

**MİGRENLİ HASTALARDA SERUM GLP-1 VE DPP-4 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MELİS GÜLTEKİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞERİF DEMİR**

DÜZCE, 2023

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**MİGRENLİ HASTALARDA SERUM GLP-1 VE DPP-4 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Melis GÜLTEKİN tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 19/07/2023

BEYAN

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

19 Temmuz 2023

Melis GÜLTEKİN

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Yüksek Lisans eğitimim boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve tez çalışmasının yapılmasında ve yürütülmesinde desteğini hiç esirgemeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Şerif DEMİR' e; eğitim ve tez sürecinde destekleri, yönlendirmeleri ve ELISA aşamasında bana katkıda bulunan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK ve Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK' e en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunuyorum.

İstatistiki yorumlamada ve numunelerin toplanmasında yardımlarını ve değerli vakitlerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Nehir YÜKSEL' e ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih DAVRAN' a şükranlarımı sunuyorum.

Benim eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda duran, bana her zorluğun üstesinden gelebileceğimi öğreten, her türlü yardımları ve anlayışları için canım babam Burhan GÜLTEKİN, annem Fatma GÜLTEKİN ve kardeşim Dilara GÜLTEKİN' e sonsuz teşekkür ederim.

19 Temmuz 2023

Melis GÜLTEKİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	viii
KISALTMALAR.....	ix
SİMGELER	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1.1. Migren	2
1.1.2. Migren Tarihçesi	2
1.1.3. Migren Epidemiyolojisi	3
1.1.4. Migren Patofizyolojisi	4
1.1.4.1. Vasküler Teori.....	4
1.1.4.2. Nörolojik Teori.....	5
1.1.4.3. Migrendeki Periferik ve Merkezi Hassasiyet	5
1.1.4.4. Migren ve Nörotransmitter İlişkisi.....	6
1.1.4.5. Kortikal Yayılan Depresyon.....	6
1.1.5. Migrenin Sınıflandırılması	8
1.1.5.1. Aurasız Migren.....	10
1.1.5.2. Auralı Migren.....	10
1.1.6. Migrenin Fazları.....	11
1.1.6.1. Prodrom Fazı.....	11
1.1.6.2. Aura Fazı	12
1.1.6.3. Baş Ağrısı Fazı.....	12
1.1.6.4. Postdrom Fazı.....	12
1.1.7. Migrenin Tedavisi	12
1.1.8. Glukagon-Benzeri Peptid-1	13
1.1.8.1. GLP-1' in Salgılanması	14
1.1.8.2. GLP-1' in Çeşitli Fizyolojik Özellikleri	16
1.1.8.3. Migren ve GLP-1	18
1.1.9. Dipeptidil Peptidaz-4	19
1.1.9.1. DPP-4' ün Fizyolojik Özellikleri	20
1.1.9.2. Patofizyolojide DPP-4 Enzimi	23
1.1.9.3. DPP-4 İnhibitörleri.....	23
2. MATERYAL VE YÖNTEM	25
2.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ.....	25
2.2. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMAN ARALIĞI	25
2.3. ARAŞTIRMA EVRENİ	25
2.4. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ.....	25
2.5. ARAŞTIRMANIN ETİĞİ	26

2.6. ARAŞTIRMA SINIRLILIKLARI	26
2.7. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ.....	26
2.7.1. Hasta Bilgi Formu	27
2.7.2. ELİSA Deneyi Prosedürü	27
2.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	35
3.1. BULGULAR.....	35
3.1.1. Katılımcıların Sosyo-Demografik ve Fiziksel Özellikleri	35
3.1.2. Migrenli Grupta Baş Ağrısının Özellikleri İle İlgili Bulgular	37
3.1.3. GLP-1 ve DPP-4 Düzeylerinin Karşılaştırılması İle İlgili Bulgular	40
3.2. TARTIŞMA.....	41
4. SONUÇ	47
5. KAYNAKLAR.....	48
6. EKLER	62
6.1. EK 1: ETİK KURUL BELGESİ.....	62
6.2. EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	64
6.3. EK 3: HASTA BİLGİ FORMU.....	65
ÖZGEÇMİŞ	67

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Migren patogenezinin şematik yaklaşım-1 [60].	7
Şekil 1.2. Migren patogenezinin şematik yaklaşım-2 [60].	8
Şekil 1.3. GLP-1' in bağırsaktaki L- hücrelerinden salgılanması için gerekli uyarılar; UZYA: Uzun zincirli yağ asitleri, KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri [88].	15
Şekil 1.4. GLP-1' in pankreas beta hücreleri üzerine insülin salgılatıcı etkisi; ATP: Adenozin trifosfat, cAMP: Siklik adenozin monofosfat, EPAC: cAMP tarafından aktive edilen değiştirme proteini, GCGR: Glukagon reseptörü, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, GLP-1R: GLP-1 reseptörü ve PKA: Protein kinaz A [100].	17
Şekil 1.5. DPP-4 enzimini oluşturan bölgeler [121].	20
Şekil 2.1. Standartların ELİSA kuyucuklarına aktarılması.	29
Şekil 2.2. Kromojen A ve B solüsyonlarının renk değişimi oluşturmaları.	30
Şekil 2.3. Stop solüsyonunun eklenmesiyle sarı renk oluşumunun gözlemlenmesi.	30
Şekil 2.4. Standart solüsyonlarının hazırlanmasının şematik gösterimi.	32
Şekil 2.5. TMB solüsyonunun mavi renk oluşturmaları.	33
Şekil 2.6. Stop solüsyonu eklenmesi ile sarı renk oluşumu.	33
Şekil 3.1. Migren hastalarında ağrının yerleşim yeri.	38
Şekil 3.2. Migren hastalarının baş ağrısını ifade etme şekilleri.	39
Şekil 3.3. Migren hastalarında baş ağrısı tetikleyicileri.	39
Şekil 3.4. Migren ve Kontrol gruplarında GLP-1 ve DPP-4 seviyelerinin grafik şeması, *p<0,001.	41

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 1.1. IHS migren sınıflaması [28].	9
Çizelge 1.2. Migren tanı kriterleri [3].	10
Çizelge 1.3. Auralı migren tanı kriterleri [60].	11
Çizelge 1.4. DPP-4 enziminin hedef peptitleri [124].	22
Çizelge 2.1. GLP-1 ELİSA kiti içeriği.	28
Çizelge 2.2. GLP-1 ELİSA kitinin prosedür doğrultusunda standartlarının hazırlanması.	28
Çizelge 2.3. DPP-4 ELİSA kiti içeriği.	31
Çizelge 3.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.	36
Çizelge 3.2. Katılımcıların boy ve kilo ortalamaları.	36
Çizelge 3.3. Katılımcıların hastalık, ilaç kullanımı ve sigara içme durumları.	37
Çizelge 3.4. Migrenli hastaların baş ağrısı ile ilişkili özellikleri.	38
Çizelge 3.5. Migren baş ağrısına eşlik eden durumlar.	40
Çizelge 3.6. Migrenli ve kontrol grubuna göre GLP-1 ve DPP-4 değerleri.	40

KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
cGMP	Siklik guanosin monofosfat
CGRP	Kalsitonin geni ilişkili peptid
CSD	Kortikal yayılan depresyon
DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
ECL	Enhanced chemiluminescence
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
GCG	Proglukagon geni
GHRH	Growth hormon salıcı faktör
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GLP-1R	Glukagon benzeri peptid-1 reseptörü
GLUT-2	Glukoz taşıyıcısı -2
GPCR	G-protein kenetli reseptör
GRP	Gastrin salıcı peptid
HRP	Horseradish Peroxidase
IP3	İnoзит trifosfat
IHS	Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
KBB	Kan-beyin bariyeri
KM	Kronik migren
IPBN	Lateral parabrakial çekirdek
LRG	Liraglutid
M.Ö.	Milattan önce
NEP	Neprilisin
NMDA	N-metil D-aspartat
NPY	Nöropeptit Y
NTS	Nüklus traktus soliterya
NO	Nitrik oksit
PACAP	Pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptid
PBN	Parabrakial çekirdek
PH	Parkinson hastalığı
PLC	Fosfolipaz C
S	Standart
sCD26	Çözünür CD26
sDPP-4	Çözünür DPP-4
SGLT-1	Sodyum bağımlı glukoz taşıyıcısı-1
SP	P maddesi
SS	Standart sapma
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TMB	3,3',5,5'-tetramethylbenzidine
TNC	Trigeminal kaudal çekirdek
TNF- α	Tümör nekroz faktör - α
5-HT	Serotonin

SİMGELER

cm	Santimetre
dk	Dakika
kg	Kilogram
kDa	Kilodalton
mg	Miligram
mm	Milimetre
ml	Mililitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
p	Anlamlılık
pmol	Pikomol
±	Artı eksi
°C	Derece
%	Yüzde
µL	Mikrolitre
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma

ÖZET

MİGRENLİ HASTALARDA SERUM GLP-1 VE DPP-4 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melis GÜLTEKİN

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Temmuz 2023, 60 sayfa

Migren, dünyada bir milyar kişiyi etkileyen ve günlük yaşamda kısıtlılığa yol açan nörovasküler bir bozukluktur. Patofizyolojisi hakkında birçok teori öne sürülse de halen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Ataklar sırasında oluşan baş ağrısı, trigeminal sinir uçlarının aktivasyonu ile ilişkilidir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), insülinin parçalanmasını engellediği düşünülen bir hormondur. İnce bağırsaktaki L hücrelerinde, pankreasta alfa hücrelerinde ve beyin sapındaki nukleus traktus solitarius (NTS) gibi birçok beyin bölgesinde reseptörleri bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde nöroprotektif birçok mekanizmada rol oynamaktadır. Aynı zamanda çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde GLP-1 analogları kullanılmaktadır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4), GLP-1' i parçalayan proteaz ailesine ait bir enzimdir. İncretinleri ve iştah baskılayıcı nöropeptidleri bileşenlerine ayırarak inaktif hale getirmektedir. Bu çalışmanın amacı, migren hastalarında GLP-1 ve DPP-4 enzim düzeylerinin migren patofizyolojisi ile ilişkili olup olmadığını göstermek ve migren tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayabilmektir. Çalışmamızda, migren tanısı almış 42 hasta migrenli grup olarak; migren tanısı almamış ve hastanedeki diğer polikliniklere başvurmuş 42 kişi kontrol grubuna seçilerek 2 grup oluşturulmuştur. Gönüllülerden en az 8 saat açlıktan sonra kanları alınarak serumlarında çalışma yapılmıştır. Serum GLP-1 ve DPP-4, ELİSA metodu ile ölçülüp istatistiksel analiz SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar migren hastalarının serumlarında, kontrol grubuna göre GLP-1 ve DPP-4 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bilgiler ışığında GLP-1' in ve DPP-4' ün migrenli hastalarda azalmış olması, baş ağrısının oluşumunda bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu durum migrenli hastalarda diyabetin daha fazla görülme sıklığını açıklayabilir.

Anahtar Sözcükler: Baş ağrısı, DPP-4, GLP-1, Migren

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SERUM GLP-1 AND DPP-4 LEVELS IN PATIENTS WITH MIGRAINE

Melis GÜLTEKİN

Düzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

July 2023, 60 pages

Migraine is a neurovascular disorder that affects one billion people in the world and causes limitations in daily life. Although many theories have been suggested about its pathophysiology, there is still no definitive treatment. Headache occurring during attacks is associated with activation of trigeminal nerve endings. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a hormone that is thought to inhibit the breakdown of insulin. It has receptors in many brain regions, such as the nucleus tractus solitarius (NTS) in the brainstem and L-cells in the small intestine, alpha cells in the pancreas. It plays a role in many neuroprotective mechanisms in the central nervous system. At the same time, GLP-1 analogs are used in the treatment of various neurodegenerative diseases. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is an enzyme belonging to the protease family that degrades GLP-1. It decomposes incretins and appetite suppressing neuropeptides and renders them inactive. The aim of this study is to show whether GLP-1 and DPP-4 enzyme levels are associated with migraine pathophysiology in migraine patients and to provide a new approach in the treatment of migraine. In this study, 42 patients diagnosed with migraine as the migraine group; 42 people who were not diagnosed with migraine and applied to other outpatient clinics in the hospital were selected as the control group. After fasting for at least 8 hours, blood samples were taken from the volunteers and their serums were studied. Serum GLP-1 and DPP-4 were measured by ELISA method and statistical analysis was performed with SPSS 22.0 program. The results obtained showed that the serum levels of GLP-1 and DPP-4 were significantly lower in the sera of migraine patients compared to the control group ($p<0.001$). In the light of this information, the decrease in GLP-1 in patients with migraine can be considered as a factor in the formation of headache. This may explain the higher incidence of diabetes in patients with migraine.

Keywords: DPP-4, GLP-1, Headache, Migraine

1. GİRİŞ

Migren, ağırlıklı olarak kadınlarda olmak üzere dünyada yaklaşık bir milyar insanı etkileyen nörovasküler bir bozukluktur [1]. 2016 yılı Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre, diğer tüm kombine nörolojik bozukluklardan çok daha fazla yaşam kalitesini düşüren ikinci sıradaki rahatsızlıktır [2]. Migrene eşlik eden bulgular ise mide bulantısı, kusma, ışığa ve sese karşı hassasiyet olup tek taraflı, zonklayıcı ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen, 4-72 saat sürebilen tipik baş ağrısı atakları şeklinde görülmektedir [3].

En yaygın görülen nörolojik bozuklukların ikincisi olan migrenin, kadın ve erkekte dağılım oranı 3:1 oranında olmak üzere genel nüfusun ortalama %15'inde teşhis edilmektedir [1]. Çocuklar üzerine yapılan bazı çalışmalarda migrenin okul çağı çocuklar arasında görülme sıklığı yaklaşık %7' dir [4].

Migrenin 20-55' li yaşlar arasında sık görülüyor olması, toplum üzerinde olumsuz ekonomik etkilere sebep olup [5] hastalığın hem iktal hem de interiktal döneminde okul ve iş hayatına, aile ve arkadaş ilişkilerine, günlük faaliyetlerin yürütülmesine oldukça olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir [6-8]. Migrenin patogenezinin tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen trigeminal sinirin ve aksonal projeksiyonunun intrakranyal damar sistemine dahil olduğu kabul edilmektedir. Trigeminovasküler sistemden gelen nosiseptif uyarılar, migren ağrısının algılanmasını sağlayan beyin alanlarına aktarılmaktadır [9].

Migrenin patofizyolojisi ile ilgili bu zamana kadar çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bu teoriler; vasküler teori, nörovasküler inflamasyon ve depolarizasyon (kortikal yayılan depresyon, CSD) teorisiidir [10, 11].

Migrende trigeminovasküler sistemin aktifleşmesi sırasıyla; intrakranyal arterler, intra ve ekstra serebral damarların lokal vazodilatasyonu ve eş zamanlı olarak trigeminal sinirlerin uyarılması sonucunda oluşan ağrı ataklarıdır [12]. Trigeminal sinirin uyarılmasıyla kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi (SP), nitrik oksit (NO), pituitar adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) ve serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) gibi vazoaktif maddeler sekrete edilir. Bu salınan maddelerin damar duvarları ile etkileşimleri sonucunda vazodilatasyon,

trombosit aktivitesinde artış ve plazma protein ekstrasvazasyonu oluşarak, steril nörojenik inflamasyon oluşmaktadır [13-15].

Migren oluşumunda, özellikle CGRP' nin önemli bir rolünün olduğu, yapılan çalışmalarda migren atakları esnasında eksternal juguler vende ölçülen artmış CGRP düzeyleri ile gösterilmiştir [16, 17]. CGRP gibi migren patogenezinde rol oynayan peptidlerle GLP-1 arasında ilişkinin varlığına dair yeni yapılan çalışmalar görülmektedir [18]. Esas olarak bağırsaklarda üretilen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), beyinde de belirli kısımlarda üretilmektedir. Çeşitli hastalıklara karşı ani-inflamatuvar, nörokoruyucu ve beyin büyüme faktörü olarak etki ettiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [19]. GLP-1 ve CGRP gibi pek çok nöropeptidin parçalanmasını sağlayan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) ise birçok dokuda bulunmaktadır [20].

Bu çalışmanın amacı, serebral bölgede çok sayıda reseptörü bulunan GLP-1 ve onun yıkımından sorumlu olan DPP-4 düzeylerinin migren patofizyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Migren

Migren, geçmişten bu yana binlerce yıldır var olan hastalıklarından biri olup nörovasküler bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla unilateral olan, bulantı, kusma, fonofobi ve fotofobi gibi bulguların eşlik ettiği, fiziksel aktivite ile artan epizodik bir baş ağrısıdır [3, 21]. Hormonal, çevresel ve genetik özelliklerin de önemli etkisinin olduğu migren baş ağrısının genellikle 4-72 saat sürdüğü ve dünya nüfusunun %15' inde de görüldüğü bildirilmiştir [1, 22].

1.1.2. Migren Tarihçesi

Migren sözcüğü, Yunanca' da "hemicrania" kelimesinden türetilmiş olup, Latin dilinde "hemigranea" ve "migreneae" sözcükleri ile tanımlanmıştır. En son Fransızca bir sözcük olan "migraine" şeklinde kullanılmaya başlanmıştır [23, 24].

Baş ağrısı ile ilgili kaynaklar, milattan önce (M.Ö.) 3000' li yıllara kadar uzanabilmektedir. Migren baş ağrısı ile ilgili yayınlanmış ilk kaynak ise Sümer epik şiiridir [25]. M.Ö. 400 yılında Hipokrat, migren baş ağrısı başlamadan önce beliren görsel aura semptomlarını tanımlayarak hastaların kusma sonrasında rahatladıklarını

belirtmiştir. Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokya ‘da yaşayan Aretaeus, migren için çoğunlukla başın tek bir tarafında hissedilen, bulantı eşliğinde gelen ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı şeklinde klasik tanımını yaparak migren kâşifi olarak kabul edilmiştir. Thomas Willis, migrenin tanımı ve tedavisi ile ilgili modern nörolojiye yakın fikirler öne sürmüştür. 1683 yılında Thomas, kusmanın da eşlik ettiği bulgularla şiddetli migren rahatsızlığı olan bir kadın hastayı ayrıntılı bir biçimde betimlemiştir [26]. 1783 yılında Tissot, supraorbital nevralji olarak adlandırdığı migreni, diğer baş ağrılarından ayırmıştır. Deyl ve Spitzer, 1900 yılında baş ağrısının etyolojisi ile ilgili tezler öne sürmüşlerdir. 1938 yılında Wolff ve Graham, kan damarlarını daraltan ergotaminin migren üzerindeki etkisini vasküler teoriye kanıt olarak göstermişlerdir. Lauritzen, 1944 yılında nörojenik teorinin sunumunu yapmıştır. 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) baş ağrısı için standart tanı kriterleri ve sınıflama sistemini belirlemiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bu kriterler kabul edilmiş ve oluşturulan sistemin ana hatları Uluslararası Hastalık Sınıflaması‘ na (ICD) katılmıştır. Zaman içinde, 1988‘ de yapılan sınıflandırmanın yetersiz olması nedeniyle 2003‘ te tekrardan düzenlemeye gidilmiştir [27].

1.1.3. Migren Epidemiyolojisi

Ülkelere, yaşa, cinsiyete ve sosyokültürel farklılıklara göre değişiklik gösteren migren, genel dünya nüfusunun ortalama %15 ‘ini etkilemektedir. Ülkemizde de çok sayıda migren hastası olmasına rağmen teşhis edilememiş migren hastalarının da çok sayıda olduğu düşünülmektedir [28]. Güncel çalışmalarda, kronik baş ağrıları sınıfında en sık görülen migren hastalığının prevalansının, gelecekte toplam nüfusun %20 ‘sinin üzerine çıkacağı rapor edilmiştir [21]. Coğrafi bölgelere göre migren görülme sıklığı değişim göstermektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde yüksek oranlarda görülürken, Afrika ve Asya ülkelerinde daha düşük oranlarda görülmektedir [1]. 2007 ‘de Lipton ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, siyah ırkta migren görülme sıklığının beyaz ırka göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yüksek gelir düzeyi olan kişilerde migren prevalansı, düşük gelir düzeyi olan kişilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur [29]. Ülkemizde migren görülme sıklığı %15-20 olarak bulunmuş olup her yıl kadınlar için bu oran % 14-35, erkekler için ise % 6-15’ tir [28]. Migrenin ülkemizde 30-39 yaş grubunda en sık görüldüğü bildirilmiştir. Eğitim düzeyi düşük ya da dul halde olanlarda migren prevalansı daha yüksek iken, sosyoekonomik düzey ve yerleşim açısından migren görülme sıklığı anlamlı farklılık göstermemiştir [30]. Migren bölgesel açıdan incelenecek

olursa, Akdeniz, Doğu-Güneydoğu Anadolu ve Ege bölgelerinde %20,6 - %24 oranlarında değişirken; Marmara, Karadeniz ve Orta Anadolu' da azalmakta ve %11,4 - %14,7 gibi değerlere inmektedir [30].

Çocuklarda migren görülme sıklığı ortalama % 3-6 olmasına rağmen gerçek oranların daha yüksek seviyelerde olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise çocukların migrenin belirtilerini doğru bir şekilde ifade edememeleri ve çocuklarda epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olmasından kaynaklandığı söylenmiştir [31].

1.1.4. Migren Patofizyolojisi

Migrenin patofizyolojisi kesin olarak çözülememiş olmasına rağmen, bu klinik durum çeşitli teoriler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teorilerden birincisi, vasküler teoridir [32]. Migren atakları sırasında oluşan ağrının, ekstrakraniyal arter çaplarının dilatasyona uğramasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir [33]. Bu sonuçtan yola çıkılarak migren tedavisi adına tavsiye edilen ilaç gruplarından ilki, vazokonstriksiyon etkiye sahip olan ergotamin ve benzeri ilaçlardır [32].

Nörolojik inflamasyon ise migren patofizyolojisinin çözülebilmesi ile ilgili ortaya atılan diğer teorilerden biridir. Migren atakları, nöronlarla ilgili olayların beynin bölgelerindeki nörotransmitterlerin işlevleri sonucunda ortaya çıkan bir olaylar dizini olarak değerlendirilmektedir. Bu teoride, beynin korteksine yayılım gösteren ve nöronal depolarizasyon dalgası olarak tanımlanan KYD' den söz edilmektedir [34].

Migren patofizyolojisi ile ilgili diğer bir bakış açısı ise, migreni nöromusküler bir rahatsızlık olarak tanımlayan teoridir. Bu üçüncü teoride, diğer teorilerdeki vasküler değişimler ve nöronal fonksiyon bozukluklar birlikte değerlendirilmektedir. Meningeal arterlerde görülen dilatasyon sonucunda trigeminal sistemden bir takım enflamatuvar peptidlerin serbestlenmesinden bahsedilmektedir [14, 35].

1.1.4.1. Vasküler Teori

Harold Wolff tarafından 1938 yılında öne sürülmüştür. Migren atakları esnasında serebral damarlar konstrüksiyona uğradığı ve bunu takiben eksternal ve internal karotiste dilatasyon ve pulsasyonda artışı görüldüğü belirtilmektedir [36, 37]. Tipik migren ağrısı ise bu olaylar sırasında gerim reseptörlerinin aktive olması ve damar çevresindeki sinirlerin uyarılması sonucunda oluşmaktadır [38, 39].

1.1.4.2. Nörolojik Teori

Migren atağı başladığı sırada oluşan baş ağrısı, trigeminal afferentlerin aktive edilmesi ile ilişkilidir. Trigeminal sinirler, oftalmik dalı üzerinden piameter, araknoid ve duramaterdeki damarları yoğun şekilde bir innerve ederek nosiseptif bilgiyi taşımaktadır [40]. Ağrıyı tetikleyen durumlar kesin olarak anlaşılamamış olsa da, tetikleyicilerin çoğunlukla kimyasal maddeler olduğu belirtilmektedir. Bu kimyasallar, perivasküler aksonlardan vazoaktif nöropeptidlerin salınmasına neden olarak ağrı oluşturup trigeminal sistemi aktive etmektedir [41]. SP ve CGRP; algojenik, proinflamatuvar ve vazoaktif maddelerin seviyesinde artışa sebep olurlar. Bu aracı maddeler ise 5-HT₄, histamin, NO ve sitokinlerdir. Endotelial hücreleri, trombositleri ve mast hücrelerini aktifleyerek iyonların, aminlerin, peptidlerin ve araşidonik metabolitlerin ekstraselüler seviyelerini arttırmırlar. Aynı zamanda bu aracı maddeler, CGRP ekspresyonunu ve serbestlenmesini arttırıp, bir kısır döngü başlatmış olurlar. Burada oluşan vazodilatasyon ve ödem, trigeminal sistemin daha çok aktive olmasına ve dolayısıyla daha çok ağrı oluşumuna neden olacaktır. Nörolojik inflamasyonun migrendeki varlığı, bu şekilde açıklanmaktadır [42].

1.1.4.3. Migrendeki Periferik ve Merkezi Hassasiyet

Migrendeki baş ağrısının, çoğunlukla nosiseptif bilgiyi taşıyan sinir liflerinin aşırı hassaslaşmış olması ile ilgili olarak ağrı sisteminden kaynaklı olduğu ileri sürülmektedir. Migren modeli oluşturulmuş çalışmalarda da santral ve periferik hassasiyet olgusu gözlemlenmektedir [43]. Periferdeki trigeminal meningeal nosiseptörler, migren atakları boyunca hassasiyeti artmış duruma geçerek aktif hale gelirler. İnflamasyonun tetikleyicisi olarak düşünülen meningeal damarlardaki vazodilatasyon, bu duyarlılaşma halinden sorumlu tutulmaktadır. Nöronlar, periferik nosiseptörlerin hassaslaşmasına neden olan nöroinflamatuvar ve vazoaktif peptidleri sekrete ederler [44, 45].

Çevresel duyarlılığa ek olarak, merkezi duyarlılıktaki mekanizmaların migren patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle merkezi duyarlılık, periakvaduktal gri cevher ve trigeminal kaudal çekirdekdeki (TNC) nöronların uyarılabilirliklerinde ve sinaptik güçlerinde değişime neden olmaktadır [45, 46]. Aynı zamanda migrendeki temporal ve bulgusal durumları da açıklamaktadır. Ciltte görülen allodininin santral duyarlılıkla ilişkisinin olduğu bildirilmiştir. Triptan gibi ilaçlar kullanılarak periferik ve merkezi duyarlılığın oluşması baskılanmaktadır [47].

1.1.4.4. Migren ve Nörotransmitter İlişkisi

Migren patogenezinde nörotransmitterlerin de önemli rolleri bulunmaktadır. Migren atakları sırasında ve sonrasında serotonin düzeylerinde dengesizlik olduğu gösterilmiştir. Migren hastalarında 5-HT₄' ün ataklar arasındaki seviyeleri yükselirken, atak sırasında düşük seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir [48]. 5-HT₄ tonusunun azalması ise trigeminovasküler yolun ağrıya karşı duyarlılaşmasına neden olarak migren ataklarının oluşumunu kolaylaştırabilmektedir [49]. 5-HT₄ reseptör antagonistleri, migren profilaksisinde kullanılmaktadır [50]. Migren atakları sırasında dopaminerjik semptomlar da gözükülebilmektedir. Özellikle dopamin-2 reseptörlerini trigeminal sistem ihtiva etmektedir [32]. Dopaminerjik belirtileri gösteren hastalarda atakların daha uzun sürdüğü ve diğer belirtilerin daha sık oranda gerçekleştiği gözlemlenmiştir. İnsanlarda yapılan farmakolojik çalışmalara göre migren, dopamin reseptör upregülasyonuna ve dopamin agonistlerine hipersensitiviteye neden olan dopaminerjik nörotransmisyon bozukluğu ile karakterizedir [51].

Migren patofizyolojisinde glutamatın da bir rolü olduğu insan ve hayvan üzerinde yapılan çalışmalarca desteklenmektedir. İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda, migren hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS), serumlarında ve trombositlerindeki glutamat seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir [52, 53].

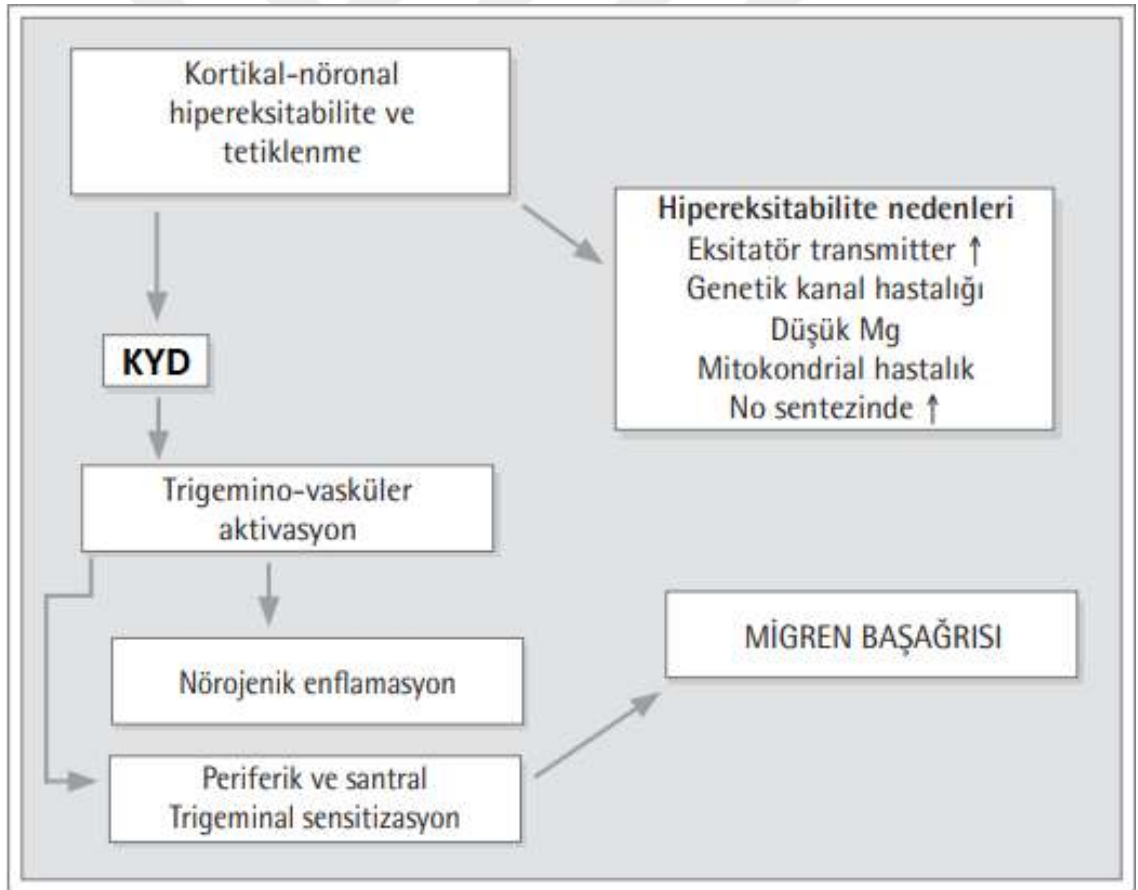
1.1.4.5. Kortikal Yayılan Depresyon

İlk kez 1940' ta Aristides Leao tarafından tanımlanmıştır. Tavşan deneklerinin beyin kortekslerine iğne batırarak eksitasyon dalgalarının başladığını ve bunu takiben nöronal sessizliğin oluştuğunu saptamıştır. Bunun üzerine Leao, KYD' yi serebral gri maddede kısa süreli depolarizasyon dalgasını takiben gelişen serebral kortekste yavaşça yayılan (2-5 mm/min) elektriksel aktivitenin uzamış depresyonu şeklinde tanımlamıştır. KYD' de nöronlarda ve glial hücrelerde kendiliğinden yayılan bir depolarizasyon dalgası ve bununla birlikte iyon dengelerinde bozukluklar oluşur (Şekil 1.1). Leao' ya göre KYD pia arterlerinde geçici bir dilatasyona sebep olmaktadır [54]. Posterior serebral kortikal kan akımının %20-35 oranında azaldığı ve lokal serebral iskemiye sebebiyet verdiği tespit edilmiştir. Bu olayların sonucunda KYD' nin migren aurasını tetikleyebileceği ve trigeminovasküler sistemi aktive edebileceği belirtilmiştir [15, 55].

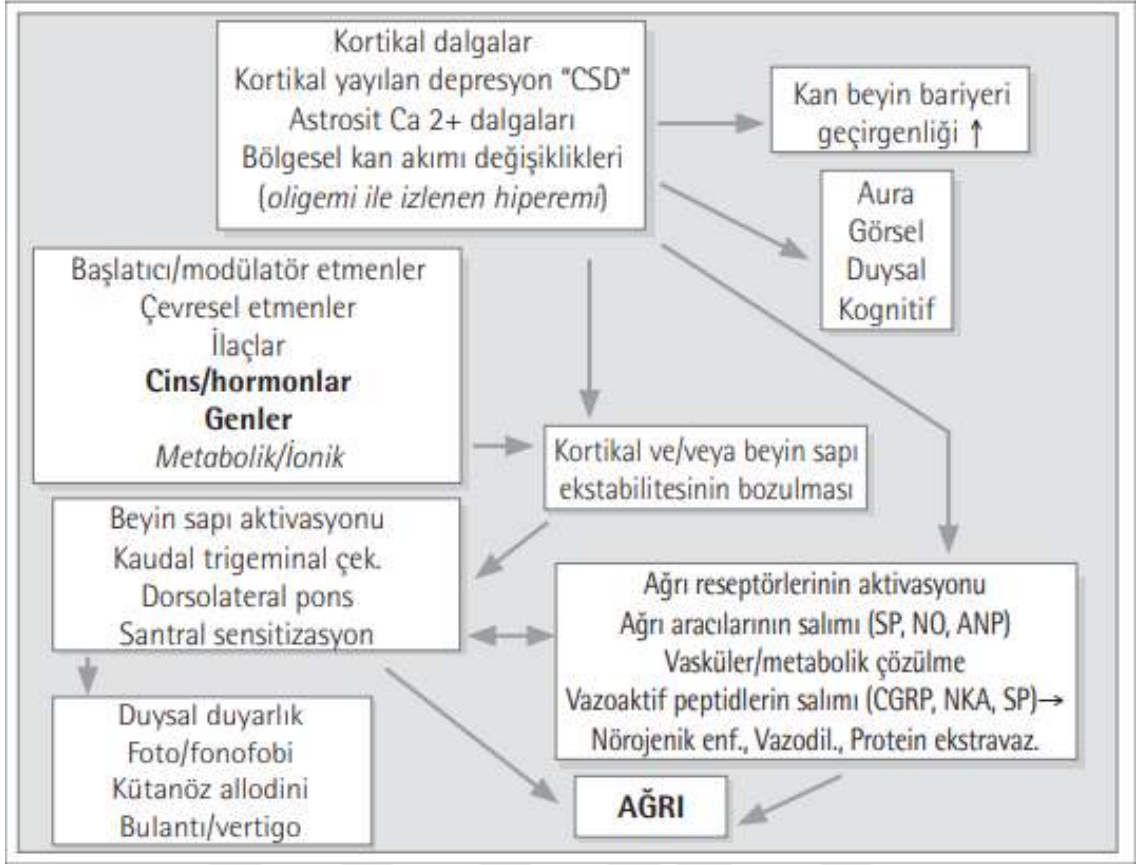
KYD, beynin biyoelektrik aktivitesinin engellenmesinin ardından oluşan nöronal depolarizasyon dalgası ile karakterizedir [56]. Bununla birlikte çalışmalar göstermiştir ki;

KYD' nin oluşmasında glutamat reseptörlerinin üç alt tipinden biri olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aktivasyonu da bulunmaktadır [57]. Bazı deneysel çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin kullanılmasıyla KYD' nin oluşumunun engellendiği bildirilmiştir [56]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, nükleus traktus solitarius (NTS) giden vagal visseral duyuşal afferentlerin aktivasyonunun (vagus siniri uyarımı) KYD' yi baskıladığı gösterilmiştir [58].

Migren patogeneğinde önemli bir rolü olan KYD' nin oluşum mekanizması tam anlamıyla anlaşılamamış olsa da migrendeki auranın temelinde KYD fenomeninin yer aldığı ileri sürülmektedir. Çalışmalarda, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi görüntüleme teknikleri kullanılarak migrenli kişilerde görsel uyarı karşısında oksipital kortekste kan akımı değışikliğı olduğu gösterilmiştir [59].



Şekil 1.1. Migren patogeneğine şematik yaklaşım-1 [60].



Şekil 1.2. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı-2 [60].

1.1.5. Migrenin Sınıflandırılması

IHS' nin migren için 2018 yılında yayınladığı sınıflama aşağıdaki gibidir (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1. IHS migren sınıflaması [28].

1.Aurasız Migren
2.Auralı Migren
2.1.Tipik Auralı Migren
2.1.1. Baş Ağrılı Özgün Aura
2.1.2. Baş Ağrısız Özgün Aura
2.2 Beyin Sapı Auralı Migren
2.3 Hemiplejik Migren
2.3.1.Ailesel Hemiplejik Migren (FHM)
2.3.1.1. Ailesel Hemiplejik Migren Tip 1 (FHM1)
2.3.1.2. Ailesel Hemiplejik Migren Tip 2 (FHM2)
2.3.1.3. Ailesel Hemiplejik Migren Tip 3 (FHM3)
2.3.1.4. Ailesel Hemiplejik Migren, diğer lokus
2.3.2. Sporadik Olan Hemiplejik Migren (SHM)
2.4. Retinal Migren
3. Kronik Migren
4. Migren Komplikasyonları
4.1. Status Migrenozus
4.2. Enfartksız Israrlı Aura
4.3. Migrenöz Enfarkt
4.4. Auralı Migren ile Tetiklenen Nöbetler
5. Olası Migren
5.1 Olası Aurasız Migren
5.2 Olası Auralı Migren
6. Migren ile İlişkili Olabilen Epizodik Sendromlar
6.1 Tekrarlanan Gastrointestinal Bozukluklar
6.1.1. Döngüsel Kusma Sendromu
6.1.2. Abdominal Migren
6.2. Benign Paroksismal Vertigo
6.3 Benign Paroksismal Tortikollis

1.1.5.1. Aurasız Migren

Ataklar şeklinde kendini gösteren, genellikle hemikranial, orta veya çok şiddetli olan, pulsatil tarzda, fiziksel aktivite ile artış gösteren, bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyetin de eşlik ettiği 4-72 saat süren tekrarlayıcı bir baş ağrısıdır. Migren için tanı kriterleri aşağıda gösterilmektedir (Çizelge 1.2) [3].

Çizelge 1.2. Migren tanı kriterleri [3].

A. B - D kriterlerini karşılayan en az beş atak görülmesi
B. 4-72 saat süren baş ağrısı ataklarının görülmesi (tedavi almamış veya başarısız bir tedavi gerçekleşmiş ise)
C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini gösteren baş ağrısı: 1. Tek taraflı olması 2. Pulsatil özellik göstermesi 3. Orta veya üstü şiddette olması 4. Rutin fiziksel aktivitenin artmasıyla daha da şiddetlenmesi
D. Ağrı atakları süresince en az bir özelliği taşıyan baş ağrısı: 1. Bulantı hissi ve/ veya istifrar etme 2. Fotofobi ve fonofobi
E. Altta yatan herhangi bir organik hastalığın olmaması

1.1.5.2. Auralı Migren

Aura, ağrı ataklarından önce ortaya çıkan 5-20 dk içerisinde kendini gösteren ve yaklaşık 60 dk sonrasında kaybolan bir fenomendir. Görsel, duysal ve motor bozukluklarının görüldüğü, geçici fokal nörolojik belirtileri içeren bir baş ağrısı bozukluğudur. Auralı migren için tanı kriterleri çizelgede gösterilmektedir (Çizelge 1.3) [60].

Çizelge 1.3. Auralı migren tanı kriterleri [60].

A. B ve C ölçütlerini içeren en az iki atak
B. Aşağıda tam düzelme gösteren aura semptomlarından bir veya fazlası 1. Vizüel 2. Duyusal 3. Konuşma / lisan 4. Motor 5. Retinal 6. Beyin sapı
C. Aşağıdakilerden en az üçü olmalı 1. Beş dakika veya daha uzun vakitte beliren en az bir aura belirtilerinin varlığı 2. İki ya da daha fazla aura belirtisinin art arda görülmesi 3. Aura semptomlarının her birinin 5-60 dakika arasında kaybolması 4. Tek taraflı olan en az bir aura belirtisinin varlığı 5. Pozitif bulgu içeren en az bir aura belirtisinin varlığı 6. Aurayı 60 dakikadan daha kısa bir zaman içinde baş ağısının izlemesi
D. Başka bir organik hastalıkla açıklanamamalı

1.1.6. Migrenin Fazları

Migren ağrılarının hangi beyin bölgesinden başladığı ya da farklı evrelerde hangi beyin bölümünün aktif olduğu hala kesin olarak bilinmemektedir. Migren, sadece ağrı atağı dönemiyle sınırlı kalmayıp dört ayrı evreden oluşabilen bir rahatsızlıktır. Klinik olarak migren tablosu: Prodromal evre, aura evresi, baş ağrısı evresi ve postdromal evreden oluşmaktadır [59].

1.1.6.1. Prodrom Fazı

Ağrı atağının öncesinden birkaç güne kadar meydana gelebilen duygu durum düzensizlikleri, duyuşsal uyaranlara karşı aşırı duyarlılık, sık idrara çıkma ve sık esneme gibi semptomlar ile karakterize olan dönemdir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları talamokortikal yolda ve hipotalamusta kayda değer değişimler olduğunu destekler

niteliktedir. Bu durum, migren ataklarının günler öncesinde değişimlerin başladığını açıklamaktadır [60]. Migrenli hastaların yaklaşık yarısında prodromal faz yaşandığı bildirilmiştir [27].

1.1.6.2. Aura Fazı

Migrenli hastalarının yaklaşık üçte birinde bulunan aura fazı, çoğunlukla prodrom fazı sonrasında ve baş ağrısı fazının öncesinde görülmektedir. Baş ağrısı dönemi başlamadan 15-60 dk önce gelişen, geçici nörolojik bozukluklarla karakterizedir. Aura semptomu, KYD adı verilen 2-6 mm hızla yayılan depolarizasyon dalgası ve nöronal aktiviteyi içeren süreçten kaynaklanmaktadır. Beyinde çoğunlukla bir ya da birkaç girus üzerinden yayılır ve bölgeye göre vizüel, sensorimotor ve lisan ile alakalı semptomlara sebep olabilir [60]. En sık görülen aura semptomu, görsel auralardır. Teichopsia denilen gözün önünde zikzak çizen parıltılar ve bu duruma eşlik eden görme alanı defektidir. İkinci en sık görülen duyuşsal auralardır ve uyuşma karıncalanma tarzı (Cheir-oral parestezi) belirtiler görülür [28]. Ek olarak vertigo ve nadiren ses ve koku bozuklukları bu döneme eşlik edebilir [30].

1.1.6.3. Baş Ağrısı Fazı

Migren atağının baş ağrısı fazı, başın tek veya iki tarafında hissedilebilen, tipik olarak birkaç saatten üç güne kadar sürebilen ağrı ile karakterizedir. Bu süreç kişiden kişiye ve ataktan atağa göre değişim gösterebilmektedir. Genellikle pulsatil tarzda zonklamalar görülürken fiziksel aktivite ile ağrı şiddetinde artış olduğu bildirilmiştir. Mide bulantısı, kusma, anksiyete, uykusuzluk; ışığa, sese ve kokuya karşı hassasiyet durumları bu evreye eşlik edebilmektedir. Bu sebeple migrenli bireyler bu evreyi karanlık ve sessiz ortamlarda geçirmeyi tercih etmektedirler [30, 61].

1.1.6.4. Postdrom Fazı

Baş ağrısı fazını takip eden dönemdir. Migrenli bireyler, bu süreç boyunca nörofizikiyatrik, duyuşsal, gastrointestinal semptomlar ve aktiviteyi kısıtlayan genel halsizlik yaşadıklarını belirtmişlerdir. En çok rapor edilmiş belirtiler boyun tutulması, konsantrasyon güçlüğü ve yorgunluktur [62].

1.1.7. Migrenin Tedavisi

Migren baş ağrısının tedavi edilmesinde temel amaçlar atakları ve hastanın hayatını kısıtlayan durumları engellemektir. Baş ağrısı tetikleyicilerinden kaçınmak, uyku ve

beslenmeye dikkat etmek gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile ilaç dışı tedavi planlanabilmektedir. Ancak bu tür tedaviden fayda görmeyen hastalar için ilaç tedavisi başlanmaktadır. Atak tedavisi veya profilaksi için bir takım ilaçlar kullanılmaktadır. Akut atak tedavisinde;

- Basit ağrı kesiciler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ),
- Triptanlar (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan vb.),
- Ergotamin ve türevleri (ergotamin tartarat ve dihidroergotamin),
- Bulantıyı önleyici ilaçlar (metokloropromid, tritobenzamid),
- Opioidler (mereperidin, morfin, tramadol, butorfanol),
- Nöroleptikler (klorpromazin, proklorbenazin, haloperidol) vd. kullanılmaktadır.

Profilaktik tedavi, ağrı ataklarının daha az sayıda olduğu zamanlarda uygulanmaktadır. Ayrıca bu tedavinin iyi planlanması sonucunda ağrı ataklarında kullanılan ilaçların etkinliğinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kullanılan ilaçlar ise;

- β -blokerler (propranolol, timolol, nadolol vb.)
- Ca^{2+} kanal blokerleri (flunarizin, verapamil ve diltiazem),
- Anti-epiletik ilaçlar,
- Serotonin reseptör agonistleri,
- Nörotoksinler (onabotulinum toksin A)
- Antidepresanlar ve diğer ilaçlardır.

Hastaların çoğunda medikal tedavilerden genellikle olumlu sonuçlar alınırken, bu tedavilerden herhangi bir sonuç alamayan dirençli hastalar da mevcuttur. Bu hastalara ise son zamanlarda nörostimülasyon yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır [60].

1.1.8. Glukagon-Benzeri Peptid-1

GLP-1, enteroendokrin L-hücrelerinde, pankreasın α adacıklarında ve santral sinir sistemindeki nöronlarda eksprese edilen peptid bir hormondur. 30 amino asitten oluşan bu peptid, proglucagon geni (GCG) tarafından kodlanmaktadır. Proglucagon, vücudun çeşitli bölümlerinde prohormon konvertazlar ile işlenerek biyolojik olarak aktif olan GLP-1'e dönüştürülmektedir [63].

GLP-1 hormonu, kan glikoz seviyelerinin korunması için pankreas adacıklarından insülin sekresyonunu uyarmakta ve aynı zamanda glukagon salınımını inhibe etmektedir [64]. Bu etkilerinin yanında mide boşalmasını ve intestinal hareketliliği de yavaşlatarak gıda alımını düzenlediği bilinmektedir [65]. Ayrıca bunların dışında, farklı dokularda da sekresyonunun olduğu ve reseptörlerinin bulunduğu gözlemlenmiştir. Mide, kalp, böbrekler, beyin, düz kas ve gastrointestinal sistemi dokularında GLP-1 reseptörleri bulunmaktadır [66-68]. Beyinde ise GLP-1 ve/veya GLP-1 reseptör (GLP-1R) mRNA'ları beyin sapında, serebellar Purkinje hücrelerinde, kortekste, hipokampal piramidal nöronlarda, hipotalamus ve talamusun bazı bölgelerinde tespit edilmiştir [69-73].

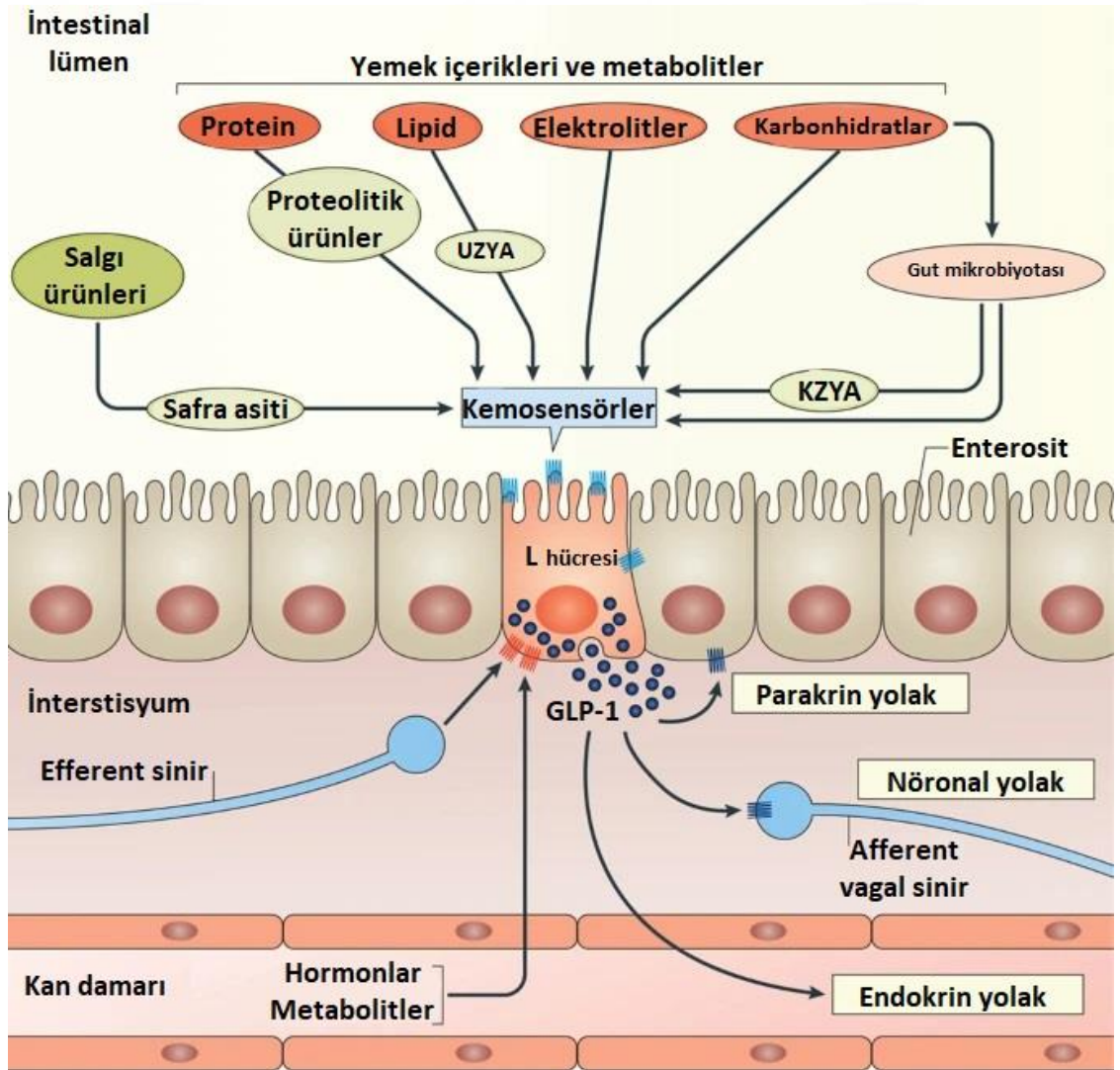
1.1.8.1. GLP-1' in Salgılanması

Besinlerin alınmasını takiben bağırsaktaki L-hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu hücreler besinlerin varlığını tespit edebilen açık renkli hücrelerdir [74]. İnce bağırsağın proksimalinden başlayarak kolonun terminal kısmına doğru L- hücrelerinin yoğunluğu artmaktadır. Uyarı gelene dek GLP-1 hormonu, salgı granüllerinde depo edilerek işlevlerini yerine getirmek üzere endokrin ve nöronal yollar ile pankreasa veya santral sinir sistemine gönderilmektedir [75]. Çift fazlı bir şekilde serbestlenen GLP-1' in ilk fazı 10-15 dakikaya, ikinci fazı ise 30-60 dakikaya tekabül etmektedir [76]. Salgılanma için uyarıcı besinler; glikoz, protein, yağ asitleri ve diyet lifidir (Şekil 1.3) [77]. Karbonhidratların L-hücrelerini uyararak GLP-1 hormonu salgılanmasına yol açan bazı mekanizmaların olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalar, sodyum-bağımlı glukoz taşıyıcısı-1 (SGLT-1), L-hücrelerindeki tatlı tat reseptörlerinin veya glukoz taşıyıcısı-2 (GLUT-2) aracılığı ile GLP-1 salgısının uyarılmasına dayanmaktadır [78].

L-hücrelerine SGLT-1 aracılığıyla glukozun alınması ile hücre membranında depolarizasyon oluşmaktadır. Voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları aktiflenerek hücre içine Ca^{2+} girişi, ekzositoz ile veziküllerdeki elemanların salınmasına neden olmaktadır [79]. Yapılan çalışmalarda SGLT-1' in inhibe edilmesi veya taşıyıcının bulunmadığı farelerde glukoz emiliminin bozularak GLP-1 salgısının olumsuz etkilendiği belirtilmektedir [80, 81]. Aynı şekilde L- hücrelerinde eksprese edilen GLUT-2, GLP-1 salınımına sebep olmaktadır. Hücreye giren glukoz ATP-bağımlı potasyum kanallarına etki ederek membran depolarizasyonu oluşturmaktadır. Voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları aracılığı ile hücre içi Ca^{2+} seviyeleri artarak GLP-1 salınımı ile sonuçlanmaktadır. GLUT-2 taşıyıcısının inhibe edildiği veya knock-out olduğu farelerde GLP-1 salınımı azalmaktadır [82]. Son olarak dilde var olan Tas1R2 veya Tas1R3 olarak adlandırılan tatlı tat reseptörü, L-

hücrelerinin luminal uçlarında da bulunmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda inhibisyonuna bağlı olarak GLP-1 seviyesinin azaldığı belirtilmiştir [78, 83].

Vücuda alınan lipidlerin en büyük kısmını oluşturan trigliseritler, emülsifiye edildikten sonra lipazlar ile yapı taşlarına parçalanmaktadır [84]. Serbest yağ asitleri şeklinde G-protein kenetli reseptörlerin (GPCR) uyarılması ile GLP-1 salınımına yol açmaktadır [85]. Bu reseptörlerin uzun zincirli doymamış yağ asitlerine affiniteleri daha yüksektir [86]. Reseptörlere bağlanması sonucu fosfolipaz C aktiflenerek endoplazmik retikulum, inositol trifosfat (IP3) aracılı Ca^{2+} serbestlemektedir. GPCR -/- olan farelerde GLP-1 salınımı azaldığı ve glukoz intoleransı geliştiği bildirilmiştir [87].



Şekil 1.3. GLP-1' in bağırsaktaki L- hücrelerinden salgılanması için gerekli uyarılar; UZYA: Uzun zincirli yağ asitleri, KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri [88].

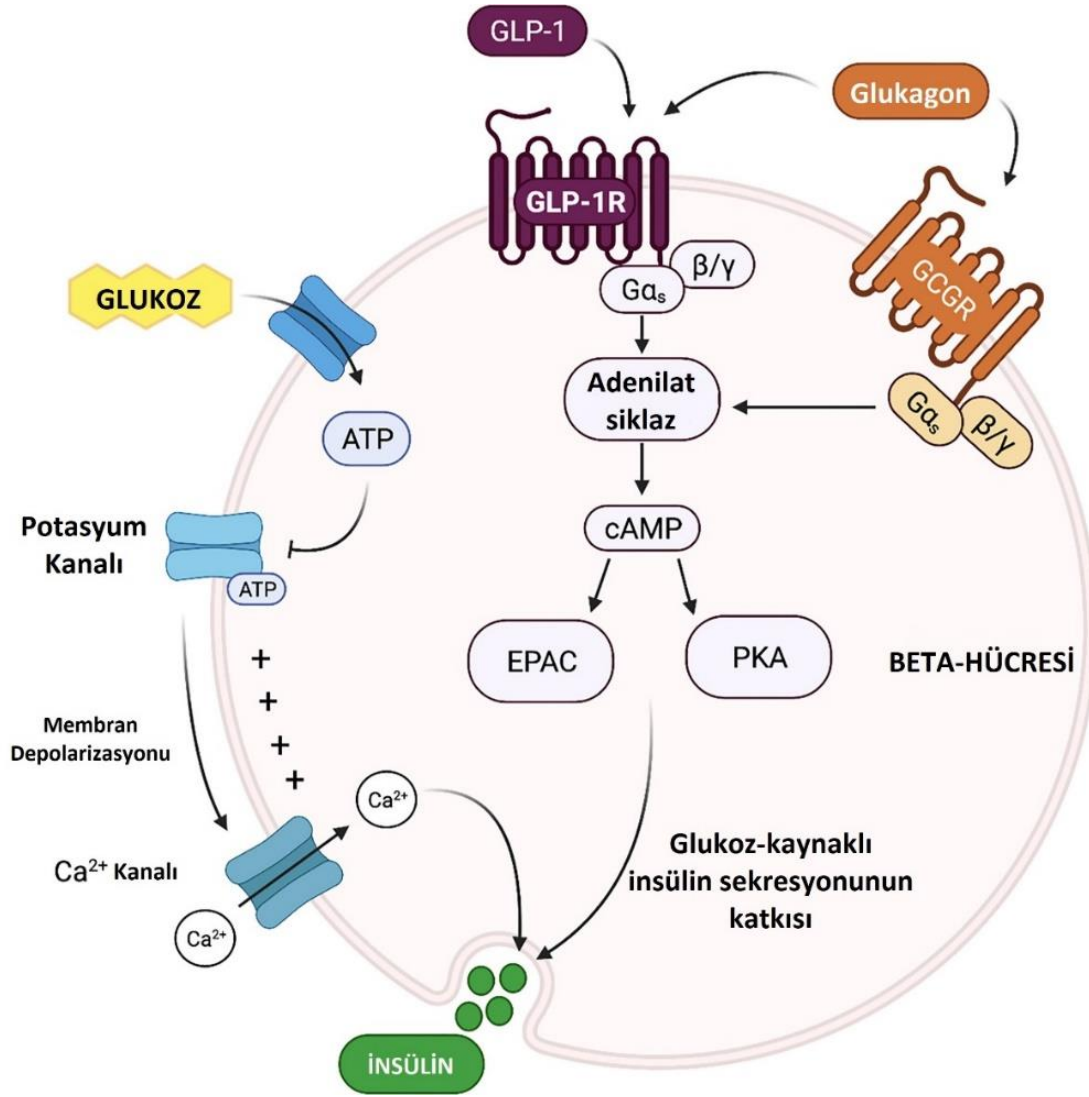
Diyet proteinleri sindirim sisteminde proteazlar ile pepton, aminoasit, dipeptid ve tripeptitlere parçalanmaktadır. Aminoasitler, daha çok duodenum ve az olarak ileumdaki L-hücreleri tarafından algılanmaktadır [81]. Ancak GLP-1 üzerine salıgılatıcı etkisinin tam olarak hangi mekanizma ile olduğu henüz kesin bilinmemektedir. GPR93, Kalsiyum duyarlı reseptörler ve peptid taşıyıcısı-1, bağırsaklardaki proteini algılayabilmektedir [89]. L-hücreleri bu reseptörlerin tümünü ihtiva etmektedir [81, 90].

1.1.8.2. GLP-1' in Çeşitli Fizyolojik Özellikleri

Günümüze kadar GLP-1 ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar, en çok endokrin pankreas üzerine olmuştur [91]. Pankreasın β hücreleri üzerinde bulunan GLP-1R' nin uyarılması sonucunda adenilat siklaz aktive olmakta ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşmaktadır. Sırasıyla guanin nükleotid değiştirici faktör-II' nin uyarılması, iyon kanallarının aktiflenmesi, hücre içi Ca^{2+} seviyelerinin artması ve ekzositoz ile insülin dolu veziküllerin sekresyonuna sebep olmaktadır (Şekil 1.4) [92]. İnsülinotropik etkisinin yanında β - hücrelerinin proliferasyonuna sebep olup apoptozisini baskılamaktadır [93]. Pankreasın α adacıkları üzerine etkisi ise glukagon salınımını inhibe etmesi şeklindedir [94]. Mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen bu etkisi muhtemelen α hücreleri üzerindeki GLP-1R üzerinden veya insülin/somatostatin salınımını arttırması ile gerçekleşmektedir [95]. GLP-1' in bir diğer önemli işlevi ise gastrointestinal sistem üzerinedir. Vagal sinirler üzerinden mide boşalmasını yavaşlatarak gastrik asit salgısının inhibisyonuna neden olmaktadır. Motilitenin yavaşlaması ile sonuçlanan olayların sonucunda tokluk hissi meydana gelmektedir [65].

Kardiyovasküler etkileri arasında ise kan basıncını ve kalp hızına GLP-1' in ılımlı derecede uyarıcı etkiye sahip olduğunun [96] bildirilmesine rağmen insanlar üzerinde antihipertansif olarak etki ettiği gösterilmiştir [97]. Nyström ve arkadaşları, sıçanlar üzerine yaptığı bir deneyde GLP-1 için vazodilatasyon etki oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir [98]. Hatta Basu ve arkadaşlarının insanlar üzerinde yaptığı çalışmada da GLP-1' in endotel türevli vazodilatatör etki oluşturduğu bildirilmiştir [99].

Beyinde bağırsak kaynaklı GLP-1 hormonu, kan-beyin bariyerini (KBB) geçerek beyin sapının sirkumventriküler organlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak beslenme davranışının düzenlenmesi içi metabolik bilgiyi sorumlu nöronlara aktarırılar.



Şekil 1.4. GLP-1' in pankreas beta hücreleri üzerine insülin salgılatıcı etkisi; ATP: Adenozin trifosfat, cAMP: Siklik adenozin monofosfat, EPAC: cAMP tarafından aktive edilen değişirme proteini, GCGR: Glukagon reseptörü, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, GLP-1R: GLP-1 reseptörü ve PKA: Protein kinaz A [100].

GLP-1' in beyin üzerindeki önemli etkileri yakın zamanlarda keşfedilmiştir. GLP-1' in beyindeki ana kaynağının NTS' deki preproglukagon eksprese eden nöronlardır [101]. Aynı zamanda periferel sirkülasyondaki GLP-1' in NTS' deki preproglukagon nöronları üzerine uyarıcı potansiyelinin olduğu tespit edilmiştir. Dahası vagal uyarıların, NTS' deki preproglukagon nöronları üzerine uyarıcı etkilerinin olduğu ve lokal olarak GLP-1 sekrete ettirdiğinden bahsedilmiştir [102]. Merkezi sinir sistemindeki farklı bölümlerindeki GLP-1R 'nin uyarılması, farklı cevaplar oluşturabilmektedir. Beyinde GLP-1R aktivasyonu iştahın düzenlenmesi, mide bulantısının kontrolü, ödül ve motivasyon merkezinin inhibisyonu, enerji homeostazı, nöro-koruma, nöral insülin hassasiyetinde artış, nöral plastisite, hafıza oluşumu ve immün modülasyonu gibi çeşitli

fizyolojik süreçlerin oluşumuna sebep olmaktadır. Deneylerde GLP-1R analoglarının arkuat nükleus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamik alanı etkilediği gösterilmiştir. Daha çok anoreksijenik nöronlar olan Proopiomelanokortin/Kokain ve Amfetamin ilişkili Transkript üzerine uyarıcı sinyaller ve dolaylı olarak oreksijenik olan nöropeptid Y/ Agouti ilişkili Peptid üzerine GABAerjik yol ile inhibe edici sinyaller göndermektedir. Benzer şekilde ödül-motivasyon merkezi olarak bilinen ventral tegmental alandaki GLP-1 uyarıları, mezolimbik dopaminerjik sinyalleri kontrol ederek yemek yemeye karşı olan isteği azaltmaktadır [103]. Hatta ventromedyal hipotalamik nöronlar üzerine GLP-1 analoglarının sempatik aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir. Bu sayede kahverengi yağ dokusundaki trigliserid ve glukozun korunmasıyla termojenez artmakta ve beyaz adipoz doku, kahverengi adipoz dokuya dönüşmektedir [104]. Aynı zamanda GLP-1, Alzheimer hastalığında (AH) antiapoptotik, antioksidant, nörotrofik ve anti-inflamatuvar etkilerden sorumlu genlerin beyinde transkripsiyonunu tetiklemektedir [105]. Beyinde insülin direncini azaltarak [106] glukoz kullanımını arttırıp bilişsel fonksiyonlarını geliştirdiği kanıtlanmıştır [107]. Cai ve arkadaşlarının çalışmasında ratlarda oluşturdukları AH modelinde, GLP-1 analogu (lixisenatide) kullanımının amiloid plaklarının oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [108]. Parkinson hastalığı (PH) oluşturulan farklı prelinik deney modellerinde GLP-1R agonistleri dopaminerjik nöron kaybını azaltmış, beyin enerji metabolizmasını ve motor aktiviteyi regüle etmiştir [109].

1.1.8.3. Migren ve GLP-1

Migren hastalığında trigeminovasküler sistem, anatomik ve fizyolojik olarak substrat rolündedir. Nosiseptif iletim ve hassasiyet, trigeminovasküler nöronlardan köken almaktadır. CGRP nöropeptidinin migren patofizyolojisinde önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır [110]. Jing ve arkadaşlarının deneysel migren modeli üzerine çalıştıkları deneyde, TNC' de mikrogliyal GLP-1R protein ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. GLP-1R agonisti Liraglutid (LRG), bazal allodiniyi hafifleterek TNC' de c-fos, PI3K7p-Akt ve CGRP' nin yukarı düzenlemesini baskılamıştır. Aynı zamanda Iba-1, IL-1 β ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) salınımını azaltmıştır. Bulgular kronik migren (KM) patojenezi üzerine yeni bakış açıları oluşturduğu ve GLP-1 agonistlerinin KM için yeni tedavi hedefleri olabileceği yönündedir. [18].

Beslenme davranışının düzenlendiği çekirdeklerden biri olan parabrakiyal çekirdeğe (PBN) GLP-1 üreten nöronlardan uyarıcı sinyaller gitmektedir. Bu şekilde besin alımı azalmaktadır. Richard ve ark., çalışmasında PBN' de GLP-1R aktivasyonu sonucunda

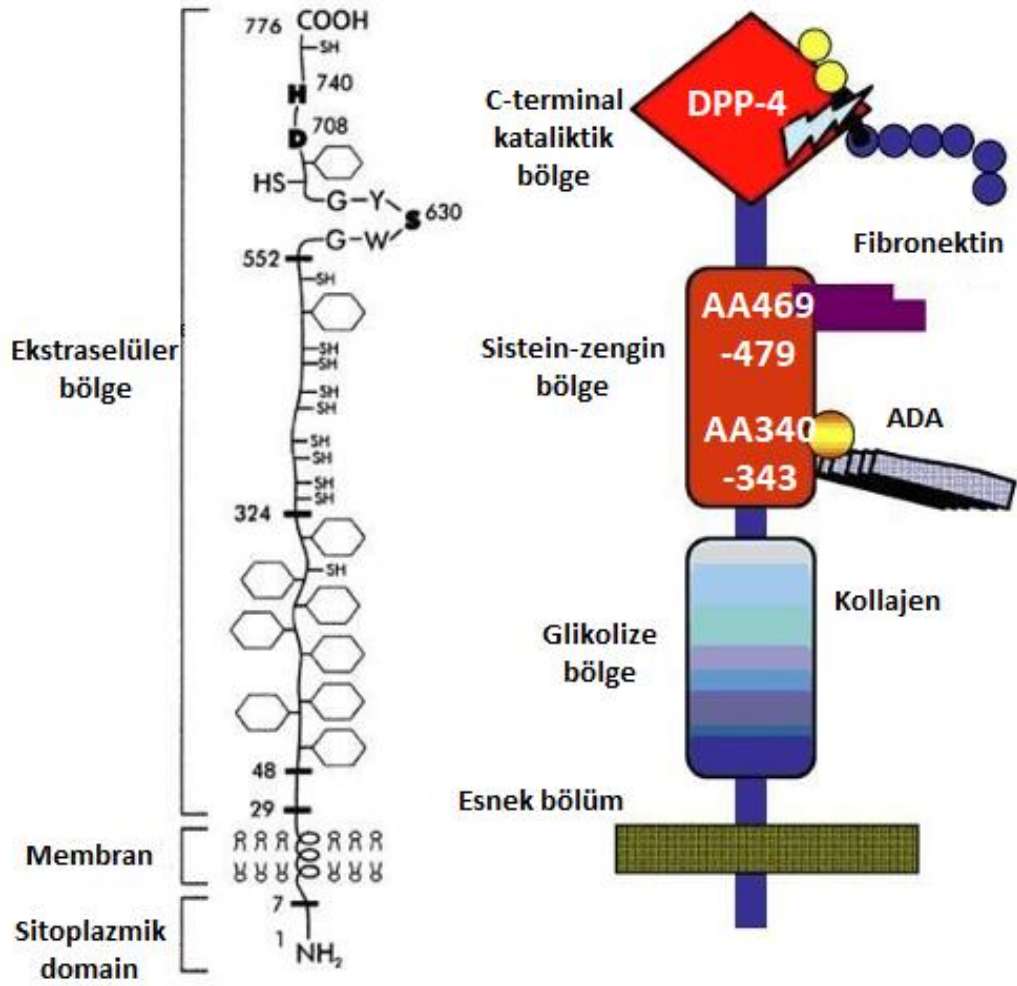
CGRP ve IL-6 peptidlerinin gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda lateral PBN (IPBN)' deki GLP-1 liflerinin yaklaşık %70' i IPBN CGRP nöronlarını innerve etmektedir. Direkt olarak intra-IPBN CGRP uygulaması ise anoreksiye sebep olmaktadır [111].

GLP-1R agonisti (GLP-1RA) olan exenatid' in in vivo modelinde, serebrospinal sıvı sekresyonunu ve intrakranyal basıncı azalttığı prelinik verilerde gösterilmiştir. Ancak kronik olarak kullanılmasında görsel fonksiyonlarda ve baş ağrısı oluşumu kayıt edilmiştir [112]. Aynı zamanda tip 2 diyabet (T2DM) tedavisinde kullanılan GLP-1R agonistlerinin yan etkisi olarak yaygın görülen semptomları arasında baş ağrısı da bulunmaktadır [113].

1.1.9. Dipeptidil Peptidaz-4

Dipeptidil peptidaz-4 olarak da bilinen T hücre aktivasyon antijeni CD26, S9B serin peptidaz protein ailesine ait olan transmembran bir glukoproteindir [114]. Dimerik form yapısında olgun timositler, aktif T hücreleri, B hücreleri, natural öldürücü hücreler ve makrofajlar gibi immün sistemde; renal, prostat, karaciğer, ince bağırsak epitelyumu, safra kanalı ve dalak sinüs astar hücreleri gibi immün görevi olmayan kısımlarda eksprese edilmektedir [115]. Hopsu –Havu ve Glenner, 45 yıl kadar önce insan karaciğerindeki bu proteinin ilk defa DPP-4 aktivitesi gösterdiğini tanımlamışlardır [116]. Nagatsu ve ark., iki yıl sonrasında serum DPP-4 aktivitesini keşfetmiş [117] ve 1984 yılında Fox ve ark. bu proteini lökosit antijeni şeklinde tanımlamışlardır. Ek olarak serebrospinal sıvı, semen ve idrarda önemli DPP-4 aktivitesinin varlığı da rapor edilmiştir [118]. Bununla birlikte kanda yaklaşık %90 oranda hâkim olan DPP-4' ün, CD26 eksprese eden hücrelerin membranlarından ayrılan çözünen CD26 proteininden (sCD26) köken aldığı kabul edilmiştir. Diğer DPP' ler ve dolaşımdaki diğer proteinler DPP-4 aktivitesinin oluşmasında ön ayak olabilmektedir. Bununla ilgili serumdaki DPP-4 aktivitesi atraktin proteini ile interaksiyonuyla ya da proteinin sialilasyon derecesine göre regüle edilebileceğine dair kanıtlar mevcuttur [119].

Molekül ağırlığı 220-240 kDa olan insan DPP-4/ CD26, transmembran bölgede 6 amino asitlik kısa intraselüler alanı ve dipeptidil peptidaz aktivitesi oluşturan ekstraselüler alanı ihtiva etmektedir. Hücre dışı alanı, seçici olarak prolin ve alanin peptitlerinden N-terminal dipeptidleri koparmaktadır. Daha az oranda ise sondan bir önceki serin amino asitini ayırmaktadır (Şekil 1.5) [120].



Şekil 1.5. DPP-4 enzimini oluşturan bölgeler [121].

Adenozin deaminaz bağlayıcı protein ismiyle de bilinen DPP-4 enziminin Şekil 1.5’ te görüldüğü üzere iki açılma bölgesi bulunmaktadır. Adenozin deaminaz ve kaveolin-1 olmak üzere birçok monoklonal DPP-4 antikoru enzimin glikolizayondan zengin olan kısmıyla bağlantı kurar. NPY gibi substratların bağlandığı yan açılma bölgesi ve pervane tüneli bölgesini içermektedir [122, 123].

1.1.9.1. DPP-4’ ün Fizyolojik Özellikleri

İnkretinler, iştah-baskılayıcı hormonlar ve kemokinler gibi peptitlerin alanin veya prolini N-terminal dipeptidlerinden ayıran peptidaz aktivitesine sahip olan bir enzimdir. Glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini, hedef peptitleri olan GLP-1, GIP, glukagon ve PACAP-38 üzerinden göstermektedir (Çizelge 1.4) [124]. GLP-1 hormonunu dakikalar içerisinde inaktif hale getirerek parçalamaktadır. Bu hızlı degradasyon mekanizması ile

peptid zincirinin N-terminal ucundaki alanin veya prolin aminoasitlerini ayırır. Aktif GLP-1 (7-36) amidi, dipeptid (His-Ala) ve inaktif GLP-1 (9-36) amide dönüştürür [125, 126]. GLP-1' in hızlı bir şekilde DPP-4 tarafından inaktivasyonu sebebiyle tip 2 diyabette parenteral olarak GLP-1 uygulanmaktadır. Ayrıca DPP-4 enzimi inhibitörleri kullanılarak biyolojik olarak dolaşımda GLP-1 seviyelerinin artması sayesinde diyabet tedavisi adına alternatif bir terapötik seçenek sağlanmış oldu [20]. Bundan başka GIP hormonunun bozunmasının bloke edilerek glukoz homeostazının regüle edilmesi de diyabet tedavisi için yararlı etkilere sebep olmaktadır [127]. Lipit metabolizması üzerine direkt etkilerini yine GLP-1, NPY ve peptit YY moleküllerini inaktifleyerek göstermektedir. DPP-4 geni knock-out olması durumunda ise peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör- α (PPAR- α) yolağı aktive edilerek sterol regüle edici element bağlayıcı protein-1 yolağı inaktif edilir. Bu durumda lipit oksidasyonu artarak lipojenaz azalmış olur [124, 128].

İmmünite üzerindeki etkinliği incelenecek olursa, DPP-4' ün T-hücreleri istirahat durumunda iken down regüle olduğu gösterilmiştir. Ancak antijenik veya mitojenik uyarılarla interlökin-12' ye bağlı mekanizmalar DPP-4'ün ekspresyonunu upregüle etmektedir. Aynı zamanda CD26, bazı intraselüler moleküller olan p56^{lck}, mitojen aktif edici protein kinaz ve PLC- γ ' yı aktiflemektedir. Bunun sonucunda T-hücre olgunlaşması ve migrasyonu gerçekleşip sitokinlerin sekresyonuna sebep olmaktadır. Ardından antikorların ekspresyonu ile B-hücrelerinin immünooglobülin izotop değişimleri hızlanarak, artmış sitotoksik T hücreleri aktiflenmesi görülmektedir. sCD26, mannoz 6-fosfat reseptörüne bağlanarak CD14' ün pozitif monositlere tutulmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla bu olay, antijen sunma ve T-hücre proliferasyonunda artışa neden olur [124, 129].

Çizelge 1.4. DPP-4 enziminin hedef peptitleri [124].

Kategori	Peptid
Glukoz Metabolizması	GLP-1
	GIP
	Glukagon
	PACAP-38
Barsak Motilitesi	GLP-2
	VIP
	NPY
	GRP (Gastrin salıcı peptid)
İştahın düzenlenmesi	Peptid YY
Büyüme	IGF-1
	GHRH (Growth hormon salıcı faktör)
Üreme	Prolaktin
	hCG α (İnsan koryonik gonadotropini α)
	LH α (Lüteinleştirici hormon α)
Vazodilatasyon	CGRP
	Bradikinin
Ağrının düzenlenmesi	Enkefalin
	Endomorfınler
	SP
Homeostazis	Tirotropin α
Endotelial hücre büyümesinin inhibisyonu	Vazostatin- I

1.1.9.2. Patofizyolojide DPP-4 Enzimi

Vücutta yaygın olarak dağılım göstermesi sebebiyle DPP-4' ün fizyolojik olarak pek çok mekanizmada yeri bulunmaktadır. Patolojik şartlar altında enzimin ekspresyon seviyelerinin değiştiği gözlemlenmiştir. Biyokimya tetkiklerinde henüz DPP-4 düzeylerinin rutin olarak tanı kriteri olarak kullanılmıyor olmasına rağmen birçok patofizyolojik ve otoimmün bozukluklarla ilişkili olduğu saptanmıştır [122, 130].

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde prevalansı artışa geçen alerjik astımda van der Velden ve ark. bronşlarda DPP-4' ün ekspresyonunu göstermişlerdir. Hastaların kan ve T hücrelerinde sDPP-4' ün artmış olduğu bildirilmiştir [122, 131, 132]. Merkezi sinir sistemini etkileyen otoimmün hastalıklardan biri olan multiple sklerozda CD26⁺ T hücre sayısında ve DPP-4 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir [122, 133]. Sistemik enflamatuvar hastalıklardan biri olan romatoid artritte eklem kıkırdağı harabiyeti görülmektedir. Bazı çalışmalara göre DPP-4 aktivitesi, romatoid artritli kişilerde azalmıştır. Bunun sebebi olarak da hipersializasyon ve CD26' ya karşı otoantikör varlığı gösterilmiştir [122, 134, 135]. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından ise Crohn hastalığı ve ülseratif kolitli hastalarda görülen kronik ve progresif olaylarla ilişkili olarak T hücrelerinde CD26 ekspresyonunun arttığı ancak dolaşımdaki serbest DPP-4 düzeylerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir [122, 136].

T2DM ve obezite patofizyolojisi ile de sıkı bir bağlantısı bulunan DPP-4 enzimi, inhibitörlerinin geliştirilmeye başlanmasıyla şu an başarılı bir anti-hiperglisemik ajan olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda gliptinler olarak da adlandırılan DPP-4 inhibitörleri T-hücre aktivasyon antijeni olarak ekprese edildiği için orijinal olarak anti-immün tedavisi olarak geliştirilmiştir [137]. Srivasatava ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik nöropati oluşturulmuş fare modelinde, böbrekte DPP-4' ün aktivite ve ekspresyon düzeyleri yüksek bulunmuştur [138].

1.1.9.3. DPP-4 İnhibitörleri

DPP-4' ün inhibisyonunun en büyük etkisi, GLP-1 düzeylerini arttırmak üzerinedir. Bu sebeple T2DM tedavisinde önemli bir hedef haline gelmiştir. İnhibitörler, DPP-4 aktivitesini %70-90 oranında azaltmaktadır. Fakat KBB' yi geçemedikleri için doygunluk veya gastrik boşalma üzerine direkt etki gösteremezler [139].

Sitagliptin, T2DM tedavisi için 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde, sonrasında 2007' de Avrupa' da onaylanmış olan ilk DPP-4 inhibitörüdür [140]. Günümüze kadar

klirik sahada beş adet gliptin tasdiklenmiştir. Bunlar: Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptindir. Tenegliptin, anagliptin ve trelagliptin ise sadece Kore ve Japonya’ da onaylanmıştır [139]. Tüm gliptinler aynı etki prensibi üzerine üretilmiş olsalar da, farmakokinetik özelliklerindeki farklılıklar, kliniksel kararları etkileyebilmektedir. DPP-4’ ün aktif bölgesine bağlanma durumuna göre gliptinler üç sınıfa ayrılmaktadır [141]. İlk sınıfta olan vildagliptin ve saxagliptin, enzim S1 ve S2 alt bölgelerine bağlanarak DPP-4’ ün aktif bölgesindeki Ser630 ile kovalent bağ oluşturmaktadır [142]. İkinci sınıftaki alogliptin ve linagliptin sırasıyla S1 ve S2 altbölgelere bağlanarak S1’ deki Tyr547’ de konformasyonel değişiklikleri uyarır. Sonuç olarak inhibitör potansiyeli artırır. Linagliptin’ in S1 alt bölgesi ile etkileşimi sonucunda alogliptine kıyasla enzim aktivitesinde sekiz kat artış görülür. Üçüncü sınıf gliptinler olan sitagliptinve tenegliptin ise DPP-4 için en yüksek inhibitör potansiyele sahiptirler. Bu iki gliptin, DPP-4’ ün aktif merkezindeki S2-geniş çaplı alt bölgesiyle etkileşir [139, 141]. Glisemi düşürme etkisinin yanında, sitagliptin kandaki serbest yağ asitlerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca anti-inflamatuvar etkilere de sahiptir [143]. Renal bozukluğu olan T2DM hastalarında sitagliptin kullanımı, sülfonilürele göre daha avantajlıdır [144]. Japonya’ da 2012 yılında yasal onay almış olan Anagliptinin lipid düşürücü ve antiaterojenik aktiviteleri üzerinden yararlı kardiyovasküler etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [145]. Diyabetik nefropatisi olan T2DM hastalarında anagliptinin renoprotektif etkilerinin olduğu bildirilmiştir [146]. Aynı zamanda sitagliptine göre daha güçlü anti-inflamatuvar etkiye sahiptir [147].

Oral ilaç formülasyonları olan DPP-4 inhibitörlerinin hafif yan etkileri bulunmaktadır. Minör gastrointestinal yan etkiler, cilt kızarıklığı ve nazofarenjit görülebilirken, hipoglisemi yaygın değildir [148].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ

Migren tanısı almış hastalarda, serum GLP-1 ve DPP-4 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak GLP-1 hormonunun ve DPP-4 enziminin migren hastalığında bir rolü olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla kesitsel analitik bir çalışma şeklinde düzenlenmiştir.

2.2. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMAN ARALIĞI

Araştırmamız Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğinde yürütülmüştür. Bu hastane, Düzce’ deki tek eğitim ve araştırma hastanesi olması ve en kapsamlı hastane olması nedeniyle tercih edilmiştir.

Araştırma 15.10.2021’ de başlayıp 01.08.2022 tarihine kadar yaklaşık on aylık süre içerisinde yürütülmüştür. Çalışmamıza, Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 2021/199 sayılı karar ile onay verilmiştir (EK-1).

2.3. ARAŞTIRMA EVRENİ

Araştırmanın migren grubu evrenini 15.10.2021-01.08.2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine müracaat eden 42 hasta oluşturdu. Araştırmanın kontrol grubunun evrenini ise aynı hastanenin diğer polikliniklerine başvuran migren tanısı almamış ve baş ağrısı şikâyeti olmayan 42 gönüllü kişi oluşturdu.

2.4. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmanın migren grubu örneklemini 15.10.2021-01.08.2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine müracaat eden ve çalışmamıza katılma şartlarını karşılayan 42 migren hastası oluşturdu.

Çalışmamıza dâhil olma şartları ise aşağıdaki gibidir;

- IHS kriterlerine göre migren tanısının alınmış olması

- 18 yaşını doldurmuş veya üzerinde olması
- Akıl sağlığının yerinde olması
- Sağlıklı iletişim kurulabilmesi
- Araştırmamıza katılmaya kendi rızasının olmasıdır.

Çalışmamızda dışlanan kriterler ise;

- Kadın hastaların menopoz dönemine girmiş olması
- Hamile olmasıdır.

2.5. ARAŞTIRMANIN ETİĞİ

Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve çalışmanın planlandığı hastanenin Başhekimliği'nden gerekli yazılı izinler alınmıştır. Nöroloji Anabilim Dalı hocaları ile görüşme sağlanarak çalışma prosedürü açıklanarak gerekli izinler alındı. Çalışmaya katılım sağlamak isteyen her bir hasta ile görüşülerek çalışmanın amacı açıklandı, sorularına cevap verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya sonrasında başlandı (EK-2).

2.6. ARAŞTIRMA SINIRLILIKLARI

Çalışmaya katılacak kişilerin sadece Düzce Üniversitesi Araştırma Hastanesi Polikliniklerine müracaat eden hastalardan seçilmiş olması bu araştırmanın sınırlılığı olarak görülmüştür.

2.7. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Araştırmamız için gerekli verilerin elde edilme süreci maddeler şeklinde aşağıda anlatılmıştır:

- a. Hastalarla Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğinde yüz yüze görüşme sağlanarak ilk veriler Hasta Bilgi Formu (Ek-3) ile elde edildi. Veri toplama aşaması, hasta başına yaklaşık 10-15 dk kadar sürdü.
- b. Hasta Bilgi Formu doldurulduktan sonra hastalara kan alımı için geldiklerinde en az 8 saatlik aç olmaları gerektiği belirtilerek randevu oluşturuldu.

- c. En az sekiz saat aç olarak gelen katılımcılardan EDTA'lı mor kapaklı tüplere kanları alındı. 4000 devirde 10 dk santrifüj işleminin ardından elde edilen serumlar eppendorflara (2 ml) koyularak -80 °C' de 3 haftalığına saklanmak üzere buzdolabına kaldırıldı.
- d. ELISA testiyle insan örnekleri ile çalışmaya uygun olan GLP-1 (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) ve DPP-4 (ELK Biotechnology Co.,Ltd. Wuhan, China) kitiyle çalışma planlandı.

2.7.1. Hasta Bilgi Formu

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan kişilerden doldurmasını istediğimiz bu form;

- 1) 6 adet sosyodemografik özellikler hakkında sorular (cinsiyet, yaş, maddi ve medeni hal, eğitim düzeyi)
- 2) 7 adet tıbbi geçmiş ve hayati bulgular hakkında sorular (boy, kilo, tansiyon, var olan hastalık, ameliyat geçmişi, kullanılan ilaçlar, sigara/alkol tüketimi)
- 3) 15 adet ise migren hastalığı ile ilgili sorular (migren tanısı alma vakti, baş ağrısının ne sıklıkla olduğu, ağrının başlayışı, ağrının özelliği, ağrının ne kadar sürdüğü ve şiddeti, ağrıyla birlikte görülen belirtiler, ağrının baştaki yerleşimi, ağrı başladığında kullanılan ilaçlar ve dozları, baş ağrısı nedeniyle hastaneye müracaat etme sıklığı, radyolojik test yaptırılıp yaptırılmadığı, ağrının oluşumunu tetikleyen faktörler ve ağrının geçirilmesi için bireylerin uyguladığı tıbbi olmayan metotlar) olmak üzere toplamda 28 adet soruyu kapsamaktadır (EK-3).

Vizüel Analog Skala (VAS), migren baş ağrısının şiddetini belirlemek için kullanılmıştır. Ağrının şiddetini tanımlanırken hastaların sözlü ifadeleri alınmaktadır. Yatay eksen 10 cm' lik bir çizgide 0-10 sayılar bulunmaktadır. Ağrının şiddeti, rakamlar üzerinden ifade edilmektedir. Örneğin "0" hiçbir ağrının olmadığı, "5" ılımlı bir ağrının olduğu, "10" ise dayanılmaz bir ağrının olduğu anlamına gelmektedir. VAS doldurulurken kişilere özgür bir şekilde işaretleme yapabilecekleri söylenmiştir.

2.7.2. ELİSA Deneyi Prosedürü

Çalışmamızda insan GLP-1 (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) ve insan DPP-4 (ELK Biotechnology Co.,Ltd. Wuhan, China) ELISA kitleri kullanılmıştır. ELİSA çalışmaları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır.

Çizelge 2.1. GLP-1 ELİSA kiti içeriği.

No.	İnsan - GLP-1 Kiti İçerisindekiler
1.	8x12 kuyucuklu mikro ELİSA plate
2.	Liyofilize standartı
3.	Örnek veya standart dilüsyon tamponu
4.	Biotin tespit GLP-1 antikoru (Konsantre)
5.	Horseradish Peroxidase (HRP)-Streptavidin konjugatı (SABC)
6.	Kromojen A solüsyonu
7.	Kromojen B solüsyonu
8.	Stop solüsyonu
9.	Yıkama solüsyonu (30x konsantre)
10.	Plate kapama membranları
11.	Seal bant
12.	Deney kılavuzu

ELISA testi prosedüründe GLP-1 kiti için standartların hazırlanması, alttaki çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 2.2).

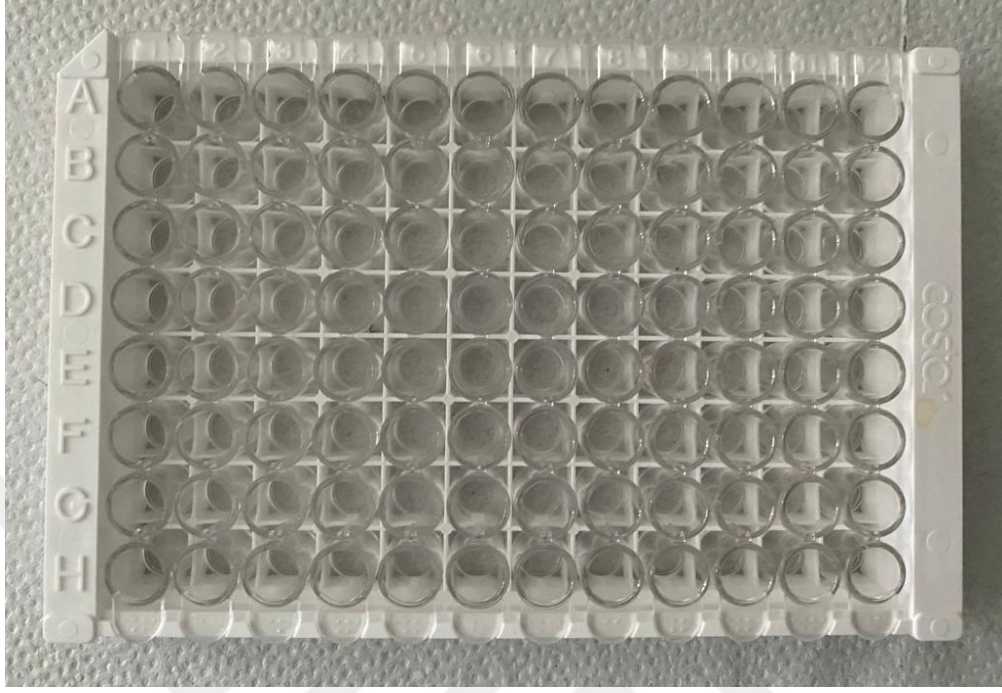
Çizelge 2.2. GLP-1 ELİSA kitinin prosedür doğrultusunda standartlarının hazırlanması.

96 pmol/ L	Standart No. 5	120 µl Original Standart + 120 µl Standart Dilüe Edici Solüsyon
48 pmol/ L	Standart No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Dilüe Edici Solüsyon
24 pmol/ L	Standart No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Dilüe Edici Solüsyon
12 pmol/ L	Standart No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Dilüe Edici Solüsyon
6 pmol/ L	Standart No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Dilüe Edici Solüsyon

GLP-1 için ELİSA testi prosedürü aşağıda özetlenmiştir;

- Deney öncesinde ELISA kitleri ve kan serumları oda sıcaklığına getirildi. Vorteks yardımıyla oda sıcaklığındaki serumlara homojenizasyon işlemi uygulandı.

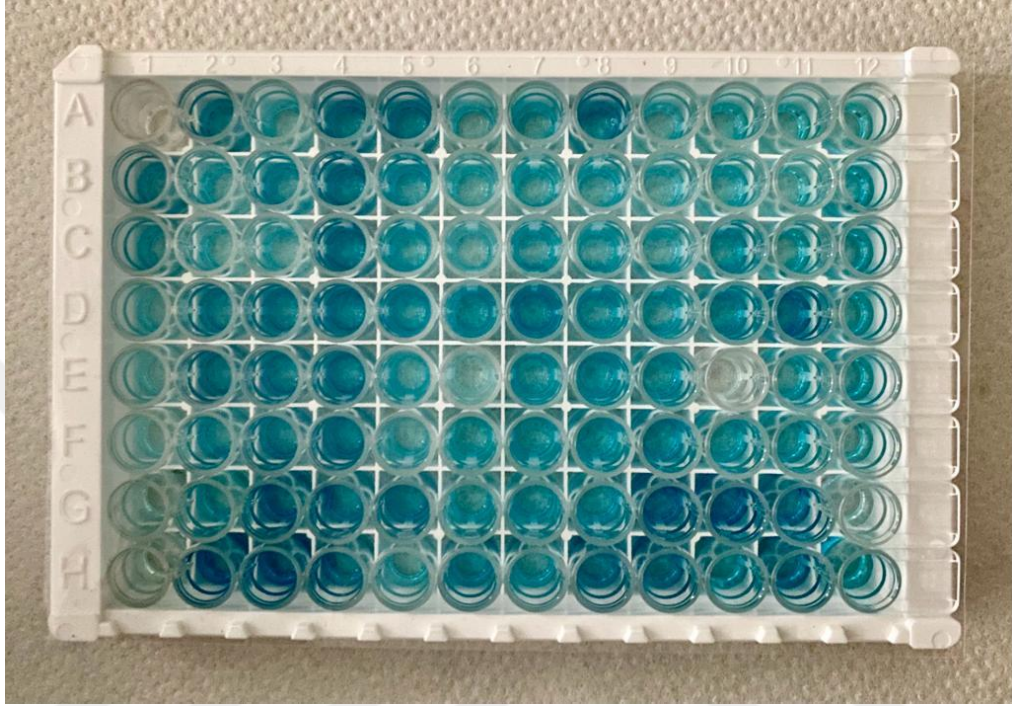
- Hazırladığımız 7 adet standart, 100 μ l ölçüde ayarlanarak 1. well atlanarak yukarıdan aşağıya eklendi (Şekil 2.1).



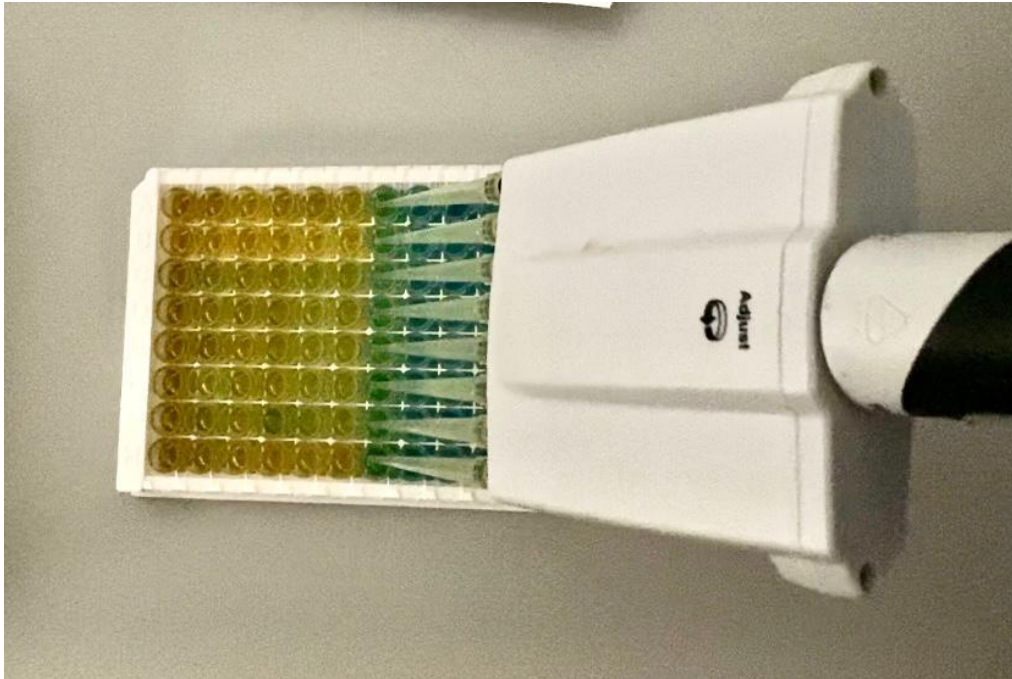
Şekil 2.1. Standartların ELİSA kuyucuklarına aktarılması.

- Ardından homojenize olan numunelerden mikropipet yardımıyla 40 μ l çekilerek well'lere eklendi.
- Daha sonra boş well hariç tüm welllere 10 μ l biyotinlenmiş GLP-1 antikorunu hemen ardından 50 μ l Streptavidin-HRP eklendi.
- Hazırlanan mikro elisa plate'nin üstüne seal bant yapıştırılarak 37 °C' de 60 dk etüvde inkübasyon işlemi gerçekleştirildi.
- İnkübasyondan sonra seal bant çıkartılarak plate 5 kez her defasında 350 μ l ile manuel olarak yıkandı (inkübasyon esnasında istenilmeyen etkileşimlerin arındırılması amacıyla) Her yıkama arasında 1-2 dakika kadar beklendi.
- Manuel yıkama sonrasında bütün well'lere 50 μ l kromojen A solüsyonu, sonra 50 μ l kromojen B solüsyonu eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 °C'de 10 dk kadar inkübe edildi (Şekil 2.2.)
- İkinci inkübasyon işleminden sonra boş well dahil olmak üzere tüm welllere 50 μ l stop solüsyonu eklenerek reaksiyon bitirilmesi sağlandı. Mavi renkten sarı renge dönüşüm gerçekleşti (Şekil 2.3.)

- Renk değişimi sonrasında en geç 10 dk içerisinde plate, 450 nm dalga boyunda ELISA okutma cihazı (Bio-Rad model 680 Microplate Reader, Bio-Rad Laboratories, Inc, ABD) ile okutulup optik konsantrasyonları kayıt edildi.



şekil 2.2. Kromojen A ve B solüsyonlarının renk değişimi oluşturması.



şekil 2.3. Stop solüsyonunun eklenmesiyle sarı renk oluşumunun gözlemlenmesi.

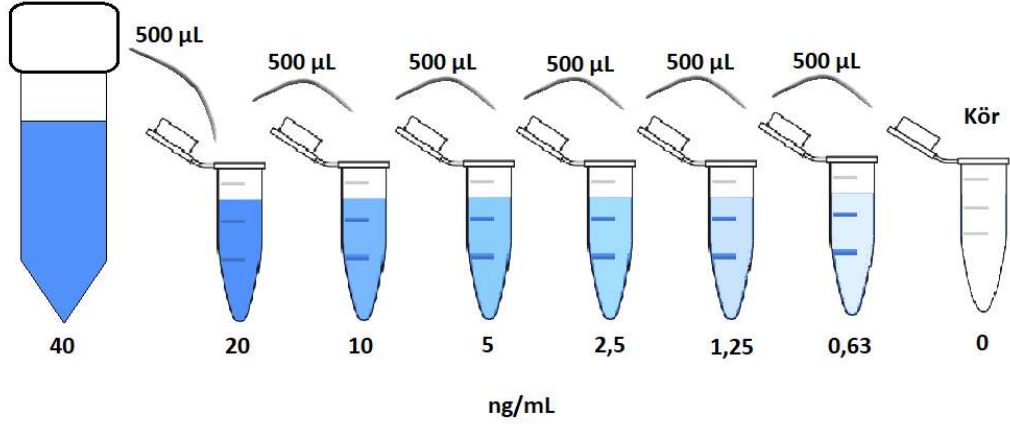
Çizelge 2.3. DPP-4 ELİSA kiti içeriği.

No.	DPP-4 Kiti İçerisindekiler
1.	8x12 kuyucuklu mikro ELİSA plate
2.	Örnek/standart dilüsyon tamponu
3.	Biotin tespit DPP-4 antikoru (konsantre)
4.	Biotinize antikor dilüe edici solüsyon
5.	HRP-Streptavidin konjugatı (100x)
6.	HRP dilüe edici solüsyon
7.	3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) substrat solüsyonu
8.	Stop solüsyonu
9.	Yıkama solüsyonu (25x konsantre)
10.	Plate kapama membranları
11.	Seal bant
12.	Deney kılavuzu

DPP-4 için ELİSA testi aşağıda özetlenmiştir;

- Kitler ve serumları ELISA çalışmasına başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Ardından serumlar homojenize olmaları için vortekslendi.
- 25X konsantrede olan “yıkama solüsyonu” distile su ile 1/25 oranında seyreltildi.
- Liyofize haldeki standartta 1000 µl “standart dilüsyon tamponu” eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve sonra vortekslenerek homojenize hale getirildi.
- Standartların seyreltilmesi için 6 adet ependorf tüpü hazırlanarak numaralandırıldı.
- Her bir tüpe 500 µl “standart dilüsyon solüsyonu” eklendi. Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla 500 µl dilue edilen standartlar ile diğer tüplere 500 µl aktarım yapıldı.
- Sonuçta orijinal standart dâhil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart elde edildi (Şekil 2.4).

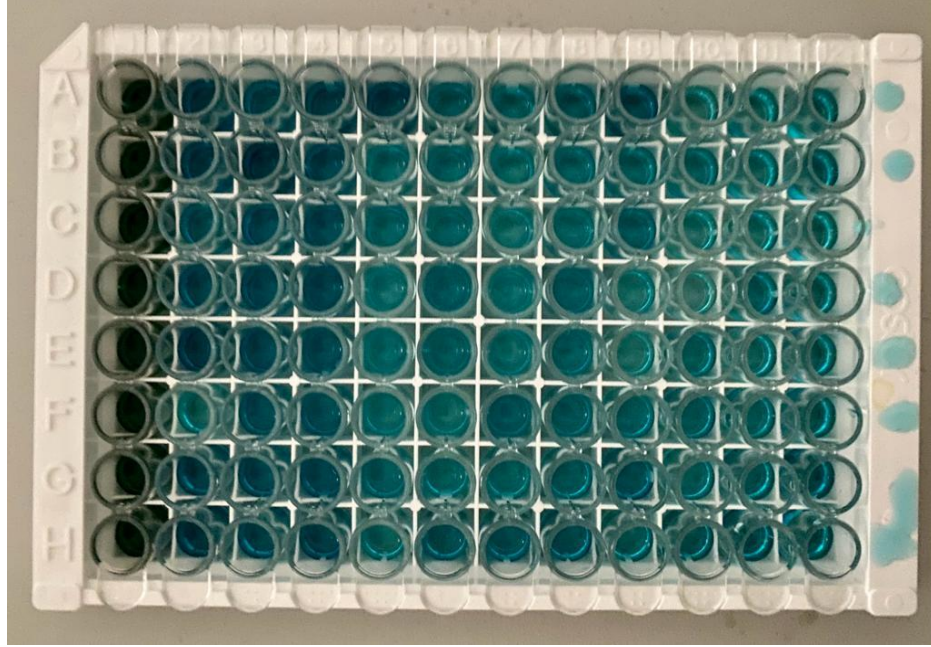
- Bu standartların yoğunluğu sırasıyla 40 ng/ml, 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml'dir.



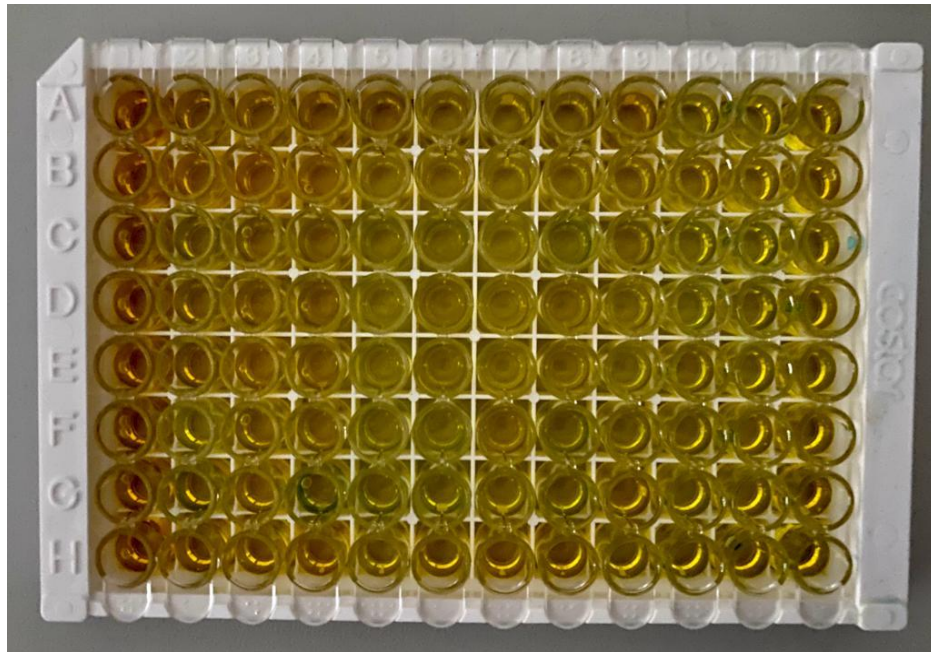
Şekil 2.4. Standart solüsyonlarının hazırlanmasının şematik gösterimi.

- 7 adet standart, ilk kuyucuk atlanarak yukarıdan aşağıya sırasıyla 100 µl dozunda ayarlanıp eklendi.
- Daha sonra mikropipet aracılığıyla numunelerden 100 µl çekilerek kuyucuklara eklendi.
- Elisa plate üzerine seal bant yapıştırılıp etüvde 37 °C 80 dk inkübe edildi.
- Manuel olarak plate, 3 kez 200 µl (200µl x 3) yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her yıkamada yaklaşık 1-2 dk kadar bekletildi.
- Ardından tüm welllere 100 µl biyotinlenmiş antikor eklenerek 37 °C de 50 dk inkübe edildi.
- İkinci inkübasyon işleminden sonra plate tekrar 200 µl yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı.
- Tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklenip 37 °C 'de 50 dk inkübe edildi.
- Üçüncü inkübasyon işleminde sonra yıkma işlemi bu kez 5 defa 200 µl yıkama solüsyonu ile tüm weller yıkandı.
- Tüm kuyucuklara 90 µl TMB Substrat Solüsyonu eklenerek 37 °C' de 20 dk inkübe edildi. Substrat ekleme işlemi esnasında ışık kaynakları kapatılarak ışıktan korundu. TMB solüsyonunun eklenmesi ile kuyucuklarda mavi renk oluşmaya başladı.

- Etüvden son kez çıkarılarak tüm welllere 50 μ l stop solüsyonu eklendi. Böylece kuyucuklardaki mavi renk, sarı renge doğru değişmeye başladı.
- Ardından vakit kaybetmeden plate, 450 nm dalga boyunda ELISA okuma cihazı (Bio-Rad model 680 Microplate Reader, Bio-Rad Laboratories, Inc, ABD) ile okutulup optik konsantrasyonları kaydedildi.



Şekil 2.5. TMB solüsyonunun mavi renk oluşturmaları.



Şekil 2.6. Stop solüsyonu eklenmesi ile sarı renk oluşumu.

2.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdaki veriler, SPSS 22.0 programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Çalışmaya katılan herkesin sosyodemografik özellikleri, tıbbi bulguları ve migren hastalığı ile ilgili tanımlanıcı istatistiksel bilgileri (yüzde, ort., sayı) incelenmiştir. Migren ve kontrol gruplarının kıyaslamalı analizlerinde alt gruplar arasındaki kıyaslamalar χ^2 testi kullanılmıştır. Student t testi, ortalamalar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin kıyaslanmasında kullanılan testtir. Mann Whitney U testi ise normal dağılım göstermeyen değişkenlerin kıyaslanmasında kullanılarak ortanca değerler verilmiştir. Elde edilen istatistiki değerlerde p anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olacak şekilde kabul edilmiştir.



3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. BULGULAR

3.1.1. Katılımcıların Sosyo-Demografik ve Fiziksel Özellikleri

Çalışmamızdaki migrenli grubun yaş ortalaması $38,28 \pm 12,35$, kontrol grubunun yaş ortalaması $39,88 \pm 10,14$ ’ dür.

Migrenli ve kontrol grubu katılımcılarının cinsiyet dağılımları ise; migrenli grubun %90,5’ i (n=38), kontrol grubunun ise %88,1’ i (n=37) kadın olduğu şeklindedir.

Medeni durumları; migrenli grubun %73,8’ i (n=31) kontrol grubunun ise %76,2’ si (n=32) evlidir.

Her iki grubun da eğitim düzeylerine bakıldığında; migrenli olan grubun %40,5’ inin (n=17) ilk ve orta öğretim düzeyinde ve %38,1’ inin (n=16) yükseköğrenim ve üstü düzeyde olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunun ise %33,3’ ünün (n=14) ilk ve orta öğretim düzeyinde %47,6’ sının (n=20) ise yükseköğrenim ve üzeri düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Katılımcıların meslekleri incelendiğinde migrenli grubun %42,9’ unun (n=18) bir meslek sahibi olmadığı, kontrol grubunun da %45,2’ sinin (n=19) meslek sahibi olduğu gözlemlenmiştir.

Maddi durumlarına bakıldığında; migrenli grubun %59,5’ inin (n=25), kontrol grubunun ise %64,3’ ünün (n=27) orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.1).

Bu değişkenler açısından migrenli ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Katılımcıların kilo ve boy ölçümleri incelendiğinde, migrenli grubun boy ölçümü ortalama $162,47 \pm 7,41$ cm kontrol grubunun ise ortalama $164,76 \pm 6,90$ cm; kilo ölçümleri ise migrenli grubun ortalama $73,83 \pm 16,37$ kg, kontrol grubunun ise ortalama $71,90 \pm 15,16$ kg olarak ölçülmüştür. Migrenli ve kontrol grubu incelendiğinde değerler açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

Özellikler	Migreni Olan Grup		Kontrol Grubu		P değeri
	n= 42	%	n=42	%	
Yaş (Ort. ± SS)	38,28 ± 12,35		39,88 ± 10,14		0,520
Cinsiyet					
Kadın	38	90,5	37	88,1	0,999
Erkek	4	9,5	5	11,9	
Medeni Durum					
Evli	31	73,8	32	76,2	0,515
Bekar	10	23,8	7	16,7	
Dul/ayrı yaşıyor	1	2,4	3	7,1	
Eğitim					
Okur-yazar değil	2	4,8	1	2,4	0,772
İlköğrenim	17	40,5	14	33,3	
Ortaöğrenim	7	16,7	7	16,7	
Yükseköğrenim	16	38,1	20	47,6	
Meslek					
Maaşlı çalışan	11	26,2	19	45,2	0,225
Serbest meslek	7	16,7	6	14,3	
Öğrenci	6	14,3	2	4,8	
Çalışmayan	18	42,9	15	35,7	
Maddi Durum					
İyi	6	14,3	6	14,3	0,950
Orta	25	59,5	27	64,3	
Kötü	11	26,2	9	21,4	

Çizelge 3.2. Katılımcıların boy ve kilo ortalamaları.

	Migrenli Grup	Kontrol Grubu	P değeri
	Ortalama ± Standart Sapma		
Boy (cm)	162,47 ± 7,41	164,76 ± 6,9	0,148
Kilo (kg)	73,83 ± 16,37	71,90 ± 15,16	0,577

Her iki gruptaki katılımcıların kronik hastalıkları, ilaç kullanım durumları ve sigara içme durumları incelendiğinde; migren dışı kronik hastalığın migrenli grupta %52,4’ünde (n=22) var olduğu, kontrol grubunun %66,7’inde (n=28) ise olmadığı tespit edilmiştir. Kronik hastalığa bağlı ilaç kullanımının migrenli grupta %40,5 ‘inde (n=17) var olduğu, %59,5 ‘inde (n=25) olmadığı gözlemlenmiştir. Migren grubunun %16,7’ si (n=7) kardiyovasküler ilaç, %7,1’ i (n=3) astım ilacı, %9,5’ i (n=4) tiroid ilacı, %2,4’ ünün (n=1) diyabet ilacı, %9,5’ inin (n=4) diğer ilaçları kullandığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda %71,4 ‘ünde (n=30) ilaç kullanımının olmadığı, %28,6’ sında (n=12) ilaç kullanımının olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunda %16,7’ sinin (n=7) kardiyovasküler ilaç, %2,4’ ünün (n=1) astım ilacı, %2,4’ ünün (n=1) tiroid ilacı, %7,1’ inin (n=3) diyabet ilacı ve %2,4’ ünün (n=1) diğer ilaçların kullanıldığı bilgisi elde edilmiştir. Gruplar arasında, migren tedavisi dışında kullandıkları ilaçlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Katılımcıların her iki grup için migren dışı kronik hastalığın varlığı ve sigara kullanım durumlarına bakıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmamıştır ($p> 0,05$) (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Katılımcıların hastalık, ilaç kullanımı ve sigara içme durumları.

	Migrenli Grup		Kontrol Grubu		P Değeri
	n=42	%	n=42	%	
Migren Dışı Kronik Hastalık					
Var	22	52,4	14	33,3	0,122
Yok	20	47,6	28	66,7	
Kronik Hastalığa Bağlı İlaç Kullanımı					
Var	17	40,5	12	28,6	0,359
Yok	25	59,5	30	71,4	
Sigara Kullanma Durumu					
Evet	15	35,7	10	23,8	0,340
Hayır	27	64,3	32	76,2	

3.1.2. Migrenli Grupta Baş Ağrısının Özellikleri İle İlgili Bulgular

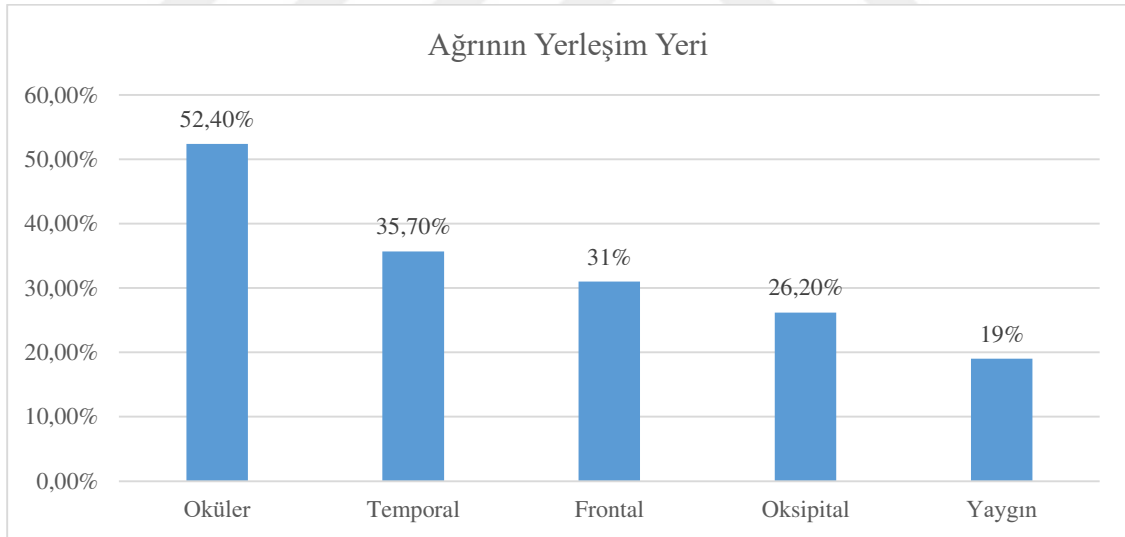
Migrenli hastalarının baş ağrısı özelliklerinden hastalık süresi yıl bakımından ortalama $9,32 \pm 8,10$ senedir. Bir ay içinde baş ağrısı ortalama $3,38 \pm 1,97$ kez görülmektedir. Atak süresinin uzunluğu saat biçiminde ortalama $11,47 \pm 11,06$ ’dır (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Migrenli hastaların baş ağrısı ile ilişkili özellikleri.

	Ortalama ± Standart Sapma
Migren Hastalığı Süresi/ Yıl	9,32 ± 8,10
Baş Ağrısı Sıklığı/ Ay	3,38 ± 1,97
Atak Süresi/ Saat	11,47 ± 11,06
Atak Şiddeti (Vas Skoru)	8,80 ± 1,10
	n=42 (%)
Migrenin Tipi	
Auralı	11 (26,2)
Aurasız	31 (73,8)
Atak Sırasında İlaç Kullanımı	
Yalnızca Ağrı Kesici	22 (52,3)
Diğer*	20 (47,7)
Profilaktik İlaç Kullanımı	13 (30,9)

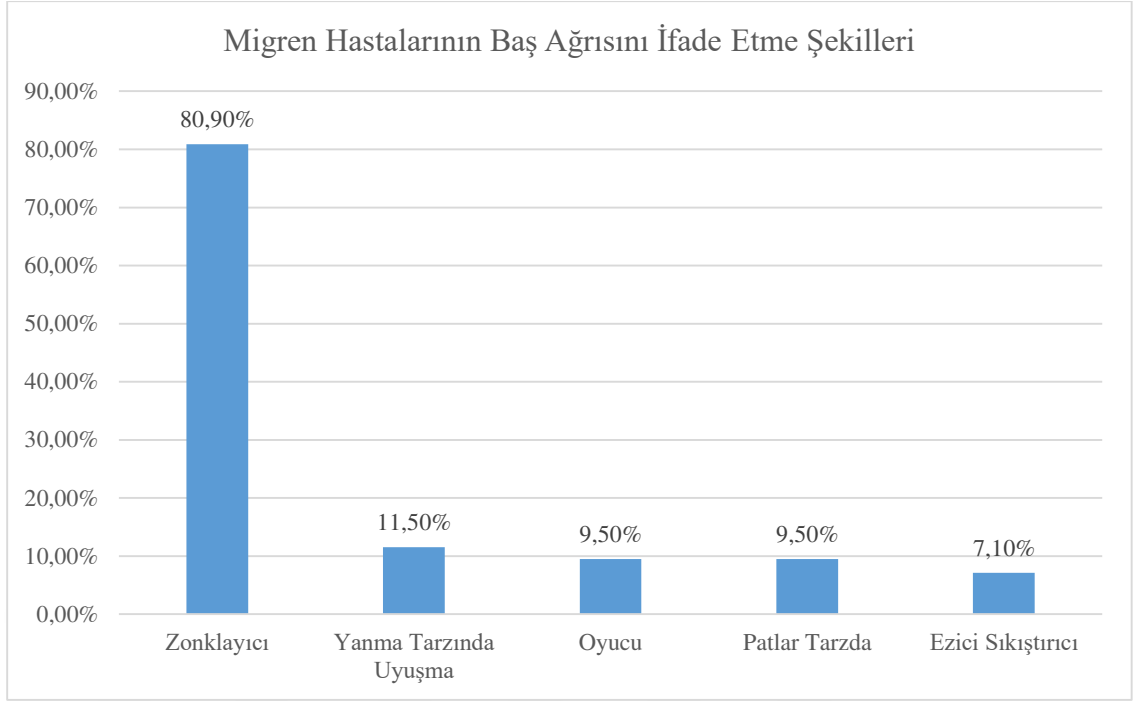
*Migrene özgü ilaçlar ve ağrı kesicilerle kombine migrene özgü ilaçlar

Katılımcıların ağrı yerleşim yerlerine bakıldığında; %52,4' ünün oküler, %32,7' sinin temporal, %31' inin frontal, %26,2' sinin oksipital ve %19' unun yaygın olarak görüldüğü şeklinde bilgi edinilmiştir. Katılımcılar birden fazla ağrı yerleşim yeri tanımlamışlardır (Şekil 3.1).



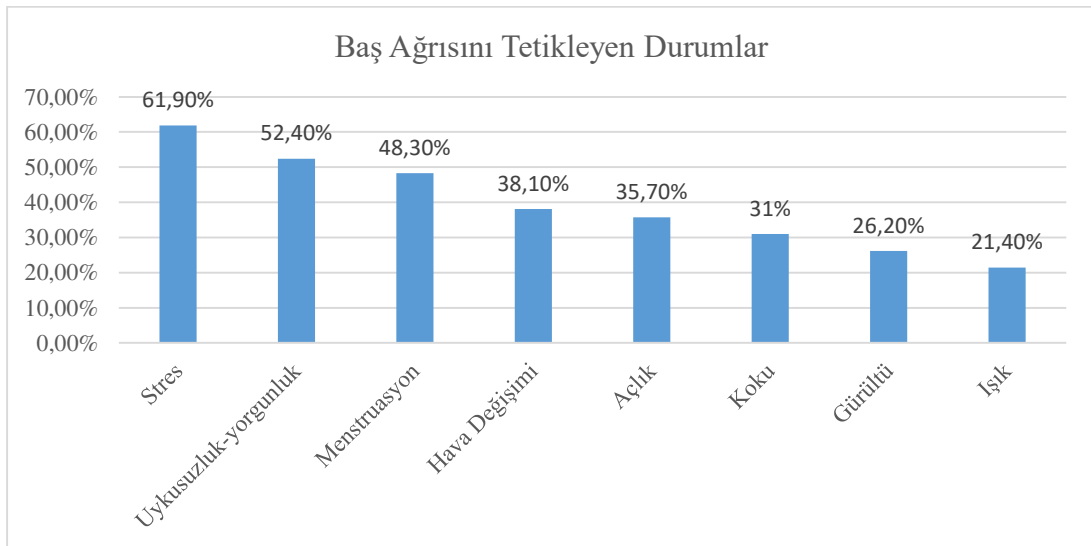
Şekil 3.1. Migren hastalarında ağrının yerleşim yeri.

Migrenli gruptaki katılımcıların baş ağrılarının özellikleri incelendiğinde; %80,9' unda baş ağrısının zonklayıcı tarzda geçirildiği, %11,5' inin yanma tarzında uyuşma olduğu, %9,5' inde oyucu özelliğinin olduğu, %9,5' inde patlar tarzda görüldüğü ve %7,1' inde ezici sıkıştırıcı özelliklerinin olduğu ifade edilmiştir. Katılımcılar, baş ağrısını birden fazla şekilde tanımlamışlardır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Migren hastalarının baş ağrısını ifade etme şekilleri.

Baş ağrılarını tetikleyen faktörler bakımından; migrenli hastaların %61,9' unun stresten, %52,4' ünün uykusuzluk-yorgunluktan, %48,3' ünün menstruasyondan, % 38,1' inin hava değişiminden, % 35,7' sinin açlıktan, %31' inin kokulardan, %26,2' nin şiddetli seslerden ve %21,4' ünün ise parlak ışıktan dolayı baş ağrısı oluştuğu bilgisine ulaşılmıştır. Katılımcılar birden fazla baş ağrısını tetikleyen durum bildirmişlerdir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Migren hastalarında baş ağrısı tetikleyicileri.

Migren baş ağrısına eşlik eden durumlara bakıldığında; %95,2' sinin (n=40) ışığa karşı hassasiyetin olduğu, %88,1' inde (n=37) sese kaşı hassasiyetin görüldüğü, %76,2' sinde (n= 32) bulantının eşlik ettiği, % 16,7' sinde (n=7) kusmanın olduğu ve % 11,9'unda (n=5) baş dönmesinin görüldüğü belirlenmiştir (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Migren baş ağrısına eşlik eden durumlar.

Baş Ağrısına Eşlik Eden Durumlar	n=42	% değerleri
Işığa Karşı Duyarlılık	40	95,2
Sese Karşı Duyarlılık	37	88,1
Bulantı	32	76,2
Kusma	7	16,7
Baş Dönmesi	5	11,9

* Birden fazla seçenek işaretleyenler vardır.

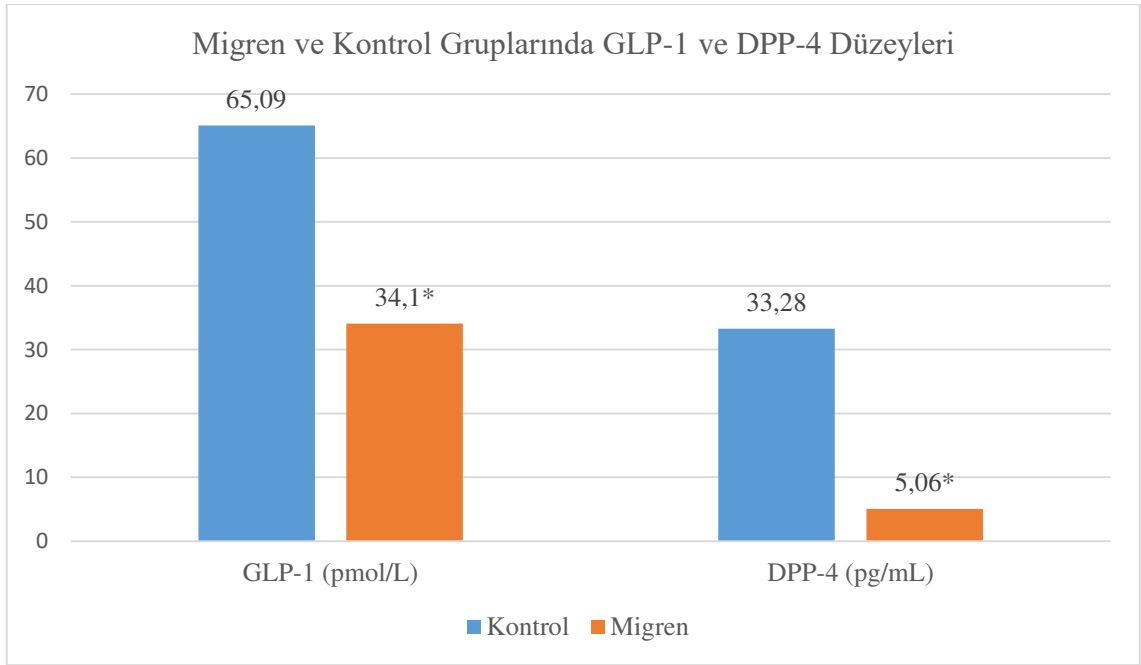
3.1.3. GLP-1 ve DPP-4 Düzeylerinin Karşılaştırılması İle İlgili Bulgular

GLP-1 hormonu ve DPP-4 enzimi seviyelerinin migrenli ve kontrol grubuna göre karşılaştırmaları ile ilgili bulgular aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Migrenli grubun GLP-1 değerleri ortalama $34,1 \pm 35,46$ ve ortanca değeri 18,55 (0,26-128,10) iken, DPP-4 seviyeleri ortalama $7,77 \pm 18,40$ ve ortanca değeri 3,23 (0,12-95,18) olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunun GLP-1 değeri ortalama $65,09 \pm 44,23$ ve ortanca değeri 55,20 (2,87-136,60) iken DPP-4 seviyelerinin ort. ve standart sapması $35,18 \pm 39,09$, ortanca değeri 18,89 (0,09-155,80) olarak bulunmuştur. Veriler istatistiki açıdan değerlendirildiğinde, GLP-1 ve DPP-4 seviyelerinin kontrol grubuna göre migrenli grupta azalmasının anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.6, Şekil 3.4).

Çizelge 3.6. Migrenli ve kontrol grubuna göre GLP-1 ve DPP-4 değerleri.

	Migren		Kontrol		p değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
GLP-1 (pmol/L)	$34,1 \pm 35,46$	18,55 (0,26-128,10)	$65,09 \pm 44,23$	55,20 (2,87-136,60)	<0,001
DPP-4 (pg/mL)	$5,06 \pm 6,35$	3,23 (0,12-31,18)	$33,28 \pm 33,87$	18,89 (0,09-115,80)	<0,001



Şekil 3.4. Migren ve Kontrol gruplarında GLP-1 ve DPP-4 seviyelerinin grafik şeması, *p<0,001.

3.2. TARTIŞMA

Genel nüfusun ortalama %15' inde görülen migren, en yaygın görülen baş ağrısı çeşitlerinden biridir [1]. Migren, epizodik ve kısıtlılığa neden olan baş ağrısı atakları, fotofobi, fonofobi ve otonomik belirtileri (mide bulantısı ve kusma) olan [149] trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Trigeminal gangliyonda yoğun olarak sekrete edilen CGRP, periferik ve merkezi sinir sonlanmalarından salınmaktadır. Periferik sonlanmalardan serbestlenen CGRP, trigeminal sinir duyarlılığını ve NO salınımını arttırmaktadır [150]. CGRP, kraniyal vazodilatasyonu uyarak trigeminal sinirdeki nosiseptörleri aktiflediğinde ağrı hissi oluşmaktadır. Son dönemlerde, migren tedavisinde CGRP inhibitörleri kullanılmaktadır [151].

Migrenin en çok kısıtlılığa sebep olan ikinci sıradaki hastalık olması ve yaşam kalitesini düşürmesinden dolayı migrenin patofizyolojisinin iyi anlaşılması, yeni tedavi yöntemlerinin keşfedilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sosyodemografik bilgilere göre migrenli grubun %90' ı kadındır. ABD' de yapılan %86,3 kadın migren hastasının olduğu çalışma ile sonuçlarımızın benzer olduğu görülmektedir [152]. Eğitim düzeylerine bakıldığında

çalışmamızdaki migrenli grubun %40,5 ilköğretim mezunu, %16,7 ortaokul mezunu ve %38,1 yükseköğretim mezunudur. Benzer sonuçların görüldüğü, Türkiye’ de 2016 senesinde yapılmış olan bir çalışmada, migrenlilerin %42’ si yükseköğretim mezunu ve %28’ i ilköğretim mezunudur [153]. Migren baş ağrısını tetikleyen durumlar incelendiğinde, çalışmamızdaki migrenli grubun %61,9’ un stres, %52,4’ ünün ise uykusuzluk-yorgunluğun baş ağrısını tetiklediği sonucu bulunmuştur. Yine ABD’ de yapılan benzer bir çalışmada migrenlilerin %54’ ünün stresle, %37’ sinin ise uykusuzlukla atakların tetiklendiği bildirilmiştir [152].

Çalışmamızda kontrol grubuna göre migrenli olan grupta GLP-1 hormonu ve DPP-4 enzim seviyelerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. DPP-4 enzimi, GLP-1 hormonunu inaktifleyen enzim olması sebebiyle dolaşımda azalmış olan GLP-1 ile pozitif feed-back mekanizmasıyla seviyelerinin ve aktivitesinin azalmış olabileceği akla gelmektedir. Bildiğimiz kadarıyla migrenli hastalarda DPP-4 enzimi seviyelerinin analiz edildiği ilk çalışmadır.

Kronik migren, artmış insülin rezistansı ve metabolik sendromla ilişkilendirilmektedir. 82 obez olmayan migren hastasında ve 36 sağlıklı kişide, hem açlık durumunda hem 75 gr glukoz alımı sonrasında GLP-1 değerleri tespit edilmiştir. Ancak kronik migren, epizodik migren ve kontrol grubunda GLP-1 seviyelerinin benzer olduğu gösterilmiştir [154]. Bizim bulgularımızla uyuşmayan bir sonucun olduğu bu çalışma dışında, migrende GLP-1 seviyelerini gösteren literatür bilgisi kısıtlıdır. Migren ve GLP-1 ile ilgili geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

GLP-1, çeşitli metabolik ve nörolojik hastalıklarda rolü olduğu bilinen bir inkretin hormondur. Nöroprotektif ve otonom sinir sistemi aktivitesi düzenleyicisi özelliklerinin yanında, periferel dolaşım üzerine vazodilatör etkileri de bulunmaktadır. Sağlıklı insanlara GLP-1 infüzyonu sonucunda kardiyak outputun yaklaşık %18 artması, periferel vazodilatasyonu gösteren durumlardan biridir. Vasküler sistem üzerinde GLP-1’ in ve GLP-1R agonistlerinin akut etkileri ile ilişkili çoklu mekanizmalar açıklanmaktadır. Bu vasküler etkinin, cAMP ve cGMP mekanizmaları ile kraniyal arterlerin dilüe edilerek migren ve baş ağrısının farmakolojik tetikleyicisi olduğu şeklinde açıklanabilmektedir. Dahası, GLP-1 analogu ile tedavi edilen diyabet hastalarının %4-25’ i yan etki şeklinde baş ağrısı yaşadıkları rapor edilmiştir. Nörolojik ve metabolik hastalıklarda da yeri olan GLP-1, periferel dolaşımda vazodilatasyon oluşturarak kan akımını hızlandırmaktadır. Serebral arterler üzerine etkisini Ghanizada ve ark., yapmış olduğu çalışmada, intravenöz

olarak 21 sağlıklı gönüllüye GLP-1 infüze etmişlerdir. Aynı zamanda hemodinamik parametreler ölçülmüş ve baş ağrısının oluşup oluşmadığı numerik skaladan tespit edilmiştir. Ancak sağlıklı kişilerde baş ağrısı oluşumu gözlenmemiştir [155]. Migrenlilerde atak öncesi ve/veya atak sırasında GLP-1RA kullanımı ile ilgili yeterli literatür bulunmadığından GLP-1 analoglarının migren üzerine etkisi halen bilinmemektedir.

Sams ve ark., uzun ömürlü CGRP analogunun, dolaşım GLP-1 seviyelerini %60 oranlarında anlamlı olarak arttırdığını göstermişlerdir [156]. Kemirgenlerin L-hücrelerinde ve ileumlarında yapılan çalışmalar, direkt ve spesifik konsantrasyon-bağımlı CGRP' nin GLP-1 sekresyonunu uyardığını desteklemektedir. Bu yüzden CGRP, GİS' te lokal olarak GLP-1 sekresyonunu indüklediğinden, azalmış olan GLP-1 seviyeleri anti-CGRP tedavisi kaynaklı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Anti-CGRP veya CGRP-R mAb kullanan migren hastalarında, GLP-1 ve GLP-1 metabolit seviyelerinin ölçülmesi gerektiğinden bahsedilmiştir. Migren tedavisi için kullanılan CGRP antagonistlerinin oluşturduğu kabızlığı engellemek amacıyla, GLP-1 analoglarının kullanılabileceği literatürde önerilmiştir [157].

Mert ve ark. yaptığı bir çalışmada, GLP-1R agonisti olan LRG' nin ratlarda periferik akut inflamasyon üzerine etkisi araştırılmıştır. LRG' nin, yangı durumunun iyileştirilmesinde ve anti-hipersensitivite potansiyelin oluşturulmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Kan serumlarında TNF- α gibi proinflamatuvar markerları azaltarak, anti-inflamatuvar parametrelerin seviyelerini arttırdığı belirtilmiştir. Çalışma sonucunda LRG' nin analjezik ve/veya anestezi potansiyeli sahip olabileceği bildirilmiştir [158].

Feng ve ark. yaptığı çalışmada, farelerde nitrogliserin uygulaması ile KM modeli oluşturulmuştur. Bahsedilen çalışmada, nitrogliserin enjeksiyonu sonrasında TNC' de GLP-1R protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. TNC' deki mikrogliyal GLP-1R aktivasyonunun ağrıyı iyileştirebileceği belirtilmiştir. GLP-1RA olan LRG, TNC' de CGRP' nin upregülasyonunu baskılayıp, bazal allodiniyi iyileştirdiği gösterilmiştir [18].

İnsanda santral sinir sistemindeki nöronlarda eksprese edilen GLP-1 hormonunun beyin üzerindeki etkileri, son zamanlarda fark edilmeye başlanmıştır. Bağırsak-türevli değil de beyin sapı- türevli GLP-1, GPCR üzerinden besin alımını azaltmaktadır. Bu sayede GLP-1 temelli ko-agonist veya kombinasyonları, obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [159]. Klinik olarak GLP-R agonistleri, exendin-4 (exenatide), liksisenatid

ve LRG, kan-beyin bariyerinden geçebilmekte ve nöroprotektif cevapları oluşturmak üzere beyindeki birçok merkezi sinir sistemi nükleuslarına erişebilmektedir [160-163]. Nörodejeneratif hastalıklar açısından bakıldığında AH' nin klinik olarak tedavisinde tau hiperfosforilasyonu ve A β nörotoksitesinin iyileştirilmesinde GLP-1/GLP-1R aksı önem arz etmektedir [164]. Ek olarak, GLP-1 agonistlerinin kullanımının, PH oluşturulmuş farelerde azalmış dopamin seviyelerini tersine çevirdiği, dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu inhibe ettiği ve motor bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir [165, 166]. Nöroseptif duyunun regülasyonunda görevli olan spinal kord ve çoklu sistem fonksiyonlarını etkileyen kronik ağrı durumunu, exenatid spinal kord mikrogial GLP-1R/ β -endorfin/opioid reseptör aktivasyonunu sağlayıp antinosisepsiyon potansiyel oluşturarak iyileştirildiği bir çalışmada gösterilmiştir [167]. Bundan hareketle, ağrının tedavisinde yeni hedeflerin bulunmasında ve kronik ağrı patofizyolojisinin anlaşılmasında GLP-1' in rolü önemlidir [168].

Son zamanlarda migren tedavisi için geliştirilmiş olan CGRP monoklonal antikollarının (mAb), kronik ve epizodik migren hastalarında görülen atakların sıklığını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir CGRP, trigeminal gangliyonda yoğun bulunup vazodilatör olarak önemli bir rolü üstlenmektedir. Periferik ve merkezi ağrı duyarlılığına sebep olan meningeal arterlerin nörojenik inflamasyonunu teşvik etmektedir. ABD İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından eptinezumab, erenumab, galcanezumab ve fremanezumab gibi çeşitli antikollar onay almıştır. Geniş boyutlarından dolayı bu antikollar KBB' yi geçememektedir. Uzun yarı ömürleri olan bu antikollar, glisemik kontrol ve enerji metabolizmasında da potansiyel bir rol oynamaktadırlar. T2DM modelinde, migrene karşı geliştirilmiş olan mAb' lerin kullanılmasının insülin sekresyonu ve lipoliz üzerine yararlarının olduğu da bildirilmiştir [169].

Santral sinir sistemindeki GLP-1, beyine glukoz alımına ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri bulunmaktadır. Ayrıca GLP-1' in glukojen sentezini ve çeşitli yollar üzerinden glukoz transportunu arttırdığı bilinmektedir. KBB' den glukoz geçişi için ilk basamak GLUT-1 ile yapılan difüzyondur [170]. Miyokardiyal iskemi üzerine yapılan bir çalışmada GLP-1 ve insülinin GLUT-1 ve GLUT-4 translokasyonunu arttırdığı gösterilmiştir [171]. Migrenli gruptaki düşük GLP-1 seviyeleri, KBB ' de bulunan GLUT-1' in translokasyonunda azalmaya sebep olarak beyine glukoz girişinde düşüşe sebep olabileceği ihtimali üzerinde düşünülmektedir.

Ghrelin hormonu başlıca midede endokrin P/D1 hücreleri tarafından üretilmektedir. İntestinal mukoza ve trigeminal gangliyonlarda ghrelin tedavisi, transient vanilloid reseptör -1 (TRPV-1) mRNA seviyesini azaltmaktadır. Ancak, yalnızca ghrelinin hiperaljezi gibi patolojik şartlar altında bu duruma sebep olduğu belirtilmektedir [172]. Migrende TRPV-1 kanallarının CGRP salınımını arttırarak migren ataklarını uyardığı bilinmektedir [173]. Nitrogliserin verilerek oluşturulmuş KM modelinde kronik intraperitoneal ghrelin uygulmasının CGRP ve TRPV-1 ekspresyonunu azaltıp nitrogliserin-kaynaklı hiperaljeziyi iyileştirdiği gösterilmiştir [174]. GLP-1' in geç postprandiyal periyotta ghrelin seviyelerinin upregülasyonunu azaltması [175], çalışmamızdaki migrenli kişilerde azalmış olan GLP-1 seviyelerinin, yükselmiş ghrelin seviyelerine [176] bağlı olabileceği tahmin edilmektedir.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE5i, sildenafil) kullanılarak cGMP birikiminin sağlıklı insanlar üzerinde orta derecede migren-benzeri baş ağrısını indüklediği gösterilmiştir. Auralı migren hastalarında ise sildenafil, aura semptomlarını tetiklemiştir [177]. Çalışmamızdaki migrenli hastalarda görülen azalmış seviyelerdeki GLP-1' in düşük seviyelerde insülin üretimine sebep olacağı ve dolayısıyla migrenli hastalarda hiperglisemi oluşumuna etki edebileceği düşünülmektedir. Hipoinsülineminin önemli derecede cGMP-bağımlı yolları inhibe ederek [178], migrende de aynı şekilde cGMP birikimine sebep olup migren tarzı baş ağrılarının oluşmasına zemin hazırlayabileceği düşüncesini doğurmaktadır.

Diyabet hastalığında sinir iletimi ve vasküler reaktivitedeki değişimler göz önünde bulundurulduğunda, migren patofizyolojisi ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir [179]. Ancak migren ve diyabet arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birçok çalışmada migren ve diyabet arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmesine [180, 181] rağmen başka çalışmalar, diyabetli kişilerde migren prevalansının daha yüksek olduğunu gösterir niteliktedir [182, 183]. Yetişkin diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrole göre yüksek düzey migren prevalansı olduğu gösterilmiştir ($p=0,021$) [184]. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularımıza göre, migren hastalarındaki düşük GLP-1 seviyelerinin glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir. GLP-1, pankreas adacıklarından insülin sekresyonunu arttırdığı dikkate alındığında, çalışmamızdaki migrenli grupta görülen düşük GLP-1 seviyelerinin, migren hastalarında ileride insülin direncine ve sonrasında T2DM hastalığına sebep olacağı düşünülmektedir.

DPP-4 inhibitörleri (gliptinler), T2DM tedavisinde inkretin hormonların inaktivasyonunu önleyen oral anti-hiperglisemik ajanlardır. Gliptinler, GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonların dolaşımında daha uzun süre aktif seviyelerde kalmasını sağlayarak insülin sekresyonunu arttırmaktadır [185]. DPP-4 enziminin hedef peptidleri arasında CGRP de bulunmaktadır [124]. Kalp dokusunda iskemik reperfüzyon hasar modeli oluşturulan ratlarda, DPP-4 inhibitörü kullanımı sonucunda GLP-1 aktivitesinin, TRPV-1 ve CGRP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [186]. Elde edilen sonuçlara göre, migren hastalarında azalmış olan DPP-4 seviyelerinin CGRP seviyelerini arttırarak baş ağrısına sebep olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, beyinde birçok bölgede eksprese edilen, yoğun olarak reseptörünün bulunduğu ve nöroprotektif birçok mekanizmada rolü olan GLP-1 hormonunun ve dolaşımında bu hormonu inaktif hale getiren DPP-4 enziminin migren patofizyolojisinde kayda değer bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Migrenli grup ve kontrol grubu arasında, her iki parametre açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğunu gözlemledik. Multidisipliner yaklaşım ve daha geniş örneklemelerin kullanılması ile yapılacak ileri çalışmalarla, migrenin patofizyolojisinin aydınlatılmasında yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır.

4. SONUÇ

Çalışmamızda migren hastası olan kişilerde, GLP-1 hormonu ve onu dolaşımda hızlı bir şekilde inaktifleyen DPP-4 enzim düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda GLP-1 hormonunun merkezi sinir sistemini tutan hastalıklar üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar ve nöropatik ağrı durumunda GLP-1R agonistlerinin iyileştirici aktivitesi göz önünde bulundurulduğunda, migrenli hastalarda GLP-1 düzeyinin düşük olması, ağrı ataklarının oluşumunda önemli bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Dolaşımdan GLP-1 hormonunu temizleyen DPP-4 enziminin seviyelerinin de migrenli kişilerde anlamlı derecede düşük olması ise GLP-1 hormonunun düşük seviyelerde olması ile ilgili olabileceği tahmin edilmektedir. Aynı zamanda azalmış DPP-4 seviyesinin kanda CGRP düzeyini arttırarak migren ataklarını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Bu sebeple migrende GLP-1 ve DPP-4' ün rolünün kanıtlanabilmesi adına daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

- [1] G. B. D. H. Collaborators, "Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet Neurol*, c. 17, sayı. 11, ss. 954-976, 2018.
- [2] G. B. D. Disease, I. Injury & C. Prevalence, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet*, c. 390, sayı. 10100, ss. 1211-1259, 2017.
- [3] M. Arnold, "Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders," *Cephalalgia*, c. 38, sayı. 1, ss. 1-211, 2018.
- [4] C. Wober, C. Wober-Bingol, D. Uluduz, T. S. Aslan, U. Uygunoglu, A. Tufekci, ...& T. J. Steiner, "Undifferentiated headache: broadening the approach to headache in children and adolescents, with supporting evidence from a nationwide school-based cross-sectional survey in Turkey," *J Headache Pain*, c. 19, sayı. 1, ss. 18, 2018.
- [5] M. E. Bigal, R. B. Lipton & W. F. Stewart, "The epidemiology and impact of migraine," *Current neurology and neuroscience reports*, c. 4, sayı. 2, ss. 98-104, 2004.
- [6] F. S. Mennini, L. Gitto & P. Martelletti, "Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache," *The journal of headache and pain*, c. 9, sayı. 4, ss. 199-206, 2008.
- [7] R. B. Lipton, S. R. Hahn, R. K. Cady, J. L. Brandes, S. E. Simons, P. A. Bain & M. R. Nelson, "In-office discussions of migraine: results from the American Migraine Communication Study," *Journal of general internal medicine*, c. 23, sayı. 8, ss. 1145-1151, 2008.
- [8] J. Edmeads & J. A. Mackell, "The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, c. 42, sayı. 6, ss. 501-509, 2002.
- [9] M. Ashina, J. M. Hansen, T. P. Do, A. Melo-Carrillo, R. Burstein & M. A. Moskowitz, "Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting," *The Lancet Neurology*, c. 18, sayı. 8, ss. 795-804, 2019.
- [10] K. A. Kristiansen & L. Edvinsson, "Neurogenic inflammation: a study of rat trigeminal ganglion," *The Journal of headache and pain*, c. 11, sayı. 6, ss. 485-495, 2010.
- [11] A. C. Charles & S. M. Baca, "Cortical spreading depression and migraine," *Nature Reviews Neurology*, c. 9, sayı. 11, ss. 637-644, 2013.
- [12] M. Aggarwal, V. Puri & S. Puri, "Serotonin and CGRP in migraine," *Annals of neurosciences*, c. 19, sayı. 2, ss. 88, 2012.

- [13] H. Bolay, U. Reuter, A. K. Dunn, Z. Huang, D. A. Boas & M. A. Moskowitz, "Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model," *Nature medicine*, c. 8, sayı. 2, ss. 136-142, 2002.
- [14] D. Pietrobon & J. Striessnig, "Neurobiology of migraine," *Nature Reviews Neuroscience*, c. 4, sayı. 5, ss. 386-398, 2003.
- [15] S. Demirpençe, "Deneyisel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda nitrik oksit sentetaz enzimlerinin immunreaktivitesi, sumatriptan ve topiramatin bu enzimler üzerine etkisinin araştırılması," Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
- [16] L. Lassen, P. Haderslev, V. Jacobsen, H. Iversen, B. Sperling & J. Olesen, "CGRP may play a causative role in migraine," *Cephalalgia*, c. 22, sayı. 1, ss. 54-61, 2002.
- [17] H. Ashina, H. W. Schytz & M. Ashina, "CGRP in human models of primary headaches," *Cephalalgia*, c. 38, sayı. 2, ss. 353-360, 2018.
- [18] F. Jing, Q. Zou, Y. Wang, Z. Cai & Y. Tang, "Activation of microglial GLP-1R in the trigeminal nucleus caudalis suppresses central sensitization of chronic migraine after recurrent nitroglycerin stimulation," *The journal of headache and pain*, c. 22, sayı. 1, ss. 1-18, 2021.
- [19] H. S. Özaçmak & T. Bayraktaroğlu, "Glukagon benzeri peptid-1'in sinir sistemi ve iştah kontrolü üzerine etkileri," *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, c. 1, sayı. 1, ss. 1-6, 2017.
- [20] D. J. Drucker & M. A. Nauck, "The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes," *The Lancet*, c. 368, sayı. 9548, ss. 1696-1705, 2006.
- [21] C. R. Cámara-Lemarroy, R. Rodriguez-Gutierrez, R. Monreal-Robles & A. Marfil-Rivera, "Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review," *World journal of gastroenterology*, c. 22, sayı. 36, ss. 8149, 2016.
- [22] H. C. C. o. t. I. H. Society, "The international classification of headache disorders, (beta version)," *Cephalalgia*, c. 33, sayı. 9, ss. 629-808, 2013.
- [23] B. Şentürk, "Migreni olan kadınlarda menstrüasyon siklusunun rolü ve migrenin yaşam kalitesine etkisi," Yüksek Lisans Tezi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2013.
- [24] J. Unger, "Migraine headaches: a historical prospective, a glimpse into the future, and migraine epidemiology," *Disease-a-month: DM*, c. 52, sayı. 10, ss. 367-384, 2006.
- [25] S. Patterson & S. D. Silberstein, "Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, c. 33, sayı. 2, ss. 76-81, 1993.
- [26] J. Pearce, "Historical aspects of migraine," *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, c. 49, sayı. 10, ss. 1097, 1986.
- [27] R. K. Seren, "Migrenli hastalarda vestibüler duyarlılık," 2007.
- [28] T.C.SağlıkBakanlığı, "Migrenin Klinik Protokolü," Ankara, 2020.
- [29] R. B. Lipton, M. E. Bigal, M. Diamond, F. Freitag, M. L. Reed & W. F. Stewart,

"Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy," *Neurology*, c. 68, sayı. 5, ss. 343-349, 2007.

- [30] H. Alemdar, "Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokinin (CCK) Düzeyinin Belirlenmesi," Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Düzce Üniversitesi, 2017.
- [31] A. Özge, R. Buğdayci, T. Şaşmaz, H. Kaleağasi, Ö. Kurt, A. Karakelle...& A. Siva, "The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin," *Cephalalgia*, c. 23, sayı. 2, ss. 138-145, 2003.
- [32] F. Galletti, L. M. Cupini, I. Corbelli, P. Calabresi & P. Sarchielli, "Pathophysiological basis of migraine prophylaxis," *Progress in neurobiology*, c. 89, sayı. 2, ss. 176-192, 2009.
- [33] J. R. Graham & H. G. Wolff, "Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate," *Archives of Neurology & Psychiatry*, c. 39, sayı. 4, ss. 737-763, 1938.
- [34] D. Arulmozhi, A. Veeranjanyulu & S. Bodhankar, "Migraine: current concepts and emerging therapies," *Vascular pharmacology*, c. 43, sayı. 3, ss. 176-187, 2005.
- [35] S. D. Silberstein, "Migraine," *Lancet*, c. 363, sayı. 9406, ss. 381-91, 2004.
- [36] M. Bozoghlani & S. Vasudevan, "Migraine pathophysiology," *Pain Manag*, c. 1, sayı. 4, ss. 337-52, 2011.
- [37] A. M. Ostfeld & H. G. Wolff, "Arterenol (Norepinephrine) and Vascular Headache of the Migraine Type: Studies on Headache," *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, c. 74, sayı. 2, ss. 131-136, 1955.
- [38] E. Willems, L. F. Valdivia, C. Villalón & P. R. Saxena, "Possible role of α -adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy," *Cephalalgia*, c. 23, sayı. 4, ss. 245-257, 2003.
- [39] P. De Vries, C. M. Villalón & P. R. Saxena, "Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy," *European journal of pharmacology*, c. 375, sayı. 1-3, ss. 61-74, 1999.
- [40] T. Dalkara, N. T. Zervas & M. A. Moskowitz, "From spreading depression to the trigeminovascular system," *Neurological sciences*, c. 27, sayı. 2, ss. 86-90, 2006.
- [41] M. A. Moskowitz, "Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine," *Neurology-Minneapolis*, c. 43, ss. 16-16, 1993.
- [42] P. L. Durham, "Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, c. 46, ss. 3-8, 2006.
- [43] R. Burstein, "Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization," *Pain*, c. 89, sayı. 2, ss. 107-110, 2001.
- [44] P. J. Goadsby, "Migraine pathophysiology," *Headache*, c. 45 Suppl 1, ss. S14-24, 2005.
- [45] S. Landy, K. Rice & B. Lobo, "Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine," *CNS drugs*, c. 18, sayı. 6, ss. 337-342, 2004.
- [46] Y. Knight & P. Goadsby, "The periaqueductal grey matter modulates

trigeminovascular input: a role in migraine?," *Neuroscience*, c. 106, sayı. 4, ss. 793-800, 2001.

- [47] R. Burstein, D. Levy & M. Jakubowski, "Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine," *Revue neurologique*, c. 161, sayı. 6-7, ss. 658-660, 2005.
- [48] M. Deen, H. D. Hansen, A. Hougaard, M. Norgaard, H. Eiberg, S. Lehel...& G. M. Knudsen, "High brain serotonin levels in migraine between attacks: A 5-HT₄ receptor binding PET study," *Neuroimage Clin*, c. 18, ss. 97-102, 2018.
- [49] E. Hamel, "Serotonin and migraine: biology and clinical implications," (in English), *Cephalalgia*, c. 27, sayı. 11, ss. 1295-1300, 2007.
- [50] L. Z. Tamam, Tayfun, "Depresyonda Seratonerjik Düzenekler," *Journal of Clinical Psychiatry*, c. 5, 4, ss. 11-18, 2002.
- [51] P. Barbanti, C. Aurilia, G. Egeo, L. Fofi, F. Guadagni & P. Ferroni, "Dopaminergic symptoms in migraine: A cross-sectional study on 1148 consecutive headache center-based patients," *Cephalalgia*, c. 40, sayı. 11, ss. 1168-1176, 2020.
- [52] P. Sarchielli, M. Di Filippo, K. Nardi & P. Calabresi, "Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia," *Curr Pain Headache Rep*, c. 11, sayı. 5, ss. 343-51, 2007.
- [53] D. S. Vieira, G. Naffah-Mazzacoratti Mda, E. Zukerman, C. A. Senne Soares, E. A. Cavalheiro & M. F. Peres, "Glutamate levels in cerebrospinal fluid and triptans overuse in chronic migraine," *Headache*, c. 47, sayı. 6, ss. 842-7, 2007.
- [54] A. P. L. Aristides, "Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex," *Journal of Neurophysiology*, c. 7, sayı. 6, ss. 359-390, 1944.
- [55] K. S. Lashley, "Patterns Of Cerebral Integration Indicated By The Scotomas Of Migraine," *Archives of Neurology & Psychiatry*, c. 46, sayı. 2, ss. 331-339, 1941.
- [56] A. Gorji, D. Scheller, H. Straub, F. Tegtmeyer, R. Kohling, J. M. Hohling...& E. J. Speckmann, "Spreading depression in human neocortical slices," *Brain Res*, c. 906, sayı. 1-2, ss. 74-83, 2001.
- [57] M. Lauritzen, "Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory," *Brain*, c. 117 (bölüm 1), ss. 199-210, 1994.
- [58] A. Morais, T. T. Liu, T. Qin, H. Sadhegian, I. Ay, D. Yagmur...& C. Ayata, "Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression exclusively through central mechanisms," *Pain*, c. 161, sayı. 7, ss. 1661-1669, 2020.
- [59] H. E. Boran & H. Bolay, "Pathophysiology of Migraine," *Noro Psikiyatr Ars*, c. 50, sayı. ES 1, ss. 1-7, 2013.
- [60] T. N. Derneği. *Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar*, Galenoz Yayınevi, İstanbul, 2018.
- [61] A. M. Foundation. "The Timeline of a Migraine Attack." <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/timeline-migraine-attack/> (Erişim tarihi: 26 Eylül, 2021).
- [62] W. Qubty & I. Patniyot, "Migraine Pathophysiology," *Pediatr Neurol*, c. 107, ss. 1-6, 2020.

- [63] R. Sekar, K. Singh, A. Arokiaraj & B. Chow, "Pharmacological actions of glucagon-like peptide-1, gastric inhibitory polypeptide, and glucagon," *International review of cell and molecular biology*, c. 326, ss. 279-341, 2016.
- [64] R. S. Heller, T. J. Kieffer & J. F. Habener, "Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing α -cells of the rat endocrine pancreas," *Diabetes*, c. 46, sayı. 5, ss. 785-791, 1997.
- [65] M. T. Ata, "Metabolik Sendrom Oluşturulan Sıçanlarda İleal İnterpozisyonun Plazma Glukagon Like Peptit-1 (GLP-1) Düzeyi ve Pankreas GLP-1 Reseptör Ekspresyonu Üzerine Etkisi," Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2020.
- [66] B. P. Bullock, R. S. Heller & J. F. Habener, "Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor," *Endocrinology*, c. 137, sayı. 7, ss. 2968-2978, 1996.
- [67] G. Richter, O. Feddersen, U. Wagner, P. Barth, R. Goke & B. Goke, "GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery," *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, c. 265, sayı. 4, ss. 374-381, 1993.
- [68] Y. Wei & S. Mojsov, "Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences," *FEBS letters*, c. 358, sayı. 3, ss. 219-224, 1995.
- [69] O. M. Farr, M. Sofopoulos, M. A. Tsoukas, F. Dincer, B. Thakkar, A. Sahin-Efe...& A. Gavrieli, "GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial," *Diabetologia*, c. 59, sayı. 5, ss. 954-965, 2016.
- [70] M. J. Daring, L. Cao, D. S. Zuzga, J. S. Francis, H. L. Fitzsimons, X. Jiao...& D. J. Drucker, "Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection," *Nature medicine*, c. 9, sayı. 9, ss. 1173-1179, 2003.
- [71] A. Hamilton & C. Hölscher, "Receptors for the incretin glucagon-like peptide-1 are expressed on neurons in the central nervous system," *Neuroreport*, c. 20, sayı. 13, ss. 1161-1166, 2009.
- [72] C. Hölscher, "The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration," *Vitamins & Hormones*, c. 84, ss. 331-354, 2010.
- [73] T. Perry & N. H. Greig, "Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease," *Current Alzheimer Research*, c. 2, sayı. 3, ss. 377-385, 2005.
- [74] O. Nilsson, A. J. Bilchik, J. R. Goldenring, G. H. Ballantyne, T. E. Adrian & I. M. Modlin, "Distribution and immunocytochemical colocalization of peptide YY and enteroglucagon in endocrine cells of the rabbit colon," *Endocrinology*, c. 129, sayı. 1, ss. 139-148, 1991.
- [75] J. J. Holst, "The physiology of glucagon-like peptide 1," *Physiological reviews*, c. 87, sayı. 4, ss. 1409-1439, 2007.
- [76] C. Herrmann, R. Göke, G. Richter, H.-C. Fehmann, R. Arnold & B. Göke, "Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide

- plasma levels in response to nutrients," *Digestion*, c. 56, sayı. 2, ss. 117-126, 1995.
- [77] P. L. Brubaker & Y. Anini, "Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2," *Canadian journal of physiology and pharmacology*, c. 81, sayı. 11, ss. 1005-1012, 2003.
 - [78] S. Moran-Ramos, A. R. Tovar & N. Torres, "Diet: friend or foe of enteroendocrine cells: how it interacts with enteroendocrine cells," *Advances in Nutrition*, c. 3, sayı. 1, ss. 8-20, 2012.
 - [79] R. Burcelin, "The incretins: a link between nutrients and well-being," *British Journal of Nutrition*, c. 93, sayı. S1, ss. 147-156, 2005.
 - [80] R. Moriya, T. Shirakura, J. Ito, S. Mashiko & T. Seo, "Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 297, sayı. 6, ss. 1358-1365, 2009.
 - [81] Y. M. Cho, Y. Fujita & T. J. Kieffer, "Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond," *Annual review of physiology*, c. 76, ss. 535-559, 2014.
 - [82] B. Thorens, M.-T. r. s. Guillam, F. Beermann, R. m. Burcelin & M. Jaquet, "Transgenic reexpression of GLUT1 or GLUT2 in pancreatic β cells rescues GLUT2-null mice from early death and restores normal glucose-stimulated insulin secretion," *Journal of Biological Chemistry*, c. 275, sayı. 31, ss. 23751-23758, 2000.
 - [83] R. Pais, F. M. Gribble & F. Reimann, "Signalling pathways involved in the detection of peptones by murine small intestinal enteroendocrine L-cells," *Peptides*, c. 77, ss. 9-15, 2016.
 - [84] E. Tvrzicka, L.-S. Kremmyda, B. Stankova & A. Zak, "Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease-a review. part 1: classification, dietary sources and biological functions," *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, c. 155, sayı. 2, 2011.
 - [85] P. L. Brubaker, "Control of glucagon-like immunoreactive peptide secretion from fetal rat intestinal cultures," *Endocrinology*, c. 123, sayı. 1, ss. 220-226, 1988.
 - [86] H. Tazoe, Y. Otomo, I. Kaji, R. Tanaka, S. Karaki & A. Kuwahara, "Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions," *J Physiol Pharmacol*, c. 59, sayı. Suppl 2, ss. 251-262, 2008.
 - [87] A. Hirasawa, "Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G," *Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. Nat Med*, c. 11, ss. 90-94, 2005.
 - [88] M. H. Muskiet, L. Tonneijck, M. M. Smits, M. J. Van Baar, M. H. Kramer, E. J. Hoorn...& D. H. Van Raalte, "GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes," *Nature Reviews Nephrology*, c. 13, sayı. 10, ss. 605-628, 2017.
 - [89] A. P. Liou, D. I. Chavez, E. Espero, S. Hao, S. A. Wank & H. E. Raybould, "Protein hydrolysate-induced cholecystokinin secretion from enteroendocrine cells is indirectly mediated by the intestinal oligopeptide transporter PepT1," *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, c. 300, sayı. 5, ss. 895-902, 2011.

- [90] E. Spreckley & K. G. Murphy, "The L-cell in nutritional sensing and the regulation of appetite," *Frontiers in nutrition*, c. 2, ss. 23, 2015.
- [91] J. Seufert, "Incretins and their endocrine and metabolic functions," in *Developmental Biology of Gastrointestinal Hormones*, vol. 32: Karger Publishers, 2017, ss. 38-48.
- [92] G. G. Holz, "Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic β -cell," *Diabetes*, c. 53, sayı. 1, ss. 5-13, 2004.
- [93] D. J. Drucker, "Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis," *Molecular endocrinology*, c. 17, sayı. 2, ss. 161-171, 2003.
- [94] R. Komatsu, T. Matsuyama, M. Namba, N. Watanabe, H. Itoh, N. Kono & S. Tarui, "Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide I-(7–36)-amide," *Diabetes*, c. 38, sayı. 7, ss. 902-905, 1989.
- [95] E. Samols, S. Bonner-Weir & G. C. Weir, "2 Intra-islet insulin—glucagon—somatostatin relationships," *Clinics in endocrinology and metabolism*, c. 15, sayı. 1, ss. 33-58, 1986.
- [96] J. M. Barragán, J. Eng, R. Rodríguez & E. Blázquez, "Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7—36) amide on arterial blood pressure in rats," *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, c. 277, sayı. 5, ss. 784-791, 1999.
- [97] M. Yu, C. Moreno, K. M. Hoagland, A. Dahly, K. Ditter, M. Mistry & R. J. Roman, "Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats," *Journal of hypertension*, c. 21, sayı. 6, ss. 1125-1135, 2003.
- [98] T. Nystrom, "Gonon AT, Sjöholm A, Pernow J," *Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. Regul Pept*, c. 125, ss. 173-177, 2005.
- [99] A. Basu, N. Charkoudian, W. Schrage, R. A. Rizza, R. Basu & M. J. Joyner, "Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 293, sayı. 5, ss. 1289-1295, 2007.
- [100] M. M. Holter, M. Saikia & B. P. Cummings, "Alpha-cell paracrine signaling in the regulation of beta-cell insulin secretion," *Frontiers in endocrinology*, c. 13, ss. 934775, 2022.
- [101] M. K. Holt, J. E. Richards, D. R. Cook, D. I. Brierley, D. L. Williams, F. Reimann, ...& S. Trapp, "Preproglucagon neurons in the nucleus of the solitary tract are the main source of brain GLP-1, mediate stress-induced hypophagia, and limit unusually large intakes of food," *Diabetes*, c. 68, sayı. 1, ss. 21-33, 2019.
- [102] M. Nishizawa, H. Nakabayashi, K. Uehara, A. Nakagawa, K. Uchida & D. Koya, "Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatoportal-pancreatic vagal reflex pathways," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 305, sayı. 3, ss. 376-387, 2013.
- [103] A. L. Alhadeff, L. E. Rupprecht & M. R. Hayes, "GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake," *Endocrinology*, c. 153, sayı. 2, ss. 647-658,

2012.

- [104] S. H. Lockie, K. M. Heppner, N. Chaudhary, J. R. Chabenne, D. A. Morgan, C. Veyrat-Durebex...& R. DiMarchi, "Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling," *Diabetes*, c. 61, sayı. 11, ss. 2753-2762, 2012.
- [105] D. Dong, J. Xie & J. Wang, "Neuroprotective effects of brain-gut peptides: a potential therapy for Parkinson's disease," *Neuroscience bulletin*, c. 35, sayı. 6, ss. 1085-1096, 2019.
- [106] C. M. Long-Smith, S. Manning, P. L. McClean, M. F. Coakley, D. J. O'Halloran, C. Holscher & C. O'Neill, "The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid- β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease," *Neuromolecular medicine*, c. 15, sayı. 1, ss. 102-114, 2013.
- [107] V. Parthsarathy & C. Hölscher, "Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model," *PloS one*, c. 8, sayı. 3, ss. 58784, 2013.
- [108] H.-Y. Cai, J.-T. Yang, Z.-J. Wang, J. Zhang, W. Yang, M.-N. Wu & J.-S. Qi, "Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease," *Biochemical and biophysical research communications*, c. 495, sayı. 1, ss. 1034-1040, 2018.
- [109] S. Kim, M. Moon & S. Park, "Exendin-4 protects dopaminergic neurons by inhibition of microglial activation and matrix metalloproteinase-3 expression in an animal model of Parkinson's disease," *Journal of Endocrinology*, c. 202, sayı. 3, ss. 431, 2009.
- [110] A. H. Ropper, "Messoud Ashina, MD, Ph. D., DM Sci," *N Engl J Med*, c. 383, ss. 1866-76, 2020.
- [111] J. E. Richard, I. Farkas, F. Anesten, R. H. Anderberg, S. L. Dickson, F. M. Gribble...& K. P. Skibicka, "GLP-1 receptor stimulation of the lateral parabrachial nucleus reduces food intake: neuroanatomical, electrophysiological, and behavioral evidence," *Endocrinology*, c. 155, sayı. 11, ss. 4356-4367, 2014.
- [112] J. L. Mitchell, "Human physiology of intra-cranial pressure and the biological role of GLP-1 agonists," University of Birmingham, 2022.
- [113] T. D. Filippatos, T. V. Panagiotopoulou & M. S. Elisaf, "Adverse effects of GLP-1 receptor agonists," *The review of diabetic studies: RDS*, c. 11, sayı. 3, ss. 202, 2014.
- [114] E. Matteucci & O. Giampietro, "Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme," *Current medicinal chemistry*, c. 16, sayı. 23, ss. 2943-2951, 2009.
- [115] M. Shipkova & E. Wieland, "Surface markers of lymphocyte activation and markers of cell proliferation," *Clinica chimica acta*, c. 413, sayı. 17-18, ss. 1338-1349, 2012.
- [116] V. K. Hopsu-Havu & G. G. Glenner, "A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl- β -naphthylamide," *Histochemie*, c. 7, ss. 197-201, 1966.

- [117] I. Nagatsu, T. Nagatsu & T. Yamamoto, "Hydrolysis of amino acid β -naphthylamides by aminopeptidases in human parotid saliva and human serum," *Experientia*, c. 24, ss. 347-348, 1968.
- [118] D. A. Fox, R. Hussey, K. Fitzgerald, O. Acuto, C. Poole, L. Palley...& E. Reinherz, "Ta1, a novel 105 KD human T cell activation antigen defined by a monoclonal antibody," *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, c. 133, sayı. 3, ss. 1250-1256, 1984.
- [119] O. J. Cordero, F. J. Salgado & M. Nogueira, "On the origin of serum CD26 and its altered concentration in cancer patients," *Cancer immunology, immunotherapy*, c. 58, ss. 1723-1747, 2009.
- [120] S. Shao, Q. Xu, X. Yu, R. Pan & Y. Chen, "Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions," *Pharmacology & therapeutics*, c. 209, ss. 107503, 2020.
- [121] H. Leventerler, İ. F. Ürünsak & N. Dikmen, "Dipeptidil Peptidaz-4 Enzimine Biyokimyasal Yaklaşım," *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, c. 28, sayı. 1, ss. 41-50.
- [122] C. Klemann, L. Wagner, M. Stephan & S. von Hörsten, "Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system," *Clinical & Experimental Immunology*, c. 185, sayı. 1, ss. 1-21, 2016.
- [123] P. Aemaimanan, N. Sattayasai, N. Wara-aswapati, W. Pitiphat, W. Suwannarong, S. Prajaneh & S. Taweekaisupapong, "Alanine aminopeptidase and dipeptidyl peptidase IV in saliva of chronic periodontitis patients," *Journal of periodontology*, c. 80, sayı. 11, ss. 1809-1814, 2009.
- [124] M. Itou, T. Kawaguchi, E. Taniguchi & M. Sata, "Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease," *World journal of gastroenterology: WJG*, c. 19, sayı. 15, ss. 2298, 2013.
- [125] R. Mentlein, "Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides," *Regulatory peptides*, c. 85, sayı. 1, ss. 9-24, 1999.
- [126] L. B. Knudsen & L. Pridal, "Glucagon-like peptide-1-(9-36) amide is a major metabolite of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide after in vivo administration to dogs, and it acts as an antagonist on the pancreatic receptor," *European journal of pharmacology*, c. 318, sayı. 2-3, ss. 429-435, 1996.
- [127] G. R. Lankas, B. Leiting, R. S. Roy, G. J. Eiermann, M. G. Beconi, T. Biftu...& H. He, "Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9," *Diabetes*, c. 54, sayı. 10, ss. 2988-2994, 2005.
- [128] S. L. Conarello, Z. Li, J. Ronan, R. S. Roy, L. Zhu, G. Jiang...& D. E. Moller, "Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, c. 100, sayı. 11, ss. 6825-6830, 2003.
- [129] B. Pro & N. H. Dang, "CD26 dipeptidyl peptidase IV and its role in cancer," *Histology and histopathology*, 2004.
- [130] M. Hildebrandt, W. Reutter, P. Arck, M. Rose & B. F. Klapp, "A guardian angel: the involvement of dipeptidyl peptidase IV in psychoneuroendocrine function, nutrition and immune defence," *Clinical Science*, c. 99, sayı. 2, ss. 93-104, 2000.

- [131] D. T. Umetsu, J. J. McIntire, O. Akbari, C. Macaubas & R. H. DeKruyff, "Asthma: an epidemic of dysregulated immunity," *Nature immunology*, c. 3, sayı. 8, ss. 715-720, 2002.
- [132] S. W. Lun, C. Wong, F. W. Ko, D. S. Hui & C. W. Lam, "Increased expression of plasma and CD4+ T lymphocyte costimulatory molecule CD26 in adult patients with allergic asthma," *Journal of Clinical Immunology*, c. 27, ss. 430-437, 2007.
- [133] D. Reinhold, A. Goihl, S. Wrenger, A. Reinhold, U. C. Kühlmann, J. Faust...& M. Täger, "Role of dipeptidyl peptidase IV (DP IV)-like enzymes in T lymphocyte activation: investigations in DP IV/CD26-knockout mice," *Clinical chemistry and laboratory medicine*, c. 47, sayı. 3, ss. 268-274, 2009.
- [134] H. Ulusoy, A. Kamanli, N. Ilhan, O. Kuru, S. Arslan, G. Alkan & S. Ozgocmen, "Serum levels of soluble CD26 and CD30 and their clinical significance in patients with rheumatoid arthritis," *Rheumatology International*, c. 32, ss. 3857-3862, 2012.
- [135] L. Sromova, H. Mareckova, L. Sedova, E. Balaziová & A. Sedo, "Dipeptidyl peptidase-IV in synovial fluid and in synovial fluid mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis," *Clinica chimica acta*, c. 411, sayı. 15-16, ss. 1046-1050, 2010.
- [136] M. Hildebrandt, M. Rose, J. Rüter, A. Salama, H. Mönnikes & B. Klapp, "Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) in patients with inflammatory bowel disease," *Scandinavian journal of gastroenterology*, c. 36, sayı. 10, ss. 1067-1072, 2001.
- [137] C. F. Deacon, "Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes," *Frontiers in endocrinology*, c. 10, ss. 80, 2019.
- [138] S. P. Srivastava, J. E. Goodwin, K. Kanasaki & D. Koya, "Inhibition of angiotensin-converting enzyme ameliorates renal fibrosis by mitigating DPP-4 level and restoring antifibrotic MicroRNAs," *Genes*, c. 11, sayı. 2, ss. 211, 2020.
- [139] D. Röhrborn, N. Wronkowitz & J. Eckel, "DPP4 in diabetes," *Frontiers in immunology*, c. 6, ss. 386, 2015.
- [140] B. Gallwitz, "Sitagliptin: profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes," *Drugs Today*, c. 43, sayı. 1, ss. 13-25, 2007.
- [141] M. Nabeno, F. Akahoshi, H. Kishida, I. Miyaguchi, Y. Tanaka, S. Ishii & T. Kadowaki, "A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site," *Biochemical and biophysical research communications*, c. 434, sayı. 2, ss. 191-196, 2013.
- [142] J. P. Berger, R. SinhaRoy, A. Poci, T. M. Kelly, G. Scapin, Y. D. Gao... & S. S. Xu, "A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP-4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice," *Endocrinology, diabetes & metabolism*, c. 1, sayı. 1, ss. e00002, 2018.
- [143] A. Makdissi, H. Ghanim, M. Vora, K. Green, S. Abuaysheh, A. Chaudhuri ...& P. Dandona, "Sitagliptin exerts an antinflammatory action," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 97, sayı. 9, ss. 3333-3341, 2012.
- [144] E. S. Ommen, L. Xu, E. A. O'Neill, B. J. Goldstein, K. D. Kaufman & S. S.

Engel, "Comparison of treatment with sitagliptin or sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal impairment: a post hoc analysis of clinical trials," *Diabetes Therapy*, c. 6, ss. 29-40, 2015.

- [145] S. Ueda, M. Shimabukuro, O. Arasaki, K. Node, T. Nomiyama & T. Morimoto, "Effect of anagliptin and sitagliptin on low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetic patients with dyslipidemia and cardiovascular risk: rationale and study design of the reason trial," *Cardiovascular Drugs and Therapy*, c. 32, ss. 73-80, 2018.
- [146] M. Kitada, S.-i. Tsuda, K. Konishi, A. Takeda-Watanabe, M. Fujii, K. Kanasaki...& D. Koya, "Anagliptin ameliorates albuminuria and urinary liver-type fatty acid-binding protein excretion in patients with type 2 diabetes with nephropathy in a glucose-lowering-independent manner," *BMJ Open Diabetes Research and Care*, c. 5, sayı. 1, ss. e000391, 2017.
- [147] T. Shinjo, Y. Nakatsu, M. Iwashita, T. Sano, H. Sakoda, H. Ishihara...& Y. Tsuchiya, "DPP-IV inhibitor anagliptin exerts anti-inflammatory effects on macrophages, adipocytes, and mouse livers by suppressing NF- κ B activation," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 309, sayı. 3, ss. 214-223, 2015.
- [148] B. E. Tuch, "Clinical use of GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors," *Pancreatology*, c. 16, sayı. 1, ss. 8-9, 2016.
- [149] L. Edvinsson & K. Warfvinge, "Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment," *Cephalalgia*, c. 39, sayı. 3, ss. 366-373, 2019.
- [150] S. Iyengar, K. W. Johnson, M. H. Ossipov & S. K. Aurora, "CGRP and the trigeminal system in migraine," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, c. 59, sayı. 5, ss. 659-681, 2019.
- [151] T. de Vries, C. M. Villalón & A. MaassenVanDenBrink, "Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans," *Pharmacology & Therapeutics*, c. 211, ss. 107528, 2020.
- [152] L. Kelman, "Migraine changes with age: Impact on migraine classification," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, c. 46, sayı. 7, ss. 1161-1171, 2006.
- [153] E. T. Yümin, M. Sertel & T. T. Şimşek, "Migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında ağrı ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi," *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2016.
- [154] Z. O. Siva, D. Uluduz, F. E. Keskin, F. Erenler, H. Balcı, U. Uygunoğlu...& A. Siva, "Determinants of glucose metabolism and the role of NPY in the progression of insulin resistance in chronic migraine," *Cephalalgia*, c. 38, sayı. 11, ss. 1773-1781, 2018.
- [155] H. Ghanizada, R. H. Christensen, M. A.-M. Al-Karagholi, F. A. Elbahi, H. Coskun & M. Ashina, "Arterial responses to infusion of glucagon-like peptide-1 in humans: A randomized trial study," *Peptides*, c. 150, ss. 170736, 2022.
- [156] C. Nilsson, T. K. Hansen, C. Rosenquist, B. Hartmann, J. T. Kodra, J. F. Lau...& A. Sams, "Long acting analogue of the calcitonin gene-related peptide induces positive metabolic effects and secretion of the glucagon-like peptide-1,"

European journal of pharmacology, c. 773, ss. 24-31, 2016.

- [157] K. A. Haanes, L. Edvinsson & A. Sams, "Understanding side-effects of anti-CGRP and anti-CGRP receptor antibodies," *The Journal of Headache and Pain*, c. 21, ss. 1-2, 2020.
- [158] I. Mert, A. Cetinkaya, M. Gurler, C. A. Turel, H. Celik, I. E. Torun & I. Turel, "Anti-inflammatory potential of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in rats with peripheral acute inflammation," *Inflammopharmacology*, c. 30, sayı. 3, ss. 1093-1105, 2022.
- [159] D. J. Drucker, "GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity," *Molecular Metabolism*, c. 57, ss. 101351, 2022.
- [160] K. Hunter & C. Hölscher, "Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis," *BMC neuroscience*, c. 13, ss. 1-6, 2012.
- [161] A. J. Kastin, V. Akerstrom & W. Pan, "Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier," *Journal of Molecular Neuroscience*, c. 18, ss. 7-14, 2002.
- [162] S. E. Kanoski, S. M. Fortin, M. Arnold, H. J. Grill & M. R. Hayes, "Peripheral and central GLP-1 receptor populations mediate the anorectic effects of peripherally administered GLP-1 receptor agonists, liraglutide and exendin-4," *Endocrinology*, c. 152, sayı. 8, ss. 3103-3112, 2011.
- [163] S. E. Kanoski, L. E. Rupprecht, S. M. Fortin, B. C. De Jonghe & M. R. Hayes, "The role of nausea in food intake and body weight suppression by peripheral GLP-1 receptor agonists, exendin-4 and liraglutide," *Neuropharmacology*, c. 62, sayı. 5-6, ss. 1916-1927, 2012.
- [164] K. Talbot & H.-Y. Wang, "The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease," *Alzheimer's & Dementia*, c. 10, ss. 12-25, 2014.
- [165] S. P. Yun, T.-I. Kam, N. Panicker, S. Kim, Y. Oh, J.-S. Park...& H. Park, "Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease," *Nature medicine*, c. 24, sayı. 7, ss. 931-938, 2018.
- [166] Y. Li, T. Perry, M. S. Kindy, B. K. Harvey, D. Tweedie, H. W. Holloway...& K. Sambamurti, "GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, c. 106, sayı. 4, ss. 1285-1290, 2009.
- [167] N. Gong, Q. Xiao, B. Zhu, C.-Y. Zhang, Y.-C. Wang, H. Fan...& Y.-X. Wang, "Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity," *Journal of neuroscience*, c. 34, sayı. 15, ss. 5322-5334, 2014.
- [168] L. Zhang, W. Zhang & X. Tian, "The pleiotropic of GLP-1/GLP-1R axis in central nervous system diseases," *International Journal of Neuroscience*, sayı. just-accepted, ss. 1-38, 2021.
- [169] C. E. Riera, "Can Monoclonal Antibodies against CGRP Offer New Treatment Options for Type 2 Diabetes?," *Journal of diabetes and clinical research*, c. 2, sayı. 4, ss. 114, 2020.

- [170] R. Ruze, Q. Xu, G. Liu, Y. Li, W. Chen, Z. Cheng...& S. Hu, "Central GLP-1 contributes to improved cognitive function and brain glucose uptake after duodenum-jejunum bypass on obese and diabetic rats," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 321, sayı. 3, ss. E392-E409, 2021.
- [171] S. Jonik, M. Marchel, M. Grabowski, G. Opolski & T. Mazurek, "Gastrointestinal Incretins—Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) beyond Pleiotropic Physiological Effects Are Involved in Pathophysiology of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease—State of the Art," *Biology*, c. 11, sayı. 2, ss. 288, 2022.
- [172] S. Christie, R. O’Rielly, H. Li, G. A. Wittert & A. J. Page, "High fat diet induced obesity alters endocannabinoid and ghrelin mediated regulation of components of the endocannabinoid system in nodose ganglia," *Peptides*, c. 131, ss. 170371, 2020.
- [173] J. E. Meents, L. Neeb & U. Reuter, "TRPV1 in migraine pathophysiology," *Trends in molecular medicine*, c. 16, sayı. 4, ss. 153-159, 2010.
- [174] F. Farajdokht, G. Mohaddes, D. Shanebandi, P. Karimi & S. Babri, "Ghrelin attenuated hyperalgesia induced by chronic nitroglycerin: CGRP and TRPV1 as targets for migraine management," *Cephalalgia*, c. 38, sayı. 11, ss. 1716-1730, 2018.
- [175] D. Hagemann, J. J. Holst, A. Gethmann, M. Banasch, W. E. Schmidt & J. J. Meier, "Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion," *Regulatory peptides*, c. 143, sayı. 1-3, ss. 64-68, 2007.
- [176] Y. Nehir, "*Migrende Serum Grelin, IL-1 β , IL-6 Düzeylerinin İncelenmesi* ", Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Düzce Üniversitesi, Yayınlanmamış doktora tezi, 2023.
- [177] J. H. Butt, H. S Eddelien & C. Kruuse, "The headache and aura-inducing effects of sildenafil in patients with migraine with aura," *Cephalalgia*, c. 42, sayı. 10, ss. 984-992, 2022.
- [178] D. Rogacka, P. Rachubik, I. Audzeyenka, T. Kulesza, M. Szrejder...& A. Piwkowska, "Inhibition of phosphodiesterase 5A by tadalafil improves SIRT1 expression and activity in insulin-resistant podocytes," *Cellular Signalling*, c. 105, ss. 110622, 2023.
- [179] G. Casucci, V. Villani, D. Cologno & F. D’Onofrio, "Migraine and metabolism," *Neurological Sciences*, c. 33, ss. 81-85, 2012.
- [180] A. H. Aamodt, L. Stovner, K. Midthjell, K. Hagen & J. A. Zwart, "Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT study," *European journal of neurology*, c. 14, sayı. 7, ss. 738-744, 2007.
- [181] L. I. Berge, T. Riise, O. B. Fasmer, Ø. Hundal, K. J. Oedegaard, K. Midthjell & A. Lund, "Does diabetes have a protective effect on migraine?," *Epidemiology*, ss. 129-134, 2013.
- [182] R. C. Burch, P. M. Rist, A. C. Winter, J. E. Buring, A. D. Pradhan, E. W. Loder, & T. Kurth, "Migraine and risk of incident diabetes in women: a prospective study," *Cephalalgia*, c. 32, sayı. 13, ss. 991-997, 2012.
- [183] F. S. Haghighi, M. Rahmanian, N. Namiranian, S. M. Arzaghi, F. Dehghan, F.

Chavoshzade & F. Sepehri, "Migraine and type 2 diabetes; is there any association?," *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, c. 15, ss. 1-7, 2015.

- [184] A. López-de-Andrés, J. Luis Del Barrio, V. Hernández-Barrera, J. de Miguel-Díez, I. Jimenez-Trujillo, M. A. Martinez-Huedo & R. Jimenez-García, "Migraine in adults with diabetes; is there an association? Results of a population-based study," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, ss. 367-374, 2018.
- [185] K. Makrilakis, "The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect," *International journal of environmental research and public health*, c. 16, sayı. 15, ss. 2720, 2019.
- [186] A. Al-Awar, N. Almási, R. Szabó, I. Takacs, Z. Murlasits, G. Szűcs...& K. Kupai, "Novel potentials of the DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat ex-vivo heart model," *International journal of molecular sciences*, c. 19, sayı. 10, ss. 3226, 2018.

6. EKLER

6.1. EK 1: ETİK KURUL BELGESİ

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migrenli Hastalarda Serum GLP-1 ve DPP-4 Düzeylerinin Değerlendirilmesi							
TITLE OF STUDY	Assessment of Serum GLP-1 and DPP-IV Levels in Patients with Migraine							
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	SİGORTA	☐						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐						
	ILAN	☐						
	YILLIK BİLDİRİM	☐						
	SONUÇ RAPORU	☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐						
	DİĞER:	☐						
KARA KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/199	Tarih:18.10.2021						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Selmin KARADEMİR	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Mehmet ARICAN	Ortopedi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Doç.Dr. Atilla ÖNMEZ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Nuri Çenk. COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	Aile Hekimliği	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali SUNGUR	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Ethem ŞAHİN	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Öğr. Gör. Şerife YILMAZ	Hemşirelik Tarihi ve Etik	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	H ☒		
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	H ☒		
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varoller Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Ad Prof. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY
İmza

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

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migrenli Hastalarda Serum GLP-1 ve DPP-4 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
TITLE OF STUDY	Assessment of Serum GLP-1 and DPP-IV Levels in Patients with Migraine

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

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

	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurulu Başkanının
Unvanı: Prof. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY
İmza

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

6.2. EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Migrenli Hastalarda Serum GLP-1 ve DPP-4 Düzeyinin Değerlendirilmesi' dir. Bu araştırmanın amacı Migren hastalığı ile beyin kaynaklı sinir sistemi üzerine etkileri olan kanda bulunan serum GLP-1 ve DPP-4 arasında bir bağlantı olup olmadığını belirlemektir. Bu çalışmada sizden sabah aç karnına 1 tüp kan alınacaktır ve laboratuvarında GLP-1 ve DPP-4 düzeyiniz incelenecektir. Bu çalışmada poliklinik başvurunuzun olduğu gün ve kan alma işlemleri aynı günde bitecek, araştırmanın raporlanma süresi 8 ay olacaktır, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 84'dir. Bu araştırma ile ilgili olarak kan vermeden önceki açlık durumunuzu sağlamak sizin sorumluluğunuzdadır.

Bu çalışmada kan alınırken diğer kan alma işlemleriyle tamamen aynı şekilde kolunuzdan enjektör ile 1 tüp kan alınacaktır, bunun dışında herhangi bir rahatsızlık oluşmayacaktır; ancak sizin için beklenen olası yararlar migren hastalığı tanınız var ise hastalığınızda sinir sistemi ile ilişkili faktörler olan kan Serum GLP-1 ve DPP-4 seviyeleri belirlenmiş olacak ve hastalığınızla bir bağlantı olup olmadığı anlaşılabilecektir. Migren hastalığı tanınız yok ise migren hastalığında etkili olabilecek bir hormonun hastalıkla bağlantısının aydınlatılmasına katkı sağlamış olacaksınız ve kanınızda sinir sistemi üzerine etkileri olan GLP-1 ve DPP-4 düzeyi belirlenmiş olacak.

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

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada ver almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada ver almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı, aç karnına kan vererek çalışmaya katılmanın gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle bilginiz dâhilinde veya isteğinizi dışında sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Sizden elde edilebilecek biyolojik materyal 1 tüp kandır ve sadece Serum GLP-1 ve DPP-4 düzeyine bakmak için kullanılacak olup analizler yurtdışında yapılmayacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Adı Migrenli Hastalarda Serum GLP-1 ve DPP-4 Düzeyinin Değerlendirilmesi araştırması kapsamında alınan biyolojik örneğimin (kan);

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

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur olma işleminin başından sonuna kadar temsil eden kuruluş görevlisinin/görevsine tanınan, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

6.3. EK 3: HASTA BİLGİ FORMU

MİĞREN HASTALARI VE KONTROL GRUBUNDA SERUM GLP-1 VE DPP-4 DÜZEYLERİ ÇALIŞMASI ANKETİ

Ad Soyad:

Tarih:

Tel No:

1-Doğum Tarihi.....

2-Cinsiyet: E () K ()

3-Kilo (kg).....

4-Boy (cm)

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

6-Sigara içiyor musunuz?

Evet () paket/yıl.....Hayır ()

7-Meslek

Ev hanımı () İşçi () Memur () Serbest meslek ().....

Emekli () Diğer ().....

8-Eğitim durumu:

Okur yazar değil ()

İlkokul mezunu ()

Ortaokul mezunu ()

Lise mezunu ()

Üniversite mezunu ()

Lisansüstü ()

9-Ekonomik durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?

Düşük ()

Orta ()

İyi ()

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

Evet ()

Hayır ()

11- Sürekli kullandığınız veya kullanmanız gereken ilaç var mı?

Evet ().....

Hayır ()

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

Var () Yok ()

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

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

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

16- Ağrının karakteri nasıldır?.....

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

18- Ağrı atağı ne kadar sürüyor?.....

19- Ayda kaç kez atak oluyor?.....

20- Ağrının başlangıcını hissediyor musunuz?:

GörselDuysal.....Konuşma bozukluğu.....

21- Ağrıya eşlik eden bulgular neler?

Işığa hassasiyet () Sese hassasiyet () Bulantı () Kusma ()

Baş dönmesi () Diğer ().....

22- Ağrıyı tetikleyen durumlar nelerdir?

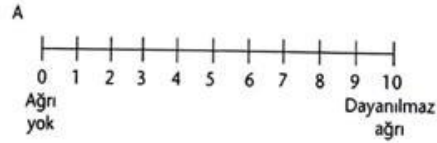
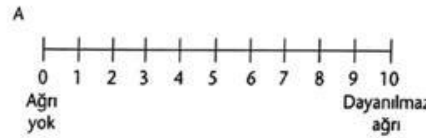
Stres () Açlık () Uykusuzluk-uyku bölünmesi-yorgunluk ()

Nem, sıcaklık, soğuk hava () Koku () Parlak ışık, güneş ()

Gürültü () Diyet () Menstrüasyon ()

23- Tedavi öncesi ağrı şiddetini belirtiniz

24- Tedavi sonrası ağrı şiddetini belirtiniz



25- Migren tipiniz nedir:.....

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

27- Profilaktik ilaç kullanıyor musunuz?

Evet ()Hayır ()

28- Tedavi sonrası atak sıklığı/ay:.....

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Melis GÜLTEKİN
Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2023
Lisans	Sağlık Yönetimi	Anadolu Üniversitesi	2021
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Kastamonu Üniversitesi	2019
Lise		Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi	2014

YAYINLAR