptör antagonistlerinin analjezik etki yarattığı gösterilmiştir. EKS hem fizyolojik hem de patolojik ağrıda, ağrı işleme üzerine periferik, spinal ve supraspinal düzeylerde rol oynamaktadır (87).

EKS'nin migren patogeneğinde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. CB1 reseptörleri, PAG gibi migren oluşumunda rol oynadığı düşünülen beyin bölgelerinin birçoğunda, aynı zamanda rostroventromedial medulla ve nükleus trigeminalis kaudalis'te bulunur. Önemli bir yayında Akerman ve arkadaşları CB1

reseptörlerinin aktivasyonunun, trigeminoservikal komplekste nöronların elektrofizyolojik yanıtlarını inhibe ettiğini bildirmiştir (87).

AEA, kan damarları üzerinde hem vazodilatör hem de vazokonstriktör etkiye sahiptir. Geçici reseptör potansiyeli vanilloid reseptör 1 (TRPV1) kanallarının aracılık ettiği vazodilatasyona sebep olurken kan damarlarının otonomik uyarılmasından veya kalsitonin geniyle ilişkili peptitin (CGRP) neden olduğu vazodilatasyonu azaltarak dolaylı yoldan vazokonstriktör etki yapar (95).

Vazodilatör nitrogliserin, migren hastalarında migren benzeri atakların başlamasına neden olur. Farelerde nitrogliserin kullanılarak vazodilatasyon oluşturularak yapılan bir migren modelinde, AEA'nın sistemik uygulaması, tetikleyicinin neden olduğu hiperaljeziyi azaltmıştır (86). Endokannabinoid sistem trigeminovasküler nosiseptif geçişi azaltır. Bu durumun tersinin migrende meydana geldiği varsayılabilir. Migren hastalarında bu koruyucu endokannabinoid sinyalizasyon sisteminin yetersiz olduğu ve bunun bozukluğunun patofizyolojiye önemli katkıda bulunduğu belirtilmiştir (86). Şimdiye kadar yapılan az sayıda çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir. Kronik migren hastası ardışık on beş kişiden elde edilen beyin omurilik sıvısında AEA düzeyleri, on beş kontrolde (tanı amaçlı lomber ponksiyon yapılan) görüldüğünden daha düşük bulunmuştur. Beklendiği gibi, CGRP seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir (94). Olası migren veya olası analjezik aşırı kullanım baş ağrısına sahip yirmi hasta için benzer bir bulgu başka bir çalışmada da görülmüştür (12).

Başka bir çalışmada, yirmi kadın migren hastasına pozitron tomografi yapıldığında en belirgin değişiklikler singulo-frontal korteks ve limbik sistemde, ağrı modülasyonunda merkezi olarak yer alan bölgelerde görülmüştür (88). Kullanılan düşük radyoligand konsantrasyonları, reseptöre bağlanmak için endojen ligand ile reseptör düzeyinde yarışmaya girmiştir. Bu nedenle, bu bulguların makul bir açıklaması EKS'nin migren hastalarının cingulo-frontal korteks ve limbik sisteminde yetersiz olmasıdır. CB1 alıcısını kodlayan CN6 geninin HT6 haplotipik varyantının yüksek migren insidansı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır, ancak bunun doğrudan bir nedenselliği yansıtmıyıp yansıtmadığı bilinmemektedir (89).

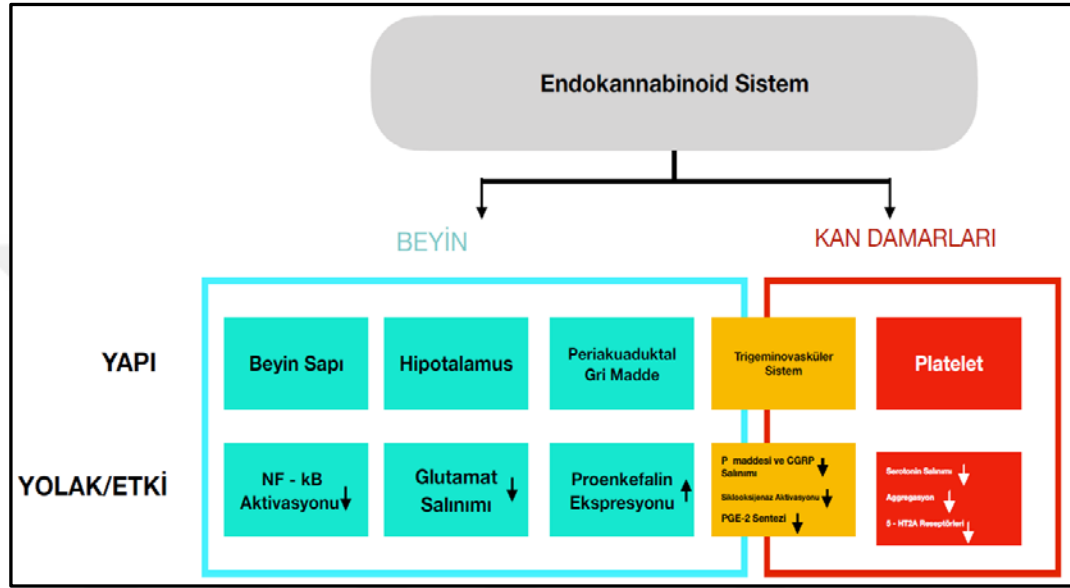
Prostaglandinler (PG) ve sentezlerini bloke eden non-steroidal anti-enflamatuar ajanlar migren atakları için ilk basamak tedavilerdir. Bununla birlikte lipidlerin diğer sınıfları da önemli olabilir. AEA; palmitoiletanolamid (PEA), stearoiletanolamid (SEA), oleoiletanolamid (OEA) ve linoleoiletanolamid (LEA) gibi molekülleri de içeren N-asiletanolamin (NAE) ailesinin bir üyesidir. Bunlardan en çok çalışılan PEA hem anti-enflamatuar hem de analjezik özelliklere sahiptir. Çoğu dokuda AEA'dan çok daha yüksek bir konsantrasyonda bulunan SEA'nın ayrıca anti-enflamatuar etkileri vardır. Bir çalışmada, kronik boyun / omuz ağrısı olan kadınlarda trapezius kasında hem PEA hem de SEA'nın interstisyel düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (90,91). Bu artmış SEA ve PEA seviyeleri endokannabinoid sistemin ağrıyla baş etmede görevli olduğunu düşündürmüştür. Kronik migreni olan hastaların beyin omurilik sıvısında PEA düzeyleri daha yüksektir. Migren hastalarında sistemik SEA, OEA, LEA veya linoleik asit metabolit düzeylerinin anormal olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (92).

2017'de yapılan bir çalışmada; migren hastaları ve kontrollerde AEA ve NAE'lerin plazma seviyelerine ek olarak bunların migren atakları sırasında ve adet döngüleri sırasındaki değişkenliğine bakılmıştır. Auralı ve aurasız migren grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir (93).

Endokannabinoid eksikliğinin migren patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Yakın tarihli bir vaka bildiriminde, geleneksel ilaçlara dirençli baş ağrısı atakları olan bir hastanın, sentetik bir 9-THC olan dronabinol tedavisine yanıt verdiği bildirilmektedir (95). Bu bilgi, normal ilaçlara dirençli kümelenmiş atakların tedavisinde kannabinoidlerin potansiyel olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kronik migren hastalarında serebrospinal sıvıda AEA seviyelerinin azaldığı ve artmış N-palmitoiletanolamin (PEA) seviyeleri bildirilmiştir. Azalmış AEA seviyelerinin, migren hastalarında trigeminovasküler sistemin artmış aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Azalmış AEA seviyelerinin, Akerman S. ve arkadaşları tarafından elde edilen deneysel verilerle ileri sürülen, artmış CGRP ve NO üretimine yol açabileceği muhtemeldir (94). Teorik olarak, AEA seviyelerinin azalması ve dolayısıyla EKS'nin azalmış inhibitör etkisi, kronik baş ağrısında

santral sensitizasyonun kolaylaşmasına neden olabilir. Sinir büyüme faktörü ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörle (BDNF) birlikte CGRP salınımına ve NO üretimine katkıda bulunur. Artan PEA seviyeleri bu bağlamda daha az alakalı görünmektedir ve muhtemelen AEA seviyelerinin azalmasına kompensatuar yanıt olarak artmaktadır.



Şekil 5.1. Endokannabinoid sistemin migren patofizyolojisinde olası etkileri ve olası serebral, nörovasküler ve vasküler yolları(10)

KM hastalarında; BOS'ta azalmış AEA seviyeleri, artmış CGRP ve NO üretimi ile ilişkili gibi görünen EKS disregülasyonu gösterilmiştir (10,11). Bu bulgu, AEA'nın, spinal trigeminal kanal ve spinal trigeminal nükleus kaudalinde kannabinoid reseptörleri aracılığıyla trigeminovasküler sistem üzerindeki inhibitör rolünün başarısızlığından kaynaklanabilir. Elektriksel stimülasyon veya CGRP, kapsaisin veya NO uygulamasına bağlı olarak dural vazodilatasyon oluşturulduğunda bunun AEA uygulaması ile inhibe edilebildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da endokannabinoid sistemin baş ağrısını azaltıcı etkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir. BOS AEA seviyelerinin azalması KM için spesifik görünmemekle birlikte, kronik baş ağrısı ile ilişkili gibi görünmektedir (Şekil 5.1)(12).

Klinik endokannabinoid eksikliği sadece migren patofizyolojisi ile değil, fibromiyalji ve irritabl bağırsak sendromu (İBS) ile de ilişkili bulunmuştur (75).

5.2. Opioidler

5.2.1. Tanım

Opioid sistem (OS), santral ve periferik sinir sistemi ile gastrointestinal sistemde yaygın dağılım gösteren opioid reseptörlere bağlanan endojen ve ekzojen ligandların tamamına verilen addır (96,97). Opioid agonistlerinin prototipi olan morfin, 1803 yılında Alman eczacı Friedrich Wilhelm Adam Sertürner tarafından ham opiyumdan izole edilmiştir. Opiyum, haşhaş bitkisinin (*Papaver somniferum* ve *P. album*) tohumunun kapsüllerinin çizilmesiyle elde edilir ve çok sayıda alkaloid içermektedir (98).

Opioidler binlerce yıldır ağrının tedavisinde kullanılmaktadır (99). Güçlü analjezik etkileri bulunmaktadır ancak bulantı, kusma, kabızlık, opioid toleransı ve opioid bağımlılığı gibi pek çok istenmeyen etkileri de bulunmaktadır (100).

Günümüze kadar üç endojen opioid ailesi tanımlanmıştır. Bunlar endorfinler, enkefalinler (met-enkefalin, lö-enkefalin) ve dinorfinler (dinorfin A, dinorfin B) olarak isimlendirilmiştir (101,102).

Opioidler etkilerini, hücre-yüzey reseptörlerinden G-protein kenetli reseptör ailesine üye spesifik reseptörler aracılığıyla göstermektedir (100). Bu reseptörler, ağrılı uyarana karşı üretilen ve opioid benzeri farmakolojik etkilere sahip endojen opioid peptidler, yarı-sentetik ve sentetik opioid ligandlar tarafından uyarılmaktadır (100).

Opioid reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde ağrının düzenlenmesine aracılık eden yollar ile gastrointestinal ve ürogenital motilitenin düzenlenmesinden sorumlu enterik sinir sisteminde dağılım göstermektedir (102,103).

Opioid reseptörler ve endojen opioid peptidlerden oluşan opioid sistem; ödül ve motivasyonda önemli bir rol oynamakta, duygusal yanıtları ve bilişsel fonksiyonları düzenlemektedir. Bu sistem aynı zamanda nosisepsiyonu, nöroendokrin fizyolojiyi ve otonomik fonksiyonları da düzenlemektedir (104,105).

5.2.2. Opioid Kategorileri

Opioidler kimyasal yapılarına göre, fenantrenler (morfin, kodein, hidromorfon, oksimorfon), benzomorfanlar (pentazosin), fenilpiperidinler (fentanil, alfentanil, sufentanil, meperidin) ve difenilheptanlar (propoksifen, metadon) olmak üzere dört şekilde sınıflandırılmaktadır. Tramadol standart opioid sınıflandırmasına katılmamaktadır. Etkisini serotonin geri alımını inhibe ederek göstermekte ve santral etkili analjezi sağlamaktadır (106,107).

Opioidler ayrıca etki mekanizmalarına göre agonist, parsiyel agonist, karma agonist-antagonist ve antagonist olmak üzere dört farklı şekilde sınıflandırılmaktadır (107).

Opioid agonistler: Opioidlerin çoğu bu sınıftadır. Opioid reseptör duyarlılığındaki genetik farklılıklar ve değişik tipteki opioid reseptörlere afinite göstermeleri sebebiyle farklı etkiler ortaya çıkarmaktadırlar (107).

Opioid parsiyel agonistler: Buprenorfin bu sınıftadır. Mü reseptörüne yüksek afinite, ancak düşük etkinlik gösterir. Kappa reseptörünü antagonize etmektedir. Bu sayede hem analjezik etkili olarak hem de opioid bağımlılığında rehabilitasyon süreçlerinde kullanılmaktadır (107).

Karma agonist-antagonistler: Mü reseptör efikasiteleri zayıftır. Bu nedenle mü reseptörüne antagonist etki gösterirken, kappa reseptörü üzerine agonist etki göstermektedirler. Pentazosin bu gruba örnektir (107).

Opioid antagonistler: Nalokson ve naltrekson bu gruptadır. Opioid etkilerini tersine çevirmektedirler. Opioid zehirlenmelerinde kullanılmaktadırlar. Yoksunluk sendromuna sebep olabilmektedirler (106,107).

Nosiseptin/Orfanin FQ Reseptörü (NOP): Opioid ailesinin en son keşfedilen üyesidir (108,109). Üç yüz yetmiş aminoasit diziliminden oluşan ve G protein kenetli reseptör ailesi üyesi olan reseptör, 1994 yılında Mollereau ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (109). NOP aynı zamanda ORL1, OP4 ya da LC132 olarak da adlandırılmaktadır (110,111). Spesifik endojen ligandı nosiseptin/orfanin FQ'dur (N/OFQ) (108,112). Bu endojen liganda 1995 yılında ilk fizyolojik etkisi olan pronosiseptif etkisinden dolayı Meunier ve arkadaşları

tarafından nosiseptin ismi verilirken, Civelli ve arkadaşları da heptadekapeptid yapısındaki bu proteini orfanin FQ olarak adlandırmışlardır (111,112,116).

Opioid peptidler gibi N/OFQ da prepronosiseptin geni tarafından kodlanan prepro N/OFQ öncül proteininden sentezlenmektedir (108,110). N/OFQ opioidlerle yaygın homoloji göstermesine rağmen klasik opioid reseptörlerine bağlanmamaktadır (113,114).

Nosiseptin/orfanin FQ (N/OFQ) reseptörü santral ve periferik sinir sisteminde dağılım göstermektedir. N/OFQ sistemi santral sinir sisteminde stres, anksiyete, ağrının iletimi, öğrenme, bellek, lokomotor aktivite ve besin alımı ile ilgili pek çok farklı biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Periferik sinir sisteminde de kardiyak, solunum, sindirim, renal, immün sistem gibi sistemlerin regülasyonunda görev alır (80,81,82,83). Periferik dokularda N/OFQ sistemi antitusif, kalpte negatif kronotrop ve inotrop, damarlarda vazodilatör etki gösterir; ayrıca gastrointestinal motiliteyi düzenleyici ve inflamasyonu azaltıcı etkilere sahiptir (83,84,85).

Çizelge 5.1. NOP reseptör ligandları için olası klinik endikasyonlar (115)

Fonksiyon NOP Agonistleri	NOP Antagonistleri	
Duyu	Nöropatik Ağrı Migren	Genel analjezi
	Kaşıntı	
Mood	Anksiyete	Depresyon
Beslenme	Anoreksi	
Madde Bağımlılığı	Alkol Bağımlılığı Morfin Bağımlılığı Kokain Bağımlılığı Amfetamin Bağımlılığı	
Ürinyasyon	Nörojenik Mesane	
Solunum	Öksürük Astım	
Dolaşım	Ödem (Kalp Yetmezliği) Hipertansiyon İmpotans	
Öğrenme Hafızası		Demans
Motor Aktivite		Parkinsonizm
Beyin Dolaşımı	İnme	
Nöron Eksitabilitesi	Nöbet	

5.2.3. Opioid Sistem, Nosiseptin ve Migren

On yıllardır, opioid sistemin bağımlılık ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilgili olduğu bilinmekteydi. Son yıllarda, teknolojinin gelişmesi sayesinde opioidlerin farklı hastalıklarda da kritik rol oynadığı anlaşıldı. Opioidler kritik ağrı yöneticileri konumuna geldi (115). Öncelerinde bilinen opioid reseptörleri; kappa, delta, mü idi.

Kappa opioid reseptör sistemi; negatif affekt ve disfori ile ilgili olduğu bilinen, ilk keşfedilen sistemdir. Yeni çalışmalar ile bu sistemin ağrı işlenmesinde negatif duyudurumun kritik komponenti olduğu gösterilmiştir.

Delta opioid sistem; insan davranış araştırmalarında çalkantılı bir yolculuk geçirmiştir. Baş ağrısı ve migrende düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Bu reseptör sistemi migrende yeni terapötik hedef olarak tanımlanmıştır.

Mü opioid reseptör sistemi; en çok çalışma yapılan opioid reseptör grubunu oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyata bileşiminin oluşumunda görevli olduğu ve opioid aşırı kullanımı semptomlarının oluşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (54,115).

Nosiseptin reseptör sistemi(NOP); opioid ailesinin yakın zamanda keşfedilen yeni üyesidir. Bu sistemin motivasyonun nörodevrelerinde görevli olduğu anlaşılmıştır (115).NOPreseptör sisteminin fonksiyonları, NOP reseptörlerinin agonist ve antagonistlerinin olası etkileri çizelge 7’de gösterilmiştir (115). NOP reseptörü doğal dokularda ve rekombinant hücrelerde, adenilat siklaz inhibisyonuna, MAP kinaz aktivasyonuna, K^+ iletkenliğinin aktivasyonuna ve Ca^{+2} iletkenliğinin inhibisyonuna neden olur (Civelli, 2005) (116). NOP’un N / OFQ veya küçük moleküllü agonistlerle aktivasyonu; glutamat, gama-amino butirik asit (GABA), dopamin, asetilkolin, substans P ve CGRP dahil olmak üzere bir çok nörotransmitter salımını inhibe eder (6,116,117).

Nosiseptin 17 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Opioidlere yapısal olarak benzer olup kendine ait reseptöre (NOP) bağlanmaktadır. Nosiseptin santral sinir sisteminde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (118). Ağrının işlenmesindeki rolüyle tutarlı olarak, hem NOP reseptörünün hem de N / OFQ peptidinin ekspresyonu; özellikle omurilik dorsal boynuzu, nükleus raphe magnus ve PAG dahil olmak üzere nosisepsiyonla ilgili birçok alanda yoğundur. NOP trigeminal ganglionda (TG) yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. TG nöronlarının %70’i nosiseptin pozitifdir (119,120,121).

Fare modelinde yapılan bir çalışmada nosiseptinin; CGRP’nin trigeminal gangliona ulaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Dolaylı olarak da trigeminal ağrı inhibisyonunda rol aldığı düşünülmüştür (122). İnsan çalışmaları nosiseptinin baş ağrısında rol aldığını düşündürmektedir. Sadece bir çalışma, epizodik migren hastalarında ataklar arasında ve ataklar sırasında nosiseptin düzeyinin azaldığını göstermiştir (5).

Hayvan modellerinde nosiseptinin; depresyon, stres ve anksiyete, beslenme, lokomotor aktivite, vücut ısısı, madde kötüye kullanımı, hafıza ve ağrı dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonları ve davranışları modüle ettiği gösterilmiştir (83).

Nosiseptinin etkileri üç düzeyde ele alınırsa daha anlaşılır olacaktır:

Nosiseptinin supraspinal etkisi

Ağrı modüle edici etkileri ilk olarak supraspinal bölgelerde çalışılmış ve pronosiseptif, hiperaljezik veya proallodinik olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar oldukça beklenmedik olmuştur; çünkü klasik opioidlerin, özellikle de opioid agonistlerinin iyi belgelenmiş analjezik etkilerine açık bir tezat oluşturmuştur. Daha sonraki çalışmalarda nosiseptinin hiperaljezi, antianaljezi ve hatta analjezi dahil farklı etkileri olduğu gösterilmiştir (117).

Yapılan çalışmalarla, nosiseptinin supraspinal ağrı modülasyonunda en önemli rolünün, birçok farklı opioid reseptör agonistine yönelik "işlevsel bir opioid antagonizması" olduğu konusunda uzlaşıya varılmıştır (120).

Beyin sapı, -özellikle RVM'nin nükleus raphe magnusu- nosiseptinin ağrı işlemede supraspinal etkilerinin ana bölgesi olarak görünmektedir. Bu beyin bölgesinde, Açık(ON) ve Kapalı(OFF) hücreler olarak adlandırılan farklı nöron türleri ayırt edilebilir. ON hücreleri bir nosiseptif reaksiyondan hemen önce ateşlenirken, OFF hücreleri GABAerjik ON hücreleri tarafından inhibe edilir.

OFF hücrelerinin herhangi bir şekilde aktivasyonu spinal anti-nosisepsiyon yaratır. Mü opioidleri ON hücrelerini inhibe ederek OFF hücreleri üzerindeki inhibisyonu kaldırmış, yani dolaylı olarak OFF hücrelerini aktive etmiş olur.

Bunun aksine nosiseptin, RVM'deki neredeyse tüm hücre tiplerini doğrudan inhibe eder. Nosiseptin OFF hücrelerinin direkt olarak inhibe edilmesi ile mü reseptörlerinin oluşturduğu supraspinal analjeziye ters bir etki oluşturmuş olur (123).

Nosiseptinin spinal etkisi

Hayvan modellerinde nosiseptinin; mekanik, termal, enflamatuar ve nöropatik ağrıyı spinal düzeyde inhibe ettiği bildirilmiştir (118,124).

Nosiseptinin periferik etkisi

Nosiseptinin periferik etkilerine çok az çalışmada değinilmiştir. Yapılan bir çalışmada dorsal kök ganglionunda düşük seviyelerde bulunan nosiseptin ve NOP düzeylerinin, siyatik sinir hasarı sonrası arttığı gösterilmiştir (124). Yapılan bir

diğer çalışmada nosiseptinin; çok düşük dozlarda intraplantar enjeksiyonu ile substans P salınımı artmış ve nosiseptif fleksör refleks uyarılmıştır. Daha yüksek düzeyde nosiseptin enjeksiyonu sonrası, kapsaisin kaynaklı substans P'nin neden olduğu fleksör refleks engellenmiştir (125).



6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, prospektif kontrollü laboratuvar destekli klinik çalışmadır.

6.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde yürütülmüştür. Araştırma Şubat 2018 tarihinde başlamıştır, Eylül 2020 tarihinde tamamlanmıştır.

6.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın örnekleme, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine ve AÜTF Acil Servisine başvuran baş ağrısı yakınması olan hastalar The International Classification of Headache Disorders 3 Beta (ICHD- 3 Beta) tanı kriterlerine göre epizodik aurasız migren, kronik migren ve kronik migren ile beraber ilaç kötüye kullanımı olan hastaları kapsamaktadır.

6.4. İnküzyon Kriterleri

- 18-80 yaş arası,
- Epizodik aurasız migren: ICHD-3 kriterlerine uyan ve aylık atak sıklığı 5 ve altında olan son 2 aydır profilaktik tedavi almayan hastalar,
- Kronik migren: ICHD-3 kriterlerine uyan ve aylık atak sıklığı 15 ve üzerinde olan son 2 aydır profilaktik tedavi almayan, ayda 10 günden az analjezik ve/ veya anti-migren ilaç alan hastalar,
- Kronik migren + İlaç kötüye kullanımı: ICHD-3 kriterlerine uyan ve aylık atak sıklığı 15 ve üzerinde olan son 2 aydır profilaktik tedavi almayan, ayda 10 günden fazla analjezik ve/ veya anti-migren ilaç alan hastalar.

6.5. Eksklüzyon Kriterleri

- Ek olarak başka primer baş ağrısı olması,
- Düzenli ilaç kullanmayı gerektiren hastalık,
- Bilinen nörolojik ya da sistemik hastalık,
- Gebelik,
- Depresyon varlığı (Beck Depresyon Skalası'nda 17 ve üzeri skoru olanlar),
- Başka bir majör ağrılı durumun varlığı (Ağrılı diskopati, nöropatik ağrı, eklem ağrısı vs).

Hastalara kan alma işlemi öncesinde bir ay baş ağrısı günlüğü tutturuldu. Bu günlüğe dayanarak hastaların “Ağrı skoru” hesaplandı. Hastaların şiddetli ağrı çektikleri günler 3, orta şiddette ağrılı günler 2 ve hafif ağrılı günler ise 1 ile çarpılarak toplamlarından Ağrı skoru belirlendi.

Kanlar son migren atağının bitiminden en az 72 saat sonra sabah 8:00-11:00 arasında alındı ve kan örnekleri 6 ml'lik K-EDTA ve aprotinin (0,6 TIU/ml) içeren tüplere alınıp plazması santrifüj ile ayrıştırıldıktan sonra -80°C'de saklandı. Tüm örnekler toplandığında nosiseptin seviyeleri bakıldı.

6.6. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler: Yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve şiddetidir.

Bağımlı değişkenler: Migren Engellilik Değerlendirmesi Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Baş ağrısı Takip Çizelgesidir.

6.7. Veri Toplama Araçları

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne ve Acil Servisi'ne başvuran katılımcılara, çalışmanın AÜTF Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilen bilgilendirilmiş onam formu, klinik görüşme ve test uygulamalarından önce açıklanmıştır. Bunu takiben katılımcıların yazılı onayı alınmıştır (Ek-1). Katılımcıların genel demografik bilgileri kaydedilmiştir.

Çalışmada;

1. Hasta kayıt formu (Ek-2,Ek-3,Ek-4 ve Ek-5)
2. Hastalara baş ağrı şiddeti ve bunun yaşamlarına etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı MIDAS (Migraine Disability Assessment) testi (Ek-6),
3. Hastaların mevcut ise depresif duygu durumunu değerlendirilmesi amaçlı Beck Depresyon Ölçeği (Ek-7),
4. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Başağrısı Takip Çizelgesi (Ağrı Skoru) (Ek-8).

a) Migren Engellilik Değerlendirmesi

Baş ağrısının yaşam üzerine etkisini, baş ağrısı sıklığını ve şiddetini değerlendirmek için hazırlanmış olan bu ankette; 5 adet baş ağrısının, geçen 3 ayda günlük yaşamda aktivitelere ve çalışma hayatında engelliliğe neden olduğu gün sayılarını değerlendiren soru, 1 adet ağrı sıklığı ve 1 adet ağrı şiddetini değerlendiren soru mevcuttur. Puanlama ilk 5 soruda engelliliğe neden olan gün sayısının toplamına göre yapılmaktadır. Çizelge 6.1’de MIDAS ölçeği puan aralıkları sunulmuştur. Ayrıca Ek 6’da MIDAS formu sunulmuştur.

Çizelge 6.1. MIDAS ölçeği değerlendirme

MIDAS Derecesi	Tanım	MIDAS Skoru
1	Hiç engellilik yok veya az engellilik	0-5
2	Hafif düzey engellilik	6-10
3	Orta düzey engellilik	11-20
4	Ağır engellilik	21+

b) Beck Depresyon Ölçeği

Depresyonda görülen belirtileri ölçerek bu belirtilerin derecesini belirlemek amacıyla geliştirilen ölçeğin amacı depresyonun derecesini objektif olarak sayısallaştırmaktır. Beck Depresyon Envanteri’nde bulunan 21 maddenin her biri 0, 1, 2, 3 ile numaralandırılmış dört cümleyi içermektedir. “0” numaralı cümle, o

maddede yer alan depresif belirtilerin olmadığını gösterecek şekilde, diğer numaralarla başlayan cümleler ise o belirtinin gittikçe daha yoğun yaşandığını gösterecek şekilde yazılmıştır. Envanterden alınabilecek toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Duygudurum sorgulaması bugün dahil son 1 ayı kapsamaktadır. Çizelge 6.2’de Beck Depresyon ölçeği puan aralıkları sunulmuştur.

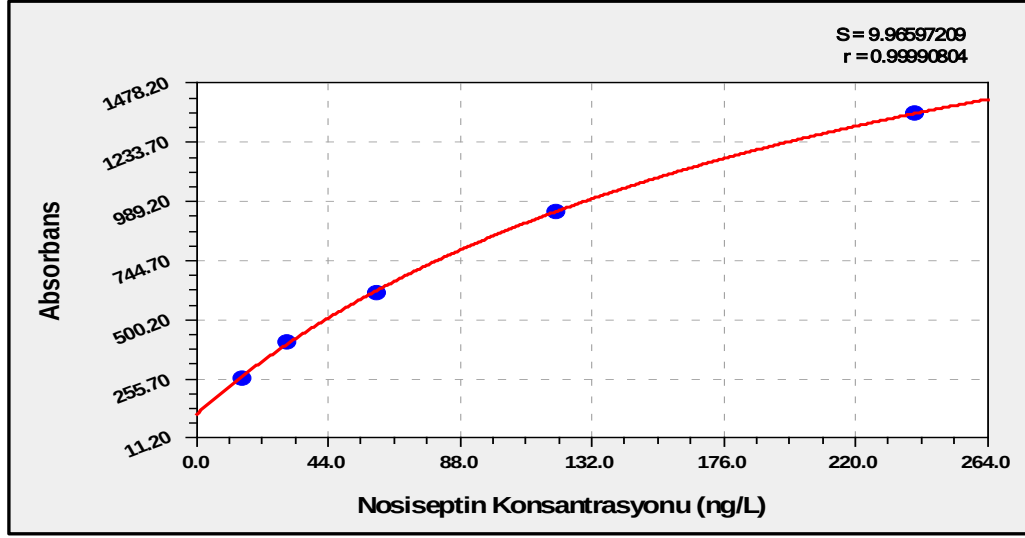
Çizelge 6.2.Beck Depresyon Ölçeği Değerlendirme

Depresyon derecesi	Puan
Minimal	0-9
Hafif	10-16
Orta	17-29
Şiddetli	30-63

6.8. Örneklerin Alınması ve Saklanması

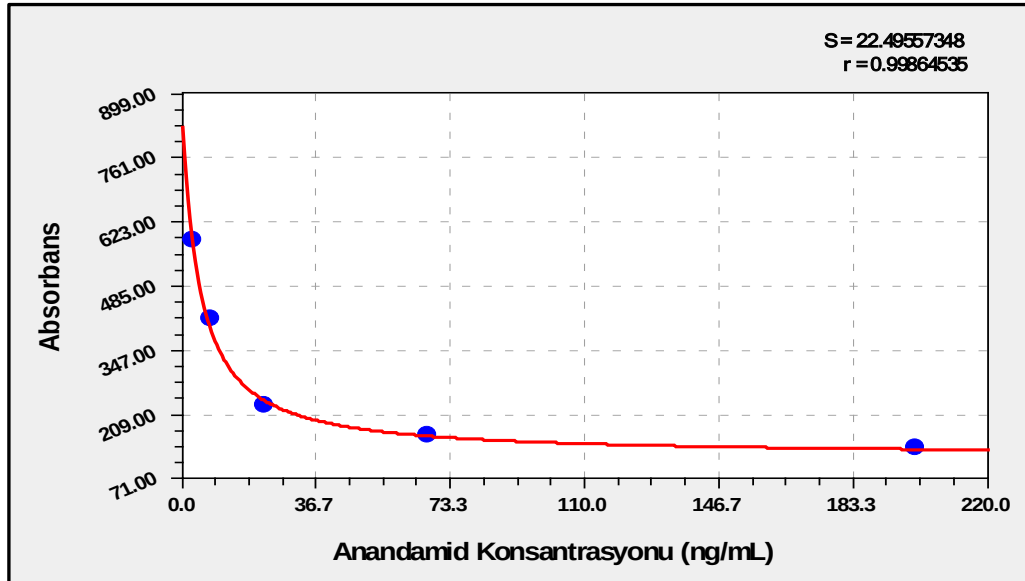
Jelli biyokimya tüplerine (Becton Dickinson and Company, New Jersey, United States) alınan venöz kan örnekleri +4°C’de 4000 rpm’de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve bu serumlar alikuatlanarak analiz yapılınca kadar -80°C’de saklandı.

Nosiseptin Düzeyi Ölçümü: Serum örnekleri MyBioSource marka kit (şekil 6) (MyBioSource.com. P.O. Box 153308. San Diego, California. United States) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: MBS162709). Kite ait intra-assay CV: <%8, inter-assay CV: <%10 idi. Kitin sensitivitesi: 0,59 ng/L, linearite (ölçüm) sınırları: 1,00-400,00 ng/L idi. Kit kullanılacağı zamana kadar buzdolabında 2-8°C’de saklandı.



Şekil 6.1. Nosisseptin ELISA kiti standart grafiği

Anandamid düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde MyBioSource marka kit (Şekil 6.2) (MyBioSource.com. P.O. Box 153308. San Diego, California. United States) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: MBS2097802). Kite ait intra-assay CV: $<10\%$, inter-assay CV: $<12\%$ idi. Kitin sensitivitesi: $0,93 \text{ ng/mL}$, linearite (ölçüm) sınırları: $2,47\text{-}200,00 \text{ ng/mL}$ ve kite ait recovery değeri: $90\text{-}99\%$ idi. Kit kullanılacağı zamana kadar buzdolabında $2\text{-}8^\circ\text{C}$ 'de saklandı.



Şekil 6.2. Anandamid ELISA kiti standart grafiği

6.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmış, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun ölçümlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için varyans homojenliği sağlandığında Tukey HSD testi sağlanmadığında Dunnett T3 testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Anandomid düzeyi ile bağımsız ilişkili faktörlerin belirlenmesinde çoklu lineer regresyon analizi kullanılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6.10. Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik kurul onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 2012-KAEK-20 numaralı etik kurul kodu ve 148 karar numarası ile verilmiştir (Ek-9).

7. BULGULAR

7.1. EAM, KM ve İAKB Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri ve Baş Ağrısı Özellikleri

7.1.1.EAM, KM ve İAKB Tanılı Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya 29 epizodik aurasız migren, 15 ilaç aşırı kullanımı olmayan migren, 16 ilaç aşırı kullanım baş ağrısı hastası ve 31 kontrol grubu olmak üzere toplam 91 kişi katılmıştır. Cinsiyet tüm gruplarda 28 erkek, 63 kadından oluşuyordu. Kontrol grubunda yaş maksimum 50, minimum 22 olmak üzere ortalama $32,1 \pm 8,1$; EAM hastalarında maksimum 48, minimum 18 olmak üzere ortalama $30,4 \pm 8,7$; İlaç Aşırı Kullanımı Olmayan Kronik Migren hastalarında maksimum 42, minimum 20 olmak üzere ortalama $31,1 \pm 8,5$; İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı grubunda ise maksimum 63, minimum 20 olmak üzere ortalama $37,9 \pm 13$ saptanmıştır. Yaş ($p=0,078$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda 17 erkek, 14 kadın; EAM grubunda 5 erkek, 24 kadın; KM grubunda 4 erkek, 11 kadın; İKKB grubunda 2 erkek, 14 kadın vardı. Erkek – kadın oranlarına bakıldığında ($p=0.004$) ise, kontrol grubunda EAM ve İAKB grubundan daha fazla oranda erkek vardı. Gruplara ait verilerin ortalamaları (ort.), standart sapma (SS) Çizelge 7.1’de sunulmuştur.

Çizelge 7.1. EAM, KM, İAKB hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Sağlıklı kontrol (n:31)	EAM (n:29)	KM (n:15)	İKKB (n:16)	p
Yaş	32,1±8,1 (22-50)	30,4±8,7 (18-48)	31,1±8,5 (20-42)	37,9±13 (20-63)	0,078
Cinsiyet					
Erkek	17 (54,8) ^a	5 (17,2) ^b	4 (26,7) ^{a,b}	2 (12,5) ^b	0,004
Kadın	14 (45,2) ^a	24 (82,8) ^b	11 (73,3) ^{a,b}	14 (87,5) ^b	

Bulgular $\text{ort} \pm \text{SS}$ (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. ANOVA, Pearson ki-kare test. Bir satırdaki farklı küçük harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

7.1.2.EAM, KM ve İAKB Hastalarının Baş Ağrısı Özellikleri

Epizodik Aurasız migren hastalarında baş ağrısı süresi maksimum 25 yıl, minimum 2 yıl olmak üzere ortalama $8,41 \pm 6,2$ yıl; İlaç Aşırı Kullanımı Olmayan Kronik Migren hastalarında baş ağrısı süresimaksimum 20 yıl, minimum 3 yıl olmak üzere ortalama $10,73 \pm 5,64$ yıl; İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı grubunda ise baş ağrısı süresi maksimum 37 yıl, minimum 4 yıl olmak üzere ortalama $15,19 \pm 9,41$ yıl saptanmıştır. İKKB ve KM gruplarında baş ağrısı süresi EAM grubundan daha uzun bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,023$).

Epizodik Aurasız Migren Hastalarında baş ağrısı sıklığı maksimum 5, minimum 1 olmak üzere ortalama $3,74 \pm 1,46$ gün; KM grubunda baş ağrısı sıklığı maksimum 28, minimum 15 olmak üzere ortalama $15,93 \pm 4,32$ gün; İAKB grubunda baş ağrısı sıklığı maksimum 29, minimum 15 olmak üzere ortalama $18,13 \pm 4,95$ gün bulundu.

Gruplara ait verilerin ortalamaları (ort.), standart sapma (SS) Çizelge 7.2’de sunulmuştur.

Çizelge 7.2. EAM, KM ve İAKB hastalarında baş ağrısı özellikleri

	Sağlıklı kontrol (n:31)	EAM (n:29)	KM (n:15)	İKKB (n:16)	p
Aylık baş ağrısı sıklığı	-	4 (1-6) ^a	15 (10-28) ^b	17 (10-29) ^b	<0,001
Baş ağrısı süresi (yıl)	-	6 (2-25) ^a	10 (3-20) ^{a,b}	15 (4-37) ^b	0,023
Baş ağrısı skoru	-	9 (2-20) ^a	34 (24-73) ^b	44 (27-93) ^b	<0,001
MİDAS puanı	-	13,5 (1-47) ^a	51 (12-87) ^b	57,5 (9-157) ^b	<0,001
MİDAS derecesi	-				
1	-	9 (32,1) ^a	0 (0) ^b	0 (0) ^b	<0,001
2	-	2 (7,1) ^a	0 (0) ^a	1 (6,3) ^a	
3	-	8 (28,6) ^a	2 (13,3) ^a	1 (6,3) ^a	
4	-	9 (32,1) ^a	13 (86,7) ^b	14 (87,5) ^b	

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Kruskal-Wallis test, Fisher’s Exact test. Bir satırdaki farklı küçük harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

7.2. EAM, KM ve İAKB Hastalarında Baş Ağrısı Takip Çizelgesi(Ağrı Skoru), MİDAS Puanı ve MİDAS Derecesinin Değerlendirilmesi

7.2.1. EAM, KM, İAKB Hastalarında Baş Ağrısı Takip Çizelgesi(Ağrı Skoru) Hesaplanması ve Değerlendirilmesi

Hastalara kan alma işlemi öncesinde bir ay baş ağrısı günlüğü tutturuldu. Hastaya öncesinde baş ağrısı günlüğünün nasıl tutulacağı, işaretleme kuralları anlatıldı. Bu günlüğe dayanarak hastaların “Ağrı skoru” hesaplandı. Hastaların şiddetli ağrı çektikleri toplam gün sayısı 3, orta şiddette ağrılı gün sayısı 2 ve hafif ağrılı gün sayısı ise 1 ile çarpılarak toplandı. Toplam puan Ağrı Skoru olarak belirlendi.

EAM grubunda maksimum 20, minimum 2, ortalama 9.07 ± 4.2 puan; KM grubunda maksimum 67, minimum 27, ortalama 40.93 ± 15.01 puan; İKKB grubunda maksimum 93, minimum 27, ortalama 50.27 ± 18.51 puan hesaplandı.

Gruplara ait verilerin ortalamaları (ort.), standart sapma (SS) Çizelge 7.2’de sunulmuştur.

7.3. EAM, KM, İAKB Hastalarında MİDAS Ölçeğine Göre MİDAS Puanı ve Derecesi Hesaplanması

EAM grubunda maksimum 47, minimum 2, ortalama 17.54 ± 14.21 puan; KM grubunda maksimum 87, minimum 12, ortalama 48.93 ± 24.73 puan; İKKB grubunda maksimum 157, minimum 9, ortalama 50.27 ± 18.51 puan hesaplandı. Beklenildiği gibi EAM hastalarının MİDAS puanı kontrol grubundan, KM ve İAKB gruplarının MİDAS puanı EAM ve kontrol grubundan daha yüksekti. Gruplar arasında anlamlı fark ($p < 0.001$) vardı.

EAM hastalarından 9 kişinin MİDAS derecesi 1, 2 kişinin MİDAS derecesi 2, 8 kişinin MİDAS derecesi 3, 9 kişinin MİDAS derecesi 4’tü. KM hastalarından 2 kişinin MİDAS derecesi 3, 13 kişinin MİDAS derecesi 4 iken MİDAS derecesi 1 ve 2 olan KM hastası yoktu. İAKB grubunda 1 kişinin MİDAS derecesi 2, 1 kişinin MİDAS derecesi 3, 14 kişinin ise MİDAS derecesi 4’tü. KM ve İAKB hastalarının MİDAS derecesi EAM hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Gruplara ait verilerin ortalamaları (ort.), standart sapma (SS) Çizelge 7.2’de sunulmuştur.

7.4. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Nosisseptin Seviyesi

Epizodik Aurasız migren grubundan alınan kan örneklerinde nosisseptin düzeyi maksimum 396,87 ng/L, minimum 7,41 ng/L, ortalama nosisseptin düzeyi 124.77 ± 124.42 ng/L bulundu. Kronik Migren grubunda maksimum 391,4 ng/L, minimum 7,63 ng/L, ortalama $195,64 \pm 162,88$ ng/L bulundu. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı grubunda maksimum 339,11 ng/L, minimum 6,96 ng/L, ortalama $78,45 \pm 110,6$ ng/L bulundu. Kontrol grubunda ise maksimum 310,98 ng/L, minimum 2,46 ng/L, ortalama $123,31 \pm 119,11$ ng/L bulundu (Çizelge 7.3 ve Çizelge 7.4).

Çizelge 7.3. Sağlıklı kontrol ve migren hastalarının nosisseptin ve anandamid seviyeleri

	Sağlıklı kontrol (n:31)	Migren (n:60)	P
Nosisseptin(ng/L)	81,82 (2,13-384,69)	50,45 (6,96-396,87)	0,533
Anandamid(ng/mL)	15,9 (1,12-192,92)	5,22 (0,41-181,32)	0,009

Bulgular medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test

Çizelge 7.4. Sağlıklı kontrol ve migren alt gruplarının nosisseptin ve anandamid seviyeleri

	Sağlıklı kontrol (n:31)	EAM (n:29)	KM (n:15)	İKKB (n:16)	P
Nosisseptin	81,82 (2,13-384,69)	83,42 (7,41-396,87)	235,76 (7,63-391,4)	30,08 (6,96-339,11)	0,273
Anandamid	15,9 (1,12-192,92)	3,9 (0,89-181,32)	7,64 (1,13-53,1)	5,18 (0,41-31,9)	0,062

Bulgular medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Kruskal-Wallis test

7.5. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Nosisiptin ile Diğer Faktörlerin Korelasyonu

Tüm migren hastalarında ve migren alt gruplarında nosisiptin ile diğer faktörlerin korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde (Çizelge 7.5) nosisiptin ile diğer faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 7.5. Tüm migren hastalarında ve migren alt gruplarında nosisiptin ile diğer faktörler arasındaki korelasyon(Spearman korelasyon testi)

	Tüm hastalar		EAM		KM		İKKB	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Aylık baş ağrısı sıklığı	-0,134	0,316	-0,121	0,547	-0,437	0,104	-0,328	0,215
Baş ağrısı süresi (yıl)	-0,052	0,700	0,006	0,977	-0,144	0,608	0,465	0,069
Baş ağrısı skoru	-0,103	0,444	-0,100	0,620	-0,349	0,203	-0,173	0,537
MİDAS puanı	-0,003	0,982	-0,081	0,683	0,282	0,308	-0,094	0,728
MİDAS derecesi	0,017	0,900	-0,015	0,940	0,091	0,748	0,417	0,108

7.6. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Anandamid Seviyesi

Epizodik Aurasız migren grubundan alınan kan örneklerinde anandamid düzeyi maksimum 181,32 ng/mL, minimum 1,44 ng/mL, ortalama anandamid düzeyi $24,73\pm43,55$ ng/mL bulundu. Kronik Migren grubunda maksimum 35,92 ng/mL, minimum 1,13ng/mL, ortalama $13,65\pm15,9$ ng/mL bulundu. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı grubunda maksimum 31,9 ng/mL, minimum 0,93 ng/L, ortalama $12,19\pm12,39$ ng/mL bulundu. Kontrol grubunda ise maksimum 192,92 ng/mL, minimum 1,12 ng/mL, ortalama $54,38\pm70,34$ ng/mL bulundu (Çizelge 7.4).

7.7. EAM, KM, İAKB Hastalarında ve Kontrol Grubunda Anandamid ile Diğer Faktörlerin Korelasyonu

Çizelge 7.6’da tüm migren hastalarında ve migren alt gruplarında anandamid ile diğer faktörler arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, tüm hastalarda ve epizodik migren hastalarında

anandamid ile diğer faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$). Kronik migren hastalarında anandamid ile baş ağrısı süresi, baş ağrısı skoru, MİDAS puanı ve derecesi arasında anlamlı bir korelasyon belirlenmezken ($p>0,05$), aylık baş ağrısı sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,559$; $p=0,030$). İKKB grubunda anandamid ile aylık baş ağrısı sıklığı, baş ağrısı süresi, baş ağrısı skoru ve MİDAS puanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiş ($p>0,05$), MİDAS derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,537$; $p=0,032$).

Hastalarda anandamid düzeyini etkileyen faktörler çoklu lineer regresyon analizi ile Çizelge 7.7’de incelenmiştir. Buna göre, migren varlığı ($\beta=-0,289$; $p=0,020$) hastalarda anandamid düzeyi ile negatif yönde ilişkili çıkmıştır.

Çizelge 7.6. Tüm migren hastalarında ve migren alt gruplarında anandamid ile diğer faktörler arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon testi)

	Tüm hastalar		EAM		KM		İKKB	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Aylık baş ağrısı sıklığı	-0,085	0,526	0,085	0,672	-0,559	0,030	0,023	0,933
Baş ağrısı süresi (yıl)	-0,101	0,450	-0,039	0,846	-0,190	0,499	-0,157	0,561
Baş ağrısı skoru	-0,117	0,385	-0,011	0,957	-0,444	0,098	-0,091	0,747
MİDAS puanı	0,056	0,672	-0,054	0,787	0,016	0,955	0,424	0,102
MİDAS derecesi	0,094	0,479	-0,054	0,784	0,136	0,628	0,537	0,032

Spearman korelasyon testi.

Çizelge 7.7. Hastalarda anandamid düzeyini etkileyen faktörler

Model	Yürüme hızı						95% Confidence Interval	
	B	SE	β	t	Sig.	VIF	Lower	Upper
(Constant)	62,917	20,529		3,065	0,003	-	22,1	103,734
Yaş	-0,072	0,554	-0,013	-0,129	0,898	1,039	-1,174	1,031
Kadın cinsiyet	-7,347	12,221	-0,067	-0,601	0,549	1,183	-31,646	16,952
BECK skor	-0,597	1,238	-0,055	-0,482	0,631	1,278	-3,059	1,865
Migren	-31,119	13,107	-0,289	-2,374	0,020	1,433	-57,181	-5,058

$R=0,682$; $R^2=0,465$; $p<0,001$

8. TARTIŞMA

Bu çalışmada; endokannabinoid ve endo-opioid sistemin ilaç aşırı kullanımı ve migren kronikleşmesindeki rolünü saptamak amacıyla EM, KM ve İAKB hastalarında nosiseptin ve anandamid düzeyleri bakılmıştır. Nosiseptin ve AEA düzeylerinde EAM, KM, İAKB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.273$, $p=0.062$). AEA düzeyi sağlıklı kontroller tüm migren gruplarına kıyaslandığında sağlıklı kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olarak görülmüştür ($p=0.009$) (Çizelge 7.3). Ancak nosiseptin seviyesinde kontrol grubu ve migren hastaları arasında fark bulunmamıştır ($p=0.53$). Atak sıklığı ile AEA seviyeleri arasında ters korelasyon saptanmış olup (Çizelge 7.6.), nosiseptin seviyeleri ile atak sıklığı arasında korelasyon saptanamamıştır (Çizelge 7.5).

Opoid reseptör sisteminin baş ağrısı regülasyonunda yer aldığı ve migren patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Dört opoid reseptörü de migren patofizyolojisine dahil olmakla birlikte baş ağrısı için en çok araştırılan reseptör grubu mü opoid reseptör grubu olmuştur. Yeni keşfedilen NOP reseptörü ve endo-opioid sistemin yeni üyesi nosiseptin ile ilgili henüz çok az çalışma vardır (112).

8.1. Nosiseptin Seviyesinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Çalışmamızda gruplar arasında nosiseptin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.273$). Literatürde akut ve kronik baş ağrılarında nosiseptin düzeylerinin arttığı (127), değişmediği (128,129) ve azaldığını (126) bildiren çalışmalar vardır. Nosiseptinin MSS’de farklı fonksiyonları olması ve serum seviyesinin bir çok değişkenden etkilenmesi bu varyasyona neden olabilir. Nosiseptinin depresyonda arttığı, öğrenme ve hafızayla ilişkili olduğu, stres ve anksiyete ile ilişkili olduğu, hormon seviyelerine ve menstrüel sıklusa göre seviyesinin etkilendiği de gösterilmiştir. Aynı zamanda enflamatuvar süreçlerden, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından, yüksek fiziksel aktiviteden de etkilenmektedir (130,131,132,133). Bu gibi değişkenlerden etkilenmesi nedeniyle çalışmamızda serum örnekleri; katılımcılar son 3 gün ağrı kesici almaması

konusunda bilgilendirilerek, sabah 08:00-11:00 saatleri arasında ve son migren atağının üstünden en az 72 saat geçtikten sonra alınmıştır. BECK-D skoru 17 altında olanlar çalışmaya alınmış; ek başka baş ağrısı olanlar, kronik ağrısı (radikülopati, nöropatik ağrı gibi) ve kronik hastalığı olanlar, migren için profilaktik tedavi alanlar ve herhangi bir ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Nosiseptin seviyelerinin gruplardaki median değerlerine bakıldığında; (Çizelge 7.4) Epizodik Aurasız Migren grubu (83.42 ng/L) ile kontrol grubu (81.82 ng/L) arasında belirgin fark saptanmamıştır. KM grubunda (235.76 ng/L) kontrol ve EM grubuna göre yüksek nosiseptin median değeri, İKKB grubunda (30.08 ng/L) ise tüm gruplara göre düşük median değeri olduğu görülmüştür.

Literatürde, akut ve kronik ağrısı olan hastalarda serumda nosiseptin seviyelerinin yüksek olarak bulunduğu ve ağrı için intratekal morfin alan hastaların BOS'unda ise nosiseptin seviyelerinin düştüğü bildirilmektedir (9). Bir başka çalışmada ise İAKB hastalarında nosiseptin seviyeleri kontrollerden farklı bulunmamış ve 6 aylık detoksifikasyon programı öncesinde ve sonrasında baş ağrısı sıklığı ile nosiseptin seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır (142).

Kronik nöropatik ağrılı hayvan modellerinde BOS ve serumda yükselmiş nosiseptin düzeyleri bildirilmiştir (136,137,138). NOP antagonistlerinin, inflamatuvar ve nöropatik ağrıyı bloke etmede etkili olduğu saptanmıştır (139,140). Uzun stres altında, termal ve mekanik nosiseptif ağrı duyarlılığının ölçüldüğü bir hayvan modelinde stres sonrasında ağrı eşiklerinde azalma olduğu, mekanik allodini ve termal hiperaljezinin 3 hafta kadar devam ettiği saptanmış ve bu süre içerisinde BOS ve serumda nosiseptin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Kronik opioid kullanmak paradoksal olarak ağrıyı artırmaktadır, buna opioid tetikleyici hiperaljezi denilmektedir (143). Bu fenomen baş ağrısı hastalarında da ilaç aşırı kullanım baş ağrısı olarak görülmektedir. Opioid kullanımının epizodik migrenden kronik migrene geçişi kolaylaştırdığı ve dizabilite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63). Opioidlerin uzun dönemde atak sıklığını arttırdığı ve baş ağrısı semptomlarında ağırlaşmaya (ağrı şiddetinde artış, süresinde uzama, mide bulantısı ve kusma gibi eşlik eden semptomlarda artış) neden olduğu

gösterilmiştir(62). Çalışmamızda istatistiksel olarak ortalama nosiseptin seviyeleri arasında İAKB grubunda sağlıklı kontrollere ve diğer migren gruplarına göre anlamlı fark gösterilememiş olsa da tüm gruplarda en düşük nosiseptin median değeri İAKB grubunda görülmüştür (Çizelge 7.4). Bunun analjezik aşırı alımı sonucu endo-opioid sistemin down-regüle olmasıyla açıklanabileceğini düşündük. Literatürde opioid uygulanması sonrası serum nosiseptin seviyelerinin düştüğü gösterilmesi de bu düşüncüyü destekler niteliktedir (135). Ancak bunun bir diğer açıklaması da endo-opioid sistem disregülasyonuna bağlı olarak hastaların analjezik alımına yöneldiği olabilir.

8.2. Nosiseptin ile Diğer Faktörler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Nosiseptin serum düzeyi ile atak sıklığı ve hastalık süresi arasında korelasyon saptanamamıştır (Çizelge 7.5). Atak sıklığı artan migren hastalarında, bir grupta ilaç aşırı kullanımı gelişirken bir grupta ilaç aşırı alımının gelişmemesini açıklamada nosiseptin düzeyinin yön gösterici olabileceğini düşünüyoruz. Atak sıklığı ile nosiseptin korelasyonuna bakıldığında literatürde de çelişkili sonuçlar bulunmuştur (126, 127, 128).

8.3. AEA Seviyesinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Ağrı ile ilişkili olduğu bilinen periaqueductal gri bölgenin (PAG) elektriksel stimülasyonunun analjezi oluşturduğu ve kannabinoid reseptörü CB-1 invers agonisti tarafından bu analjezinin bloke edildiği Michael Walker ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Hem bu bölgenin elektriksel stimülasyonu ile; hem de sıçanların arka bacağına seyreltilmiş formalin enjeksiyonu ile PAG'da AEA salgılandığı gösterilmiştir (145). Sonrasında yapılan çalışmalarda, EKS'nin hem fizyolojik hem de patolojik ağrıda ve ağrı işlemede periferik, spinal ve supraspinal seviyelerde rol aldığı bildirilmiştir. Bu keşiflerden sonra çalışmalar bu alana yönelmiştir. Preklinik ve klinik çalışmalarda migren ağrısında Endokannabinoid Sistem (EKS) disregülasyonunun rol aldığına dair güçlü kanıtlar sunan çalışmalar yapılmıştır (143, 144).

Endokannabinoidler oldukça lipofiliktir. Organ ve dokulardaki seviyelerini kolay bir şekilde dengeleyebilmektedirler. Bu nedenle dolaşımdaki AEA seviyesinin farklı dokulardaki endokannabinoid konsantrasyonunun dolaylı bir biyobelirteçi olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de bu hipoteze dayandırılarak yapılan çalışmalarda enflamasyon, ağrı dahil çeşitli koşullarda dolaşımdaki AEA seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir. Migrende de AEA serum seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulguya dayanarak migrenin karmaşık ve halen tam olarak aydınlatılamamış fizyopatolojisinde EKS disregülasyonunun rolü olabileceği öne sürülmüştür (85,145).

EKS sinyalizasyonu trigeminovasküler nosiseptif iletimi yavaşlatıyor ise, tersinin migrende meydana geldiği varsayılabilir. Yani antinoseptif etkili EKS sinyallerinin yetersizliği migren patofizyolojisine önemli katkıda bulunabilir. Bu konuda şimdiye kadar çok az çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada kronik migren hastalarında BOS AEA seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise olası migren hastaları ve İAKB hastalarının serum AEA seviyelerinde de benzer şekilde azalma görülmüştür (10,11,12).

Bizim çalışmamızda AEA seviyelerinin median değerleri EM, KM, İAKB gruplarında sağlıklı kontrollere göre belirgin düşük olmasına rağmen ortalama değerler arasında bu fark istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır ($p=0.067$). Benzer şekilde; Kyle E. Parker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın migren hastalarında menstruel döngü başında ve 14. günde serum AEA, ilgili N-açiletanolaminler (NAE'ler) ve linoleik asitten türetilmiş oksilipin seviyeleri arasında kontrollere göre fark bulunamadığı bildirilmiştir (92).

Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiş olsa da İAKB, KM ve EM grubunun median değerlerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Saptadığımız median değerler literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir (92). İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamış olsa da median değerler arasındaki fark ve tüm migren grupları birleştirildiğinde AEA seviyelerinin kontrollere göre düşük olması, migrende endokannabinoid sistem disregülasyonu ve AEA yetersizliğinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Atak sıklığı ile AEA seviyeleri arasında ters korelasyon saptanması, baş ağrısı kronikleştikçe EKS disregülasyonunun belirginleştiğinin göstergesi olabilir.

8.4. AEA ile Diğer Faktörler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

AEA düzeyiyle KM grubu atak sıklığı arasında ters korelasyon görülmüştür. Atak sıklığı arttıkça AEA seviyesi azalmıştır (Çizelge 7.6). Bir çalışmada epizodik migren ve ilaç aşırı kullanımı olan kronik migren hastalarında CB-1 ve CB-2'nin gen ve protein ekspresyonu, EKS komponentlerinin DNA metilasyonu ve AEA metabolizmasında görevli olan enzim düzeyleri karşılaştırılmış ve AEA turn-over'ının kronik migren grubunda epizodik migren grubuna göre artmış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular muhtemel EKS disregülasyonuna bağlı olarak AEA sentez ve yıkımında görevli tüm komponentlerde artış olmasını ve AEA metabolizmasının atak sıklığı ile olan korelasyonunu desteklemektedir. Bu çalışmada AEA seviyeleri direkt olarak ölçülmemiştir ancak endokannabinoid sistemde bu artmış döngünün bir kompensatuar çaba olduğu düşünülmüştür (146). Çalışmamızda, atak sıklığı ile ters korelasyon gösteren AEA seviyelerinin benzer bir mekanizmayla ortaya çıktığı ve bunun da endokannabinoid disregülasyonu sonucu olduğu muhtemeldir.

Migren varlığı AEA seviyelerini negatif yönde etkilemektedir (Çizelge 7.7). Şimdiye kadar tartıştığımız düşüncelerimizi destekleyen bu sonuçla, migrende endokannabinoid sistem yetersizliği olduğu ve migrenin kronikleşmesi ile bu yetersizliğin belirginleştiği söylenebilir.

8.5. Nosiseptin ve Anandamid Seviyelerinin Birlikte Değerlendirilmesi

KM ve İAKB gruplarında AEA seviyelerinin benzer olmasına rağmen İAKB grubunda nosiseptin seviyelerinin daha düşük olması iki şekilde açıklanabilir. Sık analjezik kullanımı opioid sistemin down-regülasyonuna neden olarak bu farkı yaratıyor olabilir. Ancak bu hipotez iki kronik baş ağrısında neden bir grup hastanın aşırı analjezik tüketimine yönelirken; diğer grubun yoğun ve sık baş ağrısına rağmen analjezik tüketiminin düşük olduğu sorusuna cevap vermekte yetersiz kalmaktadır. Diğer bir açıklama kronik baş ağrılarında endokannabinoid sistem disfonksiyonuna cevaben endo-opioid sistemin kompensatuar up-regüle olması durumunda hastaların analjezik alma ihtiyaçlarını

daha iyi kontrol edebildikleri, ancak endo-opioid sistemin bir sebepten dolayı up-regüle olamaması durumunda ise hastaların analjezik almaya yönelmeleri sonucunda İAKB geliştiğidir. Bu hipotezimiz daha akla yakın olmakla birlikte bunu istatistiksel olarak tam anlamıyla destekleyemedik.



9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Tüm gruplardaki migren hastaları birleştirildiğinde ortalama AEA seviyelerinin migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması ve median değerlerimizin hipotezimizi destekler nicelikte olması hasta sayılarının artırılması durumunda grup analizlerinde anlamlı sonuç bulunabileceğini düşündürmüştür. Özellikle KM grubu ve İAKB grubu hasta sayılarımız diğer gruplara göre azdı. Bu hasta gruplarında depresyonun sık görülmesi çalışmaya uygun hasta bulunmasını etkilemiştir. Bunun dışında AÜTF Nöroloji Polikliniği'ne ve AÜTF Acil Servisi'ne başvuran İAKB ve KM grup hastalarında komorbid başka bir kronik ağrı sendromu oranı da oldukça yüksekti. Yaş ortalamalarının diğer hasta gruplarından yüksek olması nedeniyle komorbid faktörlerin de fazla olması, bu gruplarda hedeflenen hasta sayılarına ulaşamamasında rol oynamıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda EAM ve İKKB grubundan daha fazla oranda erkek vardı ($p=0.004$). Kontrol grubunda 17 erkek, 14 kadın; EAM grubunda 5 erkek, 24 kadın; KM grubunda 4 erkek, 11 kadın; İKKB grubunda 2 erkek, 14 kadın vardı. Ancak 2007 yılında Rossi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İAKB ve KM hastalarında her iki cinsiyette sağlıklı kontrollere oranla AEA seviyelerinde belirgin azalma görülmüş olup, o güne kadar “kadın migren hastalarında endokannabinoid disregülasyonu vardır” hipotezi, “migren hastalarında endokannabinoid disregülasyonu vardır” olarak değişmiştir (134). Bu ve buna benzer yapılan çalışmalarda erkek ve kadın arasında AEA ve nosiseptin seviyelerinde belirgin fark olmaması nedeniyle kontrol grubunda erkek sayısının fazla oluşunun belirgin kısıtlılık oluşturmayaacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda gerek hasta gerekse kontrol grubunda nosiseptin ve AEA değerleri arasında bireysel varyasyon çok fazlaydı. Bu grup içi uç değerlerin fazlalığı tüm gruplarda standart deviyasyonun çok yüksek olmasına yol açarak grup değerleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını engellemiştir. Değerlerdeki bu varyasyonun nedeni belli değildir. Cinsiyet, yukarıda da belirtildiği gibi bu değerleri belirgin olarak etkilememektedir. Değerleri etkileyebileceği bilinen hastalık ve durumlar zaten eksklüzyon kriterlerimize dahil

edilmiştir. Ancak bu değerleri etkileyebilecek, normal kişilerde de bulunabilen, başka faktörlerin de varlığının gelecekte gösterilmesi durumunda bu faktörlerin dengelenmesi bu sorunu çözebilecektir.



10. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik migren ayda 15 gün ve üzerinde baş ağrısı atakları ile seyreden ve kişinin hayat kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olan önemli bir rahatsızlıktır. Kronik migren hastalarının bir kısmı ağrı kesici bağımlılığı geliştirirken bazılarında analjezik kötüye kullanımı görülmemektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak endojen ağrı kontrol sistemlerinin disfonksiyonunun buna yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada epizodik migren ve analjezik aşırı kullanımı olan ve olmayan kronik migren hastalarında endo-opioid sistemin bir temsilcisi olan nosiseptin ve endokannabinoid sistemin önemli bir parçası olan anandamid plazma düzeylerinin karşılaştırılıp bu düzeylerin ağrının kronikleşmesiyle değişiklik gösterip göstermediği ve analjezik aşırı kullanımı ile olan ilişkisini göstermeyi hedefledik.

Çalışmamızda tüm migren hastaları tek grup altında toplanıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AEA seviyeleri migren grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Migren atak sıklığı ile AEA düzeyleri arasında ters bir korelasyon saptadık. Ancak EM, KM ve İAKB gruplarındaki nosiseptin ve AEA değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında median değerler arasında belirgin fark olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Median değerlere bakıldığında AEA seviyeleri EM, KM ve İAKB gruplarında kontrol grubuna göre daha düşüktü. Nosiseptin median değerleri ise KM grubunda tüm diğer gruplara göre çok daha yüksekti.

İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamış olsa da AEA median değerleri arasındaki saptadığımız fark ve tüm migren grupları birleştirildiğinde AEA seviyelerinin kontrollere göre düşük olması migrende endo-kannabinoid sistem disfonksiyonu ve AEA yetersizliğinin rolü olabileceğini ve atak sıklığı ile saptadığımız ters korelasyonun da desteğiyle ağrı kronikleştikçe bu disregülasyonun belirginleştiğini düşündürmektedir.

Kronik baş ağrısı gruplarımızda saptadığımız AEA seviyelerindeki düşüklüğe rağmen nosiseptin seviyelerindeki farklılık endokannabinoid sistem disfonksiyonuna cevaben endo-opioid sistemin kompensatuar up-regüle olması durumunda hastaların analjezik alma ihtiyaçlarını daha iyi kontrol

edebildikleri, ancak endo-opioid sistemin bir sebepten dolayı up-regüle olamaması durumunda ise hastaların analjezik almaya yönelmeleri sonucunda İAKB geliştiği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuçlarımız yeterli istatistiksel desteğe sahip olmadığı için kesin çıkarımlarda bulunmak mümkün değildir ancak sonuçlarımızın daha geniş bir örneklem grubunda yapılacak gelecek çalışmalar için ışık tutabileceğini düşünüyoruz.



11. ÖZET

Migrende Nosiseptin ve Anandamid Düzeylerinin Atak Sıklığı ve Analjezik Aşırı Kullanımı ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı anandamid ve nosiseptinin seviyelerinin ağrının kronikleşmesiyle değişiklik gösterip göstermediğinin ve analjezik aşırı kullanımı ile olan ilişkilerinin gösterilmesidir. Hipotezimize göre anadamid ve nosiseptin analjezik özelliği olan peptidler olduğuna göre; kronik migrende epizodik migrene göre ve analjezik aşırı kullanımı olanlarda olmayanlara göre plazma seviyelerinin daha düşük olması beklenmektedir.

Yöntem: Çalışmamızda, AÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine ve AÜTF Acil Servisi'ne gelen The International Classification of Headache Disorders 3 Beta (ICHD beta-3) tanı kriterlerine göre Epizodik Aurasız Migren (EAM) tanısı alan 29 hasta, İlaç Aşırı Kullanımı Olmayan Kronik Migren (KM) tanısı alan 15 hasta, İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (İAKB) tanısı alan 16 hasta ve herhangi bir hastalığı ve baş ağrısı olmayan sağlıklı kontrol grubu için 31 gönüllü dahil edilmiştir. Her dört grup içinde tanı kriterlerinin, demografik özelliklerin ve ekсклюzyon kriterlerinin yer aldığı formlar doldurularak tüm veriler kayıt altına alınmıştır. Her üç hasta grubuna da 1 ay boyunca AÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Baş Ağrısı Günlüğü tutturulmuş ve Migren Engellilik Değerlendirmesi (MIDAS), Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D) uygulanmıştır. Hastanın Baş Ağrısı Takip Çizelgesi ile yapılan 1 ay sonraki vizitinde son 72 saatte baş ağrısı atağı olmayacak ve son 72 saat içinde analjezik kullanımı olmayacak şekilde sabah 08-11 arasında kan örnekleri alınmıştır. Jelli biyokimya tüplerine (Becton Dickinson and Company, New Jersey, United States) alınan venöz kan örnekleri +4°C'de 4000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrılmış ve bu serumlar alikuatlanarak analiz yapılınca kadar -80°C'de saklanmıştır.

Bulgular: Migren grupları ile kontrol grubu arasında nosiseptin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nosiseptin (ng/L) median değerlerine bakıldığında en yüksek median değer 235,76(7,63-391,4) ile KM grubunda görülürken, en düşük median nosiseptin değeri

30,08(6,96-339,11) ile İAKB grubunda görülmüştür. Kontrol grubu median değeri 81,82(2,13-384,69), EAM grubu median değeri 83,42(7,41-396,87) bulunmuştur. Migren grubu ile kontrol grubu arasında anandamid ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anandamid (ng/mL) median değerlerine bakıldığında en yüksek median değer kontrol grubunda 15,90 (1,12-192,92) görülürken, EAM, KM ve İAKB gruplarında sırasıyla 3,90 (0,89-181,32); 7,64(1,13-53,1); 5,18(0,41-31,9) olarak bulunmuştur. Kronik migren hastalarında anandamid ile baş ağrısı süresi, baş ağrısı skoru, MİDAS puanı ve derecesi arasında anlamlı bir korelasyon belirlenmezken, aylık baş ağrısı sıklığı ile anlamlı negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,559$; $p=0,030$). İAKB grubunda anandamid ile aylık baş ağrısı sıklığı, baş ağrısı süresi, baş ağrısı skoru ve MİDAS puanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Sonuç: İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamış olsa da anandamid median değerleri arasındaki saptadığımız fark ve tüm migren grupları birleştirildiğinde anandamid seviyelerinin kontrollere göre düşük olması migrende endo-kannabinoid sistem disfonksiyonu ve anandamid yetersizliğinin rolü olabileceğini ve atak sıklığı ile saptadığımız ters korelasyonun da desteğiyle ağrı kronikleştikçe bu disregülasyonun belirginleştiğini düşündürmektedir. Kronik baş ağrısı gruplarımızda saptadığımız anandamid seviyelerindeki düşüklüğe rağmen nosiseptin seviyelerindeki farklılık endokannabinoid sistem disfonksiyonuna cevaben endo-opioid sistemin kompensatuar up-regüle olması durumunda hastaların analjezik alma ihtiyaçlarını daha iyi kontrol edebildikleri, ancak endo-opioid sistemin bir sebepten dolayı up-regüle olamaması durumunda ise hastaların analjezik almaya yönelmeleri sonucunda İAKB geliştiği şeklinde yorumlanabilir. Sonuçlarımız yeterli istatistiksel desteğe sahip olmadığı için kesin çıkarımlarda bulunmak mümkün değildir ancak sonuçlarımızın daha geniş bir örneklem grubunda yapılacak gelecek çalışmalar için ışık tutabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nosiseptin, Anandamid, Kronik Migren, Analjezik Aşırı Kullanımı

12. ABSTRACT

The Relationship of Nociceptine and Anandamide Levels in Migraine with Attack Frequency and Analgesic Over Use

Background: The aim of this study is to show whether the levels of anandamide and nociceptine change with chronicity of pain and their relationship with analgesic overuse. According to our hypothesis, since anandamide and nociceptine are peptides with analgesic effects; plasma levels are expected to be lower in chronic migraine compared to episodic migraine and to be lower in those with excessive use of analgesics compared to those who do not.

Methods: In our study, 29 patients diagnosed with Episodic Migraine without Aura, 15 patients diagnosed with Chronic Migraine without Medication Overuse, 16 patients diagnosed with Medication Overuse Headache according to the International Classification of Headache Disorders 3 Beta diagnostic criteria were included. Thirty-one healthy volunteers without diagnosis of headache were recruited as a control group. All patients and volunteers were selected from the Akdeniz University Hospital Neurology and Emergency Clinics. For all groups, forms including diagnostic criteria, demographic features and exclusion criteria were filled and all data were recorded. In all three patient groups, all patients were asked to keep a Headache Diary for one month. Migraine Disability Assessment (MIDAS) and Beck Depression Scale (BECK-D) were applied to all patient groups. After keeping the Headache Diary for one month, blood samples were taken between 8-11 a.m. from patients who did not have headache attacks and did not use analgesics in the last 72 hours. Venous blood samples taken into gel biochemistry tubes (Becton Dickinson and Company, New Jersey, United States) were centrifuged at 4000 rpm at +4°C for 4 minutes; serums were separated and stored at -80°C until analysis.

Results: No statistically significant difference was found between migraine groups and the control group in terms of mean values of nociceptine. Looking at the median values of nociceptine (ng / L), the highest median value was seen in the Chronic Migraine group with 235.76 (7.63-391.4), while the lowest median

nociceptine value was 30.08 (6.96-339.11) in the Medication Overuse Headache group. The median value of the control group was 81.82 (2.13 384.69), and the median value of the Episodic Migraine without Aura group was 83.42 (7.41-396.87). There was no statistically significant difference between migraine groups and the control group in terms of mean values of anandamide. Considering the median values of anandamide (ng / mL), the highest median value was seen in the control group with 15.90 (1.12-192.92). Median values of anandamide were 3,90 (0,89-181,32) in Episodic Migraine without Aura group, while it was 7,64(1,13-53,1) in Chronic Migraine and 5,18(0,41-31,9) in Medication Overuse Headache groups. While no significant correlation was found between anandamide levels and headache duration, headache score, MIDAS score and degree in chronic migraine patients; a significant negative correlation was found with monthly headache frequency ($r = -0.559$; $p = 0.030$). No significant correlation was observed between anandamide levels and monthly headache frequency, headache duration, headache score and MIDAS score in the Medication Overuse Headache group.

Conclusion: Although we had no statistical support, the difference between the median values of anandamide and the lower levels of anandamide compared to controls when all migraine groups were combined, suggests that endocannabinoid system dysfunction and anandamide deficiency may have a role in migraine pathophysiology. The inverse correlation we found with the frequency of attacks also suggests that this dysregulation becomes more pronounced as the pain becomes chronic. We found low levels of anandamide and differences in nociceptine levels in our chronic headache groups. If the endo-opioid system is compensatory up-regulated in response to endocannabinoid system dysfunction, patients might be able to control their analgesic needs. However, if the endo-opioid system cannot be up-regulated for some reason, Medication Overuse Headache may develop with an increase in analgesic intake of patients. Since our results do not have sufficient statistical support, it is not possible to draw definite conclusion, but we think that our results can shed light on future studies to be conducted in a larger sample groups.

Key Words: Nociceptin, Anandamide, Chronic Migraine, Analgesic Overuse

13. KAYNAKLAR

1. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Oxford, England: Isis Medical Media, 1998.
2. Ertsey C, Hantos M, Bozsik G, Tekes K. Circulating nociceptin levels during the cluster headache period. *Cephalalgia* 2004; 24(4): 280-3. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00664.x
3. Mørk H, Hommel K, Uddman R, Edvinsson L, Jensen R. Does nociceptin play a role in pain disorders in man? *Peptides* 2002; 23: 1581–7. doi: 10.1016/s0196-9781(02)00101-8
4. Mogil JS, Pasternak GW. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol Rev* 2001; 53(3): 381-415. PMID: 11546835
5. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Sakashita Y, Kimura S. Nociceptin/orphanin FQ: role in nociceptive information processing. *Prog Neurobiol* 1999; 57(5): 527-35. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00067-7
6. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther* 2014; 141(3): 283-99.
7. Zeilhofer HU, Calò G. Nociceptin/Orphanin FQ and Its Receptor—Potential Targets for Pain Therapy? *J Pharm Exp Therapeut* 2003; 306: 423–9. DOI: 10.1124/jpet.102.046979
8. Ertsey C, Hantos M, Bozsik G, Tekes K. Plasma nociceptin levels are reduced in migraine without aura. *Cephalalgia* 2005; 25(4): 261-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00849.
9. Zhang Y, Gandhi PR, Standifer KM. Increased nociceptive sensitivity and nociceptin/orphanin FQ levels in a rat model of PTSD. *Mol Pain*. 2012; 8: 76. doi: 10.1186/1744-8069-8-76

10. Greco R, Gasperi V, Maccarone M, Tassorelli C. The endocannabinoid system and migraine. *Experimental Neurol* 2010; 224(1): 85-91. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.03.029
11. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 1-8. DOI: 10.1007/s00228-007-0391-4
12. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML, Calabresi P. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32(6): 1384-90. doi: 10.1038/sj.npp.1301246
13. Dora B. Migren Patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2017; 10(3): 217-30.
14. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and management of headache. 6th ed. Boston: Butterworth–Heinemann, 1998.
15. Elrington G. Migraine: Diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(Suppl II): ii10–ii15. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.suppl_2.ii10
16. İdman F. Migren Baş Ağrısı, Tipleri, Tanı ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2018;11(1):28-42.
17. Özge A., Karataş Ö. Baş Ağrısı Sınıflamaları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2018;11(1):1-14.
18. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact and Risk Factors for Progression. *Headache* 2005; 45(1): 3-13. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.4501001.
19. Prameele B, Subhashini S, Anusha V, Tony DE, RaoSch NR, A Malady: A short Review. *Acad J Pharm* 2014; 3(3): 285-9.
20. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013; 154(1): 44-53. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021

21. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci*. 2015 Apr 29; 35(17): 6619–6629.
22. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol* 2012; 25(3): 252-62. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283532ca3
23. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 2015; 14(1): 65-80. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70220-0
24. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Endocannabinoids in the brainstem modulate dural trigeminovascular nociceptive traffic via CB1 and “triptan” receptors: Implications in migraine. *The Journal of Neuroscience* 2013; 33: 14869–77.
25. Dreier JP. The role of cortical spreading depression spreading depolarization and spreading ischemia in neurologic disease. *Nature Medicine* 2011; 17(4): 439-47. doi: 10.1038/nm.2333
26. Lauritzen M, Hanker AJ, Kronborg D, Wieloch T. Cortical Spreading Depression is Associated with Arachidonic Acid Accumulation and Preservation of Energy Charge. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 115-22.
27. Richter F, Lehmenkühler A. Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura. *Schmerz* 2008; 22(5): 544-6, 548-50. doi: 10.1007/s00482-008-0653-9
28. Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 151–70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.005
29. Barbas NR, Schuyler EA. Heredity, genes, and headache. *Semin Neurol* 2006; 26(5): 507-14. doi: 10.1055/s-2006-951623
30. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarisation; Pathophysiology, implications and future directions. *J Clin Neurosci* 2016; 24: 22-7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.08.004

31. Gursay-Ozdemir Y, Qui J, Matsuoka N, Bolay H, Bermppohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113: 1447–55. doi: 10.1172/JCI21227
32. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44: 865-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x>
33. Boran HE, Bolay H. Migren patofizyolojisi. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı* 2013; 50: 1-7. DOI: 10.4274/Npa.y7251
34. Silberstein SD, Dodick DW. Migraine genetics: Part II, *Headache* 2013; 53(8): 1218-29. doi: 10.1111/head.12169
35. Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics* 2013; 14(5): 300–15. doi: 10.2174/13892029113149990007
36. Freilinger T, Dichgans M. Genetics of migraine. *Nervenarzt* 2006; 77(10): 1186, 1188-95. doi: 10.1007/s00115-006-2134-7
37. Requena T, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetics of dizziness: cerebellar and vestibular disorders. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(1): 98–104. doi: 10.1097/WCO.0000000000000053
38. Attwell D, Laughlin SB. An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1133-45.
39. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *J Clin Invest* 2009; 119(1): 16-9. doi: 10.1172/JCI38051
40. Bolay H, Dalkara T. Birincil baş ağrılarının fizyopatolojisi. *Baş ağrısı Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 2: 98-102.
41. Joubert J. Migraine - diagnose and treatment. *Aust Fam Physician* 2005; 34(8): 627-32. PMID: 16113698
42. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: Characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia* 1985; 5(4): 223-8. doi: 10.1046/j.1468-2982.1985.0504223.x
43. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia* 2013; 33(13): 1117-21.
<https://doi.org/10.1177/0333102412437390>

44. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology* 2003; 60(6): 935-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9
45. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: Biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1308-14. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01478.
46. Alstadhaug KB. Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia* 2009; 29(8): 809-17. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01814.x
47. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist* 2007; 13(3): 118-25. DOI: 10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38
48. Saip S, Siva A. Migren Kliniği ve Tedavisi. Emre M (Editör). Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2013; 138-42.
49. Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Santos BF, Faulhaber MH. Cerebrospinal fluid glutamat levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 2004; 24(9): 735-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00750.x
50. Garza I, Schwedt TJ, Robertson CE, Smith JH. Headache and other craniofacial pain. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL (editors). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016; 1698-99.
51. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39(3): 190-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3903190.x
52. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106(1-2): 81-90. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00293-8
53. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008; 48: 16-25.
54. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 2008; 71(11): 848-55. doi: 10.1212/01.wnl.0000325565.63526.d2

55. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41(7): 629-37. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x
56. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5): 343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
57. Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, Common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(5): 422-35. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60561-2
58. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Results from the international burden of migraine study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31(10): 301-15. doi: 10.1177/0333102411410610
59. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71(8): 559-66. DOI: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
60. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: The migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2001; 41: 854-61.
61. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011; 2: 77-83.
62. de Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*. 2005; 45: 1208-18.
63. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-24.
64. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004; 3(8): 475-83. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00824-5

65. Cupini LM, Calabresi P. Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain* 2005; 6(4): 199-202. doi: 10.1007/s10194-005-0184-z
66. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of Medication Overuse Headache - An Update. *Headache* 2014; 54(1): 204-10.
67. Bussone G. Chronic migraine and chronic tension-type headache: different aspects of the chronic daily headache spectrum. Clinical and pathogenetic considerations. *Neurol Sci* 2003; 24(2): S90-3.
68. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications Associated with Probable Medication Overuse Headache Reported in a Tertiary Care Headache Center Over a 15-Year Period. *Headache* 2006; 46(5): 766-72. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00442.x
69. Saper JR Da Silva AN. Medication Overuse Headache: History, Features, Prevention and Management Strategies. *CNS Drugs* 2013; 27: 867–77.
70. Gündüz Ö. Endokannabinoid Sistem. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol Special-Topics* 2018; 6(1): 15-24.
71. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50(1): 83-90.
72. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2017; 142(5): 624-48.
73. Idris AI, Ralston SH. Cannabinoids and bone: friend or foe? *Calcified Tissue Int* 2010; 87(4): 285-97.
74. Di Marzo V. DPL, Bisogno T. The Biosynthesis, Fate and Pharmacological Properties of Endocannabinoids. In: Pertwee RG (Ed.). *Cannabinoids*. 1st ed. Germany: Springer; 2005. p.147-85.
75. Wei D, Allsop S, Tye K, Piomelli D. Endocannabinoid Signaling in the Control of Social Behavior. *Trends Neurosci* 2017; 40(7): 385-96.
76. Cascio MG, Marini P. Biosynthesis and fate of endocannabinoids. *Handbook Exp Pharmacol* 2015; 231: 39-58.

77. Sir William O, McCrae T. Modern Medicine - Its Theory and Practice, 2nd Edition. Lea & Febiger, Philadelphia and New York, 1915.
78. Fattore L. Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease. 2015 978-0-12-417041-4
79. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258(5090): 1946-9.
80. Toll L, Bruchas MR, Calo G, Cox BM, Zaveri NT. Nociceptin/Orphanin FQ Receptor Structure, Signaling, Ligands, Functions, and Interactions with Opioid Systems. *Pharmacological Rev* 2016; 68(2): 419-57.
81. Calo G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2000; 129(7): 1261-83.
82. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nature Rev Drug Discovery* 2008; 7(8): 694-710.
83. Leggett JD, Dawe KL, Jessop DS, Fulford AJ. Endogenous nociceptin / orphanin FQ system involvement in hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses: relevance to models of inflammation. *J Neuroendocrinol* 2009; 21(11): 888-97.
84. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther* 2014; 141(3): 283-99.
85. Greco R, Mangione AS, Sandrini G, Maccarrone M, Nappi G, Tassorelli C. Effects of anandamide in migraine: data from an animal model. *J Headache Pain* 2011; 12: 177–83. DOI 10.1007/s10194-010-0274-4
86. Gao Q, Xu F, Jiang C, Chen Z, Chen H, Liao H, Zhao L. Decreased functional connectivity density in pain-related brain regions of female migraine patients without aura. *Brain Res* 2016; 1632: 73-81. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.007

87. Sousa-Valente J, Varga A, Ananthan K, Khajuria A, Nagy I. Anandamide in primary sensory neurons: too much of a good thing?. *Eur J Neurosci* 2014; 39(3): 409-18. doi: 10.1111/ejn.12467
88. Juhasz G, Lazary J, Chase D, Pegg E, Downey D, Toth ZG, et al. Variations in the cannabinoid receptor 1 gene predispose to migraine, *Neurosci Lett* 2009; 461: 116–20.
89. Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy, *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 932–42.
90. Berdyshev AG, Kosiakova HV, Onopchenko OV, Panchuk RR, Stoika RS, Hula NM. N-Stearoylethanolamine suppresses the pro-inflammatory cytokine production by inhibition of NF- κ B translocation, *Prostaglandins Lipid Mediat* 2015; 121: 91–6.
91. Ghafouri N, Ghafouri B, Larsson B, Stensson N, Fowler CJ, Gerdle B. Palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide levels in the interstitium of the trapezius muscle of women with chronic widespread pain and chronic neck-shoulder pain correlate with pain intensity and sensitivity. *Pain* 2013; 154(9): 1649-58. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.002
92. Gouveia-Figueira S, Goldin K, Hashemian SA, Lindberg A, Persson M, Nording ML, Laurell K, Fowler CJ. Plasma levels of the endocannabinoid anandamide, related N-acylethanolamines and linoleic acid-derived oxylipins in patients with migraine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017 May;120:15-24. doi: 10.1016/j.plefa.2017.04.005. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28515018.
93. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Efficacy, Safety and Tolerability Study of Dronabinol MDI in the Acute Treatment of Migraine Headache. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00123201. Global Clinical Director Solvay Pharmaceuticals. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00123201>. Accessed 15 Dec 2017.
94. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML, Calabresi P. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system

- failure. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(6): 1384–90. doi: 10.1038/sj.npp.1301246
95. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide acts as a vasodilator of dural blood vessels in vivo by activating TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2004; 142(8): 1354-60. doi:10.1038/sj.bjp.0705896
 96. Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(3): 219-21.
 97. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1729–43.
 98. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2): 133-53.
 99. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol* 2015; 763(Pt B): 206-13.
 100. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(12): 5391-3.
 101. Schiff Jr PL. Opium and its alkaloids. *Am J Pharmaceut Education* 2002; 66(2): 186.
 102. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid therapy and its side effects: A review. *Arch Iranian Med* 2016; 19(12): 870-6.
 103. Massotte D. In vivo opioid receptor heteromerization: where do we stand? *British J Pharmacol* 2015; 172(2): 420-34.
 104. Walwyn WM, Miotto KA, Evans CJ. Opioid pharmaceuticals and addiction: the issues, and research directions seeking solutions. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108(3): 156-65.
 105. Schumacher MA. BA, Way WL. Opioid Analjezikler & Antagonistleri (çeviri A. Ulugol). Katzung BG (Ed.). *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 12. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri Tic. Ltd. Şti., 2014; 543-64.
 106. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2): 133-53.
 107. Andero R. Nociceptin and the nociceptin receptor in learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 62: 45-50.

108. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett* 1994; 341(1): 33-8.
109. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther* 2014; 141(3): 283-99.
110. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science* 1995; 270(5237): 792-4.
111. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377(6549): 532-5.
112. Rekik K, Faria Da Silva R, Colom M, Pacifico S, Zaveri NT, Calo G, et al. Activation of nociceptin/orphanin FQ receptors inhibits contextual fear memory reconsolidation. *Neuropharmacology* 2017; 125: 39-49.
113. Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 340(1): 1-15.
114. Parker KE, Sugiarto E, Taylor AMW, Pradhan AA, Al-Hasani R. Pain, Motivation, Migraine, and the Microbiome: New Frontiers for Opioid Systems and Disease. *Mol Pharmacol*. 2020 Oct;98(4):433-444. doi: 10.1124/mol.120.119438. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32958571; PMCID: PMC7562975.
115. Chiou LC, Liao YY, Fan PC, Kuo PH, Wang CH, Riemer C. Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptors: Pharmacology and Clinical Implications. *Prinssen Current Drug Targets* 2007; 8: 117-135 117 1389-4501/07
116. Civelli O, Saito Y, Wang Z, Nothacker HP, Reinscheid RK. Orphan GPCRs and their ligands. *Pharmacol* 2006; 110(3): 525-32. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.001

117. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377(6549): 532-5. doi: 10.1038/377532a0
118. Munksgaard SB, Ertsey C, Frandsen E, Bendtsen L, Tekes K, Jensen RH. Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand* 2019; 139(3): 269-75. doi: 10.1111/ane.13053
119. Hou M, Uddman R, Tajti J, Edvinsson L. Nociceptin immunoreactivity and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *Brain Res* 2003; 964(2): 179-86.
120. Chen YL, Li AH, Yeh TH, Chou AH, Weng YS, Wang HL. Nocistatin excites rostral agranular insular cortex-periaqueductal gray projection neurons by enhancing transient receptor potential cation conductance via G(alphaq/11)-PLC-protein kinase C pathway. *Neuroscience* 2010; 168(1): 226-39. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.054
121. Mogil JS, Pasternak GW. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol Rev* 2001; 53(3): 381-415. PMID: 11546835
122. Capuano A, Currò D, Dello Russo C, et al. Nociceptin (1–13)NH₂ inhibits stimulated calcitonin-gene-related-peptide release from primary cultures of rat trigeminal ganglia neurones. *Cephalalgia* 2007; 27(8): 868-76.
123. Inoue M, Kobayashi M, Kozaki S, Zimmer A, Ueda H. Nociceptin/orphanin FQ-induced nociceptive responses through substance P release from peripheral nerve endings in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(18): 10949-53. doi: 10.1073/pnas.95.18.10949
124. Hiramatsu M, Inou K. Nociceptin/orphanin FQ and nocistatin on learning and memory impairment induced by scopolamine in mice. *Br J Pharmacol* 1999; 127(3): 655-60. doi: 10.1038/sj.bjp.0702595
125. Csobay-Novák C, Sótónyi P, Krepuska M, Zima E, Szilagyí N, Toth S, Szeberin Z, et al. Decreased plasma nociceptin/orphanin FQ levels after acute coronary syndromes. *Acta Physiol Hung* 2012; 99(2): 99-110.

126. Ko MH, Kim YH, Woo RS, Kim KW. Quantitative analysis of nociceptin in blood of patients with acute and chronic pain. *Neuro Report* 2002; 13(13): 1631-3.
127. Hansen JM, Petersen J, Wienecke T, Olsen KS, Jensen LT, Ashina M. Sumatriptan does not change calcitonin gene-related peptide in the cephalic and extracephalic circulation in healthy volunteers. *J Headache Pain* 2009; 10(2): 85-91.
128. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 48.
129. Fulford AJ. Endogenous nociceptin system involvement in stress responses and anxiety behavior. *Vitam Horm* 2015; 97: 267-93.
130. Gavioli EC, Calo' G. Nociceptin/orphanin FQ receptor antagonists as innovative antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 2013; 140(1): 10-25.
131. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther* 2014; 141(3): 283-99. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.011
132. Lutfy K, Zaveri NT. The nociceptin receptor as an emerging molecular target for cocaine addiction. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016; 137: 149-81.
133. Ko MH, Kim YH, Woo RS, Kim KW. Quantitative analysis of nociceptin in blood of patients with acute and chronic pain. *Neuroreport* 2002; 13: 1631–3.
134. Raffaelli W, Samolsky Dekel BG, Landuzzi D, Caminiti A, Righetti D, Balestri M, et al. Nociceptin levels in the cerebrospinal fluid of chronic pain patients with or without intrathecal administration of morphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 372–7.
135. Cornefjord M, Nyberg F, Rosengren L, Brisby H. Cerebrospinal fluid biomarkers in experimental spinal nerve root injury. *Spine* 2004; 29: 1862–8.
136. Liu EH, Li C, Govindasamy M, Neo HJ, Lee TL, Low CM, Tachibana S. Elevated prepronociceptin, nociceptin/orphanin FQ and nocistatin

- concentrations in rat chronic constriction nerve injury and diabetic neuropathic pain models. *Neurosci Lett* 2012; 506: 104–6.
137. Joseph T, Lee TL, Li C, Siau C, Nishiuchi Y, Kimura T, Tachibana S: Levels of neuropeptides nocistatin, nociceptin/orphanin FQ and their precursor protein in a rat neuropathic pain model. *Peptides* 2007; 28: 1433–40.
 138. Suyama H, Kawamoto M, Gaus S, Yuge O. Effect of JTC-801 (nociceptin antagonist) on neuropathic pain in a rat model. *Neurosci Lett* 2003, 351: 133–6.
 139. Zaratin PF, Petrone G, Sbacchi M, Garnier M, Fossati C, Petrillo P, Ronzoni S, Giardina GA, Scheideler MA: Modification of nociception and morphine tolerance by the selective opiate receptor-like orphan receptor antagonist (–)-cis-1-methyl-7-[[4-(2,6-dichlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (SB-612111). *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 454–61.
 140. Scoto GM, Aricò G, Iemolo A, Ronsisvalle S, Parenti C: Involvement of the Nociceptin/Orphanin FQ-NOP receptor system in the ventrolateral periaqueductal gray following mechanical allodynia in chronic pain. *Life Sci* 2009; 85: 206–10.
 141. Munksgaard SB, Ertsey C, Frandsen E, Bendtsen L, Tekes K, Jensen RH. Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand* 2019; 139(3): 269-75. doi: 10.1111/ane.13053
 142. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology* 2016; 124(2): 483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963
 143. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1–8.
 144. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, Krey JF, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 2005; 435(7045): 1108-12. doi: 10.1038/nature03658

145. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Piomelli D, Tassorelli C. Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update. *Front Neurosci* 2018; 12: 172. doi: 10.3389/fnins.2018.00172
146. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Tumelero E, De Icco R, Sances G, Allena M, Tassorelli C. Peripheral changes of endocannabinoid system components in episodic and chronic migraine patients: A pilot study. *Cephalalgia* 2020; 333102420949201.



14. EKLER

Ek 1.(1) Katılımcı Bilgilendirilmiş Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Hasta / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı:

Migrende Nosiseptin ve Anandamid düzeylerinin atak sıklığı ve analjezik aşırı kullanımı ile ilişkisi

b. Araştırmanın İçeriği:

Epizodik ve analjezik aşırı kullanımı olan ve olmayan kronik migren hastalarında ve normal kontrollerde serumda Nosiseptin ve Anandamid seviyelerinin ölçülmesi

c. Araştırmanın Amacı:

Bu çalışmanın amacı anandamid ve nosiseptin seviyelerinin ağrının kronikleşmesiyle değişiklik gösterip göstermediğinin ve analjezik aşırı kullanımı ile olan ilişkisinin gösterilmesidir.

d. Araştırmanın Niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması ise belirtiniz):

Laboratuvar destekli klinik tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 3 Yıl

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 120

g. Araştırmada İzlenecek Deneyisel İşlemler ve Tedavi:

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan bir kez kan örneği alınacaktır

2. Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Rutin kan tetkikleri gerek migren hastalarında gerekse başka rahatsızlıklar için hastanemize başvuran kişilerde zaten kullanılmaktadır. Bu kan alma işlemi sırasında ek olarak Nosiseptin seviyesi bakılacaktır.

Kan alma işleminin herhangi bir riski söz konusu değildir

3. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Hipotezimize göre nosiseptin ve anandamid analjezik özelliği olan peptidler olduğuna göre kronik migrende epizodik migrene göre, ve analjezik aşırı kullanımı olanlarda olmayanlara göre plazma seviyelerinin daha düşük olması beklenmektedir. Böyle bir ilişkinin gösterilmesi durumunda ileride nosiseptin veya anandamid düzeylerini modüle eden tedaviler geliştirilmesi ile kronik migrenin yarattığı disabilite azaltılabilir.

4. Araştırmaya Seçenek Olan Girişimler ya da Tedaviler Konusunda Bilgilendirilme:

Yukarıdaki araştırmada uygulanacak tetkiklerin dışında hastalığının tanısı ve tedavisinin takibi için gerekli tüm diğer tetkiklerin yapılacağını ve hastalığım için gerekli olan başlanmış olan veya başlanacak olan tedavinin çalışmadan bağımsız olarak sürdürülecek olacağını veya çalışmaya katılmayan hastalardan farksız olarak başlatılacağını öğrendim. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul etmezsem hastalığımla ilgili tüm tedavileri farksız bir şekilde alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

5. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

- a. Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda uygulanacak tıbbi tedavi ve işlemler:
Araştırma sırasında oluşabilecek herhangi bir zarar yoktur
- b. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Prof Dr Babür Dora

Telefon: 2496201

6. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım takdirde maddi ya da tıbbi bir zarar görmeyeceğim doktorum tarafından bana bildirildi.

7. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

8. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Hekimin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek 1.(2) Araştırmacı Bilgilendirme Formu

10.01.2018

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Başkanlığına,

Kliniğimiz araştırma görevlilerinden Dr. Gökçen Hatipoğlu'nun tez çalışması olan "Migrende Nosiseptin ve Anandamid düzeylerinin atak sıklığı ve analjezik aşırı kullanımı ile ilişkisi" başlıklı çalışma konusunda bilgilendirildim.

Prof. Dr. Sebahat Özdem

Yard. Doç. Dr. Devrim Demir Dora

Dr. Gökçen Hatipoğlu

Ek 2.Epizodik Aurasız Migren Grubu Kayıt Formu

EPİZODİK AURASIZ MİGREN GRUBU

Hasta Adı:		Dosya No:	
Yaşı:		Cinsiyeti:	
		Telefon:	

Hastanın başağrısı için geçerli olanların yanına "+" koyunuz:

Tedavisiz 4-72 saat sürüyor			
Aşağıdakilerden 2'si mevcut			
Unilateral		Fizik aktiviteyle şiddetleniyor	
Zonklayıcı		Orta-ağır şiddette	
Aşağıdakilerden biri mevcut			
Bulantı ± kusma		Sonofobi ve Fotofobi	
Atak sıklığı ayda 6'dan az			
2 aydır profilaksi almıyor			

Kaç yıldır Migren ağrısı var:

Atak sıklığı (Son 3 aydaki):

Eksklüzyon kriterleri: (hastalık varsa "+" koyunuz)

- ☐ Ek olarak başka primer başağrısı var
- ☐ Düzenli ilaç kullanmayı gerektiren hastalığı var ☐ Gebe
- ☐ Bilinen nörolojik hastalık var ☐ Bilinen sistemik hastalık var
- ☐ Başka bir majör ağrılı hastalığı mevcut (Ağrılı diskopati, nöropatik ağrı, eklem ağrısı vb)

Beck Depresyon Skalası skoru: (17'nin altında olmalı)

Bir aylık başağrısı günlüğü sonuçları: (Günlüğü saklayınız)

Şiddetli: (x3); Orta: (x2); Hafif: (x1)

Ağrı Skoru= (Şiddetlix3+Ortax2+Hafifx1)

MİDAS puanı: MİDAS derecesi:

NOSİSEPTİN DÜZEYİ:

--

Son atak üzerinden en az 72 saat geçmiş olmalı!

Son 72 saatte analjezik almamış olmalı

ANANDAMİD DÜZEYİ:

--

Kan örneği sabah 08-11 arası alınmalı

Ek 3.İlaç Aşırı Kullanımı Grubu Kayıt Formu

İLAÇ AŞIRI KULLANIMI GRUBU

Hasta Adı:		Dosya No:	
Yaşı:		Cinsiyeti:	
		Telefon:	

Hastanın baş ağrısı için geçerli olanların yanına "+" koyunuz:

3 aydan fazladır ayda 15 ve üzeri baş ağrılı gün	
Bu ağrıların ayda 8'i aşağıdaki migren özelliklerine sahiptir	
Yandakilerden en az 2'si mevcut	Unilateral; Zonklayıcı; Orta-ağır şiddette; Fizik aktiviteyle şiddetleniyor
Yandakilerden en az biri mevcut	Bulantı ± kusma Sonofobi ve Fotofobi
Ya da hasta erkenden triptan veya ergot ile ağrıyı bastırmış	
2 aydır profilaksi almıyor	
Ayda 10 gün ve üzeri triptan/ergotamin veya 15 gün ve üzeri NSAID/basit analjezik kullanımı mevcut	

Kaç yıldır Migren ağrısı var:

Atak sıklığı (Son 3 aydaki):

Eksklüzyon kriterleri: (hastalık varsa "+" koyunuz)

- ☐ Ek olarak başka primer baş ağrısı var
- ☐ Düzenli ilaç kullanmayı gerektiren hastalığı var ☐ Gebe
- ☐ Bilinen nörolojik hastalık var ☐ Bilinen sistemik hastalık var
- ☐ Başka bir majör ağrılı hastalığı mevcut (Ağrılı diskopati, nöropatik ağrı, eklem ağrısı vb)

Beck Depresyon Skalası skoru: (17'nin altında olmalı)

Bir aylık baş ağrısı günlüğü sonuçları: (Günlüğü saklayınız)

Şiddetli: (x3); Orta: (x2); Hafif: (x1)

Ağrı Skoru= (Şiddetlix3+Ortax2+Hafifx1)

MİDAS puanı: MİDAS derecesi:

NOSİSEPTİN DÜZEYİ:

--

Son atak üzerinden en az 72 saat geçmiş olmalı!

ANANDAMİD DÜZEYİ:

--

Son 72 saatte analjezik almamış olmalı

Kan örneği sabah 08-11 arası alınmalı

Ek 4.İlaç Aşırı Kullanımı Olmayan Kronik Migren Grubu Kayıt Formu

**İLAÇ AŞIRI KULLANIMI OLMAYAN
KRONİK MİGREN GRUBU**

Hasta Adı:		Dosya No:	
Yaşı:		Cinsiyeti:	
		Telefon:	

Hastanın başağrısı için geçerli olanların yanına "+" koyunuz:

3 aydan fazladır ayda 15 ve üzeri başağrılı gün	
Bu ağrıların ayda 8'i aşağıdaki migren özelliklerine sahiptir	
Yandakilerden en az 2'si mevcut	Unilateral; Zonklayıcı; Orta-ağır şiddette; Fizik aktiviteyle şiddetleniyor
Yandakilerden en az biri mevcut	Bulantı ± kusma Sonofobi ve Fotofobi
Ya da hasta erkenden triptan veya ergot ile ağrıyı bastırmış	
2 aydır profilaksi almıyor	
Ayda 10 günden az analjezik/antimigren ilaç kullanımı mevcut	

Kaç yıldır Migren ağrısı var:

Atak sıklığı (Son 3 aydaki):

Eksklüzyon kriterleri: (hastalık varsa "+" koyunuz)

- ☐ Ek olarak başka primer başağrısı var
- ☐ Düzenli ilaç kullanmayı gerektiren hastalığı var ☐ Gebe
- ☐ Bilinen nörolojik hastalık var ☐ Bilinen sistemik hastalık var
- ☐ Başka bir majör ağrılı hastalığı mevcut (Ağrılı diskopati, nöropatik ağrı, eklem ağrısı vb)

Beck Depresyon Skalası skoru: (17'nin altında olmalı)

Bir aylık başağrısı günlüğü sonuçları: (Günlüğü saklayınız)

Şiddetli: (x3); Orta: (x2); Hafif: (x1)

Ağrı Skoru= (Şiddetlix3+Ortax2+Hafifx1)

MİDAS puanı:

MİDAS derecesi:

NOSİSEPTİN DÜZEYİ:

Son atak üzerinden en az 72 saat geçmiş olmalı!

ANANDAMİD DÜZEYİ:

Son 72 saatte analjezik almamış olmalı

Kan örneği sabah 08-11 arası alınmalı

Ek 5.Kontrol Grubu Kayıt Formu

KONTROL GRUBU

Hasta Adı:				Dosya No:	
Yaşı:		Cinsiyeti:		Telefon:	

Eksklüzyon kriterleri: (hastalık varsa "+" koyunuz)

- ☐ Herhangi bir primer baş ağrısı var
- ☐ Düzenli ilaç kullanmayı gerektiren hastalığı var
- ☐ Bilinen nörolojik hastalık var
- ☐ Başka bir majör ağrılı hastalığı mevcut (Ağrılı diskopati, nöropatik ağrı, eklem ağrısı vb)
- ☐ Gebe
- ☐ Bilinen sistemik hastalık var

Beck Depresyon Skalası skoru: (17'nin altında olmalı)

NOSİSEPTİN DÜZEYİ:

--

Son 72 saatte analjezik almamış olmalı

ANANDAMİD DÜZEYİ:

--

Kan örneği sabah 08-11 arası alınmalı

Ek 6. MIDAS Formu

MIDAS FORMU

Tarih _____

Migrene bağlı kayıp skor ve derecesini belirleyiniz (MIDAS Kriterlerine göre)	
<i>Bunun için aşağıdaki 5 soruya gün olarak verilen cevapları toplayarak Kaybedilen Toplam Gün Sayısını (Skor) tesbit ediniz ve MIDAS Derecesini belirleyerek aşağıda işaretleyiniz.</i>	
<u>MIDAS Kriterleri</u>	Gün
1. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidememiş? *	_ _ _
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. Soruda işe veya okula gidemediğini belirttiği günleri dahil etmeyin.) *	_ _ _
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamamış? **	_ _ _
4. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. Soruda ev işlerini yapamadığını belirttiği günleri dahil etmeyin.) **	_ _ _
5. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ailesine, sosyal yaşamına veya boş zamanlarında yaptığı faaliyetlere zaman ayırmamış?	_ _ _
Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)	_ _ _
* 1 ve 2 numaralı sorularda İŞ, ücret aldığı iş, OKUL ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir. ** 3 ve 4 numaralı sorularda EV İŞLERİ evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.	
Hastanın çalışma başlangıcı MIDAS Skoru ve Derecesi nedir? (Yukarıdaki Kaybedilen Toplam Gün Sayısına (Skor) bakarak <u>MIDAS Derecesini</u> işaretleyiniz)	
☐ Skor 0-5 Derece I	
☐ Skor 6-10 Derece II	
☐ Skor 11-20 Derece III	
☐ Skor 21+ Derece IV	
A) Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrısı olmuş? (Eğer herhangi bir baş ağrısı bir günden fazla sürdüyse her günü sayın.)	_ _ _
B) 0-10 arasında değişen bir skalada baş ağrılarının ortalama olarak derecesini belirtiniz. 0-10 (0=hiç ağrı yok, 10=ağrı ancak bu kadar şiddetli olabilir.)	_ _ _

Ek 7.Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hasta Kodu:	Tarih:
-------------	--------

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1	(0) Üzgün ve sıkıntılı değilim. (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum. (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.	12	(0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum. (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum. (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
2	(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. (1) Gelecek için karamsarım. (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.	13	(0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum. (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum. (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum. (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
3	(0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum. (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum. (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum. (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.	14	(0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum. (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor. (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum. (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
4	(0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum. (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum. (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor. (3) Herşeyden sıkılıyorum.	15	(0) Uykum her zamanki gibi. (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum. (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum. (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
5	(0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum. (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.	16	(0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum. (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum. (2) Her şey beni yoruyor. (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
6	(0) Kendimden memnunum. (1) Kendimden pek memnun değilim. (2) Kendime kızgıyım. (3) Kendimden nefrete ediyorum.	17	(0) İştahım her zamanki gibi. (1) Eskisinden daha iştahsızım. (2) İştahım çok azaldı. (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
7	(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum. (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum. (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.	18	(0) Son zamanlarda zayıflamadım. (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim. (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim. (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
8	(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok. (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum. (2) Kendimi öldürmek istedim. (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.	19	(0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok. (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor. (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum. (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
9	(0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor. (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. (2) Çoğu zaman ağlıyorum. (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.	20	(0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok. (1) Eskisine oranla sekse ilim az. (2) Cinsel isteğim çok azaldı. (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
10	(0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim. (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum. (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum. (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.	21	(0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum. (1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum. (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum. (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor
11	(0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim. (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum. (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor. (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.		

Toplam BECK-D skoru:.....

Ek 8.Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Başağrısı Takip Çizelgesi (Ağrı Skoru)



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
BAŞAĞRISI TAKİP GÜNLÜĞÜ

İsim:	Yıl:	Başağrısı şiddeti	Şiddetli	Orta	Hafif	Aybaşı (Adet) olduğunuz günlerin üzerini kalem ile çiziniz																														
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Başlama saati																																				
Ağrı süresi (saat)																																				
Bulantı																																				
Kusma																																				
Kullandığınız Ağrı Kesiciler																																				
						Adedi																														
						Adedi																														
						Adedi																														
						Adedi																														

Form - 70 01 34 00 13

İsim:	Yıl:	Başağrısı şiddeti	Şiddetli	Orta	Hafif	Aybaşı (Adet) olduğunuz günlerin üzerini kalem ile çiziniz																														
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Başlama saati																																				
Ağrı süresi (saat)																																				
Bulantı																																				
Kusma																																				
Kullandığınız Ağrı Kesiciler																																				
						Adedi																														
						Adedi																														
						Adedi																														
						Adedi																														

Rev.No: 01

Ek 9. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Babür DORA
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Migrende Nosiseptin ve Anandamid Düzeylerinin Atak Sıklığı ve Anazljezik Aşırı Kullanımı ile İlişkisi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 148	Tarih:21.02.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Yrd.Doç.Dr.M Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAK
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Prof.Dr. Arda TAŞTARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara INAN
Üye

Prof.Dr.Vedat YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Dr.Önal HÜLÜR
Üye (İzinli)