



**T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİGRENLİ BİREYLERE AİT MEVCUT LC-MS/MS HAM VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ: BONT-A TEDAVİSİNE BAĞLI AMİNOASİT
TÜREVLERİ (ARJİNİN, HİSTİDİN, 1-METİLHİSTİDİN VE 3-METİLHİSTİDİN)
DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ**

Kadidiatou DIARRA

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Şeyma DÜMÜR**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya Programı**

İSTANBUL, 2026



**T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİGRENLİ BİREYLERE AİT MEVCUT LC-MS/MS HAM VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ: BONT-A TEDAVİSİNE BAĞLI AMİNOASİT
TÜREVLERİ (ARJİNİN, HİSTİDİN, 1-METİLHİSTİDİN VE 3-METİLHİSTİDİN)
DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ**

Kadidiatou DIARRA

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Şeyma DÜMÜR**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya Programı**

İSTANBUL, 2026

T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ONAY SAYFASI

ÖĞRENCİ ADI -SOYADI	Kadidiatou DIARRA	
ÖĞRENCİ NUMARASI	232140001	
PROGRAM ADI	Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans	
İstanbul Atlas Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Kadidiatou DIARRA tarafından hazırlanan “Migrenli Bireylere Ait Mevcut LC-MS/MS Ham Verilerinin Retrospektif Analizi: BoNT-A Tedavisine Bağlı Aminoasit Türevleri (Arjinin, Histidin, 1 metilhistidin ve 3-metilhistidin) Değişimlerin İncelenmesi” adlı tez çalışması jüri tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. Tez Savunma Tarihi: 17 / 02/ 2026		
Jüri Üyesinin Unvanı, Adı, Soyadı	Çalıştığı Kurum	İmzası
Dr. Öğr. Üyesi Şeyma DÜMÜR (Tez Danışmanı)	İstanbul Atlas Üniversitesi	
Prof. Dr. Hafize UZUN	İstanbul Atlas Üniversitesi	
Prof. Dr. Yıldız İYİDOĞAN	İstinye Üniversitesi	

İstanbul Atlas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hafize UZUN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Istanbul Atlas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bulguların sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı;
- Bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi;
- Çalışmanın İstanbul Atlas Üniversitesinde kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını **beyan ederim.**

Kadidiatou DIARRA

İTHAF

Bu tez,

Akademik yolculuğum boyunca desteğini esirgemeyen aileme,

Her zaman yanımda olan ve bana güç veren eşime,

Bilgi ve emeğiyle bana ilham veren değerli danışman hocam Dr. Ogr. Uyesi Şeyma

DÜMÜR'e

ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

MİGRENLİ BİREYLERE AİT MEVCUT LC-MS/MS HAM VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ: BONT-A TEDAVİSİNE BAĞLI AMİNOASİT TÜREVLERİ (ARJİNİN, HİSTİDİN, 1-METİLHİSTİDİN VE 3-METİLHİSTİDİN) DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesi boyunca ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; bilimsel yaklaşımı, yönlendirmeleri ve değerli katkılarıyla her aşamada bana rehberlik eden, öğrencisi olmaktan onur duyduğum danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şeyma DÜMÜR'e,

Tez sürecinde görüş ve önerileriyle katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü ve önceki dönem Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hafize UZUN'a,

Çalışmanın yürütülmesinde proje kapsamında numune temini, klinik süreçlere ilişkin bilgi ve deneyim katkısı sağlayan Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Demet AYGÜN'e,

Numunelerin metabolizma laboratuvarında proteomik cihaz altyapısının kullanımı ve çalışmanın yürütülmesine verdikleri sürekli destek için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU'a,

Akademik gelişimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine, aldığım dersler ve kazandırdıkları bilimsel bakış açısı için,

Son olarak; her an duaları ve destekleriyle yanımda olan anneme ve babama, yoğun eğitim sürecim boyunca anlayışını eksik etmeyen aileme ve tüm zorluklarda sevgi, sabır ve desteğiyle yanımda olan değerli eşime,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Şubat 2026

Kadidiatou Diarra

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
İÇ KAPAK.....	i
ONAY SAYFASI	ii
BEYAN	iii
İTHAF.....	iv
BÜTÇE DESTEKLERİ.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 ARAŞTIRMANIN AMACI	3
1.2. ARAŞTIRMA HİPOTEZLERİ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. MİGREN	5
2.1.1. Migrenin Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.1.2 Migren Tanısı	6
2.1.3 Migrenin Epidemiyolojisi.....	8
2.1.4 Migrenin sınıflandırılması	12
2.1.5 Migren Patofizyolojisi	18
2.2. BOTULİNUM TOKSİN A (BoNT-A)	24
2.2.1 Tarihçesi	24
2.2.2 Botulinum Toksini Tipleri	25
2.2.3 Etki mekanizması	25

2.2.4 Enjeksiyon Uygulama Noktaları	26
2.2.5 Etkililik ve Güvenilirlik.....	28
2.3. AMİNO ASİT METABOLİZMASI VE MİGREN İLİŞKİSİ	28
2.4. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİNDE AMİNOASİTLERİN VE METABOLİK PROFİLLERİNİN ROLÜ.....	29
2.5. BOTULİNUM TOKSİN TİP A (BONT-A) TEDAVİSİNİN AMİNOASİT METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ OLASI ETKİLERİ	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	45
5.1 TARTIŞMA.....	45
5.2 ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI	49
5.3 SONUÇ.....	49
5.4 ÖNERİLER.....	50
6. KAYNAKLAR	52
7. EKLER.....	61
7.1 EK-1 İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	61
7.2 EK 2 : ETİK KURUL ONAYI.....	62
8. ÖZGEÇMİŞ.....	63

SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

BoNT-A	Botulinum Toksin Tip A
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi – Tandem Kütle Spektrometrisi
LC	Sıvı Kromatografisi
MS	Kütle Spektrometrisi
MS/MS	Tandem Kütle Spektrometrisi
NO	Nitrik Oksit
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CSF	Beyin Omurilik Sıvısı
m/z	Kütle/Yük Oranı
SD	Standart Sapma
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
EM	Epizodik migren
KM	Kronik migren
HIT-6	Baş ağrısı etki testi
ICHD	Baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması
KYD	Kortikal yayılan depresyon

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 2.1: Migren atağının klinik fazları (prodromal dönem, aura, baş ağrısı ve postdromal dönem).....	7
Şekil 2.2: Yaşa standardize edilmiş küresel migren yaygınlığının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı.....	11
Şekil 2.3: Her iki cinsiyette yerleşim yerine göre 100000 nüfus başına migrenin yaşı standardize prevalansı.....	12
Şekil 2.4: Bont A uygulama noktaları.....	28
Şekil 4. 1: Botulinum toksin tip A (Bont A) uygulaması öncesi (başlangıç) ve uygulamadan 1 ay sonra klinik sonuçlar ile amino asit konsantrasyonlarının karıştırılması.....	38
Şekil 4. 2: BoNT a tedavisi sonrası klinik ve biyokimyasal yanıtın cinsiyete göre karıştırılması	39
Şekil 4. 3: Sigara kullanımı durumuna göre BoNT A tedavi yanıtının karşılaştırılması	41
Şekil 4. 4: BoNT A tedavisi sonrası klinik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi(n =30)	42
Şekil 4. 5: Kronik migren ve kontrol grubu için ROC eğrisi analizi	44

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 2.1: Yaşa standardize edilmiş küresel migren yaygınlığının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı.....	14
Tablo 2.2: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği sınıflandırılmasına göre auralı migren için resmi tanı kriterleri	16
Tablo 4. 1: Migren Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Demografik Değişkenler ve Aminoasit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4. 2: BoNT-A tedavisi öncesi (başlangıç) ve 1. ay sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (n=30)	37
Tablo 4. 3: BoNT-A tedavisine yanıtın cinsiyete göre karşılaştırılması: VAS skorunda.....	39
Tablo 4. 4: Sigara Kullanım Durumuna Göre Migren Hastalarında Klinik ve Biyokimyasal Tedavi Yanıtının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4. 5: BoNT-A tedavisi sonrası ağrı azalmasını (Δ VAS) öngörmeye yönelik çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları (n=30).	43
Tablo 4. 6: Hasta ve kontrol grubu için serum Histidin ve 3 Metilhistidin ROC analizi sonuçları	44

ÖZET

DIARRA, K. (2025). Migrenli Bireylere Ait Mevcut LC-MS/MS Ham Verilerinin Retrospektif Analizi: BoNT-A Tedavisine Bağlı Aminoasit Türevleri (Arjinin, Histidin, 1-metilhistidin ve 3-metilhistidin) Değişimlerinin İncelenmesi.Yüksek Lisans, İstanbul Atlas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.

Migren, tekrarlayan baş ağrısı ataklarıyla seyreden ve yaşam kalitesini belirgin biçimde azaltan kronik bir nörovasküler hastalıktır. Botulinum toksin tip A (BoNT-A) tedavisinin klinik etkinliği bilinse de, tedaviye eşlik eden metabolik değişimler sınırlı düzeyde tanımlanmıştır. Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 kronik migren hastası ve 30 sağlıklı kontrolün kodlanmış serum verileri retrospektif olarak analiz edildi. Migren grubunda BoNT-A tedavisi öncesi değerler ile tedavi sonrası 1. ay değerleri karşılaştırıldı; klinik yanıt VAS ve aylık atak sıklığı ile değerlendirildi. Başlangıçta migren hastalarında histidin düzeyi kontrollere göre daha düşükken, arjinin ve 3-metilhistidin düzeyleri daha yüksek bulundu; 1-metilhistidin açısından anlamlı fark saptanmadı. BoNT-A sonrası VAS $8,17 \pm 1,29$ 'dan $1,63 \pm 1,35$ 'e ve atak sıklığı $10,63 \pm 5,27$ 'den $1,07 \pm 1,05$ 'e anlamlı biçimde geriledi. Klinik iyileşmeye paralel olarak histidin $51,66 \pm 10,19$ 'dan $60,87 \pm 5,90$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye yükseldi ve 3-metilhistidin $0,97 \pm 0,43$ 'ten $0,70 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye azaldı; arjinin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Alt grup analizinde erkeklerde VAS azalması kadınlara göre daha yüksekti; sigara kullanımına göre yanıtlar benzerdi. $\Delta\text{Histidin}$ ile ΔVAS arasında anlamlı korelasyon saptanmadı; ancak robust çoklu regresyonda başlangıç histidin düzeyi ΔVAS için bağımsız yordayıcıydı. ROC analizinde histidin ($\text{AUC}=0,789$) ve 3-metilhistidin ($\text{AUC}=0,714$) kronik migreni ayırt etmede orta-iyi performans gösterdi.

Anahtar kelimeler: Migren; BoNT-A; LC-MS/MS; amino asit metabolizması; histidin; 3-metilhistidin; retrospektif analiz.

ABSTRACT

DIARRA, K. (2025). Retrospective Analysis of Existing LC-MS/MS Raw Data from Individuals with Migraine: Investigation of Changes in Amino Acid Derivatives (Arginine, Histidine, 1-methylhistidine and 3-methylhistidine) Due to BoNT-A Treatment. Master's Thesis, Istanbul Atlas University Graduate Education Institute, Department of Medical Biochemistry, Istanbul.

Migraine is a chronic neurovascular disorder that markedly impairs quality of life. Although the clinical efficacy of botulinum toxin type A (BoNT-A) is well established, accompanying metabolic changes remain insufficiently characterized. In this retrospective study, coded serum data from 30 patients with chronic migraine and 30 age- and sex-matched healthy controls were reanalyzed. In the migraine cohort, pre-treatment values were compared with measurements obtained 1 month after BoNT-A, and clinical response was assessed using the Visual Analog Scale (VAS) and monthly attack frequency. After BoNT-A, VAS decreased from 8.17 ± 1.29 to 1.63 ± 1.35 and monthly attacks from 10.63 ± 5.27 to 1.07 ± 1.05 . In parallel, histidine increased from 51.66 ± 10.19 to 60.87 ± 5.90 $\mu\text{mol/L}$ and 3-methylhistidine decreased from 0.97 ± 0.43 to 0.70 ± 0.18 $\mu\text{mol/L}$, while arginine showed no significant change. In subgroup analyses, men exhibited a larger VAS reduction than women, whereas smoking status was not associated with clinical or biochemical response. Change in histidine was not correlated with VAS improvement; however, baseline histidine independently predicted VAS change in robust multiple linear regression. In ROC analysis, histidine (AUC=0.789) and 3-methylhistidine (AUC=0.714) demonstrated moderate-to-good discrimination between chronic migraine and controls.

Keywords: migraine; botulinum toxin type A; LC–MS/MS; amino acid metabolism; histidine; 3-methylhistidine; retrospective analysis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, dünya genelinde prevalansı yüksek olan, bireysel yaşam kalitesini ciddi şekilde kısıtlayan ve toplumsal iş gücü kaybı nedeniyle önemli bir sosyoekonomik yük oluşturan nörolojik bir bozukluktur. Prevalansının yaklaşık %15 düzeyinde olduğu, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık izlendiği ve her dört kadından birini, her on erkekten birini etkilediği bildirilmektedir (1). Klinik olarak migren, çoğunlukla tek taraflı ve zonklayıcı baş ağrısı ile birlikte bulantı-kusma ve foto/fonofobi gibi eşlik eden semptomlarla seyreden, fiziksel aktivite ile şiddetlenen kronik ve engelleyici bir nörovasküler sendrom olarak tanımlanmaktadır (2).

Migrenin patofizyolojisi çok bileşenli olup trigeminovasküler sistem, meninksler ve kranial damar yapıları arasındaki etkileşimlerle ilişkilidir (3). Mevcut kanıtlar, genetik ve çevresel faktörler, nörotransmitter sistemleri, sitokin yanıtı, kranial vasküler dinamikler, hipotalamik disfonksiyon, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, güncel yaklaşımlarda migren atağının ortaya çıkışında kortikal hiperuyarılabilirlik (uyarılma eşiğinde azalma) ve beyin sapındaki bazı yapıların atağı başlatıcı/kolaylaştırıcı işlevi ön plana çıkmaktadır (4). Bu karmaşık biyolojik zemin hem hastalığın heterojen klinik yelpazesini hem de tedavi yanıtındaki değişkenliği açıklayabilecek temel unsurlardan biridir.

Son yıllarda kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP) yolunu hedefleyen tedaviler migren yönetiminde önemli bir ilerleme sağlamakla birlikte, hastaların kayda değer bir bölümünde yeterli yanıt elde edilememekte; ayrıca mevcut tedaviler genel olarak hastalık modifiye edici nitelik taşımamakta ve tedavinin kesilmesini takiben nüks görülebilmektedir (5). Bu durum, migrenin temel biyolojik mekanizmalarının daha derinlemesine aydınlatılmasına ve buna dayalı olarak daha etkili/kalıcı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik gereksinimi güçlendirmektedir (6).

Botulinum nörotoksinleri (BoNT'ler), Clostridium botulinum tarafından üretilen ve farklı serotipleri bulunan toksinlerdir. Literatürde A'dan H'ye sekiz serotip ve çok sayıda alt tip tanımlanmıştır (7). Bu serotiplerden BoNT/A, kronik migren tedavisinde kullanılan önemli

bir ajandır ve etkisinin; nörotransmitter/nöropeptit salınımının modülasyonu, reseptör ve sitokinlerin yüzey ekspresyonunda değişiklikler ile opioiderjik transmisyonun artışı gibi mekanizmalarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (8). BoNT-A'nın periferel duyu nöronlarında substance P, CGRP ve glutamat gibi mediyatörlerin ekzositozunu geri dönüşümlü olarak azaltarak periferel sensitizasyonu baskıladığı; bunun da merkezi duyarlılaşmada dolaylı azalmaya yol açabileceği öne sürölmektedir (9). Bununla birlikte, BoNT-A uygulamasına eşlik eden sistemik biyokimyasal/metabolik değışimlerin kapsamı ve klinik yanıtla ilişkisi henüz tam olarak netleşmemiştir.

Bu bağlamda metabolomik yaklaşımlar, migren patofizyolojisinde rol oynayan biyokimyasal yolların tanımlanması ve tedavi yanıtının biyobelirteçlerle izlenmesi açısından güçlü bir araştırma çerçevesi sunmaktadır. Amino asitler; nörotransmitter öncülleri, enerji metabolizması bileşenleri ve vasküler regölasyonda görev alan moleküller olarak merkezi sinir sistemi işlevinde kritik roller üstlenmektedir (10). Bu tez çalışmasında özellikle arjinin, histidin ve metillenmiş histidin türevleri (1-metilhistidin, 3-metilhistidin) odağa alınmıştır. Arjinin, nitrik oksit (NO) sentezinin öncülü olup NO'nun migren atağını tetikleyebilen veya sürdürebilen bir mediyatör olabileceği bildirilmektedir; BoNT-A'nın sinaptik salınım süreçleri üzerinden NO ilişkili yolları dolaylı etkileyerek atak sıklığı/şiddetini azaltabileceği yönünde hipotezler bulunmaktadır (11). Histidin ise histaminin öncölüdür; histaminin migren patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Histidinin metillenmiş türevleri olan 1-metilhistidin ve 3-metilhistidin, histamin metabolizması ve/veya kas protein yıkımıyla ilişkili biyokimyasal göstergeler olarak değeriendirilebilmekte; bu nedenle BoNT-A'nın periferel/yerel etkilerine eşlik eden sistemik yansımaların dolaylı izlenmesinde aday belirteçler olabileceği düşünölmektedir (12). Ayrıca arjinin ve histidin metabolitlerinin NO biyoyolu ve immün yanıtla ilişkisi, migrenle ilişkili inflamatuvar süreçlerde olası rollerini destekleyebilecek biyolojik bir çerçeve sunmaktadır (13).

Bu bağlamda; BoNT-A tedavisinin sağladığı klinik iyileşmeye eşlik eden metabolik değışimlerin aydınlatılması, migrenin biyokimyasal patofizyolojisine dair mevcut literatürü genişletebilir ve klinik yaklaşımların rasyonel bir temelde optimize edilmesine olanak tanıyabilir. Literatürde BoNT-A'nın metabolomik yansımalarına ilişkin verilerin sınırlı olması, bu alandaki bulgulara özgün bir araştırma niteliği kazandırmaktadır.

1.1 ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu tez çalışması, kronik migren hastalarında BoNT-A tedavisinin amino asit metabolizması üzerindeki etkilerini incelemeyi ve bu metabolitlerin klinik süreçlerdeki değerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu temel amaç doğrultusunda şu alt hedeflere odaklanılmıştır:

1. *Metabolik Karakterizasyon:* Kronik migren hastalarında serum arjinin, histidin, 1-metilhistidin ve 3-metilhistidin düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayarak, hastalığın patofizyolojisine eşlik eden bazal metabolik farklılıkları saptamak.
2. *Tedavi Yanıtının İzlenmesi:* BoNT-A enjeksiyonu sonrası 1. ayda söz konusu parametrelerde meydana gelen değişimleri inceleyerek, tedavinin biyokimyasal profil üzerindeki düzenleyici etkisini değerlendirmek.
3. *Klinik Korelasyon:* Belirlenen metabolik belirteçlerin ağrı şiddeti (VAS) ve aylık atak sıklığı gibi klinik parametrelerle ilişkisini analiz etmek.
4. *Tanısal Performans Analizi:* İlgili metabolitlerin kronik migren tanısında sağlıklı bireylerden ayırt edici gücünü işlem karakteristik eğrisi (ROC) analizleri ile ortaya koymak.
5. *Prediktif Modelleme:* Başlangıç metabolit düzeyleri ve klinik verileri kullanarak, tedavi sonrası klinik iyileşmeyi (Δ VAS) öngörebilecek bağımsız prediktörleri çoklu regresyon modelleri aracılığıyla belirlemek.

Bu hedefler doğrultusunda çalışma; BoNT-A'nın migren patofizyolojisi üzerindeki olası biyokimyasal etkilerine ilişkin kanıt üretmeyi ve arjinin/histidin eksenli metabolik belirteçlerin tanısal destek ile tedavi yanıtının biyokimyasal izlenmesinde kullanılabilirliğine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

1.2 ARAŞTIRMA HİPOTEZLERİ

Araştırma hipotezleri, çalışmanın tasarımı ve incelenen değişkenlerle uyumlu olacak şekilde aşağıda sunulmuştur.

Birincil Hipotezler

H1: Kronik migren hastalarında tedavi öncesi serum histidin düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür.

H2: Kronik migren hastalarında tedavi öncesi serum arjinin ve/veya 3-metilhistidin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

H3: BoNT-A tedavisi sonrası 1. ayda kronik migren hastalarında serum histidin düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı olarak artar.

H4: BoNT-A tedavisi sonrası 1. ayda kronik migren hastalarında serum 3-metilhistidin düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalır.

İkincil Hipotezler

H5: BoNT-A tedavisi sonrası VAS skoru ve aylık atak sıklığı tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalır.

H6: Serum metabolitlerindeki değişimler (Δ histidin, Δ 3-metilhistidin vb.) ile klinik yanıt göstergeleri (Δ VAS, Δ atak sıklığı) arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.

H7: Başlangıç serum histidin düzeyi, BoNT-A tedavisine bağlı ağrı azalmasını (Δ VAS) öngören bağımsız bir belirleyicidir.

H8: Serum histidin ve 3-metilhistidin düzeyleri, kronik migreni sağlıklı kontrollerden ayırt etmede yüksek tanısal performans gösterir (ROC-AUC anlamlı ve yüksektir).

Sıfır Hipotezleri (H0)

H0: Migren ve kontrol grupları arasında arjinin/histidin ve türevlerinin serum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktur.

H0: BoNT-A tedavisi öncesi ve sonrası serum amino asit düzeylerinde anlamlı değişim yoktur.

H0: Metabolik değişkenler ile klinik yanıt parametreleri arasında anlamlı ilişki yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MİGREN

2.1.1 Migrenin Tanımı ve Tarihçesi

Migren, tipik olarak tek taraflı ve zonklayıcı olarak tanımlanan bulantı, kusma, fono ve fotofobi ve diğer nörolojik semptomlarla ilişkili tekrarlayan orta veya şiddetli baş ağrıları ile karakterize edilen kronik ve engelleyici nörovasküler bir hastalıktır. Fiziksel aktivite ile şiddetlenir ve mide bulantısı ve/veya ışık ve sese karşı hassasiyet ile ilişkilidir (2,3)

Migren terimi, antik dönemlerden bu yana bilinen bir nörolojik hastalıktır. Kökeni Yunanca "ἡμικράνιον (hêmikranion)" kelimesinden almış. Bu terim, Latinceye "hemicrania" (hemi = yarısı demektir krania= baş) hemicrania, "başın yarısı" anlamına gelmektedir oradan da Fransızcaya "migraine" olarak geçmiştir. Bu, hastalığın tipik bir özelliği de bu ; çoğu kişide , ağrı başın bir yarısında başlar. Ancak başın ön ve arka kısmında meydana gelen iki taraflı ağrı da yaygındır. Migren ağrısının en belirgin özelliği zonklayıcı nitelikte olmasıdır; bu ağrı genellikle fiziksel efor veya hareketle artış gösterir. Migren atakları genellikle orta ya da şiddetli düzeyde görülmektedir (14). Migrenle ilgili ilk bilgilere M.Ö. 3000 yıllarına ait kayıtlarda rastlanır. M.Ö. 400 yılında Hipokrat, görsel aura belirtilerini ve kusmayla ağrının hafiflemesini tanımlamıştır (15). Neolitik döneme ait kafataslarında yapılan trepanasyon işlemleri baş ağrısıyla mücadele yöntemlerinden biri olarak görülür. Kenya'daki Kisii kabilesi de bu yöntemi uygulamıştır. M.Ö. 3700'e tarihlenen Mısır papirüsleri ile Sümer tabletlerinde de baş ağrısı anlatılmıştır. M.Ö. 2500 yılına ait olduğu düşünülen Ebers Papirüsü ise migren ve nevralljiyi tanımlamaktadır. M.S. 2. yüzyılda Aretaeus, başın tek tarafını tutan, bulantı ile seyreden ve arada ağrısız dönemler gösteren migreni tarif etmiş ve bu yönüyle migrenin kaşifi olarak kabul edilmiştir. Yıl 1778'de Fothergill migren aurasını tanımlayan ilk kişidir. 1783'te Tissot, migrenin diğer baş ağrılarından farkını ortaya koymuştur. 1873'te Liveing migrenin nörolojik bir teoriye dayandığını savunmuş, 1900'de Deyl, hipofiz bezindeki şişmenin trigeminal siniri baskılayarak migrene yol açabileceğini ileri sürmüştür. Yıl 1901'de Spitzer, ventriküllerdeki blokajın baş ağrısına neden olduğunu öne sürmüştür (15). Yıl 1925'te Rothlin, ergotamin enjeksiyonuyla dirençli bir migren hastasını tedavi etmiştir (16).

Yüzyıllar boyunca migren, sıklıkla epilepsiyle karıştırılmış veya onunla ilişkilendirilmiştir. Ancak 19. yüzyılda Labarraque, Trousseau, Lasègue ve Charcot gibi doktorlar, migreni semiyolojik ve fizyopatolojik açıdan daha net tanımlamaya başlamışlardır.

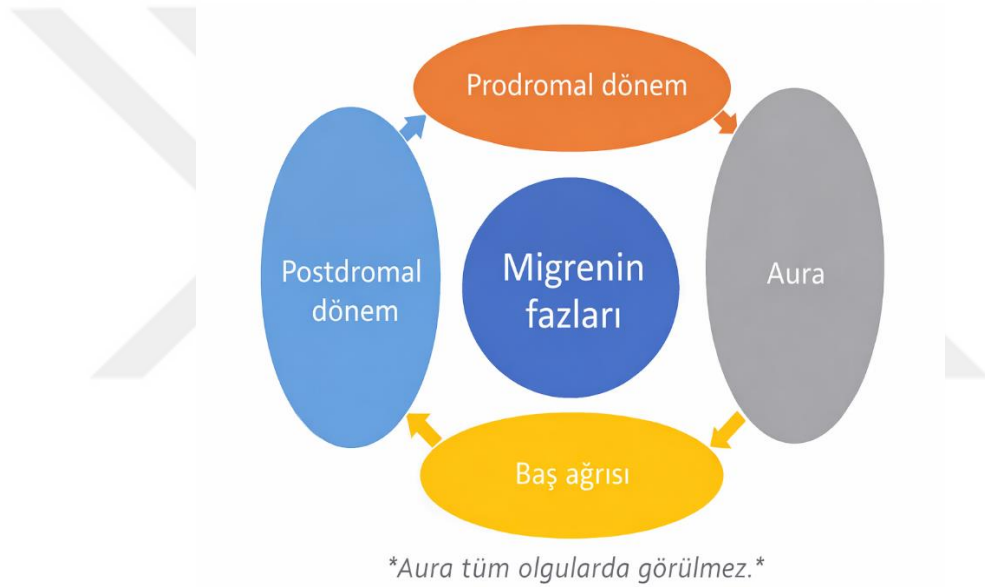
Migrenin tanımlanmasında önemli bir gelişme, 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society) tarafından, farklı ülkelerden uzmanların ortak görüşüyle oluşturulan Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması (ICHD) içinde yer alan tanımın yayımlanmasıyla yaşanmıştır. Bu sınıflandırma, 2004 yılında (ICHD-2), ardından 2018 yılında (ICHD-3) güncellenmiş ve 2020 yılında dördüncü bir güncelleme duyurulmuştur (17) .

2.1.2 Migren Tanısı

Migren baş ağrısının tanısı esas olarak kliniklidir. Ayrıntılı bir öykü, uygun bir merkezi sinir sistemi muayenesiyle birlikte alınmalıdır. Hasta tüm semptomları tam olarak tanımlamalıdır. Öykü, migreni teşhis etmede hayati bir rol oynar ve muayenenin birincil amacı, önceden var olan migren eğilimini kötüleştirebilecek herhangi bir ek sorunu bulmaktır (18). Doğru sorular sorulursa, migren baş ağrılarını teşhis etmek için öykü her zaman yeterlidir. Hasta genellikle, supraorbital bölgeden başlayıp temporal bölgeye doğru ilerleyen, nabız atışı karakterinde, yüksek seslerden veya parlak ışığa maruz kalmaktan kaynaklanan tahrişle birlikte mide bulantısı veya kusma ile ilişkili tek taraflı baş ağrısı öyküsü ile gelir. Hasta her zaman bu semptomları haftada iki veya üç kereden fazla (kronik bir vaka ise) oldukça sık yaşadığını söyler (19). Daha önceki birçok tedavinin başarısız olması nedeniyle hastalar sıklıkla cesaretini kaybeder ve hatta hayal kırıklığına uğrar. Baş ağrılarının tedavisi genellikle rutin, aceleyle elde edilen, ilgisiz bir öykü nedeniyle başarısız olur. Kritik koşullardan biri de zamandır. Hekim sempatik olmalı ve hastanın çektiği acıyı anlamalıdır. Çoğu hasta, baş ağrısının azalmadığı ve nedeninin kendilerine bildirilmediği çok sayıda aceleyle ve başarısız konsültasyondan geçmiştir (20). Baş ağrısının ne zaman ve nasıl başladığı, sürekli mi yoksa epizodik mi olduğu veya kronik migrende sıklıkla olduğu gibi (periyodik kötüleşmeyle sürekli) mi olduğu, nöbetlerin veya alevlenmelerin uzunluğu ve herhangi bir tetikleyici veya ağırlaştırıcı faktörün olup olmadığı gibi ağrı örüntüsüyle ilgili sorular sorarak başlayın (14,17).

Ağrının yeri, karakteri ve şiddeti dahil olmak üzere doğası hakkında soru sorun. Ayrıca, mide bulantısı, ışığa, sese, kokuya, dokunmaya veya harekete karşı hassasiyet gibi eşlik eden semptomların ve aşırı yorgunluk veya enerji, esneme, aşırı idrara çıkma, boyun ağrısı, baş dönmesi veya görsel veya duysal bozukluklar gibi ataklara öncülük eden veya eşlik eden semptomların olup olmadığını belirlemek de önemlidir (21). Göz sulanması, konjonktival enfeksiyon, burun tıkanıklığı, pitozis, göz kapağı ödemi, terleme, anksiyete, ateş, boyun ağrısı ve döküntü gibi farklı birincil veya ikincil baş ağrısı hastalıklarına işaret edebilecek herhangi bir semptom olup olmadığını sorun (22). Geçmiş ve şimdiki tedavilerin kullanımı ve bunların

uygulanma zamanlaması not edilmesi gereken önemli noktalardır. Hastalardan daha önce denenmiş tüm ilaçların ve dozaj bilgilerinin bir listesini getirmeleri istenmeli ve sorgulanmalıdır; bu tedavilerin neden kesildiği sorulmalıdır (23) . Hastanın tıbbi geçmişi, şu anda baş ağrısı olmayan ilaçları, alerjileri, aile geçmişi (özellikle baş ağrıları), sosyal geçmişi ve depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları (meslek, sigara içme durumu ve alkol ve kafein tüketim seviyeleri dahil) ile ilgili sorular sorun. Sık mide ağrıları, hareket hastalığı veya akşamdan kalmaya normalden fazla yatkınlık gibi migren semptomları hakkında soru sormak da faydalı olabilir (22). Tipik bir migren atağı, altı saat kadar kısa bir sürede başlayıp 72 saate kadar uzayabilen dört aşamadan oluşabilir. Bu aşamalardan bazıları tüm migren hastalarında görülmez.



Şekil 2.1: Migren atağının klinik fazları (prodromal dönem, aura, baş ağrısı ve postdromal dönem)

Prodromal Faz

Baş ağrısından saatler veya günler önce, esneme, ruh hali değişimleri, odaklanma zorluğu, boyun ağrısı, bitkinlik, susuzluk ve idrara çıkma sıklığının artması gibi bazı ağrısız semptomlar ortaya çıkmaya başlar (24).

Aura

"Uyarı aşaması" olarak da adlandırılan bu aşama, sonunda migren baş ağrısının başlamasından önce ortaya çıkabilir. Aura çoğu zaman hastanın görüşünü etkiler. Bazı kişilerde kafa karışıklığı, yönelim bozukluğu ve baş dönmesi görülmüştür (25). Görme alanındaki

noktalar, şimşekler ve zikzaklar gibi duyuşal bozukluklar migren aurası olarak adlandırılır. Bazı kişiler kulak çınlaması, baş dönmesi veya hatta net konuşmada zorluktan şikayet eder. Bu durum migren atağından 30 ila 60 dakika önce veya hatta ataktan sonra ortaya çıkabilir. Tüm migren ataklarının aura içermediğini anlamak önemlidir (26).

Baş Ağrısı

Atış aşaması olarak da bilinen bu aşama saatlerce sürebilir. Hasta bu süre zarfında sessizce dinlenmek ister ve günlük aktivitelerini yerine getirmeyi zor bulur. Ağrı genellikle supraorbital bölgede, özellikle kaşların etrafında başlar ve daha sonra başın bir tarafındaki temporal bölgeye yayılır. Bazı hastalar ayrıca boyundaki servikal bölgede ağrıdan şikayet eder (27). Zonklayan veya zonklayan ağrı migrenin karakteristiğidir. Ağrı kötü kokuya, parlak ışığa, yüksek seslere, strese ve kabızlık gibi gastrointestinal sorunlara maruz kalındığında şiddetlenir (28).

Postdrom Fazı

Bu faza ayrıca post-migren fazı da denir. Migrenin bu son aşaması sıklıkla migren hastaları tarafından alkol zehirlenmesinden kaynaklanan bir akşamdan kalmaya benzetilir. Migren atağının kendisi kadar korkunç olabilir. Hasta kendini bitkin, bitkin ve tükenmiş hisseder. Hasta boyun ağrısı, odaklanma sorunu, bağırsak sorunları, hafif baş ağrısı, susuz hissetme ve ruh hali değişimlerinden şikayet eder (29) . Migrenin tetikleyici faktörleri arasında stres, kaygı, kadınların endokrin dalgalanmaları, bir ışık parlaması veya yoğun aydınlatma, yüksek sesler, hoş olmayan koku, fazla veya yetersiz uyku, çevrede veya iklimde dalgalanmalar, aşırı efor (çok fazla fiziksel aktivite), kafein yoksunluğu, sigara ve alkol tüketimi, öğün atlama ve migren için aşırı ilaç kullanımı yer alır. Gıda tetikleyicileri hastaların %12-60'ı tarafından bildirilmiştir (30) .

Çok sayıda rapor, çikolata, likör, peynir ürünleri, işlenmiş et ve diğer gıda maddeleri gibi gıdalarda doğal olarak bulunan tiraminin bazı kişilerde migreni tetikleyebileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, monosodyum glutamat (MSG) yaygın olarak bir migren tetikleyicisi olarak gösterilmektedir (31).

2.1.3 Migrenin Epidemiyolojisi

Migren İnsidansı

Migrenle ilgili epidemiyolojik çalışmalar genellikle hastalığın yaygınlığına odaklanmakta, insidans (yeni vaka) oranlarına ise daha az yer verilmektedir. Danimarka'da

yapılan 12 yıllık uzunlamasına bir çalışmada, başlangıçta migreni olmayan bireylerde yıllık insidans oranı 1000 kişi-yılında 8,1 olarak bulunmuştur (32). En yüksek oranlar 25-34 yaş grubunda gözlenmiştir: kadınlarda 1000 kişi-yılında 23, erkeklerde ise 10. Yaş ilerledikçe bu oranlar düşmüştür. Türkiye’de yapılan benzer ancak sadece 5 yıl süren başka bir çalışmada ise genel insidans oranı 1000 kişi-yılında 23,8 olarak saptanmış; bu çalışmada da kadınlarda oran erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (33).

Migren insidansını tahmin etmenin başka bir yöntemi de migrenin başlangıç yaşına bakmaktır. Bu yöntem, Amerikan Migren Yaygınlığı ve Önleme Çalışması’nda kullanılmış ve kadınlarda en yüksek insidans 20-24 yaş aralığında (1000 kişi-yılında 18,2), erkeklerde ise 15-19 yaş aralığında (1000 kişi-yılında 6,2) saptanmıştır. Migrenin başlama yaşı kadınlarda ortalama 23,2 yıl, erkeklerde ise 25,5 yıl olarak belirlenmiştir. Her iki cinsiyette de bireylerin %75’i migrenin 35 yaşından önce başladığını bildirmiştir (34).

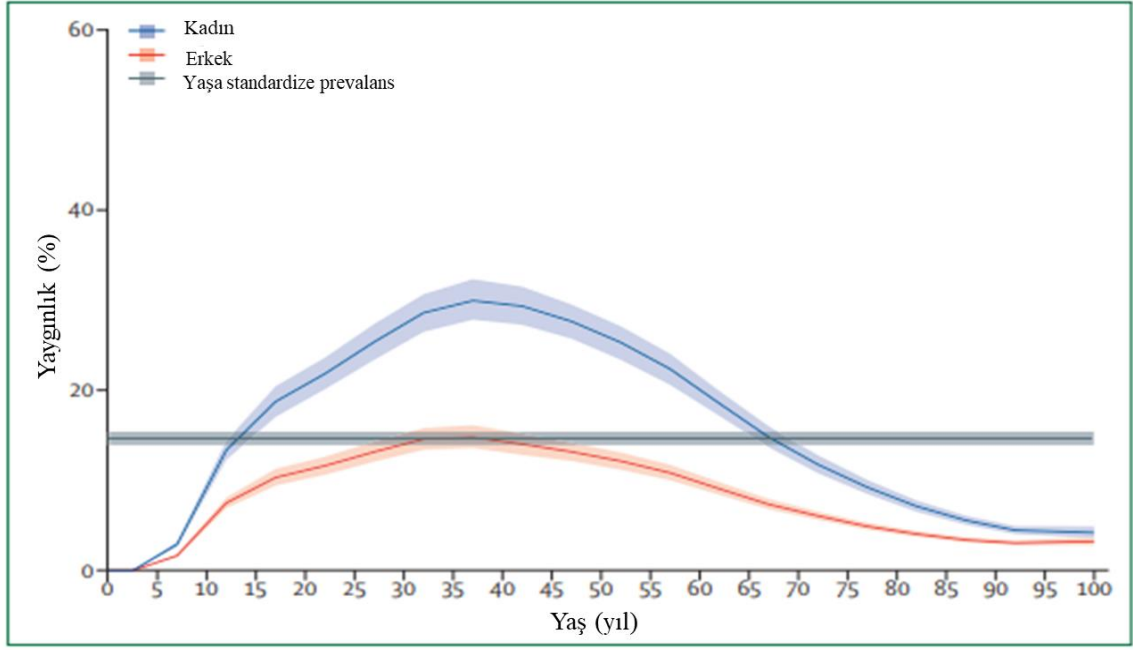
Migrenin Yaygınlığı – Bir Yıllık Dönem Yaygınlığı

Migrenin değerlendirilmesinde genellikle bir yıllık dönem yaygınlığı kullanılmaktadır. Ancak, yılda yalnızca bir gün migren yaşanması bile aktif bir baş ağrısı bozukluğu olarak kabul edilmektedir (35). Dünya genelinde nüfus temelli çalışmalar için standart metodolojiler geliştirilmiştir (36). Küresel ölçekte migrenin bir yıllık yaygınlığı yaklaşık %15 olarak tahmin edilmektedir; bu oran Güneydoğu Asya’da %25–35 gibi yüksek seviyelere çıkarken, Çin’de en düşük düzeyde (%9) görülmektedir (37). Dokuz Avrupa ülkesinden veri toplayan Eurolight projesi, cinsiyete göre ayarlama yapıldığında 1 yıllık yaygınlığı %35 olarak bildirmiştir. Buna karşılık, ABD’de yapılan tahminler zaman içinde sabit kalarak %12–13 seviyelerinde kalmıştır (38). Bu durum, Avrupa ve ABD verileri arasında uyumsuzluk olduğunu göstermektedir. Migrenin küresel ölçekte önemli bir sağlık yükü oluşturmaya rağmen, özellikle çocuklar ve ergenlerle ilgili veriler pek çok bölgede yetersizdir. Ayrıca, çalışma popülasyonlarındaki, seçim kriterlerindeki ve vaka tanımlarındaki farklılıklar nedeniyle kullanılan yöntemler değişkenlik göstermekte, bu da bulguların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Avrupa ve ABD arasındaki farklılık büyük ölçüde iki nedene dayanmaktadır. İlk olarak, Eurolight projesi, önce gerilim tipi baş ağrısını dışladıktan sonra hem kesin hem de olası migren vakalarını dikkate almıştır (Olası migren, migren tanısı için gerekli kriterlerden yalnızca birini karşılamayan durumlardır) (35,39). Bu yaklaşım, baş ağrısının gerilim tipi değilse büyük ihtimalle migren olduğuna dayanmaktadır. Oysa ABD’deki çalışmalar yalnızca kesin migren tanısı konulan vakaları değerlendirmiştir ve bu durum, Eurolight verilerindeki vakaların yaklaşık %40’ının

dışlanmasına neden olurdu. İkinci neden ise, birçok ABD çalışmasının yalnızca şiddetli baş ağrısı bildiren katılımcıları içermesi ve bu durumun migrenin bildirilme oranını düşürmesidir (38,40). Kesitsel çalışmalar için fikir birliğine dayalı metodolojik kılavuzların üretimi, WHO ile resmi ilişkileri olan hükümet dışı kuruluş Lifting The Burden (LTB) tarafından yönetilen Küresel Baş Ağrısına Karşı Kampanya'nın en önemli girişimlerinden biri olmuştur. Baş ağrısı veya genel epidemiyoloji alanında deneyim ve yetkinliğe sahip uzman bir fikir birliği grubu tarafından geliştirilen ve WHO'nun altı dünya bölgesinden alınan bu ayrıntılı öneriler, popülasyonlarda baş ağrısı yükünü ölçen veya tanımlayan çalışmaları tasarlamak, uygulamak, anlamak veya değerlendirmekle ilgilenen herkes içindir. Amaçları, kullanılan yöntemleri iyileştirmek ve standart hale getirmek, dünya çapında çalışmalarda farklılıkları en aza indirmek ve böylece coğrafya, etnik köken, kültür ve kentsel ile kırsal kesim sakinlerinin oranları gibi faktörlere atfedilen gerçek farklılıkları ortaya çıkarmaktır (36).

Çocuklarda, Ergenlerde Ve Yaşlılarda Migren

Migrenin görülme sıklığı, insidansında olduğu gibi yaş ve cinsiyete göre belirgin farklılıklar gösterir (Bkz. Şekil 2). Migren, en yüksek yaygınlığa 35-39 yaş aralığında ulaşırken, yaşamın hem çocukluk ve ergenlik dönemlerinde hem de yaşlılıkta daha düşük oranda görülür (41) . Altı 6-17 yaş arası okul çağındaki çocuklarda, Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada yıllık migren yaygınlığı %26 olarak bildirilmiştir (kesin migren %7, olası migren %19). ABD'de yapılan bir başka çalışmada ise, olası migren vakaları hariç tutulduğunda, ergenlerde yıllık migren yaygınlığı %6 olarak bulunmuştur. Migren öyküsü olmayan ebeveynlere sahip ergenlerde bu oran %4'e kadar düşmektedir (42). Yaşlı bireylerde (60 yaş ve üzeri), migren yaygınlığı %3 ila %6 arasında değişmektedir (38) .



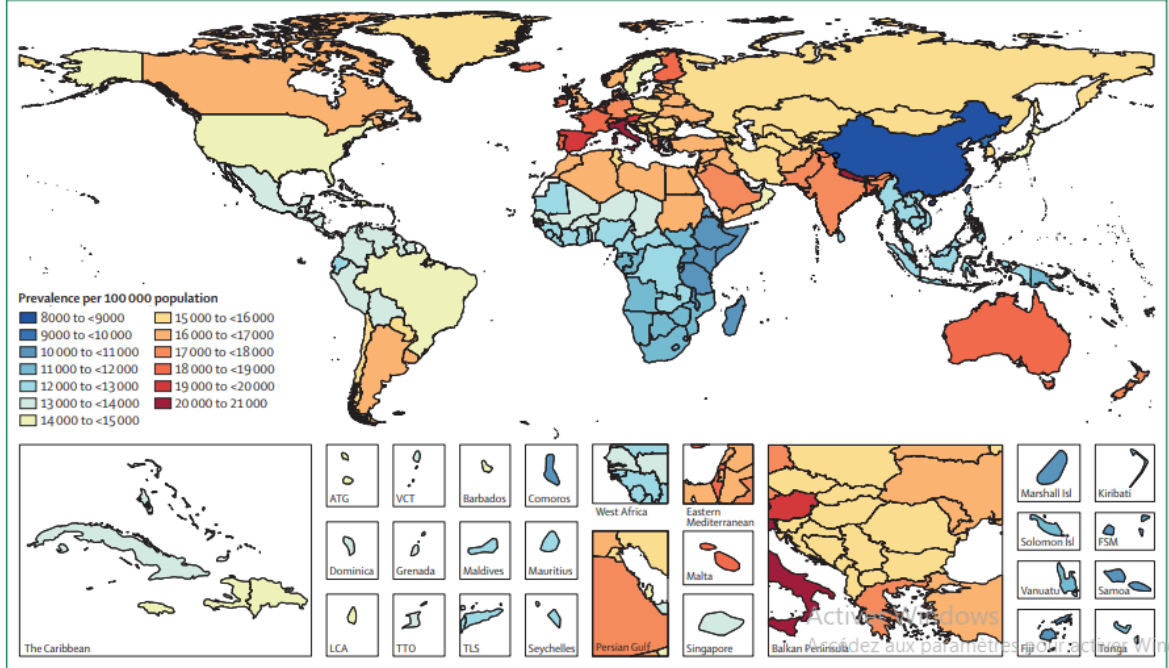
Şekil 2.2: Yaşa standardize edilmiş küresel migren yaygınlığının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Coğrafi Bölge ve Irka Göre Yaygınlık

Migrenin yaygınlığı coğrafi bölgelere göre değişmektedir (Şekil 3). Yıl 2016 Lancet Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasına göre yaygınlık Nepal'de en yüksek, Çin'de ise en düşüktür (43). Nepal'deki yüksek yaygınlık, yüksek rakımlarda yaşamayla güçlü bir ilişkiye bağlanmıştır. Irk konusunda, ABD merkezli bir çalışma, Beyaz insanlarda Siyah insanlara göre nispeten daha yüksek bir yaygınlık bulmuştur. Ancak, coğrafi bölgeler ve ırklar arasında yayınlanan yaygınlık tahminlerinin karşılaştırılması, daha önce belirtilen metodolojik farklılıklar nedeniyle karışmaktadır. Standartlaştırılmış ve titiz bir metodolojiyle bile, biyolojik ırksal farklılıkları coğrafi farklılıklardan ve kültürel, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden kaynaklanan farklılıklardan ayırmak kolay değildir (38,44).

Sosyoekonomik statüye göre migrenin yaygınlığı üzerine yapılan bazı araştırmalar, gelir grupları (düşük, orta, yüksek) arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen iki nüfus temelli çalışmada, düşük gelirli bireylerde yüksek gelirli bireylere kıyasla migrenin daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir (41). Ayrıca, yoksulluk, Rusya ve Gürcistan'da, ayda 15 veya daha fazla baş ağrısı günü yaşayan kişilerle ilişkili bulunmuştur. Gelirin sağlık hizmetlerine erişimle olan bağlantısı göz önüne alındığında,

düşük sosyoekonomik statü ile migrenin artan yaygınlığı arasında bir ilişki olduğu düşünülebilir. Bu durum, düşük gelirli ülkelerdeki araştırmalarla da doğrulanmıştır; bu ülkelerde, yoksulluk, sağlık hizmetlerine sınırlı erişim ve kırsal bölgelerdeki yaşam koşullarıyla ilişkilendirilmiştir (44,45).



Şekil 2.3: Her iki cinsiyette yerleşim yerine göre 100000 nüfus başına migrenin yaşa standardize prevalansı

2.1.4 Migrenin sınıflandırılması

Migren, sıradan bir baş ağrısı değildir; pek çok farklı şekilde ortaya çıkabilir. Aslında, migren türleri neredeyse her hasta kadar çeşitlidir. Çünkü her bireyin beyin yapısı farklıdır ve bu da doğru tanı koymayı güçleştirir. Bu çeşitliliği düzenlemek amacıyla, migren tiplerini ayıran ICHD-3 adlı bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Her migren tipi, güvenilir ve kesin tanı konulmasını sağlayan net kriterlerle tanımlanmıştır. Bu kriterler, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) 1988 yılında yayımladığı, tüm baş ağrılarını kapsayan ilk tutarlı sınıflandırmayla belirlenmiştir. Günümüzde IHS, baş ağrısı sınıflandırmasında küresel bir referans haline gelmiştir. Epidemiyolojik çalışmalara göre, migren vakalarının %90'ından fazlası aurasız migren ve tipik auralı migren olarak sınıflandırılmaktadır. Diğer migren türleri ise daha nadir görülür ve uzmanlık gerektirir. Bu nedenle bu tezde yalnızca aurasız migren ve auralı migren ayrıntılı olarak incelenecektir (46) .

I. Aurasız Migren

II. Auralı Migren

1. Tipik auralı Migren

a. Baş Ağrısı Ile Birlikte Tipik Aura

b. Baş Ağrısı Olmadan Tipik Aura

2. Beyin Sapı Auralı Migren

3. Hemiplejik Migren

A. Ailesel Hemiplejik Migren

a) Ailesel Hemiplejik Migren Tip 1 (FHM1)

b) Ailesel Hemiplejik Migren Tip 2 (FHM2)

c) Ailesel Hemiplejik Migren Tip 3 (FHM3)

d) Ailesel Hemiplejik Migren, Diğer Lokuslar

B. Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)

4. Retinal Migren

III. Kronik Migren

Aurasız Migren

Aurasız migren, migrenin en sık görülen şekli olup, vakaların %80-90'ında görülür. Auralı migrenden farklı olarak, atağın uyarı işaretleri yoktur. Tanı klinik olarak kalır ve “gerçek migren” olarak kabul edilmek için bir dizi resmi kritere dayanır (46). Yaşamı boyunca beşten az atak geçiren bir hastayı, bu atakların tipik olması, aile öyküsünün bulunması ve baş ağrılarının kadınlarda hormonal döngüden etkilenmesi durumunda migren hastası olarak kabul edebiliriz. İlk kriz genellikle 50 yaşından önce ortaya çıkar. Ailesinde veya kişisel öyküsünde migren öyküsü olmayan 50 yaş üstü bir kişide ilk migren atağı tanısı konulmamalıdır (46) .

Baş ağrısı yavaş yavaş gelişir ve 2-4 saat içinde zirveye ulaşır, tedavi edilmezse 4-72 saat içinde kendiliğinden geçer. Ağrı tek taraflıdır, ancak yayılabilir ve yaygın olabilir. Ataklar arasında etkilenen beyin yarımküresi değişebilir ve ağrının yeri frontotemporal veya retroorbital olabilir. Ağrı hareketle ve özellikle öksürmekle artan, zonklayıcı özelliktedir. Migren atakları sırasında gözlenen eşlik eden sindirim (bulantı, kusma vb.) ve duyuşsal (fotofobi, fonofobi vb.) bulgular IHS kriterlerinin bir parçasıdır, sürekli değildir ve migren hastalığından birkaç yıl sonra daha az sıklıkta görülür. Baş ağrısına eşlik edebilecek diğer belirtiler arasında yüzde solukluk, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, ruh hali değişimleri,

ozmofobi, dengesizlik, hipotansiyon, ishal veya atağın sonunda poliüri (aşırı idrar salgısı) atağı sayılabilir (46,47).

Tanı Kriterleri

Tablo 2.1: Yaşa standardize edilmiş küresel migren yaygınlığının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Kriter	Tanımı
A	Yılda en az beş atak (bu ataklar B ve D kriterlerini karşılamalıdır).
B	Tedavi edilmediğinde 4 ila 72 saat süren baş ağrısı atakları.
C	Baş ağrıları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır: -Tek taraflı (başın yalnızca bir tarafında hissedilen) ve zonklayıcı karakterde ağrı, -Zonklayan ya da baskılayıcı, sıkıştırıcı, vurucu tarzda ağrı hissi, -Orta ya da şiddetli ağrı düzeyi, -Günlük fiziksel aktivitelerle kötüleşen ağrı (örneğin merdiven çıkmak gibi basit eylemlerle bile artabilir).
D	Ataklar sırasında aşağıdakilerden en az biri eşlik etmelidir: -Mide bulantısı ve/veya kusma. - fotofobi (ışığa karşı aşırı duyarlılık) ve/veya fonofobi (gürültüye karşı aşırı duyarlılık).
E	Ataklar arasında klinik muayenenin normal olması gerekir. Şüphe halinde uygun ek incelemelerle organik bir bozukluğun ortadan kaldırılması gerekir. Başka olası bir etiyoloji yok.

Auralı Migren Ve Atağın Farklı Evreleri

Auralı migren, aurasız migrene kıyasla çok daha nadir görülür ve migren tanısı alan vakaların yalnızca %10-15'ini oluşturur. Bazı hastalarda yalnızca auralı migren atakları görülürken, birçok hastada auralı ve aurasız nöbetler farklı derecelerde birbirini takip edebilir. Migren hastalarının yaklaşık %15-20'sinde baş ağrısından önce düzenli olarak bir aura evresi gözlemlenir. Ancak çoğu vakada aura ve baş ağrısı her zaman birlikte görülmez: Migren baş ağrısı aurasız gelişebileceği gibi, bazı durumlarda aura da baş ağrısı olmadan ortaya çıkabilir. Aura ya da baş ağrısı, migren dışı baş ağrılarıyla birlikte de görülebilir (48,49). Migren atağı

sırasında auranın konumunu ve etkisini anlayabilmek için, atağın evrelerini doğru şekilde tanımlamak önemlidir. Tipik bir migren atağı genellikle dört aşamada ilerler : prodrom evresi, aura evresi, baş ağrısı evresi ve iyileşme (postdrom) evresi. Ancak bu evrelerin tamamı her bireyde veya her atakta görülmeyebilir; evrelerin varlığı ve sırası kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir (50) .

Prodrom Dönemi

Migren ataklarından önce görülen prodrom veya presefalji evresi her zaman ortaya çıkmayabilir ve tanımlanması zor olabilir. Migren hastalarının yaklaşık %30'u, ataktan 12-24 saat önce bazı uyarı belirtileri yaşadığını bildirmektedir. Bu evre genellikle 6 ila 10 saat sürer . Uyarı işaretleri, aynı bireyde genellikle tutarlıdır ancak kişiler arasında farklılık gösterebilir. En yaygın belirtiler arasında yorgunluk, sinirlilik, aşırı heyecan, hiperaktivite ve depresif ruh hali gibi duygudurum değişiklikleri yer alır. Bunlara ek olarak, boyun ağrısı, sindirim sistemi rahatsızlıkları, yoğun açlık hissi, bulimia veya bazı özel yiyeceklerle karşı aşırı istek de görülebilir. Bazı hastalar esneme, sık idrara çıkma, hafif mide bulantısı ve ışığa duyarlılık (fotofobi) gibi belirtiler de bildirmiştir. Tüm bu bulguların hipotalamusun anormal aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (49,50,47). Çoğunlukla sabahın erken saatlerinde veya geceleri ortaya çıkan atak öncesinde ağrı sıklıkla şakakta başlar ve oradan yayılır. Bu ağrı gün içerisinde giderek artarak kısa sürede dayanılmaz hale gelir ve 2.-4. saat arasında zirveye ulaşır. Bu ağrı her zaman aynı tarafta belirgin değildir, bu değişkenlik bunun gerçekten migren olduğunun ve tümör olmadığının kanıtıdır (49,50,47).

Prodrom evresinden sonra aura evresi gelir.

Aura evresi

Aura, genellikle migren ağrısı evresinden önce ortaya çıkan ya da bu evreye eşlik eden nörolojik belirtilerle karakterizedir . Migren krizinden önce birden fazla aura gelişebilir ve bu durum, atağın habercisi olan geçici bir vazokonstriksiyonla ilişkili olabilir. Nörolojik belirtiler kaybolduktan sonra krizin başlaması 60 dakikayı aşmamalıdır . Çoğu zaman migren atağı, bir ya da daha fazla auranın ardından gelir; ancak nadiren aurayla eşzamanlı ya da daha önce başlayabilir. Auralar genellikle 10 ila 30 dakika içinde gelişir ve 60 dakikayı geçmeyen sürede geri dönüşümlü olmalıdır (IHS kriterlerine göre; Tablo 2) (46) . Aura türleri arasında en yaygın olanı görsel auradır. Hastalar çeşitli görsel bozukluklar bildirmektedir. En tipik görsel semptom, “Vauban tarzı” tahkimatlara benzeyen kırık çizgilerle çevrili, titretilen bir yay şeklindeki kör bir alan olan ışıltılı skotomdur . Ayrıca fosfen, sıcak hava dalgasını andıran bulanık ya da

gri görüntüler gibi farklı görsel tanımlamalar da yapılmaktadır. Görsel auraların bu kadar çeşitli olması, görsel korteksin yapısal karmaşıklığıyla ilgilidir. Bazı vakalarda bu tabloya lateral hemianopi de eşlik edebilir (52).

Auralar; duyusal, afazik ve/veya motor özellikte olabilir (53) :

- Duyusal auralar, elde başlayıp ön kola yayılan, ardından dudaklar, yanaklar ve dil çevresine ulaşan karıncalanma veya uyuşma şeklinde hissedilen parestezilerle kendini gösterir.
- Afazi auraları, dil bozukluklarıyla karakterizedir ve kelime bulma güçlüğü, izole parafazi, okuma veya anlama sorunlarını içerebilir.
- Motor auralar ise oldukça nadirdir; bazen hemiplejiye kadar varan motor güçsüzlük şeklinde ortaya çıkabilir.

Genellikle aura, bu farklı belirtilerin değişen şiddette ve kombinasyonlarda bir arada görülmesiyle oluşur.

Daha ağır olgularda ve genetik migren türlerinde aura, vücudun bir tarafında felç, koma ya da ateş gibi ciddi durumlara yol açabilir. Bu nadir tablolarda, hekimlerin benzer belirtilere neden olabilecek diğer hastalıkları dışlamak için kapsamlı bir değerlendirme yapmaları gerekir (46,49,50).

Tablo 2.2: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği sınıflandırılmasına göre auralı migren için resmi tanı kriterleri

A	B kriterlerini karşılayan en az iki nöbet.
B	Aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan, ancak motor belirtileri olmayan aura: - Pozitif özelliklere sahip tamamen geri dönüşümlü görsel semptomlar (aydınlık skotomlar, titreme, noktalar veya görüş alanında parlak çizgiler) veya negatif (kısmi veya tam geçici amorozis); - Pozitif özellikler (karıncalanma, yanma tipi nöropatik ağrı) veya negatif özellikler (parestezi, uyuşma) gösteren tamamen geri dönüşümlü duyusal semptomlar; - Tamamen geri dönüşümlü disfajik veya afazik konuşma bozukluğu.
C	Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi: - eş sesli görsel işaretler ve/veya tek taraflı duyusal semptomlar; - Aura semptomlarından en az biri beş dakika veya daha uzun bir süre içinde gelişir; Auranın farklı belirtileri ardışık olarak gelişir; - her bir semptom altmış dakikayı geçmez; Birden fazla belirti varsa kabul edilen süre buna göre artırılır.
D	Aurasız migren için B ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı, 60 dakikadan kısa süren baş ağrısız bir aralıktan sonra aurayı takip eder, ancak bazen auradan önce başlar veya onunla aynı dönemde olur.
E	Başka olası bir etiyoloji yok.

Auralı migren bazı çok özel tanı kriterlerini karşılıyor, ancak bu auranın belirli bir fenomen tarafından tetiklendiği anlaşıyor: yaygın kortikal depresyon (YKD).

Kortikal Yaygın Depresyon (KYD):

Migren aurasının belirtileri genellikle Kortikal Yaygın Depresyon (KYD) ile açıklanır. Özellikle görsel migren aurasının en olası mekanizması KYD'dir. Migren sırasında sağlıklı beyin dokusu geçici olarak etkilenir ve bu bozukluklar geri dönüşümlüdür. KYD, serebral kortekste nöronlar ve glial hücrelerde oluşan yaygın bir depolarizasyon dalgasıdır. Bu elektriksel dalga, kortekste nöronlar arasında ilerleyerek işlevsel bozulmalara neden olur ve adeta elektriksel ya da kimyasal bir fırtına gibi düşünülebilir. KYD'nin bu geçişi aura belirtilerine yol açar ve trigeminal çekirdeği uzaktan etkileyerek migren atağını tetikleyebilir. Bu nedenle birçok hasta baş ağrısından önce semptomların başladığını belirtir. Ancak migrenin doğrudan nedeni auralar değildir; çünkü hastaların büyük bir kısmında aura görülmez. Ayrıca bazı hastalar, aura başladığında baş ağrısının da hafif şekilde başladığını ifade eder. Bu da, trigeminal çekirdekteki bir aktivasyonun aurayı da tetikleyebileceğini düşündürmektedir (49,52).

Ağrılı Evre: Migren Atağı

Migren ağrısı genellikle beyinde başlayıp yüz ve boyunda hissedilen yanma benzeri bir ağrıdır. Patofizyolojik olarak, beyinde gelişen nörojenik inflamasyonun yol açtığı bu ağrı, kaynaklandığı yerden uzakta hissedilebilir. Bazen uyku ile sona erebilirken, bazı durumlarda gece boyunca sürebilir ve sabah uyandığınızda da devam edebilir. Nörojenik inflamasyon her ne kadar beyinde oluşsa da, migren hastalarının çoğu ağrıyı alın, göz çevresi, şakaklar ve sinüs bölgelerinde hisseder. Bu durum, yüzün hassas sinir ağrı sayesinde yansıyan ağrı mekanizması ile açıklanır. Migren ataklarının yaklaşık %70'inde boyun ağrısı da eşlik eder. Boyun bölgesi, servikal sinir kökleri olan C2 ve C3 aracılığıyla çekirdeğe bağlanır. Baş ve boyundan gelen duyu bilgileri işleyen merkez ise trigeminal sinirdir. Bu anatomik yakınlık, baş ve boyun bölgelerine yayılan ağrının temelini oluşturur (49,50).

Migren atağı postdrom adı verilen bir iyileşme evresiyle son bulur.

Postdrom:

Postdrom, migren atağını izleyen evredir. Hiçbir tedavi uygulanmasa bile hastaların büyük çoğunluğunda migren atağı kendiliğinden sonlanır. Migren ataklarını kesen mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Atak sonrasındaki saatlerde ve bazen günlerde çok yorgun hissetmek, hatta çok hafif bir baş ağrısı çekmek de olağandışı değildir. Bazı kişilerde ise kriz tedavi edildiğinde ağrı tamamen ortadan kalkar ve yerini coşku duygusuna bırakır (49).

2.1.5 Migren Patofizyolojisi

Psikanalitik teorilerin yerini vasküler teorinin alması 1970'li yılları buldu. Böylece migren atardamarsal bir hastalık olarak değerlendirilmeye başlandı ve migren hastaları psikiyatrik etiketten kurtulmuş oldular. Migren ağrılarında atardamar atışının rolü çok eski çağlardan beri bilinmektedir (49,50). Bu damar teorisi İngiliz hekim Thomas Willis tarafından ortaya atılmıştır. Adından da anlaşılacağı gibi damarsal kökenli olup atardamarlarda başlayan ve sinirler aracılığıyla beyne doğru ilerleyen spazmlara dayanır. Bu teori Harold Wolff'un (1898-1962) gözlemleriyle desteklendi. Bir yandan baştaki atardamarların genişlemesinin baş ağrısına yol açtığı, diğer yandan kullanılan ergotamin gibi tedavilerin bu genişlemeyi düzeltmeyi amaçladığı görüldü. Bu teori, nörotransmitter olarak da adlandırılan endojen medyatörlerin (noradrenalin, serotonin, histamin) veya ekzojen faktörlerin neden olduğu vasküler stabilitenin bozulmasıyla açıklanmaktadır. Bu vasküler instabilite, genişleme fazından önce gelen arteriyol daralmasının intraserebral fazıyla başlar. (49,50,54)

Nörojenik teori, migrenin nörovasküler ve biyokimyasal olayların bir dizisinin sonucu olduğunu varsayar. Böylece dura mater sinir uçlarının anormal aktivasyonuna yanıt olarak mediatörler (madde P, nörokinin A, serotonin, prostaglandinler, histamin, nitrik oksit vb.) salgılanır. Bu durum damar geçirgenliğinin artmasına ve nörojenik adı verilen lokal inflamasyonun lokal olarak yayılmasına neden olur (50) . Günümüz bilgisine göre bu son iki teori henüz çürütülmüş değil. Ancak açıklamalarına bakıldığında migrenin bunlardan biriyle değil, ikisinin ve diğer faktörlerin bir araya gelmesiyle açıklandığı görülmektedir .

Modern araştırma tekniklerinin ortaya çıkması ve moleküler gözlem araçlarının geliştirilmesiyle birlikte, 1980'lerden itibaren dikkat biyokimya ve serebral elektrofizyolojiye yöneldi. Bu nedenle migren, merkezi sinir sisteminin, özellikle de nöronların bir sorunu haline gelmiştir ve damarsal olaylar neden olmaktan çok sonuçlara indirgenmiştir. Yaklaşık kırk yıl önce migrenin tamamen damarsal bir fenomen olduğu teorisi kabul ediliyordu. Ancak, migren

baş ağrılarından sorumlu olduğu oybirliğiyle kabul edilen trigeminovasküler model lehine terk edildi (49,47).

Bilim insanlarının kemirgenler ve migren yaşayan hastalar üzerinde yaptıkları deneylere dayanarak MwA'nın etiyolojisi hakkında ortaya koydukları birçok teori vardır. En yaygın teori, MwA'nın beyin korteksi boyunca hareket eden nöronal ve glial depolarizasyonun yavaşça yayılan bir dalgası olan Kortikal Yayılan Depresyon'un (CSD) sonucu olduğudur. Bilim insanları bunu görselleştirmek için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Tek Fotonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi'ni (PET) kullanmışlardır (55). CSD'nin bazı olası nedenleri arasında vücutta aşırı glutamat birikimi ve beyindeki kan akışındaki değişiklikler yer alır. Kan perfüzyonundaki değişiklikler - bir bölgeye kan akış hızı - beyin homeostazının bozulmasıyla birlikte CSD'nin bir sonucu olabilir (56). Trigeminal Ganglion'da bulunan Trigeminovasküler Sistem (TGVS) de MwA'da önemli bir rol oynar. TGVS'nin aktivasyonu, P maddesi ve CGRP gibi çeşitli nöropeptidlerin salınmasına yol açabilir. CGRP inhibitörleri, sinir dekompresyon cerrahisi ve kan damarı gevşeticiler gibi çeşitli ilaçlar ve tedavilerin hepsi migren semptomlarını azaltmayı amaçlar. Ancak, bu seçenekler genellikle yalnızca kısa süreli rahatlama sağlar ve tüm migrenli rahatsızlıkları tam olarak ele almaz (57). Kronik migreni olanlar, daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olabilmeleri için bir tür uzun süreli tedavi almalıdır.

Trigeminovasküler Sistem (TGVS)

Trigeminovasküler sistem (TGVS), esasen baştaki kan damarlarını beyin sapına ve omuriliğe bağlayan bir nöron ağıdır. TGVS, baştaki kan akışını düzenlemede ve ağrıyı ve diğer duyuları tespit edip bunlara yanıt vermede çok önemlidir (58). Bu nedenle, TGVS migren, küme baş ağrıları ve trigeminal nevralji dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarda rol oynar.

1979'da Moskowitz, yüz ve başa duyu sağlayan trigeminal sinirin migren baş ağrılarında önemli bir rol oynadığını öne süren migrenin trigeminovasküler hipotezini öne sürdü (59). Trigeminal sinirin, beyni çevreleyen ince zarlar olan menenjllerdeki kan damarlarını innerve eden dalları vardır. Bu sinir aktive olduğunda, genellikle P maddesi ve CGRP gibi nöropeptitler salgılar. Bu nöropeptitler, migrenin belirgin semptomları olan kan damarlarının genişlemesine ve bunun sonucunda da iltihaplanma ve ağrının artmasına neden olabilir (60).

Nörovasküler Teorinin Aracıları:

Migren semptomları ağrının yanı sıra sefalik vazomosyon (kafatası içi damarların vazodilatasyonu) ve sindirim sisteminin refleks kontrolü (bulantı, kusma vb.) ile ilgilidir ve bunlarda çok sayıda nöroaktif madde veya nörohormon düzenleyici rol oynar. Bu nedenle, aynı maddelerle ilgili değişikliklerin migren hastalarında, özellikle ataklar sırasında ortaya çıkıp çıkmayacağını bilmek normaldi. Ayrıca antimigren ajanlarının etki mekanizmalarının incelenmesi, migren patofizyolojisinde rol alma olasılığı çok yüksek olan bazı nöroaktif maddelerin ortaya çıkarılmasına olanak sağlamıştır. Bu durum özellikle, genel dolaşımda ve vazomotor özelliği ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitter fonksiyonu olan serotonin (5-HT) için geçerlidir.

Nöropeptid kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) migrenin nörovasküler teorisinde önemli rol oynar ve önemli bir rol oynar. Son olarak, nitrik oksit (NO) adlı bir gazın da migrenle ilişkili fonksiyonel bozukluklarda rol oynadığı görülmektedir. CGRP, sinir sistemi boyunca yaygın olarak dağılmış bir protein türüdür (61). Araştırmalar, kronik migreni olan kişilerin, özellikle kadınların, kanlarında çok daha fazla CGRP olma eğiliminde olduğunu bulmuştur. Hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda önemli bir rol oynar. Trigeminal nöronların yaklaşık %50'si CGRP ifade eder. CGRP'nin iki ana formu vardır - α CGRP ve β CGRP. CALCA geni α CGRP'yi kodlar ve CALCB geni β CGRP'yi kodlar. Bu iki peptit aktivitelerinde çok benzerdir, ancak yukarıda belirtilen trigeminal nöronlar tarafından ifade edilen CGRP'nin çoğu α CGRP'dir (62).

CGRP enjeksiyonları veya infüzyonları hastalarda migren benzeri ataklar yaratabilir (63). Migren atakları sırasında tükürük CGRP seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Bu, CGRP'deki artışın migrenlere yol açtığı teorisini desteklemektedir (64). CGRP reseptör antagonistlerinin migren ağrısını azaltmada etkili bir yol olduğu kanıtlanmıştır. Testler ayrıca CGRP'deki artışın vazodilatasyona, kan hücrelerinin genişlemesine, nörojenik inflamasyona ve dokulara verilen hasardan kaynaklanan bir ağrı türü olan nosisepsiyona yol açtığını ortaya koymuştur (64).

Substans P (SP)

Substans P (SP), beyni çevreleyen koruyucu zar olan dura mater'de önemli bir iltihaplanmaya neden olarak migreni başlatmada rol oynadığı düşünülen başka bir nöropeptittir (58). Dura mater, beynin ve omuriliğin üç katmanlı koruyucu kılıfı olan menenjlerin kritik bir bileşenidir. SP aktive edildiğinde, dura mater ağrı sinyallerini güçlendirir ve baş ağrılarının ve

diğer migrenle ilişkili semptomların algılanmasına katkıda bulunur (60). Ramachandran ve diğerleri tarafından 2018'de yayınlanan bir çalışmada, araştırmacılar sıçanların dura mater'inde Tam Freund Adjuvanı (CFA) enjekte ederek iltihaplanmayı tetiklediler. Çalışma, CFA'nın neden olduğu iltihabın, vazodilatasyon ve mast hücresi degranülasyonu ile sonuçlanan SP'nin salınmasına yol açtığını buldu. Sonuç olarak, bu histamin ve lökotrienler gibi iltihaplı medyatörlerin salınmasına neden oldu (65). Bu araçların hastalar üzerinde pek çok etkisi vardır; örneğin kan damarlarının genişlemesine ve kan damarlarının geçirgenliğinin artmasına neden olurlar (66).

Serotonin

Migren ataklarında median raphe çekirdeği önemlidir. Beyin sapında yer alır ve beyin boyunca dağılan serotoninin sentezinden sorumludur (49). Serotoninin çeşitli etki mekanizmaları vardır. Yaklaşık elli yıl önce vazokonstriktör özelliğinden dolayı serumdan izole edilmiştir. Kan dolaşımında trombosit düzeyinde depolanır ve doku hasarı durumunda salındığında lokal vazokonstriksiyona neden olarak kan akışının durmasına yardımcı olur. Ayrıca bağırsağın enterokromafin hücrelerinde de bulunur ve salgılanması bağırsak peristaltizmi için gereklidir. Serotonin ayrıca kusma refleksine neden olan bulbar merkezlere uzanan vagal liflerin uyarılmasına da yol açabilir (49).

Bu durum, kanser kemoterapisi sırasında görülen bulantı ve kusmayı, kullanılan sitotoksik ajanların enterokromafin hücrelerini parçalayarak bağırsakta yoğun miktarda serotonin salınımına neden olmasını açıklar. Son olarak bu monoamin aynı zamanda merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitterdir; Bunu sentezleyen ve salgılayan nöronlar, uyku-uyanıklık ritmi, termoregülasyon, nosisepsiyon, stres vb. gibi çok sayıda fonksiyonun kontrolünde rol oynarlar. Migren hastalarında ataklar sırasında ve ataklar arasında kan kompartımanında 5-HT'nin izlenmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, bunlardan sonuçta tutarlı veri elde edilememiştir. Yazarlar, aurasız migren atağı sırasında yalnızca trombosit 5-HT düzeylerinde oldukça düzenli bir düşüş buluyor gibi görünüyor (63) . Bu nedenle, trombosit 5-HT depolarının tükenmesine neden olan rezepin veya yoğun miktarda amin salınımına yol açan fenfluramin kullanımı migren hastalarında atağı tetikleyebilmektedir. Migren patofizyolojisinde 5-HT'nin rolü lehindeki gözlemler esas olarak farmakolojik niteliktedir; bazı tedaviler, tedavilere ayrılan III. bölümde anlatacağım gibi, bazı moleküllerin anti-serotoninerjik özelliklerine dayanmaktadır.

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO), perivasküler sinir lifleri ve endotel hücrelerinde NO sentaz tarafından argininden sentezlenir. NO, vasküler düz kas liflerinin gevşemesinden sorumlu olan ana EDRF'nin (endotel kökenli gevşetici faktör) olduğu düşünülmektedir. Ayrıca NO, nosiseptif mesajları periferden omuriliğe ve medulla oblongata'ya ileten sinir liflerinin bir aktivatörüdür. Bu iki vazorelaksan ve pronosiseptif fonksiyonu nedeniyle migren patofizyolojisinde önemli rol oynamaya adaydır. Perivasküler sinir uçlarını aktive ederek, pia mater düzeyindeki trigeminal liflerin uçlarından CGRP, SP ve neurokinin A gibi vazoaktif peptidlerin salınımına neden olur .

Nitrogliserin (NO donörleri) veya histamin gibi NO üretimini artıran moleküller, intravenöz olarak verildiğinde migren hastalarında zonklayıcı baş ağrısına neden olur. Nitrogliserinle tetiklenen atak, spontan migrene göre birçok benzerliğe sahiptir: nabız atışı karakteri, fiziksel aktiviteyle artan ağrı, temporal ve orta serebral arterlerin genişlemesi ancak farklılıklar da vardır. Gerçekten de bu NO donörünün intravenöz infüzyonu ile fotofobi, fonofobi, bulantı veya kusmanın oluşturulması istisnai bir durumdur. Başka bir deyişle, NO'nun dar anlamda baş ağrısının oluşumunda rolü olabilir, ancak ilişkili semptomların oluşumunda rolü olmayabilir (67)

Kortikal Yayılan Depresyon (CSD)

Kortikal Yayılan Depresyon (CSD), MwA'nın altında yatan neden olarak teorize edilmektedir.

CSD'nin, bir depolarizasyon dalgasının neden olduğu serebral korteksin kısa süreli bir rahatsızlığı olduğu bilinmektedir. Bu teori, 1944'te, elektriksel beyin aktivitesi azaldıkça kan damarı boyutunda değişiklikler gözlemleyen ve bu elektriksel değişikliklere kan akışının artması eşlik eden Leao tarafından oluşturulmuştur. Leao, 1945 tarihli makalesinde Morrison ile birlikte, özellikle görsel efektlerin gelişiminin yavaş olması göz önüne alındığında, bu olaylar ve MwA arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermiştir (68)

Kortikal Yayılan Depresyonun Mekanizmaları: Günümüzde bilim insanları, kulak migrenlerinin CSD birikiminin sonucu olduğuna inanmaktadır. CSD, beyin aktivitesinin bazı kısımlarını baskılayan ve vasküler ve nöral sistemler arasında birçok değişikliğe neden olan yavaş yayılan bir depolarizasyon dalgasıdır. Bu aktivite birkaç dakikaya kadar sürer ve korteksin her yönüne yaklaşık 3-5 mm/dakika hızında yayılır (69).

Bu depresyon birincil duyuşsal korteksi etkilediğinde, uyuşma, karıncalanma veya karıncalanma hissi ve yanma gibi yaygın somatosensoriyel semptomlar, nörovasküler disfonksiyonla birlikte ortaya çıkmaya başlar (69,70). CSD, beynin elektriksel aktivitesini ölçen bir elektroensefalogram (EEG) kullanılarak ölçülebilir. Etkilenen bölgelerdeki nöronlar susturulduğunda, elektriksel aktivite önemli ölçüde azalır. Bu dalganın ayrıca görsel korteksi doğrudan etkilediği düşünölmektedir, bu nedenle işitsel semptomlar ortaya çıkar. Birkaç dakika sonra, bu beyin dokusu iyileşecek ve nöronal aktiviteler normale dönecektir. Bu, genellikle işitsel semptomların da normale döndüğü ve glial hücreler ile nöronların homeostaziyi yeniden kazandığı düşünölen zamandır. Pi ve diğlerleri, farelerin görsel korteksinde hafif inflamasyon kullanarak CSD'yi indüklediler ve somatosensoriyel, birincil duyuşsal, koku alma, bazal ganglionlar ve varsayılan mod ağlarının aktive edildiğini buldular (71). EEG'ye ek olarak, bilim insanları ayrıca işitsel migrenler sırasında CSD'nin etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntöleme (fMRI) kullandılar. fMRI çalışmaları, görsel aura sırasında kan oksijenasyon seviyesine bağı (BOLD) sinyal değışikliklerini ortaya koydu ve bu, CSD'de bulunan sekiz özellik ile tutarlılık gösterdi: başlangıçtaki kortikal gri hiperemi, karakteristik süre, karakteristik hız, hipoperfüzyon, görsel aktivasyona zayıflamış yanıt, başlangıç ortalama seviyesine geri dönüş, uyaranla yönlendirilen aktivasyonun geri dönüşü ve belirgin sulkusların çaprazlanmaması (71).

Kortikal Yayılan Depresyonun Tetikleyicileri ve Etkileri:

CSD'nin nedenleri belirsizliğini korurken, bilim insanlarının bunun ortaya çıkma olasılığını ve şiddetini etkileyebileceğini düşündükleri bazı faktörler vardır. Örneğin, sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma, yüksek yağlı diyetlerin CSD'ye duyarlılığı artırabileceğini göstermiştir (56).

Ek olarak, CSD'de glutamatın bir rolü olduğunu öne süren kanıtlar vardır. İnsan denekleri üzerinde yapılan çalışmalarla, glutamat seviyelerinin periferik dolaşımında, özellikle migren atakları sırasında çok daha yüksek olduğu doğrulanmıştır. CSD sırasında, glutamat taşıyıcıları ters yönde çalışarak oksipital kortekste büyük miktarda glutamat salınımına yol açabilir. Bu uzun süreli salınım, CSD'nin uzamış süresine katkıda bulunur ve kulak migrenlerinin daha uzun süreli etkilerine neden olabilir. Glutamat düzensizliğinin yanı sıra, CSD ayrıca serebral kan akışında, potasyum seviyelerinde ve kortikal oksidasyonda değışiklikler içerir (72). Kan akışındaki değışiklikler migrenlerin belirgin bir özelliğidir. CSD ve migrenler meydana geldiğinde beyin kan akışını düzenlemeye devam eder, ancak

karbondioksitteki değişikliklere tepkisi bozulur ve bu da serebral kan akışında (CBF) değişikliklere yol açar. CBF ayrıca, başlangıçtaki depolarizasyon kaynaklı hiperemiden (vücudun bir bölümüne giden aşırı kan) sonra vasküler tepkisizlik veya vazokonstriksiyon (kan damarlarının daralması) yoluyla da azalabilir (73).

2.2 BOTULİNUM TOKSİN A (BONT-A)

Botulinum toksin A (BoNT-A), anaerobik Gram pozitif bir basil olan *Clostridium botulinum* tarafından salgılanır. Geleneksel olarak okülomotor bozukluklar, blefarospazm, hemifasiyal spazm, spazmodik tortikolis, hiperhidroz ve ekstremitte spastisitesi gibi nöromüsküler bozuklukların tedavisinde kullanılır.

Botox, 2010 yılından bu yana Allergan laboratuvarları tarafından migren tedavisi için İngiltere ve ABD'de Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü'nden pazarlama yetkisi almıştır. Şu anda sadece birkaç uzman baş ağrısı merkezinde mevcuttur. 24 Nisan 2013 tarihi itibarıyla İngiltere'de migren tedavisinde kullanılan botoks tedavisinin geri ödenmesi oylamaya sunulacaktı. Onayın dayanağı, Kuzey Amerika ve Avrupa'da paralel olarak yürütülen iki büyük faz III randomize plasebo kontrollü çalışma ve Avrupa'da yürütülen PREEMPT'tir (Migren Profilaksi Tedavisini değerlendiren Araştırma Fazı III).

Enjeksiyonlardan fayda görebilmek için hastanın en az çeyrekte 15 baş ağrısı çeken kronik migren hastası olması veya dirençli epizodik migren atakları (ayda en az 10 gün) olması gerekir ve botoks enjeksiyonları son çare olarak düşünölmelidir (74).

2.2.1 Tarihçesi

Botulinum toksini (BoNT), *Clostridium botulinum* bakterisi tarafından üretilen güçlü bir nörotoksin olup botulizme yol açan etkili ajandır. Bu toksin, nöromüsküler kavşakta akson uçlarından asetilkolin salınımını engelleyerek kas kasılmalarını durdurur. BoNT'nin A'dan H'ye kadar sınıflandırılan sekiz farklı tipi bulunmaktadır. Klinik uygulamalarda en sık Tip A ve Tip B kullanılmaktadır. Özellikle baş ağrısı tedavisinde bu iki tip ön plandadır.

Botulinum toksininin tıbbi geçmişı oldukça eskiye dayanmaktadır. İlk başta 1820 yılında Alman hekim Justinus Kerner, botulizmi tanımlayan bir yayın yapmıştır. 1897 yılında ise Belçika'da 34 kişilik bir müzisyen grubunun fñme jambon tükettikten sonra botulizme özgü görsel ve gastrointestinal semptomlar göstermesi üzerine, kalan jambon örnekleri Gent Üniversitesi'nden Profesör Van Ermengem'e gönderilmiş ve *Bacillus botulinum* olarak adlandırılan patojen tespit edilmiştir. Bu bakteri daha sonra *Clostridium botulinum* olarak

yeniden adlandırılmıştır (65) . BoNT'nin klinik kullanımı, Dr. Alan Scott'un toksini şaşılık tedavisinde kullanmasıyla başlamıştır. Bu çalışmalara istinaden ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), insan üzerinde araştırmalar yapılmasına izin vermiştir. 1989 yılında FDA, BoNT'nin blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde kullanımını onaylamıştır. 1990 yılında ise yüz plastik cerrahı Dr. Binder, estetik amaçla BoNT uygulanan bazı hastalarda baş ağrısı sıklığının azaldığını gözlemlemiş ve bu durum dikkat çekmiştir. Sonrasında yürütülen prospektif açık etiketli gözlemsel çalışmalar, onabotulinumtoxinA (ONA-BoNTA)'nın kronik migren profilaksisinde güvenli ve tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuştur . Ve 2010 yılında gerçekleştirilen Faz 3 PREEMPT (Migren Profilaksisi Terapisini Değerlendiren Araştırma) çalışmaları, ONA-BoNTA'nın kronik migren tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (74). Bu bulguların ardından hem Avrupa İlaç Ajansı (EMA) hem de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), botulinum toksinini kronik migren profilaksisi amacıyla onaylamıştır. 2012 yılında ise Birleşik Krallık'taki Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), bu kullanım için resmî onay vermiştir.

2.2.2 Botulinum Toksini Tipleri

Botulinum toksini (BoNT), anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir egzotoksindir. Bu toksinin sekiz farklı serotipi (A'dan H'ye) bulunmakla birlikte, klinik uygulamalarda yalnızca A ve B tipleri kullanılmaktadır.

BoNT-A'nın (Tip A Botulinum Toksini) dört alt grubu mevcuttur:

- OnabotulinumtoxinA (Botox®)
- AbobotulinumtoxinA (Dysport®)
- IncobotulinumtoxinA (Xeomin®)
- Çin'de üretilen Prosigne®

Piyasada bulunan BoNT-B (Tip B Botulinum Toksini) formu ise:

- RimabotulinumtoxinB (Myobloc® veya Avrupa'da bilinen adıyla Neurobloc®)

Türkiye'de hâlihazırda yalnızca Botox® ve Dysport® ürünleri bulunmaktadır.

2.2.3 Etki mekanizması

Botulinum toksini, SNAP-25 proteininin enzimatik parçalanması yoluyla nörotransmitter içeren hücre içi veziküllerin hücre zarına füzyonunu engelleyerek nöromüsküler presinaptik kolinerjik terminallerde asetilkolin salınımını engeller. Bu durum sinir akımının tıkanmasına, bunun sonucunda da kas gevşetici aktivitenin ve aksonal dejenerasyonun oluşmasına yol açar. Ancak bu etki birkaç hafta içinde geri dönüşümlüdür,

çünkü sinir uçları aksonal yeniden büyüme yoluyla bazal plakalarla bağlantılarını yeniden kurma yeteneğine sahiptir. Ayrıca omurilikte CRPG (kalsitonin gen ilişkili peptid) ve glutamat gibi proinflamatuvar medyatörlerin salınımını dolaylı olarak baskılayarak, merkezi duyarlılaşmada rol oynayan nosiseptif nöronların ve glial hücrelerin sekonder aktivasyonunu da baskılayacaktır. Bu sayede enjeksiyon bölgesinin yakınında nörojenik inflamasyon oluşması önlenabilir (75).

Toksinin bir diğer potansiyel hedefi ise trigeminal sinirin aktivitesini bloke ederek, ağrı mesajını ileten nöronların sekonder aktivasyonunu engellemektir. Hayvan çalışmaları, kraniyofasiyal kaslara yapılan enjeksiyonun, glutamat ve CGRP salınımını inhibe ederek kas nosiseptörlerinin mekanik duyarlılığını hızla azalttığını ve deri altı enjeksiyonun kas ağrısı modelinde hiperaljeziyi azalttığını göstermektedir. Tüm kronik migren hastalarında etkili olmayacaktır, çünkü etki mekanizması bireye bağlı olarak farklı bir migren patofizyolojisine işaret etmektedir ve burada boyun ve omuzlardaki kronik kas gerginliği ile ilişkilendirilmektedir, bu da kas liflerinin kalıcı kasılmasına, lokal iskemiye ve proinflamatuvar mediatörlerin (bradikinin, glutamat, CGRP) salınmasına ve bunun sonucunda duyarlılaşmaya ve nosiseptif aktivasyona yol açmaktadır.

2.2.4 Enjeksiyon Uygulama Noktaları

- ***Korrugator ve Proserus Kasları***

Enjeksiyon işlemine glabellar bölgeden başlanır. Bu bölgedeki kaslar yüzeye yakın olduğu için, derinlemesine bir uygulama gerekmez; yüzeysel enjeksiyon yeterlidir. Korrugator kaslarına, orbitanın medial ve üst köşesinden 1,5 cm (yaklaşık bir parmak) yukarıya, iki taraflı olarak 5'er ünite BoNT/A uygulanır. Göz kapağında pitoz gelişmesini önlemek için iğne ucu yukarıya yönlendirilmelidir. Proserus kasına ise enjeksiyon, her iki korrugator kasın ortasına, orbitanın medial üst köşesinden 1,5 cm yukarıya yapılır.

- ***Frontalis Kası***

Frontalis kası için toplam dört enjeksiyon noktası belirlenir. Medial noktalar, korrugator kasının 1,5 cm yukarısına; lateral noktalar ise bu bölgeden 1,5 cm dışarıya yerleştirilir. Bu kas da yüzeysel olduğu için enjeksiyonun derin değil, yüzeysel yapılması önerilir.

- ***Temporalis Kası***

Her iki tarafın temporal kasına toplam 8 enjeksiyon uygulanır. Enjeksiyon öncesi hastadan dişlerini sıkması istenir ve kasın yeri palpe edilir. İlk enjeksiyon kasın ön bölümüne

yapılır. İkinci enjeksiyon, ilk noktanın 0,5 cm yukarısı ve 1,5 cm gerisine, kasın iç kısmına uygulanır. Üçüncü nokta, ikinci enjeksiyonun yaklaşık 1,5 cm gerisindedir. Dördüncü enjeksiyon ise ikinci noktanın 1,5 cm altına, dikey düzlemde yerleştirilir.

- ***Oksipitalis Kası***

İşlem öncesi oksipital bölge ağrı hassasiyeti açısından değerlendirilir. Sağ ve sol oksipital kasa toplam 6 enjeksiyon yapılır. İlk enjeksiyon, eksternal oksipital protuberansın yaklaşık 1 cm sağına ve soluna, bu hattın üzerine yapılır. İkinci enjeksiyon, bu noktanın 1 cm üstünde ve yine 1 cm sağ/solundadır. Üçüncü enjeksiyon ise ikinci noktanın 1 cm yukarısı ve 1 cm medialine uygulanır.

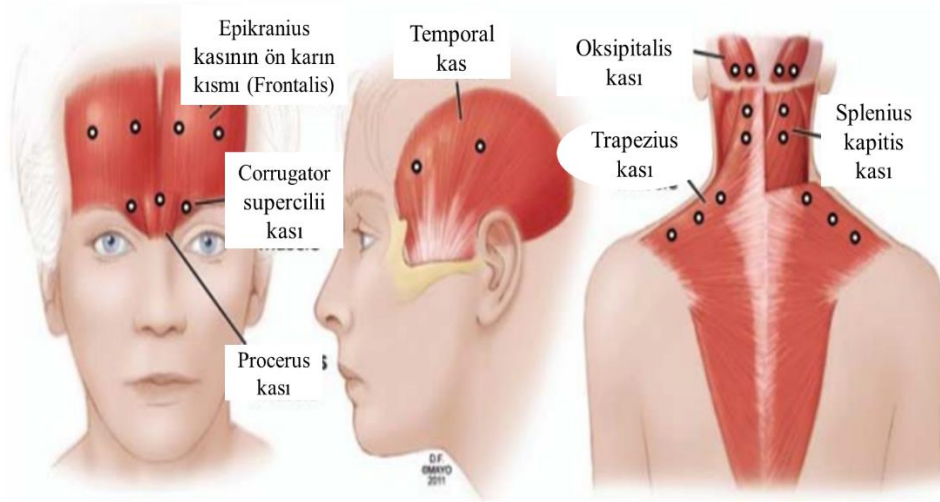
- ***Paraspinal Kas Grubu***

Servikal paraspinal kaslara enjeksiyon yapılırken, boyun kaslarında güçsüzlük oluşmaması için derin enjeksiyondan kaçınılmalıdır. İlk enjeksiyon, oksipital çıkıntının 3–5 cm altına ve orta hattın yanına yapılır. İkinci enjeksiyon ise bu noktanın 1 cm dışına ve yukarısına, yani kulağa doğru çapraz şekilde yerleştirilir. Her iki tarafta toplam dört enjeksiyon noktası bulunmaktadır.

- ***Trapezius Kası Enjeksiyonu***

Trapezius kası enjeksiyon öncesinde ağrı hassasiyeti açısından palpe edilir ve uygulama, kasın üst (superior) bölümüne yapılır. Kas, hayali olarak üç bölgeye ayrılır. İlk enjeksiyon kasın dış (lateral) kısmına, ikinci enjeksiyon orta hatta, biraz daha içe (mediale), üçüncü enjeksiyon ise kasın üst ve iç kısmına uygulanır. Boyun kaslarında güçsüzlük oluşmaması için kasın alt ve iç kısmına (infero-medial bölge) enjeksiyondan kaçınılması önerilir. Uygulama, deneyimli bir hekim tarafından yapıldığında genellikle 10 dakika içinde tamamlanır. İşlem sonrası hastalar 10–15 dakika gözlem altında tutulur. Enjeksiyon yapılan bölgelere 24 saat boyunca masaj yapılmaması önerilir. Alın bölgesinde oluşabilecek hafif şişliklerin genellikle 2 saat içinde geçeceği belirtilir.

Tedavinin etkisi yaklaşık 10 gün içinde başlamaktadır. Bu süre zarfında hasta migren atağı geçirirse, akut ataklar için ilaç tedavisine devam edebilir. Yeni BoNT/A uygulaması için önerilen tekrar süresi 12 haftadır. Bu süreçte hastaların baş ağrısı günlüğü tutarak izlenmeleri tavsiye edilir.



Şekil 2.4: Bont A uygulama noktaları

2.2.5 Etkililik ve Güvenilirlik

Bu tedavi yöntemiyle ilgili yapılan birçok güvenilir klinik çalışma, oldukça olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Her 12 haftada bir enjeksiyon şeklinde, toplam 5 kür olarak uygulanan tedavi süreci boyunca binlerce hasta yaklaşık 56 hafta boyunca izlenmiş ve baş ağrısı sıklığında plaseboya kıyasla anlamlı, yaklaşık %50 oranında bir azalma saptanmıştır. Bu klinik iyileşme, vakaların %80'inde görülmüş; tedavi iyi tolere edilmiş ve pratik bir uygulama olarak değerlendirilmiştir (37,74).

Ayrıca, bu tedavi yaşam kalitesini belirgin şekilde artırmakta, migrenin günlük yaşam üzerindeki etkisini azaltmakta ve ataklar sırasında hastaların kendi kendine ilaç kullanma oranını %70'e varan oranda düşürmektedir. Tedaviye bağlı olarak bildirilen yan etkiler arasında boyun ağrısı, yüz felci ve göz kapağı düşüklüğü yer almakta olup, bunlar botulinum toksininin baş ve boyun kaslarına uygulanmasıyla ilişkili olarak bilinen güvenlik profiliyle uyumludur. Tüm bu bulguların ardından, onabotulinum toksin A, İngiltere ve ABD'de kronik migren tedavisinde özel olarak onaylanmış ilk ve tek profilaktik seçenek haline gelmiştir. Fransa'da ise henüz resmi onay süreci tamamlanmamıştır (73).

2.3 AMİNO ASİT METABOLİZMASI VE MİGREN İLİŞKİSİ

Metabolomik yaklaşımlar, biyobelirteçlerin tanımlanmasında güçlü ve güvenilir araçlar olarak kabul edilmekte olup, birçok insan hastalığının altında yatan metabolik mekanizmaların aydınlatılmasına önemli katkılar sağlamıştır (76). Tanımlanmış ve doğrulanmış biyobelirteçler; hastalıkların tanı, prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik açıdan büyük

avantajlar sunmaktadır (77). Migren dışındaki çeşitli hastalıklarda bu yaklaşımın başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiş olmasına rağmen, migren için güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesi halen sınırlı düzeyde kalmıştır (78).

Migren alanında bugüne kadar klinik, genetik, radyolojik ve biyokimyasal birçok biyobelirteç adayının araştırıldığı; ancak gerek periferik kan gerekse beyin omurilik sıvısında yapılan çalışmaların tutarlı ve tekrarlanabilir sonuçlar ortaya koymakta yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, kolay ulaşılabilir bir biyolojik örnek olan periferik kandan migrenle ilişkili metabolitlerin belirlenmesine yönelik ihtiyaç devam etmektedir (72).

Metabolomik analizlerde, belirli biyokimyasal yollara odaklanan hedeflenmiş yaklaşımlar ile biyolojik örnekte mümkün olduğunca çok sayıda metabolitin eş zamanlı olarak ölçülmesini amaçlayan hedeflenmemiş yaklaşımlar kullanılabilmektedir (79). Son yirmi yılda migren üzerine yapılan biyokimyasal çalışmaların büyük bir kısmı, migren patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen aminoasitler, inflamatuvar belirteçler, vazodilatör nöropeptitler ve kardiyovasküler risk faktörleri gibi sınırlı sayıdaki bileşiği inceleyen hedeflenmiş analizlere odaklanmıştır (80). Özellikle kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve reseptörünü hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının klinik kullanıma girmesiyle birlikte, periferik biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik ilgi yeniden artmıştır. Bu gelişmeler, migrenin biyokimyasal temellerinin daha ayrıntılı biçimde araştırılmasını ve metabolomik yaklaşımların bu alandaki potansiyelinin yeniden değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (72).

2.4 MİGREN PATOFİZYOLOJİSİNDE AMİNOASİTLERİN VE METABOLİK PROFİLLERİNİN ROLÜ

Artan sayıda bilimsel kanıt, migrenin aminoasit metabolizması da dâhil olmak üzere enerji metabolizması ve çeşitli biyokimyasal yollardaki bozulmalarla ilişkili olduğunu göstermektedir (81,82). Metabolomik çalışmalar, migrenli bireylerin serum aminoasit profillerinin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuş ve bu durum migren patofizyolojisinde aminoasit metabolizmasının önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür (81). Özellikle arjinin, histidin ve bazı eksitatör aminoasitlerin düzeylerinde gözlenen değişikliklerin; nörotransmisyonun düzenlenmesi, nörojenik inflamasyon ve vasküler tonusun kontrolü ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (81).

Arjinin, serebral vazodilatasyon ve nosiseptif sinyal iletiminde önemli bir mediyatör olan nitrik oksit (NO) öncüsü olarak merkezi bir role sahiptir. Arjinin metabolizmasındaki düzensizliklerin, migrene özgü nöronal hiperuyarılabilirlik ve vasküler mekanizmalarla ilişkili

olabileceği öne sürülmektedir (83). Benzer şekilde histidin, histaminin öncüsü olup inflamatuvar ve nörovasküler süreçlerde görev almaktadır. Migren hastalarında, özellikle atak dönemlerinde, plazma ve beyin omurilik sıvısında histidin düzeylerinde değişiklikler rapor edilmiştir (83).

Buna ek olarak, kütle spektrometrisi ve nükleer manyetik rezonans temelli metabolomik yaklaşımlar kullanılarak yapılan çalışmalar, migrenli bireylerde aminoasit metabolizmasını da içeren genel metabolik profil değişikliklerini ortaya koymuştur (81). Bu bulgular, migrenin yalnızca izole bir nörolojik hastalık olmayıp, aynı zamanda sistemik metabolik değişikliklerle ilişkili bir durum olduğunu desteklemektedir. Bu bağlamda, LC-MS/MS yöntemi kullanılarak aminoasit türevlerinin hedeflenmiş analizi, migrenin biyokimyasal mekanizmalarının ve botulinum toksin tip A (BoNT-A) tedavisinin metabolik etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından önemli bir yaklaşım sunmaktadır.

Migren hastalarında histidin metabolizmasının değiştiğini gösteren klinik çalışmalar, bu aminoasidin migren patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir. Migren atağı sırasında alınan biyolojik örneklerin değerlendirildiği çalışmalarda, hem plazma hem de beyin omurilik sıvısında histidin düzeylerinin sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, histidin düzeylerindeki artışın migrenli bireylerde aura varlığına göre farklılık gösterebildiği ve aura ile seyreden migren olgularında daha belirgin olabileceği rapor edilmiştir (81). Histidinin histaminin biyosentetik öncüsü olması, bu bulguların migren patofizyolojisinde histaminerjik sistemin rolüne işaret ettiğini düşündürmektedir. Histaminin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, histidin metabolizmasındaki değişikliklerin migren atakları sırasında nöronal hiperuyarılabilirlik ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, histidin ve türevlerinin metabolik profillerinin incelenmesi, migrenin biyokimyasal mekanizmalarının daha iyi anlaşılması açısından önem taşımaktadır (81).

2.5 BOTULİNUM TOKSİN TİP A (BONT-A) TEDAVİSİNİN AMİNOASİT METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ OLASI ETKİLERİ

Son yıllarda botulinum toksin tip A (BoNT-A), kronik migren tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir nöromodülatör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. BoNT-A'nın terapötik etkisi esas olarak presinaptik sinir uçlarında nörotransmitter salınımını inhibe etmesine dayanmakla birlikte, güncel çalışmalar bu etkinin yalnızca periferik sinir iletimi ile sınırlı

olmadığını, aynı zamanda santral duyarlılık, nörojenik inflamasyon ve metabolik yollar üzerinde de dolaylı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (74).

Migren patofizyolojisinde rol oynayan aminoasitlerin, özellikle arjinin ve histidin, vasküler tonus, nitrik oksit (NO) üretimi, inflamatuvar yanıt ve nörotransmisyon süreçleri ile yakından ilişkili olması, BoNT-A tedavisinin bu moleküllerin metabolik profilleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasını bilimsel açıdan anlamlı kılmaktadır. BoNT-A'nın CGRP ve diğer nöropeptidlerin salınımını baskılaması, NO sentezi ve aminoasit metabolizması arasındaki etkileşimleri dolaylı olarak modüle edebileceğini düşündürmektedir.

Bu bağlamda, BoNT-A tedavisi alan migrenli bireylerde aminoasit türevlerinin (arjinin, histidin, 1-metilhistidin ve 3-metilhistidin) düzeylerinde meydana gelen değişimlerin değerlendirilmesi, tedavinin biyokimyasal etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Özellikle LC-MS/MS gibi yüksek duyarlılığa sahip analitik teknikler kullanılarak gerçekleştirilen hedeflenmiş metabolik analizler, BoNT-A tedavisinin migren patofizyolojisi üzerindeki etkilerini objektif biyobelirteçler aracılığıyla ortaya koyma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, mevcut çalışmada migrenli bireylere ait LC-MS/MS ham verilerinin retrospektif olarak analiz edilmesi, BoNT-A tedavisine bağlı aminoasit türevlerindeki değişimlerin incelenmesi açısından önemli bir yaklaşım sunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, daha önce İstanbul Atlas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve 2023 yılında tamamlanmış olan bir projenin arşivlenmiş, kodlanmış dijital verilerinin istatistiksel olarak yeniden analiz edilmesinden ibarettir. Migren tanısı almış bireylere ait mevcut LC-MS/MS ham verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği gözlemsel ve analitik bir araştırmadır.

Çalışma Popülasyonu Ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya, migren tanısı konmuş ve BoNT-A tedavisi uygulanmış bireylere ait LC-MS/MS analiz verileri dâhil edilmiştir. Kullanılan veriler, İstanbul Atlas Üniversitesi ilgili akademik birimleri ve/veya iş birliği yapılan laboratuvarın veri merkezi daha önce gerçekleştirilen analizlerden elde edilen ham LC-MS/MS kayıtlarından oluşmaktadır. Hasta bilgileri gizlilik ilkeleri doğrultusunda anonimleştirilmiş olup, yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler yalnızca istatistiksel değerlendirme amacıyla kullanılmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya, migren tanısı almış ve botulinum toksin tip A (BoNT-A) tedavisi uygulanmış bireylere ait, LC-MS/MS yöntemi ile analiz edilmiş ve ham verileri eksiksiz olarak bulunan örnekler dâhil edilmiştir. İncelenen verilerin, hedeflenen aminoasit türevlerini (arjinin, histidin, 1-metilhistidin ve 3-metilhistidin) içermesi ve analiz için yeterli kalite kriterlerini sağlaması esas alınmıştır.

Dışlama Kriterleri

LC-MS/MS ham verileri eksik veya teknik açıdan yetersiz olan örnekler, hedef metabolitlerin güvenilir şekilde tespit edilemediği analizler ve sinyal-gürültü oranı düşük olan veriler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, analiz sonuçlarını etkileyebilecek belirgin teknik artefaktlar içeren kayıtlar değerlendirmeye alınmamıştır.

İncelenen Metabolitler

Bu çalışmada, migren patofizyolojisi ve nörovasküler mekanizmalarla ilişkili olduğu bilinen aşağıdaki aminoasitler ve türevleri hedeflenmiştir:

- Arjinin
- Histidin
- 1-Metilhistidin
- 3-Metilhistidin

Bu metabolitler, nitrik oksit sentezi, inflamatuvar süreçler ve nörotransmisyon ile olan ilişkileri nedeniyle seçilmiştir.

LC-MS/MS Analiz Yöntemi

LC-MS/MS analizleri, sıvı kromatografisi ile bileşiklerin ayrılmasını takiben tandem kütle spektrometrisi ile kantitatif ölçüm prensibine dayanmaktadır. Ham veriler, hedef metabolitlere özgü kütle/yük (m/z) oranları ve fragmentasyon özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. LC-MS/MS yöntemi, yüksek duyarlılık ve seçicilik sağlaması nedeniyle düşük konsantrasyonlardaki aminoasit türevlerinin güvenilir şekilde tespit edilmesine olanak tanımaktadır.

Ham Verilerin İşlenmesi

Cihazdan elde edilen LC-MS/MS ham verileri, uygun veri işleme yazılımları kullanılarak analiz edilmiştir. Pik tanımlama ve entegrasyon işlemleri gerçekleştirilmiş, sinyal-gürültü oranları kontrol edilmiştir. Ölçümlerin doğruluğunu artırmak amacıyla teknik hatalar incelenmiş; analitik açıdan güvenilirliği düşük olduğu değerlendirilen ölçümler ve aykırı değerler, veri kalite kriterleri doğrultusunda değerlendirme dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS Statistics v26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R açık kaynak kodlu istatistiksel programlama dili (v4.2.2; R Core Team) yazılımları kullanılmıştır.

Veri Dağılımı ve Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, örneklem büyüklüğü (n=30) göz önünde bulundurularak Shapiro–Wilk testi ile analiz edilmiş; ayrıca verilerin çarpıklık-basıklık (skewness–kurtosis) değerleri, histogramlar ve Q–Q grafikleri incelenerek görsel ve analitik doğrulamalar yapılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (Mean $\pm$ SD), normal dağılmayan veriler ise medyan ve çeyrekler arası aralık [Medyan (IQR)] olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde [n (%)] olarak belirtilmiştir.

Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırmalar

Kronik migren hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki bazal demografik ve metabolik farklılıkların analizinde, verilerin dağılımına uygun olarak Bağımsız Örneklem t-testi (Independent Samples t-test) veya Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta grubunda BoNT-A tedavisi öncesi ve sonrası (1. ay) meydana gelen klinik (VAS, atak sıklığı) ve biyokimyasal (histidin, 3-metilhistidin vb.) değişimlerin incelenmesinde Eşleştirilmiş Örneklem t-testi (Paired Samples t-test) veya Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi tercih edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) veya uygun olduğunda Fisher’in Kesin Testi uygulanmıştır.

Değişim (Δ) Değişkenlerinin Tanımlanması

Tedavi yanıtını temsil eden değişim (Δ) değişkenleri, klinik yorumlamayı kolaylaştırmak amacıyla klinik parametrelerde iyileşme yönünde pozitif değer oluşturacak şekilde tanımlanmıştır. Buna göre ağrı şiddetindeki azalma Δ VAS = VAS_başlangıç – VAS_1.ay, aylık atak sıklığındaki azalma ise Δ Atak = Atak_başlangıç – Atak_1.ay olarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşım, “change score”un başlangıç değerinden takip değerinin çıkarılması (baseline – follow-up) şeklinde raporlanabildiği klinik istatistik literatürü ile uyumludur.

Biyokimyasal değişkenlerde ise değişimin yönü korunarak Δ Histidin = Histidin_1.ay – Histidin_başlangıç ve Δ 3-metilhistidin = 3-metilhistidin_1.ay – 3-metilhistidin_başlangıç şeklinde hesaplanmıştır.

Tanısal Doğruluk ve Tahminleyici Analizler

Serum metabolitlerinin (histidin ve 3-metilhistidin) tanısal ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) Eğrisi analizi yapılmıştır. Eğri altında kalan alan (AUC) değerleri %95 güven aralığı ile hesaplanmış; en yüksek duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerlerini veren kestirim (cut-off) noktaları Youden İndeksi aracılığıyla saptanmıştır. Klinik parametrelerdeki değişimlerin birbiriyle ve metabolik verilerle olan ilişkisi Spearman Rank Korelasyonu ile değerlendirilmiştir.

Tedavi sonrası ağrı skorundaki azalmayı (Δ VAS) öngören bağımsız faktörlerin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli robust (dirençli) lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Küçük örneklem grubunda uç değerlerin ve olası varyans heterojenliğinin etkisini minimize etmek amacıyla Huber M-tahminleyicisi kullanılmıştır. Multikolinearite (çoklu bağlantı) değerlendirmesi için Varyans Şişirme Faktörü (VIF) hesaplanmış ve $VIF < 2,0$ kriteri esas alınmıştır.

Görselleştirme ve Anlamlılık Düzeyi

Tez içerisinde yer alan kutu grafikleri (box-plot), ROC eğrileri ve regresyon dağılım grafikleri, verilerin görsel sunum kalitesini artırmak amacıyla R programlama dili altında yer alan ggplot2, pROC ve stats paketleri kullanılarak oluşturulmuştur. Tüm istatistiksel analizlerde çift taraflı (two-tailed) p değerleri dikkate alınmış ve $p < 0,05$ seviyesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE BAŞLANGIÇ KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya 30 kronik migren hastası (yaş: $38,93 \pm 9,91$ yıl; kadın: n=23, %76,7) ve 30 sağlıklı kontrol (yaş: $38,73 \pm 10,75$ yıl; kadın: n=18, %60,0) dahil edildi. Migren grubunda hastalık süresi $124,6 \pm 88,2$ ay idi. Gruplar arasında yaş ($p=0,935$) ve cinsiyet dağılımı ($p=0,267$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Başlangıç biyokimyasal değerlendirmede, migren hastalarında serum histidin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0,001$), arginin ve 3-metilhistidin düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,004$). 1-metilhistidin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0,05$). Grupların demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4. 1: Migren Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Demografik Değişkenler ve Aminoasit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Karakteristik	Migren hastaları (n=30)	Sağlıklı kontrol (n=30)	p-değer
Yaş (yıl)	38.93 ± 9.91	38.73 ± 10.75	0.935
Cinsiyet (Kadın), n (%)	23 (76.7%)	18 (60.0%)	0.267
Arginin ($\mu\text{mol/L}$)	57.29 ± 13.75	35.94 ± 10.10	< 0.001
Histidin ($\mu\text{mol/L}$)	51.66 ± 10.19	61.48 ± 6.76	< 0.001
1-Metilhistidin ($\mu\text{mol/L}$)	10.37 ± 9.93	7.14 ± 9.27	0.217
3-Metilhistidin ($\mu\text{mol/L}$)	0.97 ± 0.43	0.72 ± 0.37	0.004

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

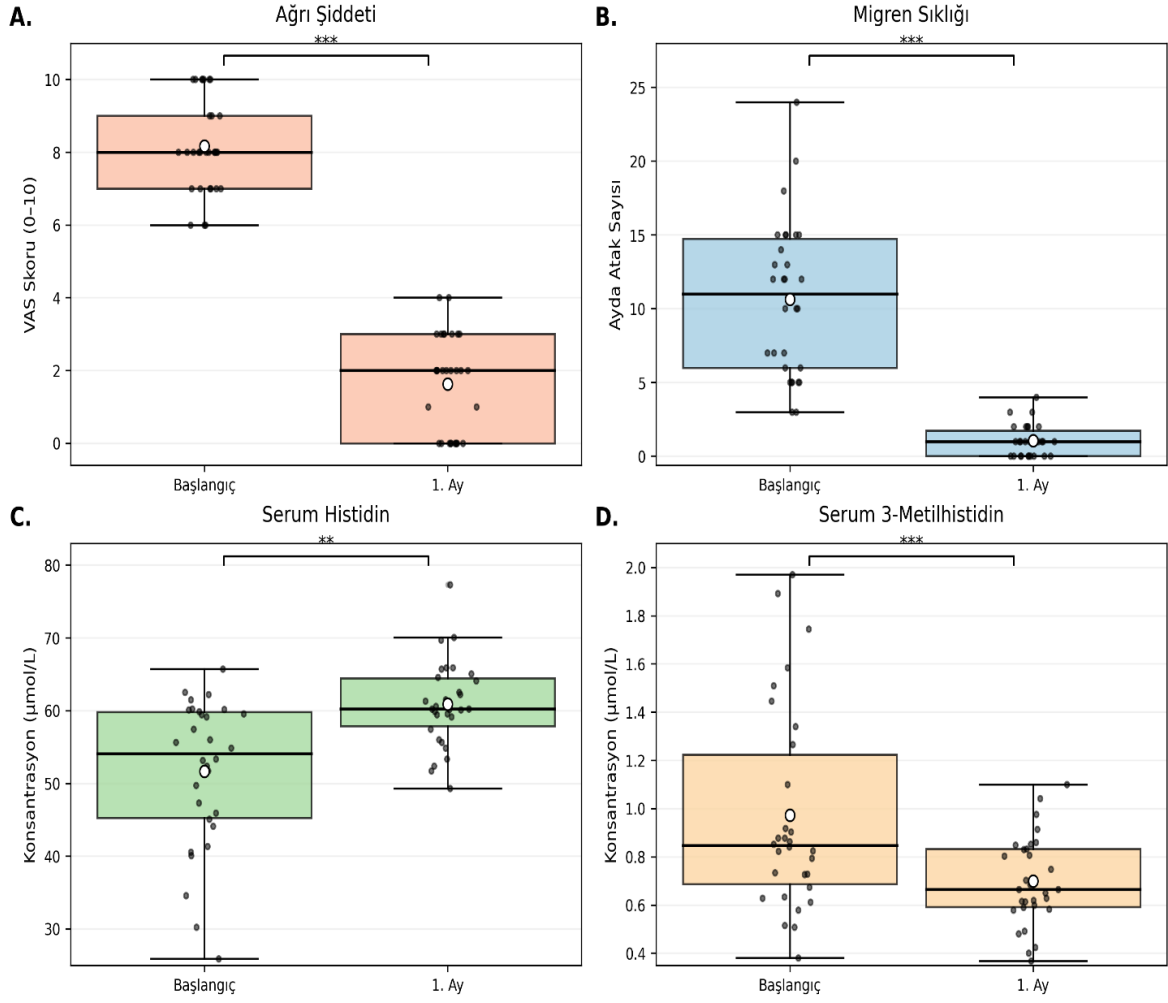
4.2. BONT-A TEDAVİSİ SONRASI KLİNİK VE BİYOKİMYASAL SONUÇLAR

BoNT-A tedavisini takiben bir aylık takip süresinde klinik parametrelerde belirgin iyileşmeler gözlemlendi. Ortalama VAS skoru başlangıçta $8,17 \pm 1,29$ iken 1. ayda $1,63 \pm 1,35$ 'e anlamlı olarak düştü ($\Delta VAS = +6,53$; $p < 0,001$). Benzer şekilde, aylık migren atak sıklığı $10,63 \pm 5,27$ 'den $1,07 \pm 1,05$ 'e geriledi ($\Delta Atak = +9,57$; $p < 0,001$). Klinik değişkenlerde Δ değerleri iyileşmeyi pozitif gösterecek şekilde, biyokimyasal değişkenlerde ise takip-başlangıç farkı olarak hesaplanmıştır (bkz. İstatistiksel Analiz). Klinik iyileşmeye eşlik edecek şekilde biyokimyasal parametrelerde de anlamlı değişiklikler izlendi: serum histidin düzeyi $51,66 \pm 10,19 \mu\text{mol/L}$ 'den $60,87 \pm 5,90 \mu\text{mol/L}$ 'ye yükseldi ($\Delta \text{Histidin} = +9,21$; $p = 0,003$) ve serum 3-metilhistidin düzeyi $0,97 \pm 0,43 \mu\text{mol/L}$ 'den $0,70 \pm 0,18 \mu\text{mol/L}$ 'ye azaldı ($\Delta 3\text{-metilhistidin} = -0,27$; $p < 0,001$). Arjinin düzeylerinde ise tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p = 0,248$). BoNT-A tedavisi öncesi ve 1. ay sonrası değerlendirilen klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırmalı istatistiksel sonuçları Tablo 4.2'de özetlenmiş; bireysel dağılımlar ve grup içi değişimler Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 2: BoNT-A tedavisi öncesi (başlangıç) ve 1. ay sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (n=30)

Parametre	Başlangıç (Ortalama $\pm$ SS)	1. Ay (Ortalama $\pm$ SS)	Δ (Değişim)	p-değeri
VAS skoru (0-10)	$8,17 \pm 1,29$	$1,63 \pm 1,35$	+6,53	$<0,001$
Aylık migren atak sıklığı (adet/ay)	$10,63 \pm 5,27$	$1,07 \pm 1,05$	+9,57	$<0,001$
Serum histidin ($\mu\text{mol/L}$)	$51,66 \pm 10,19$	$60,87 \pm 5,90$	+9,21	0,003
Serum 3-metilhistidin ($\mu\text{mol/L}$)	$0,97 \pm 0,43$	$0,70 \pm 0,18$	-0,27	$<0,001$

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Klinik iyileşmeyi pozitif yönde ifade etmek amacıyla $\Delta VAS = VAS_{\text{başlangıç}} - VAS_{1.\text{ay}}$ ve $\Delta Atak = Atak_{\text{başlangıç}} - Atak_{1.\text{ay}}$ olarak hesaplanmıştır (pozitif değer daha fazla azalmayı/iyileşmeyi gösterir). Biyokimyasal değişkenlerde değişimin yönü korunmuş; $\Delta \text{Histidin} = \text{Histidin}_{1.\text{ay}} - \text{Histidin}_{\text{başlangıç}}$ ve $\Delta 3\text{-metilhistidin} = 3\text{-metilhistidin}_{1.\text{ay}} - 3\text{-metilhistidin}_{\text{başlangıç}}$ şeklinde tanımlanmıştır. p-değerleri, tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerin eşleştirilmiş karşılaştırmasından elde edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir.



Şekil 4. 1: Botulinum toksin tip A (Bont A) uygulaması öncesi (başlangıç) ve uygulamadan 1 ay sonra klinik sonuçlar ile amino asit konsantrasyonlarının karşılaştırılması

(A) Ağrı şiddeti: Görsel Analog Skala (VAS) skorlarında anlamlı azalma ($p<0,001$).

(B) Migren sıklığı: Aylık migren atak sayısında anlamlı azalma ($p<0,001$).

(C) Serum histidin: Tedavi sonrası histidin düzeylerinde anlamlı artış ($p=0,003$).

(D) Serum 3-metilhistidin: Tedavi sonrası 3-metilhistidin düzeylerinde anlamlı azalma ($p<0,001$).

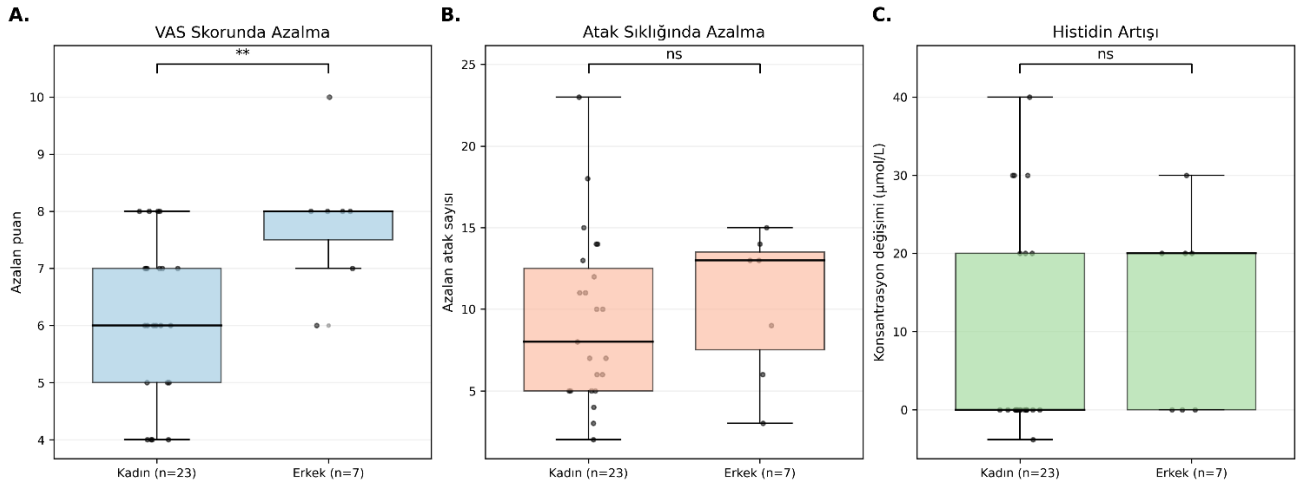
Not: Veriler kutu-grafik (box-plot) ile sunulmuştur; kutu çeyrekler arası aralığı (IQR), orta çizgi medyanı, bıyıklar $1,5 \times \text{IQR}$ aralığını, noktalar bireysel gözlemleri, beyaz nokta ise ortalamayı göstermektedir. *** $p<0,001$; ** $p<0,01$; ns: anlamlı değil.

Alt grup analizinde, hem kadın hem de erkek hastalarda klinik iyileşme izlenmekle birlikte, erkek hastalarda VAS skorundaki azalma kadın hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Cinsiyete göre BoNT-A tedavisine yanıtın (VAS skorunda azalma, atak sıklığında azalma ve serum histidin artışı) sayısal karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'te sunulmuş; yanıt değişkenlerinin dağılımı Şekil 4.2'de kutu-grafik (box-plot) ile gösterilmiştir.

Tablo 4. 3: BoNT-A tedavisine yanıtın cinsiyete göre karşılaştırılması: VAS skorunda azalma, atak sıklığında azalma ve Δ histidin.

Parametre (İyileşme/Delta)	Kadın (n=23)	Erkek (n=7)	P-değer
VAS Puanında Azalma	6.13 $\pm$ 1.36	7.86 $\pm$ 1.21	0.009
Sıklıkta Azalma	9.30 $\pm$ 5.21	10.43 $\pm$ 4.54	0.461 (ns)
Histidin Artışı	8.09 $\pm$ 13.50	12.86 $\pm$ 12.54	0.317 (ns)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Klinik iyileşmeyi pozitif yönde göstermek amacıyla Δ VAS=VAS_başlangıç-VAS_1.ay ve Δ Atak=Atak_başlangıç-Atak_1.ay olarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal değişkenlerde yön korunmuş; Δ Histidin=Histidin_1.ay-Histidin_başlangıç olarak tanımlanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ 'tir; ns: anlamlı değil.



Şekil 4. 2: BoNT a tedavisi sonrası klinik ve biyokimyasal yanıtın cinsiyete göre karşılaştırılması

(A) VAS skorunda azalma (başlangıç-1. ay): erkeklerde azalma kadınlara göre daha yüksektir ($p=0,009$).

(B) Aylık atak sıklığında azalma: gruplar arasında fark yoktur ($p=0,461$).

(C) Serum histidin artışı (1. ay-başlangıç): gruplar arasında fark yoktur ($p=0,317$).

Box-plotlarda orta çizgi medyanı, kutu IQR'ı, bıyıklar $1.5 \times IQR$ 'ı gösterir; noktalar bireysel gözlemlerdir. ** $p<0,01$; ns: anlamlı değil.

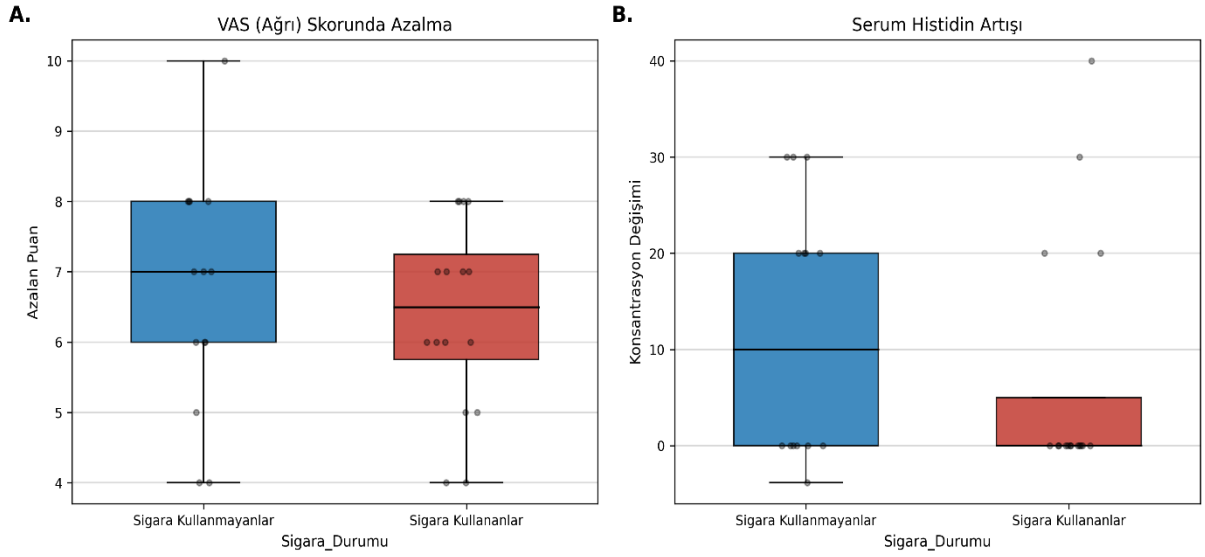
Sigara kullanım durumuna göre yapılan alt grup analizinde, sigara kullanan ($n=14$) ve sigara kullanmayan ($n=16$) hastalar arasında BoNT-A tedavisine klinik yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$). Tedavi sonrası VAS skorları iki grupta benzer bulunurken ($p=0,983$), VAS skorundaki azalma miktarı (Δ VAS; başlangıç VAS - 1. ay VAS) da gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0,595$). Benzer şekilde, tedavi sonrası aylık atak sıklığı ($p=0,583$) ve atak sıklığındaki azalma (Δ Atak; başlangıç - 1. ay) ($p=0,723$) açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Biyokimyasal yanıt açısından

da tedavi sonrası serum histidin düzeyleri ($p=0,339$) ve histidin artışı (Δ Histidin; 1. ay – başlangıç) ($p=0,300$) sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda karşılaştırılabilir düzeydeydi. Sigara kullanım durumuna göre klinik ve biyokimyasal tedavi yanıtına ilişkin bulgular Tablo 4.4'te; Δ VAS ve Δ Histidin dağılımlarının görsel karşılaştırması ise Şekil 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4. 4: Sigara Kullanım Durumuna Göre Migren Hastalarında Klinik ve Biyokimyasal Tedavi Yanıtının Karşılaştırılması

Değerlendirilen Parametreler	Sigara Kullananlar (n=14)	Sigara Kullanmayanlar (n=16)	P-değer
Tedavi Sonrası VAS Skoru	1.57 $\pm$ 1.55	1.69 $\pm$ 1.20	0.983 (ns)
VAS Skorunda Azalma (Delta)	6.71 $\pm$ 1.68	6.38 $\pm$ 1.36	0.595 (ns)
Tedavi Sonrası Atak Sıklığı	1.00 $\pm$ 1.18	1.12 $\pm$ 0.96	0.583 (ns)
Sıklıkta Azalma (Delta)	9.57 $\pm$ 4.11	9.56 $\pm$ 5.82	0.723 (ns)
Tedavi Sonrası Histidin	61.63 $\pm$ 6.51	60.20 $\pm$ 5.43	0.339 (ns)
Histidin Artışı (Delta)	11.87 $\pm$ 13.42	6.88 $\pm$ 13.02	0.300 (ns)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır. Δ VAS ve Δ Atak, iyileşme yönünü pozitif gösterecek şekilde başlangıç – 1. ay olarak; Δ Histidin ise 1. ay – başlangıç olarak hesaplanmıştır. ns: anlamlı değil ($p>0,05$). Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 4. 3: Sigara kullanımı durumuna göre BoNT A tedavi yanıtının karşılaştırılması

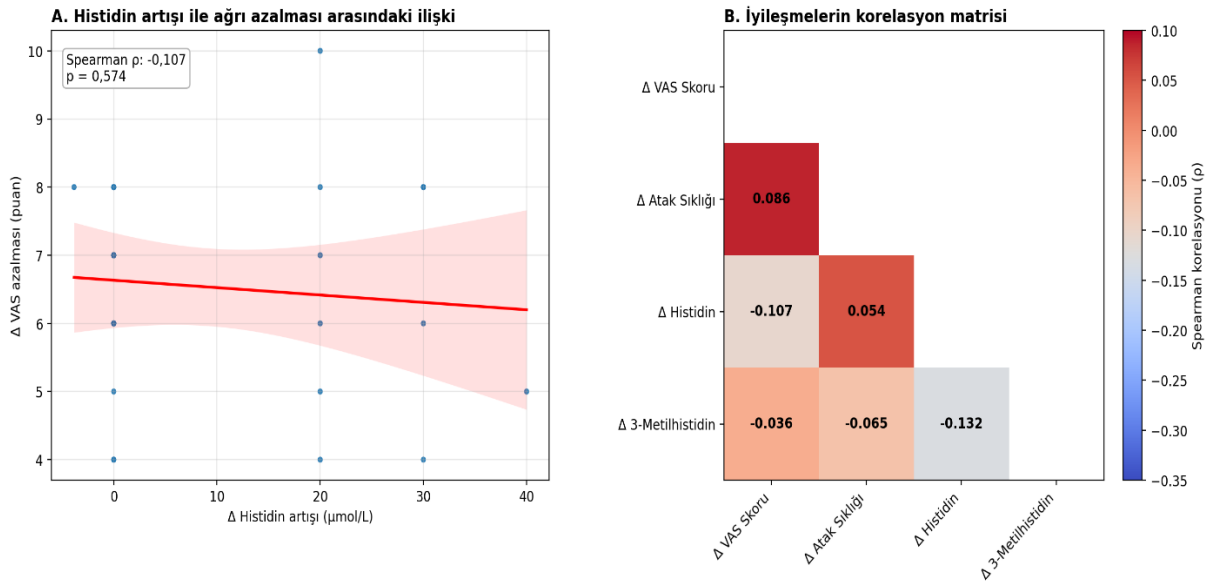
(A) VAS (ağrı) skorunda azalma (Δ VAS) sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda benzer bulunmuştur (Mann–Whitney U, $p=0,595$).

(B) Serum histidin artışı (Δ Histidin) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Mann–Whitney U, $p=0,300$).

Δ VAS, iyileşme yönünü pozitif gösterecek şekilde başlangıç VAS – 1. ay VAS olarak; Δ Histidin ise 1. ay – başlangıç olarak hesaplanmıştır. Not: Veriler ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır. Δ VAS ve Δ atak sıklığı = başlangıç – 1. ay (pozitif değer: klinik iyileşme); Δ Histidin = 1. ay – başlangıç (pozitif değer: artış). ns: anlamlı değil ($p>0,05$). Anlamlılık düzeyi $p<0,05$.

4.3. KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Klinik iyileşme değişkenleri ile biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyonu ile değerlendirildi. Serum histidin düzeyindeki değişim (Δ Histidin) ile ağrı şiddetindeki değişim (Δ VAS) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\rho = -0,107$; $p = 0,574$). Klinik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları Şekil 4.4’te özetlenmiştir. Korelasyon matrisi, klinik uç noktalar (Δ VAS, Δ atak sıklığı) ile biyokimyasal değişkenler (Δ Histidin, Δ 3-metilhistidin) arasındaki ilişkilerin genel olarak düşük düzeyde olduğunu göstermektedir.



Şekil 4. 4: BoNT A tedavisi sonrası klinik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi(n=30)

(A) Serum histidin düzeyindeki değişim (Δ Histidin) ile VAS skorundaki değişim (Δ VAS) arasındaki ilişki; Spearman sıra korelasyonu ($\rho = -0,107$; $p = 0,574$). Çizgi doğrusal eğilimi, gölgeli alan %95 güven aralığını göstermektedir.

(B) Klinik (Δ VAS, Δ atak sıklığı) ve biyokimyasal belirteçlerdeki (Δ Histidin, Δ 3-metilhistidin) değişimler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları (ρ) ısı haritası ile sunulmuştur.

Not: Δ değişkenleri klinik parametrelerde başlangıç – 1. ay, biyokimyasal parametrelerde 1. ay – başlangıç olarak hesaplanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.4. TEDAVİ YANITININ ÖNGÖRÜLMESİ: REGRESYON ANALİZİ

BoNT-A tedavisini takiben ağrı şiddetindeki azalmanın (Δ VAS) bağımsız belirleyicilerini değerlendirmek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır (sağlam/robust standart hatalar ile). Model genel olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş ($F = 4,21$; $p = 0,012$) ve Δ VAS değişkenindeki varyansın %34,2'sini açıklamıştır ($R^2 = 0,342$). Değişkenler birlikte değerlendirildiğinde, yalnızca başlangıç serum histidin düzeyi Δ VAS için bağımsız bir yordayıcı olarak saptanmıştır ($B = -0,114$; $p = 0,038$). Başlangıç 3-metilhistidin düzeyi, yaş ve migren süresi ise modelde istatistiksel olarak anlamlı katkı göstermemiştir (tümü $p > 0,05$). Regresyon katsayıları Huber M-tahminleyicisi kullanılarak elde edilmiştir. Regresyon analizine ilişkin ayrıntılar Tablo 4.5'te sunulmuştur.

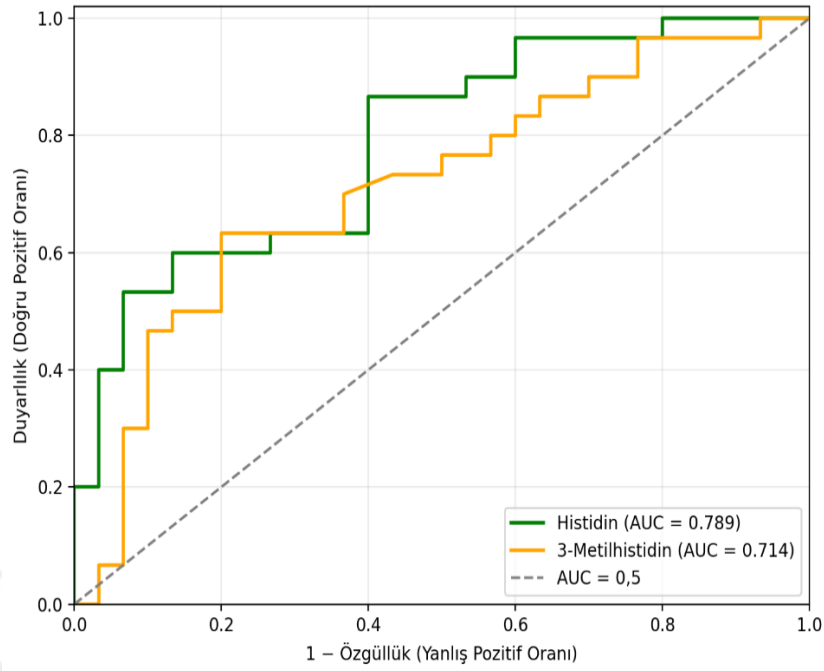
Tablo 4. 5: BoNT-A tedavisi sonrası ağrı azalmasını (Δ VAS) öngörmeye yönelik çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları (n=30).

Bağımsız değişkenler (Predictors)	Unstandardized B	Std. Error	Standartlaştırılmış katsayı (β)	t-değeri	p-değeri
Model sabiti (intercept)	5.842	1.420	—	4.114	< 0,001
Başlangıç Histidin Düzeyi	-0.114	0.052	-0.412	-2.192	0,038
Başlangıç 3-Metilhistidin Düzeyi	0.245	0.180	0.184	1.361	0,185
Yaş	0.012	0.024	0.082	0.500	0,621
Migren Süresi	-0.005	0.008	-0.115	-0.625	0,537

Model sabiti (intercept), tüm bağımsız değişkenler sıfır kabul edildiğinde Δ VAS için beklenen değeri temsil eder.

4.5. TANISAL PERFORMANS: ROC EĞRİSİ ANALİZİ

Serum histidin ve 3-metilhistidin düzeylerinin kronik migren hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki tanısal performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Histidin için eğri altında kalan alan (AUC) 0,789 (bootstrap %95 GA: 0,669–0,893; $p < 0,001$) olarak saptanırken, 3-metilhistidin için AUC 0,714 (bootstrap %95 GA: 0,579–0,841; $p < 0,001$) bulundu. ROC eğrileri Şekil 4.5’te, seçilen kesme noktaları ve tanısal doğruluk ölçütleri Tablo 4.6’da sunulmuştur.



Şekil 4. 5: Kronik migren ve kontrol grubu için ROC eğrisi analizi

Kesikli diyagonal çizgi, ayırt edici gücü olmayan sınıflandırıcıyı ($AUC=0,5$) temsil eder. Histidin için $AUC=0,789$, 3-metilhistidin için $AUC=0,714$.

ROC eğrisi, kronik migren hastalarını ($n=30$) sağlıklı kontrollerden ($n=30$) ayırt etmede serum Histidin (yeşil çizgi) ve 3-Metilhistidin'in (turuncu çizgi) tanısal performansını göstermektedir. Kesikli diyagonal çizgi, tahmin değeri olmayan bir sınıflandırıcıyı temsil eder ($AUC = 0,5$).

Serum Histidin ($AUC=.789$) ve 3-Metilhistidin ($AUC=.714$) seviyeleri, kronik migren hastalarını sağlıklı kontrollerden yüksek doğrulukla ayırt edebilmektedir. Her iki parametre için p değeri $<.001$ olarak saptanmış olup, bu metabolitlerin migren patofizyolojisinde güçlü birer tanısal biyobelirteç olma potansiyelini desteklemektedir.

Tablo 4. 6: Hasta ve kontrol grubu için serum Histidin ve 3 Metilhistidin ROC analizi sonuçları

Parametre	AUC	S.H.	p	%95 Güven Aralığı	Kestirim Değeri (Cut-off)	Duyarlılık	Özgüllük
Histidin	0,789	0,058	<0,001	0,675– 0,903	54,85 $\mu\text{mol/L}$	%53	%93
3-Metilhistidin	0,714	0,068	0,002	0,581– 0,848	0,794 $\mu\text{mol/L}$	%63	%80

Histidin için “migren lehine” sınıflama: Histidin $\leq 54,85 \mu\text{mol/L}$

3-Metilhistidin için “migren lehine” sınıflama: 3-Metilhistidin $\geq 0,794 \mu\text{mol/L}$

Cut-off'lar Youden indeksi ile seçilmiştir.

5. TARTIŞMA

5.1 TARTIŞMA

Bu tez çalışması, kronik migren (KM) tanılı ve BoNT-A (onabotulinumtoxinA) ile tedavi edilen bireylerde, klinik yanıtla eşzamanlı olarak hedeflenmiş serum amino asit türevleri (arjinin, histidin, 1-metilhistidin, 3-metilhistidin) düzeylerindeki değişimi değerlendirmiştir. Bulgularımız, BoNT-A uygulamasını izleyen 1 aylık dönemde atak sıklığı ve ağrı şiddetinde anlamlı düşüş ile birlikte histidin düzeyinde artış ve 3-metilhistidin (3-MeHis) düzeyinde azalma olduğunu göstermektedir. Bu örüntü, migrenin yalnızca “ataklarla seyreden” klinik bir tablo değil; aynı zamanda ölçülebilir sistemik metabolik bileşenleri olan bir durum olduğunu destekler niteliktedir (84,85). Ayrıca BoNT-A’nın KM profilaksisindeki etkinliği randomize çalışmalar ve PREEMPT programı ile güçlü biçimde gösterilmiş olup, klinik parametrelerdeki düzelme yönü literatürle uyumludur (86,87).

Migren patofizyolojisi güncel çerçevede, trigeminovasküler sistem aktivasyonu ve periferik nosiseptif girdinin yanında, beyin ağları ve santral duyarlılaşma süreçlerini de içeren çok katmanlı bir model ile açıklanmaktadır (85,88,89). Mungoven ve ark. (2021), kronik migrenin süregelenleşmesinde santral ağlarda duyarlılaşmanın kritik rol oynadığını; periferik girdinin azalmasının santral düzeyde ikincil normalleşmeye katkı sunabileceğini vurgulamıştır (88). Suzuki ve ark. (2022) ise santral duyarlılaşmanın cutaneous allodynia ve kronifikasyon ile ilişkisini derleyerek, klinik yanıtın tek bir periferik mekanizmaya indirgenemeyeceğini göstermiştir (89). Bu bağlamda çalışmamızda saptanan metabolik değişimler, BoNT-A sonrası klinik düzelmeye eşlik eden sistemik bir “homeostaza dönüş” sinyali olarak yorumlanabilir.

Histidin bulgumuz iki açıdan önemlidir: (i) başlangıçta KM grubunda histidinin daha düşük bulunması, migrenin amino asit dishomeostazı ile ilişkilendirildiği metabolomik literatürle tutarlıdır; (ii) BoNT-A sonrası histidindeki geri kazanım, tedavi yanıtına eşlik eden biyokimyasal bir yeniden dengeye işaret edebilir. Harder ve ark. (2021), serum ¹H-NMR temelli metabolomik analizlerinde migren hastalarında metabolik profilde belirgin farklılıklar rapor ederek, özellikle enerji metabolizması ve amino asitlerle ilişkili yolların migren

biyolojisinde yer tutabileceğini göstermiştir (90). Biringer (2022) ise migren sinyal yolları bağlamında amino asit metabolitlerini derlemiş ve migrenlilerde “beyin ve metabolizma” düzeyinde farklılıkların birlikte ele alınması gerektiğini vurgulamıştır (84). Bizim çalışmamız, bu literatüre ek olarak, amino asit türevlerindeki bozulmanın BoNT-A tedavisiyle modüle edilebileceğine dair klinik-uygulamaya yakın bir kanıt üretmektedir.

Histidinin migrenle ilişkisi, yalnızca “bir amino asit düzeyi” üzerinden değil, histidinin histamin biyosentezinin zorunlu öncülü olması üzerinden de okunmalıdır. Histamin; mast hücresi–trigeminal sistem etkileşimi, nörojenik inflamasyon ve periferik duyarlılaşma başlıklarında migrenle bağlantılı bulunmuştur (91,92). Yuan ve ark. (2018), histaminin migren patogenezinde nörojenik inflamasyonu sürdürdürebildiğini ve mast hücresi–CGRP etkileşiminin trigeminal afferentleri duyarlılaştırabileceğini özetlemiştir (91). Worm ve ark. (2019) ise histaminin migren atağını H1 aracılı mekanizmalarla tetikleyebileceğini; antihistaminik çalışmaların yöntemsel heterojenlik nedeniyle çelişkili sonuçlar ürettiğini belirtmiştir (93). Bu çerçevede, çalışmamızdaki düşük bazal histidin düzeyi “histaminerjik sistemin” tek yönlü bir çıktısı olarak yorumlanmamalı; daha çok migrene eşlik eden bağışıklık-nörovasküler-metabolik ekseninde bir dengesizlik göstergesi olabileceği dikkate alınmalıdır. Nitekim Park ve ark. (2023) interiktal dönemde migren alt tiplerinde serum histamin/immün belirteç dinamiklerini tartışarak histaminerjik eksenin klinik fenotiple değişebileceğini göstermiştir (92). Dolayısıyla histidin düzeyindeki değişimin mekanistik açıklaması için, gelecekte histidin/histamin birlikte ölçümü ve klinik fenotiplerle eşleştirme yapılması daha güçlü yorum imkânı sağlayacaktır.

Histidindeki artışın ikinci bir yorumu, nörovasküler ünite ve kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğü üzerinden kurulabilir. Abbott ve ark. (2012), KBB’nin nörovasküler ünite bileşenleriyle “modüler” bir yapı olduğunu ve çok sayıda protein/sinyal yolunun bariyer bütünlüğünü belirlediğini vurgulamıştır (94). Deneysel düzeyde Song ve ark. (2018), histidinin beyin hipoperfüzyonuna bağlı hasarda nörolojik iyileşmeye katkı sağlayabileceğini ve bunun KBB bütünlüğü ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (95). Bu veriler doğrudan migren hastasına genellenemez; ancak migren atağı ve kronifikasyonda nörovasküler ünite stresinin rolü düşünüldüğünde (85,88), BoNT-A sonrası histidin havuzundaki toparlanma, klinik düzelmeye eşlik eden dolaylı bir nörovasküler stabilizasyon sinyali olabilir. Bu hipotezin test edilebilmesi için ileride KBB ile ilişkili ek biyobelirteçler (ör. S100B, MMP’ler, endotel aktivasyon belirteçleri) ile birlikte panel yaklaşımı değerlendirilebilir.

Çalışmamızda 3-MeHis düzeyinin başlangıçta daha yüksek olup BoNT-A sonrası anlamlı azalması, KM’de sık bildirilen perikraniyal kas bileşeni/miyofasiyal yük ile biyolojik olarak uyumlu bir açıklama sunar. 3-MeHis, aktin ve miyozindeki post-translasyonel modifikasyonla ilişkili olup dolaşım/idrarda saptanması miyofibriller protein yıkımı ve kas protein döngüsü ile ilişkilendirilmiştir (96). Sheffield-Moore ve ark. (2014), 3-MeHis’in kas proteolizi için biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini tartışmış; ancak ölçümlerin diyet ve ölçüm zamanlamasına duyarlılığına da dikkat çekmiştir (91). Burada kritik nokta, 3-MeHis’in “salt kas yıkımı” değil, kas aktivitesi, protein döngüsü, diyetle alınan metilhistidinler ve preanalitik koşulların bir bileşkesi olabilmesidir. Kochlik ve ark. (2018), 3-MeHis’in kas protein döngüsünü yansıtmaya potansiyeli olmakla birlikte, özellikle son 24 saatte et tüketiminin 3-MeHis düzeylerini etkileyebileceğini; 1-metilhistidinin ise et tüketimini daha güçlü yansıtabileceğini göstermiştir (97). Bu nedenle çalışmamızdaki 3-MeHis azalması, klinik olarak perikraniyal kas yükünde azalmayla uyumlu olsa da, diyet/aktivite kontrolü yapılmaması bu yorumun kesinliğini sınırlar.

Miyofasiyal bileşen açısından Do ve ark. (2018), migren ve gerilim tipi baş ağrısında aktif miyofasiyal tetik noktaların sık olduğunu; tetik nokta palpasyonunun atağı tetikleyebileceğini; fakat bu periferik bulguların patofizyolojideki rolünün (neden mi sonuç mu) net olmadığını vurgulamıştır (98). Bizim çalışmamızda 3-MeHis azalması, “tetik nokta/hipertonisite yükünün” biyokimyasal bir izdüşümü olabilir; ancak Do ve ark.’nın (2018) belirttiği nedensellik belirsizliği nedeniyle, bu metabolitin aynı zamanda kronifikasyona eşlik eden sekonder kas yükünün göstergesi olabileceği de göz önünde tutulmalıdır (98). Bu ikili olasılığı ayırmak için, ileride perikraniyal kas sertliği (elastografi), basınç ağrı eşiği, EMG/aktivite düzeyi gibi ölçümlerle birlikte 3-MeHis’in değerlendirilmesi daha açıklayıcı olacaktır.

BoNT-A’nın mekanizması, klasik olarak SNAP-25 kesimi ile sinaptik vezikül füzyonunu bozarak nöropeptid ve eksitator mediatör salınımını azaltması üzerinden açıklanır (99,100). Durham ve ark. (2004), BoNT-A’nın trigeminal nöronlardan uyarılmış CGRP salınımını baskılayabildiğine dair erken kanıt sunmuştur (75). Aoki (2005) ise BoNT-A’nın antinöseptif etkisini, periferik duyuşal nöronlardan nörotransmitter/nöropeptid salınımının inhibisyonu çerçevesinde tartışmıştır (99). Burstein ve ark. (2020) da BoNT-A’nın periferik duyuşal uçlarda CGRP, substans P ve glutamat gibi mediatörlerin salınımını azaltarak periferik ve ikincil olarak santral duyarlılaşmayı baskılayabileceğini vurgulamıştır (100). Bu literatürle

uyumlu şekilde çalışmamızda klinik düzelmeye paralel biyokimyasal değişimler izlenmesi, BoNT-A'nın yalnızca semptomları değil, migrene eşlik eden sistemik metabolik dengeyi de etkileyebileceğine işaret eder.

Bununla birlikte literatürde BoNT-A'nın etkisinin “kas gevşetme” üzerinden mi, yoksa daha çok “duyusal desensitizasyon” üzerinden mi olduğu tartışmalıdır. Dalby ve ark. (2024), BoNT-A tedavi döngüsü boyunca perikraniyal kas sertliği ve ağrı eşiklerini izleyerek, anti-migren etkiye kas gevşemesinin belirleyici olmayabileceğini, buna karşın baş-boyun bölgesinde kutanöz ve kas nosiseptörlerinde desensitizasyon olabileceğini bildirmiştir (101). Bizim 3-MeHis düşüşümüz, Dalby ve ark.'nın (2024) “kas gevşemesi ikincil” görüşüyle çelişiyor gibi görünebilir; ancak burada iki olası açıklama vardır: (i) 3-MeHis azalması doğrudan “sertlik azalması” değil, tedaviyle birlikte değişen kas protein döngüsü/aktivite paterni ile ilişkili olabilir; (ii) 3-MeHis, periferik duyusal ağrı döngüsünün kırılmasıyla azalan refleks kas aktivitesinin (koruyucu spazm/gerginlik) ikincil sonucu olarak düşebilir. Bu nedenle, biyobelirteç düzeyindeki değişimi tek bir mekanizmaya bağlamak yerine, BoNT-A'nın duyusal ve musküler etkilerinin eşzamanlı ve fenotipe bağlı olabileceği düşünülmelidir (100,101).

Arjinin ve 1-metilhistidin bulgularımızın sınırlı/nihai olmayan sonuçları da literatürle birlikte ele alınmalıdır. Arjinin-NO yolu migren patofizyolojisinde uzun süredir tartışılmaktadır; bazı çalışmalar migrenli hastalarda NO ile ilişkili belirteçlerde artışı desteklerken (102), Van der Schueren ve ark. (2010) gibi çalışmalar atak dışı dönemde periferik biyobelirteçlere dayanarak “genelleştirilmiş NOS aktivitesi artışı” lehine güçlü argüman olmadığını bildirmiştir (103). Bizim örneklerimizin retrospektif ve 1 aylık takip penceresinde toplanmış olması, ölçümlerin interiktal/iktal dağılımı ve preanalitik koşulların heterojenliği gibi faktörler, arjinin yolunda anlamlı bir sinyal yakalamayı zorlaştırmış olabilir. 1-metilhistidin açısından ise Mitry ve ark. (2019) ile Kochlik ve ark. (2018), metilhistidinlerin özellikle et tüketimi ile ilişkisini ortaya koymuş; 1-metilhistidinin beslenmeyi güçlü yansıtabileceğini göstermiştir (97,104). Dolayısıyla 1-metilhistidin için belirgin bir değişim saptanmaması, gerçek biyolojik yokluğun yanı sıra, diyet kontrolünün olmaması nedeniyle sinyalin maskelenmiş olmasından da kaynaklanabilir.

Çalışmamızda robust regresyon analizinde bazal histidin düzeyinin Δ VAS için bağımsız yordayıcı olarak bulunması, klinik yanıtın bazı hastalarda “başlangıç biyokimyasal profille” ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, migren tedavisinde giderek önem kazanan kişiselleştirilmiş tıp / yanıt öngörücü biyobelirteç yaklaşımıyla uyumludur. Ancak migren

biyobelirteci literatürü, özellikle CGRP gibi adaylarda bile, ölçümlerin yöntem, örnek tipi, izoform ve zamanlama nedeniyle yüksek değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymuştur (105). Gárate ve ark. (2024) CGRP'nin biyobelirteç olarak kullanımında yöntemsel heterojenliğin sonuçları belirgin biçimde etkilediğini ayrıntılı biçimde tartışmıştır (105). Bu nedenle histidin veya 3-MeHis gibi metabolitler, tek başına “tanı koydurucu” olmaktan ziyade, daha gerçekçi biçimde risk sınıflaması/yanıt öngörüsü veya çoklu panelin parçası olarak konumlandırılmalıdır.

ROC analizinde histidin (AUC=0,789) ve 3-MeHis (AUC=0,714) için elde edilen orta düzey ayırt edicilik, kronik migren-kontrol ayırımında yardımcı biyobelirteç adaylığına işaret etmektedir; ancak bu performansın klinik uygulamaya taşınabilmesi için dış doğrulama zorunludur. ROC'tan elde edilen cut-off değerleri, yalnızca bu örneklem ve ölçüm koşullarında en uygun duyarlılık-özellik dengelerini veren eşik noktalarını yansıtır; popülasyon özellikleri, örnekleme zamanı, diyet/aktivite, komorbidite ve analitik platform farklılıklarına duyarlı olması nedeniyle bağımsız kohortlarda test edilmeden klinik karar aracı olarak kullanılmamalıdır (90,97).

5.2 ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Bu çalışmanın sınırlılıkları, bulguların yorumlanmasında belirleyicidir: retrospektif tasarım, sınırlı örneklem (n=30) ve kısa takip (1 ay) nedensel çıkarımı kısıtlamaktadır. Ayrıca 3-MeHis ve metilhistidinler için kritik olan diyet (özellikle son 24 saat et tüketimi), fiziksel aktivite ve kas kütlesi gibi karıştırıcılar sistematik biçimde kontrol edilmemiştir (97,104). Buna karşın klinik düzelme yönü, BoNT-A'nın KM profilaksisinde etkinliğini gösteren PREEMPT verileriyle tutarlı olup (86,87), çalışmamızın esas katkısı, bu klinik yanıtın eşliğinde hedeflenmiş amino asit türevlerinde ölçülebilir bir değişim ortaya koymasıdır. Bu durum, elde edilen bulguların hipotez oluşturucu nitelikte olduğunu düşündürmekte olup, klinikte genellenebilirlik için prospektif, uzun dönemli ve çok merkezli tasarımların gerekli olduğunu vurgulamaktadır.

5.3 SONUÇ

Bu çalışmada, kronik migren tanısı almış ve botulinum toksin tip A (BoNT-A) tedavisi uygulanmış bireylere ait mevcut LC-MS/MS ham verileri retrospektif olarak değerlendirilerek, arjinin, histidin, 1-metilhistidin ve 3-MeHis gibi seçilmiş amino asit türevlerinin serum düzeyleri incelenmiştir. LC-MS/MS temelli hedeflenmiş metabolomik yaklaşım, kronik migrenin biyokimyasal boyutunu anlamada ve BoNT-A yanıtını daha objektif izleme

potansiyeli açısından umut vericidir. Bulgularımız, histidin ve 3-MeHis ekseninin tedaviye yanıtla ilişkili olabileceğine dair hipotez oluşturuca kanıt sunmaktadır. Elde edilen bulguların, gelecek çalışmalarda prospektif tasarım, daha büyük örneklem, çok zaman noktalı örnekleme (ictal/interictal ayrımı), diyet/aktivite standardizasyonu ve klinik fenotipleme (miyofasiyal yük ölçümleri, allodini değerdendirmesi) ile bu metabolitlerin tanısai/öngörüsai değerdinin doğrulanması, klinik karar süreçlerindeki yerlerinin netleşmesine katkı sağlayacaktır.

5.4 ÖNERİLER

Bu tez çalışmasından elde edilen bulgular doğrultusunda, kronik migrenin biyokimyasal profili ve BoNT-A tedavisine yanıtın objektif olarak izlenmesi için aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

1. **Daha geniş ve çok merkezli örneklem:** Çalışmanın örneklem büyüklüğü (n=30) ve tek merkezli yapısı, sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Farklı merkezlerden daha büyük örneklemele yürütülecek prospektif çalışmalarla histidin ve 3-metilhistidin değışimlerinin tutarlılığı doğrulanmalıdır.
2. **Uzun dönem ve çok zaman noktalı takip:** 1 aylık takip, BoNT-A'nın zamana bağı etkilerini tam yansıtmayabilir. 1., 3. ve 6. ay gibi birden fazla zaman noktasında ölçüm yapılarak biyokimyasal değışimlerin sürekliliğı ve klinik yanıtla ilişkisi değerdendirilmelidir. Mümkünse birden fazla enjeksiyon döngüsünü içeren boylamsal tasarımlar tercih edilmelidir.
3. **Preanalitik/analitik standardizasyon:** LC-MS/MS ölçümlerinde örnekleme zamanı, açlık durumu, saklama koşulları ve hemoliz/lipemi gibi preanalitik değışkenler sonuçları etkileyebilir. Gelecek çalışmalarda örnekleme protokolü standardize edilmeli, kalite kontrol (QC) uygulamaları ve analitik varyasyon ayrıntılı raporlanmalıdır.
4. **Karıştırıcı etmenlerin kontrolü:** Özellikle 3-metilhistidin düzeyleri; diyet (protein alımı), fiziksel aktivite, kas kütlesi ve komorbiditeler gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle diyet/aktivite verileri toplanmalı, mümkünse kas kütlesini yansıtan ölçütler eklenmeli ve istatistiksel modellerde düzeltme yapılmalıdır.
5. **Klinik fenotip ile eşleştirme:** Migrenin heterojen yapısı dikkate alınarak perikraniyal kas hassasiyeti/miyofasiyal bileşen, analjezik aşırı kullanım, uyku bozuklukları ve psikiyatrik komorbiditeler gibi fenotipik özellikler sistematik biçimde

değerlendirilmelidir. Böylece biyokimyasal değişimlerin hangi klinik alt gruplarda daha belirgin olduğu anlaşılabilir.

6. **Biyobelirteç panel yaklaşımı:** Histidin/3-metilhistidin değişiminin klinik sonuçları tek başına açıklama gücü sınırlı olabilir. Bu nedenle inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ile (gerektiğinde) migrenle ilişkili diğer biyobelirteçlerin birlikte ele alındığı çoklu panel yaklaşımları tanısal/öngörücü performansı artırabilir.
7. **ROC cut-off değerlerinin dış doğrulaması:** ROC analizinden elde edilen cut-off değerleri, bu örneklem ve ölçüm koşullarına özgüdür. Klinik kullanım açısından bağımsız popülasyonlarda dış doğrulama yapılmalı; mümkünse prospektif tasarımlarda performansı test edilmelidir.
8. **Tedavi yanıtını öngören modellerin geliştirilmesi:** Başlangıç histidin düzeyinin Δ VAS üzerindeki öngörücü etkisi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. Daha geniş örneklemde, çapraz doğrulama gibi yöntemlerle model performansı test edilerek klinik uygulanabilir risk sınıflama yaklaşımları geliştirilebilir.
9. **Alt grup analizlerinde örneklem dengesi:** Cinsiyet, aura durumu ve sigara kullanımı gibi alt gruplarda örneklem dağılımının dengesizliği yorum gücünü azaltabilir. Gelecek çalışmalarda alt grupların yeterli sayıda temsil edildiği tasarımlar planlanmalıdır.

Sonuç olarak; bu tez, migrenin sistemik metabolik bileşenlerine işaret eden biyokimyasal bulgular sunmakta olup, bulguların klinik uygulamaya taşınabilmesi için prospektif, standardize ve çok merkezli doğrulama çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Dodds, C., & Guy, S. (2020). Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(7), 1262-1270.
2. Pescador Ruschel MA, De Jesus O: Migraine Headache. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2022.
3. Zhang LM, Dong Z, Yu SY. Migraine in the era of precision medicine. *Ann Transl Med*. 2016;4(6):105. doi:10.21037/atm.2016.03.13.
4. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553-622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015. PMID: 28179394; PMCID:PMC5539409.
5. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, et al.: Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012, 79:2044-9. 10.1212/WNL.0b013e3182749eed
6. Ashina, M. et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet* 397, 1496–1504 (2021)
7. Silberstein, S. D., Blumenfeld, A., & Bortolami, C. (2015). Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *The Journal of Headache and Pain*, 16(1), 1-13.
8. Di Lorenzo, C., et al. (2019). Plasma Levels of Oxidative Stress Markers, before and after BoNT/A Treatment, in Chronic Migraine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019.
9. Zamorano, L. I. (2020). Pathogenesis of Migraine—Role of Neuromodulators. *Current Pain and Headache Reports*, 24(10), 57.

10. Barone, R., et al. (2018). Low levels of serum serotonin and amino acids identified in migraine patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496(2), 267-273.
11. Domitrz, I., Ziemichód, E., & Bilińska, A. (2015). Changes in serum amino acids in migraine patients without and with aura and their possible usefulness in the study of migraine pathogenesis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49(1), 21-27.
12. Kaddurah-Daouk, R., et al. (2008). Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 653-683
13. Zamorano, L. I. (2020). Pathogenesis of Migraine—Role of Neuromodulators. *Current Pain and Headache Reports*, 24(10), 57.
14. Khan J, et al. Structural and functional brain changes in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):713–723.
15. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):252–262.
16. Van de Ven V, et al. Pain processing in the human brain: a functional MRI study. *Pain*. 2007;130(1–2):1–9.
17. Goadsby, P. J. et al. Phase 3 randomized, placebocontrolled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 142, 1894–1904 (2019)
18. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 (WHO, 2011).
19. Ashina, M. Migraine. *N. Engl. J. Med.* 383, 1866–1876 (2020)
20. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *J Headache Pain* 2019; 20: 57.
21. Thuraiiah J, Kokoti L, Al-Karaghali MA, Ashina M: Involvement of adenosine signaling pathway in migraine pathophysiology: a systematic review of preclinical studies. *J Headache Pain*. 2022, 23:43. 10.1186/s10194-022-01412-0
22. Parashar R, Bhalla P, Rai NK, Pakhare A, Babbar R: Migraine: is it related to hormonal disturbances or stress?. *Int J Womens Health*. 2014, 6:921-5. 10.2147/IJWH.S62922

23. Borsook D, May A, Goadsby PJ, Hargreaves R: The Migraine Brain: Imaging Structure and Function . Oxford University Press, New York, NY; 2012.
24. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ: The premonitory phase of migraine - what can we learn from it?. Headache. 2015, 55:609-20. 10.1111/head.12572
25. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A: Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. J Headache Pain. 2019, 20:64. 10.1186/s10194-019-1008-x
26. Hu X, Zhou Y, Zhao H, Peng C. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. Neurol Sci 2017; 38: 33–40.
27. Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC: Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. Headache. 2001, 41:554-8. 10.1046/j.1526-4610.2001.041006554.x
28. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ: The migraine postdrome: an electronic diary study. Neurology. 2016, 87:309-13. 10.1212/WNL.0000000000002789
29. Finocchi C, Sivori G: Food as trigger and aggravating factor of migraine . Neurol Sci. 2012, 33:S77-80. 10.1007/s10072-012-1046-5
30. American Migraine Foundation. Migraine and diet . (2016). Accessed: July 13, 2022: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-and-diet/>.
31. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population-based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:1222–1228.
32. Baykan B, Ertaş M, Karlı N, et al. The prevalence and characteristics of migraine in Turkey: a nationwide population-based study. Cephalalgia. 2015;35(10):946–956.
33. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. Cephalalgia 2008; 28: 1170–78.
34. International Headache Society. The international classification of headache disorders 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211.

35. Stovner LJ, Al Jumah M, Birbeck GL, et al. The methodology of population surveys of headache prevalence, burden and cost: principles and recommendations from the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2014; 15: 5.
36. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. *Semin Neurol* 2018; 38: 182–90.
37. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–49.
38. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee N, et al. Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers* (in press).
39. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014; 15: 31
40. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–70.
41. Bigal ME, Lipton RB, Winner P, Reed ML, Diamond S, Stewart WF. Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history. *Neurology* 2007; 69: 16–25
42. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–76
43. Manandhar K, Risal A, Steiner TJ, Holen A, Linde M. The prevalence of primary headache disorders in Nepal: a nationwide populationbased study. *J Headache Pain* 2015; 16: 95.
44. Zebenigus M, Tekle-Haimanot R, Worku DK, Thomas H, Steiner TJ. The prevalence of primary headache disorders in Ethiopia. *J Headache Pain* 2016; 17: 110.
45. Mbewe E, Zairenthiama P, Yeh H-H, Paul R, Birbeck GL, Steiner TJ. The epidemiology of primary headache disorders in Zambia: a population-based door-to-door survey. *J Headache Pain* 2015; 16: 515
46. Lévy-Chavagnat D. La migraine, une céphalée primitive particulière. *Actualités pharmaceutique*. 2011 ; 502 : 12-7.

47. Hebting JM, Ferrand G. Migraine. Kinésithérapie de la face, du crâne, du cou. IssyLes-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015. p 158-64
48. Ammouche M. La Migraine. Egora. 2015 ; 76 :18.
49. Leroux E. La méthode antimigraine. Paris : J'ai lu ; 2018. 256p.
50. Clere N. Prise en charge de la migraine à l'officine. Actualités pharmaceutique. 2012 ; 520 : 44-6.
51. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. Springer-verlag France. 2010 ; 23 : 126-32.
52. Lanteri-Minet M, Valade D et al. Migraine et mal de tête. Top Santé. Septembre 2018 ; 336 : 62-9.
53. Lucas C. La vasodilatation a-t-elle un rôle dans la migraine ? Oui. Revue neurologique. 2014 ; 170 : 487-89.
54. Charles, A., & Brennan, K. (2009). Cortical Spreading Depression—New Insights and Persistent Questions. *Cephalalgia*, 29(10), 1115–1124. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01983.x>
55. Mathew, A. A., & Panonnummal, R. (2022). Cortical spreading depression: culprits and mechanisms. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06307-9>
56. Russo, A. F. (2015). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 55(1), 533–552. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701>
57. May, A., & Goadsby, P. J. (1999). The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19(2),
58. Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*, 18(8), 795–804. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30185-1)
59. Kursun, O., Yemisci, M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., & Karatas, H. (2021). Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1)

60. Russell, F. A., King, R., Smillie, S.-J. ., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014). Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, 94(4), 1099–1142.
61. Labastida-Ramírez, A., Caronna, E., Cédric Gollion, Stanyer, E. C., Austėja Dapkutė, Braniste, D., Hoda Naghshineh, L. Meksa, Nino Chkhitunidze, Tamari Gudadze, Pozo-Rosich, P., Burstein, R., & Hoffmann, J. (2023).
62. Håkan Ashina, Henrik Winther Schytz, & Messoud Ashina. (2018). CGRP in Human Models of Migraine. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 109–120.
63. Alpuente A, Gallardo Vj, Asskour L, Caronna E, Torres-Ferrus M, & Pozo-Rosich P. (2020). Salivary CGRP as diagnostic and migraine attack phase monitor biomarker: CGRP (in)dependent attacks. *MedRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory)
64. Ramachandran, R. (2018). Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Seminars in Immunopathology*, 40(3), 301–314.
65. Branco, A. C. C. C., Yoshikawa, F. S. Y., Pietrobon, A. J., & Sato, M. N. (2018). Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/9524075>
66. Olesen J, Iversen HK, et al. The trigeminovascular system and migraine pain. *Neurol Clin*. 1993;11(1):1–20.
67. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390
68. Lauritzen, M. (1994). Pathophysiology of the migraine aura. *Brain*, 117(1), 199–210. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.199>
69. Russo, A. F. (2015). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 55(1), 533–552.
70. Pi, C., Tang, W., Li, Z., Liu, Y., Qi, J., Dai, W., Wang, T., Yang, C., & Yu, S. (2022). Cortical pain induced by optogenetic cortical spreading depression: from whole brain activity mapping. *Molecular Brain*, 15(1).
71. Borsook, D., Maleki, N., & Burstein, R. (2015, January 1). Chapter 42 - Migraine (M. J. Zigmond, L. P. Rowland, & J. T. Coyle, Eds.). ScienceDirect; Academic Press.

72. Frederiksen, S. D., Haanes, K. A., Warfvinge, K., & Edvinsson, L. (2017). Perivascular neurotransmitters: Regulation of cerebral blood flow and role in primary headaches. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(4), 610–632.
73. Palma JA, Irimia P, et al. Botulinum toxin type A in chronic migraine: experience in a tertiary headache clinic. *Rev Neurol*. 2012;54(6):321–328.
74. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenburg AM, BOTOX North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007; 47:486-499
75. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44:35-42
76. Deng Y, Huang C, Su J, Pan CW, Ke C (2021) Identification of biomarkers for essential hypertension based on metabolomics. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(2):382–395.
77. Chan D, Ng LL (2010) Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 8(1):34. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-34>
78. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14:81–91.
79. Guldiken S, Guldiken B, Demir M, Kabayel L, Ozkan H, Turgut N, Hunkar R, Kat S (2011) Soluble CD40 ligand and prolactin levels in migraine patients during interictal period. *J Headache Pain* 12(3):355–360. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0306-8>
80. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, van Buchem MA, Launer LJ, Ferrari MD, Kruit MC (2018) Migraine and vascular disease biomarkers: a population-based case-control study. *Cephalalgia*. 38(3):511–518
81. Guo S, et al. Activation of central sensitization and neuroinflammation in a rat model of migraine. *Neuroscience*. 2018;388:1–12.
82. Ferrari MD, Odink J, Bos KD, Malessy MJ, Bruyn GW (1990) Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. *Neurology*. 40(10):1582–1586
83. Messina R, et al. Structural brain changes in migraine: a cross-sectional MRI study. *Neurology*. 2021;96(4):e566–e577.

84. Biringer, R. G. (2022). Migraine signaling pathways: Amino acid metabolites that regulate migraine and predispose migraineurs to headache. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477, 2269–2296. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04438-9>
85. Barbanti, P., et al. (2020). Migraine as a cortical brain disorder. *Headache*, 60(9), 2103–2114. <https://doi.org/10.1111/head.13935>
86. Dodick, D. W., et al. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*.
87. Diener, H. C., et al. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*.
88. Mungoven, T. J., et al. (2021). Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Frontiers in Pain Research*.
89. Suzuki, K., Suzuki, S., Shiina, T., Kobayashi, S., & Hirata, K. (2022). Central sensitization in migraine: A narrative review. *Journal of Pain Research*, 15, 2673–2682. <https://doi.org/10.2147/JPR.S329280>
90. Harder, A. V. E., Vijfhuizen, L. S., Henneman, P., Willems van Dijk, K., van Duijn, C. M., Terwindt, G. M., & van den Maagdenberg, A. M. J. M. (2021). Metabolic profile changes in serum of migraine patients detected using ¹H-NMR spectroscopy. *The Journal of Headache and Pain*, 22, Article 142. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01357-w>
91. Yuan, H., Silberstein, S. D., & (diğerleri). (2018). Histamine and Migraine. *Headache*.
92. Park, C. G., et al. (2023). Altered interictal serum histamine and immunoglobulin E ... *Cephalalgia*.
93. Worm, J., Falkenberg, K., Olesen, J., & (diğerleri). (2019). Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *The Journal of Headache and Pain*.
94. Abbott, N. J., et al. (2012). Overview and introduction: The blood-brain barrier in health and disease. *Epilepsia*.
95. Song, J., et al. (2018). Histidine alleviates impairments induced by chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Frontiers in Physiology*, 9, 662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00662>

96. Sheffield-Moore, M., et al. (2014). Isotopic decay of urinary or plasma 3-methylhistidine as a potential biomarker of pathologic skeletal muscle loss. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5(1), 19–25. <https://doi.org/10.1007/s13539-013-0117-7>
97. Kochlik, B., et al. (2018). The influence of dietary habits and meat consumption on plasma 3-methylhistidine—A potential marker for muscle protein turnover. *Molecular Nutrition & Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201701062>
98. Do, T. P., et al. (2018). Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0913-8>
99. Aoki, K. R. (2005). Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, 26(5), 785–793. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.01.017>
100. Burstein, R., et al. (2020). Mechanism of action of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: A narrative review. *Headache*, 60, 1259–1272. <https://doi.org/10.1111/head.13849>
101. Dalby, J., et al. (2024). Pericranial muscle stiffness, pain thresholds, and tenderness during a treatment cycle of onabotulinumtoxinA for chronic migraine prevention. *Headache*.
102. Sarchielli, P., et al. (2002). L-arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache... *Journal of Neurological Sciences*.
103. Van der Schueren, B., et al. (2010). No arguments for increased endothelial nitric oxide synthase activity in migraine based on peripheral biomarkers. (Çalışma kaydı).
104. Mitry, P., Wawro, N., Rohrmann, S., et al. (2019). Plasma concentrations of anserine, carnosine and pi-methylhistidine as biomarkers of habitual meat consumption. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73, 692–702. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0248-1>
105. Gárate, G., et al. (2024). Untangling the mess of CGRP levels as a migraine biomarker... *The Journal of Headache and Pain*.

7. EKLER

7.1 EK-1 İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI KADIDIATOU DIARRA, ŞEYMA DÜMÜR, (2026). MİGRENLİ BİREYLERE AİT MEVCUT LC-MS/MS HAM VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ: BONT-A TEDAVİSİNE BAĞLI AMİNOASİT TÜREVLERİ (ARJİNİN, HİSTİDİN, 1- METİLHİSTİDİN VE 3-METİLHİSTİDİN) DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ.

iThenticate Page 2 of 56 - Integrity Overview Submission ID trn:oid::3117:552453969

6% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

- 4% Internet sources
- 3% Publications
- 0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

1 Integrity Flag for Review

-  **Replaced Characters**
9 suspect characters on 3 pages
Letters are swapped with similar characters from another alphabet.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

7.2 EK 2 : ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.01.2026-90295



T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-22686390-050.99-90295
Konu : 26.01.2026 Tarih ve 01/03 Sayılı Etik
Kurul Kararı

30.01.2026

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şeyma DÜMÜR

İstanbul Atlas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, Dr. Demet Aygün, Prof. Dr. Hafize Uzun ile birlikte yapmış olduğunuz başvuru incelenmiş olup planladığınız "**Migrenli Bireylere Ait Mevcut LC-MS/MS Ham Verilerinin Retrospektif Analizi: BoNT-A Tedavisine Bağlı Aminoasit Türevleri (Arjinin, Histidin, 1-metilhistidin ve 3-metilhistidin) Değişimlerinin İncelenmesi**" isimli araştırmanız kurulumuzun 26.01.2026 tarihli ve 01 sayılı toplantısında etik yönden uygun görülmüştür.
Bilgilerinize sunarım.

Prof. Dr. Ayhan BİLİR
Kurul Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSUSU852F Pin Kodu :53691

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=7570&eD=BSUSU852F&eS=90295>

ATLAS VADİ KAMPÜSÜ ANADOLU CAD. NO: 40

34408 KAĞITHANE İSTANBUL

info@atlas.edu.tr

444 34 39 / 0212 761 87 61 (FAX)

Kep Adresi: istanbulatlasuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Fatma İrem KAYA
Unvanı: Sekreter



atlas.edu.tr

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Kadidiatou Diarra

Doğum Tarihi ve Yeri:

Öğrenim Durumu:

Derece	Okul Adı ve Bölümü	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kastamonu üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik	2023
Y. Lisans	İstanbul Atlas Üniversitesi/ Tıbbi Biyokimya	2026

İş Deneyimi :

Unvan	Görev Yeri	Yıl
Stajyer	İstanbul Atlas Üniversitesi	2025
stajyer	Luxembourg hastanesi bko-MALI	2025