



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT MİGREN ATAĞINDA SERUM NEOPTERİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vahide ASLANKOÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

SERUM ZONULİN DÜZEYLERİNİN
APANDİSİT HASTALARINI ÖNGÖRMEDEKİ
FAYDASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vahide ASLANKOÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi almamda ve bitirmemde büyük emeği olan, tez dönemindeki yardımları, yönlendirmeleri ile desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Asım KALKAN'a;

Prof. Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir hastanesinde dört yıllık asistanlık eğitim süresince tanışma fırsatı bulduğum tüm uzman abi ve ablalarım; beraber çalışma fırsatı bulduğum ve iyi ki tanıdım dediğim tüm asistan arkadaşlarıma; özellikle Dr. Muhammet Ali Daşkın ve Dr. Vedat Gültekin'e,

Hastanede ekip ruhunun, belki de en önemli olduğu acil serviste omuz omuza çalıştığım tüm hemşire, tıbbi sekreter ve personellere;

Fedakarlıkla beni büyütüp bugünlere getiren, tüm zorluklarda yanımda olan, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen, annem Hacer Aslankoç'a, babam Halis Aslankoç'a, ablam Müzeyyen Sevindik'e ve kız kardeşim Nisa Nur Aslankoç'a teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Migren, dünya genelinde önemli bir nörolojik hastalık olup, şiddetli, tek taraflı zonklayan baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi semptomlarla karakterizedir. Migren atağının patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve nörolojik, inflamatuvar ve vazomotor mekanizmaların etkileşimini içerir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, migrenin tetikleyici ve şiddetlendirici faktörlerinde oksidatif stres ve enerji metabolizmasının önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Migren atağı sırasında ortaya çıkan biyobelirteçlerin incelenmesi, hastalığın anlaşılmasına ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Neopterin, inflamatuvar aktivasyonun bir belirteci olarak kabul edilen bir pteridin bileşiğidir. Biyolojik sıvılarda artan neopterin seviyelerinin, viral enfeksiyonlar, bazı maligniteler, allograft reddi ve otoimmün, metabolik, nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli durumlarda hücre aracılı immün aktivasyonu için hassas bir biyobelirteç olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir ve migren atağının başlangıcında potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Çalışmamızın amacı, acil servise migren atakla başvuran hastalarda serum neopterin düzeyinin incelenmesidir. Elde edilecek veriler, migrenin patofizyolojisi ve inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisini daha iyi anlamamıza ve hastalığın belirtilerini yönetmeye yönelik daha etkili stratejilerin geliştirilmesine ışık tutabilir.

Gereç ve Yöntem; Prospektif gözlemsel olarak yapılan çalışmada bu çalışmada; 15.01.2024- 15.02.2024 tarihleri arasında, 3. basamak acil servise başvuran migren atak tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum Neopterin düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 49'i kadın (%51), 47'si erkek (%49), olmak üzere toplam 96 migren atak tanısı konulan hasta dahil edildi. Kontrol grubunda neopterin ortanca değeri 0,12 iken hasta grubunda da neopterin düzeyi ortanca değeri 0,12 olarak elde edilmiştir ve gruplara göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,106$). Tüm katılımcıların neopterin

düzeyi ortalaması ise 0,16'dır. Demografik verilere göre serum neopterin düzeyleri kıyaslanmasında anlamlı farklılık görülmedi. Cinsiyete göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,431$). Erkeklerde neopterin ortanca değeri 0,11 iken kadınlarda 0,12 olarak bulunmuştur. Migren tanısı koymada neopterin düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunamamıştır ($p=0,106$).

Sonuç: Migren atağı tanısı konulan hastalarda serum neopterin düzeyleri migren atak tanısını öngörmeye yararlı değildir.

Anahtar kelimeler: Neopterin, biyobelirteç, migren atak



ABSTRACT

Aim: Migraine is a significant neurological disorder worldwide, characterized by severe, pulsating unilateral headache, accompanied by symptoms such as nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia. The pathophysiology of a migraine attack is complex and involves the interaction of neurological, inflammatory, and vasomotor mechanisms. Recent research has shown that oxidative stress and energy metabolism play important roles in triggering and exacerbating factors of migraines. Investigating biomarkers during migraine attacks may contribute to understanding the disease and developing effective treatment strategies. Neopterin is a pteridine compound considered as a marker of inflammatory activation. Increased levels of neopterin in biological fluids are widely accepted as a sensitive biomarker for cell-mediated immune activation in various conditions, including viral infections, certain malignancies, allograft rejection, and autoimmune, metabolic, neurological, and neurodegenerative diseases, suggesting its potential role as a biomarker at the onset of migraine attacks. The aim of our study is to investigate serum neopterin levels in patients presenting to the emergency department with a migraine attack. The data obtained may shed light on the pathophysiology of migraine and its relationship with inflammatory processes, leading to the development of more effective strategies for managing the symptoms of the disease.

Methodology; In this prospective observational study; Between 15.01.2024 and 15.02.2024, serum Neopterin levels of patients diagnosed with migraine attacks who applied to the 3rd level emergency department and the healthy control group were compared.

Results: The study included a total of 96 patients diagnosed with migraine attacks, with 49 being female (51%) and 47 being male (49%). In the control group, the median value of neopterin was 0.12, and in the patient group, the median value of neopterin was also 0.12. There was no statistically significant difference between the median values of neopterin levels in the groups ($p=0.106$). The mean neopterin level for all participants was 0.16. No significant difference was observed in serum neopterin levels compared according to demographic data. There was no statistically significant

difference in neopterin levels between genders ($p=0.431$). The median neopterin level was 0.11 in males and 0.12 in females. No statistically significant cutoff value was found for neopterin levels in diagnosing migraines ($p=0.106$).

Conclusion: The serum neopterin levels in patients diagnosed with migraine attacks are not useful in predicting the diagnosis of migraine attacks.

Key words: Neopterin, Biomarker, Migraine attack



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	viii
RESİM VE ŞEKİLLER.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BAŞ AĞRISI.....	2
2.2. BAŞ AĞRISININ PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.3. ACİL SERVİSTE BAŞ AĞRISI OLAN HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM.....	4
2.3.1. Migren	6
2.3.2. Neopterin	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	16
3.2. OLGULARIN SEÇİMİ	16
3.2.1. Hasta grubu dahil edilme Kriterleri:	16
3.2.2. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:	17
3.2.3. Hasta ve kontrol grubu dahil edilmeme kriterleri:.....	17
3.3.VERİLERİN TOPLANMASI	17
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	19
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	27
6. LİMİTASYONLAR.....	31
7. SONUÇ	32
8. KAYNAKLAR	33
9.ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
10. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 2. OLGU RAPOR FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

IHS: International Headache Society

SSS: Santral Sinir Sistemi

TNC: Trigeminal Nükelus Caudalis

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NHS: National Health Service

MS: Milattan Sonra

MÖ: Milattan Önce

KYD: Kortikal Yayılan Depresyon

ICHD-3: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition

GTPCH-1: Guanozin trifosfat siklohidrolaz

GTP: Guanozin trifosfat

TH: T hücresi

TABLÖLAR

Tablo 1. Baş Ağrısı Grupları

Tablo 2. Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin Aurasız Migren Tanı Kriterleri

Tablo 3. Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin Auralı Migren Tanı Kriterleri

Tablo 4. Biyolojik Sıvılarda Neopterin Düzeylerinin Yükselmesine Neden Olan Hastalıklar

Tablo 5. Çalışmadaki Değişkenlere Ait Frekans Dağılımları Ve Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 6. Gruplara Göre Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Katılımcıların Yaşları ile Neopterin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tablo 8. Sosyodemografik Özelliklere Göre Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. Migren Tanısı Koymada Neopterin Düzeyi İçin Kesme Değer Belirlenmesi

RESİM VE ŞEKİLLER

Resim 1. Hipokrat

Şekil 1. Kraniumda ağrıya duyarlı yapılar

Şekil 2. Kortikal Yayılan Depresyon

Şekil 3. Kortikal Yayılan Depresyonun Yayılımı



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı, insanların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) 1988'de belirlediği kriterler, baş ağrısıyla ilgili çalışmalara tutarlılık ve standardizasyon kazandırmıştır. Ağrı, insanların günlük yaşamlarını olumsuz etkileyebilen ve hatta iş performansını düşürebilen bir durumdur. Baş ağrısının çeşitli türleri vardır ve kaynağına bağlı olarak sınıflandırılabilir[1]. Migren, baş ağrısının dikkat çeken türlerinden biridir ve dünya nüfusunun %15,1'ini etkileyen yaygın bir hastalıktır. Migren, primer nörolojik bir rahatsızlık olarak kabul edilir ve yüksek prevalansı nedeniyle uzun süreli iş kayıplarına yol açabilir. Migrenin toplum genelinde sağlık düzeyini düşürme potansiyeli vardır[1].

Biyobelirteçler; mevcut biyolojik durumun doğal veya patolojik süreçlerinin ölçülebilir göstergesidir. Müdahale veya tedavi uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya zamanını belirlemek için yardımcı olabilir[2].Uygun şartlarda, biyobelirteçler (biri veya kombinasyonları) bir hastalığın teşhis edilmesi için yüksek özgüllük ve yüksek duyarlılık sağlamalıdır; ancak bu özelliklerin her ikisi de yalnız başına ‘tanı koyma’ ya da ‘dışlama’ aracı olarak yeterli olmayabilir. Aynı zamanda biyobelirteçler doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır[3]. Bağışıklık sistemi aktivasyonu için köklü bir biyobelirteç olan Neopterin, nörolojik/nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen bireylerin beyin omurilik sıvısında yüksek seviyelerde bulunur[11]. Neopterin, hasara veya iltihaplanmaya karşı telafi edici bir yanıt olarak sinir hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan sitoprotektif bir moleküldür. Serum neopterininin kranial sinir sistemindeki inflamatuvar aktivasyonun erken bir biyolojik belirtecidir[3]. Bu yüzden migrende neopterin seviyesinin çalışılması yol gösterici olabilir.

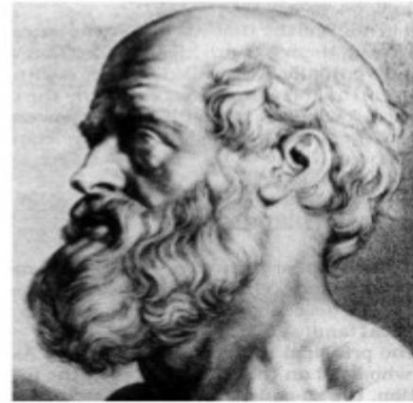
Neopterin literatürdeki çalışmalarda pek çok farklı klinik durumda çalışılmış olup, migren atak sırasındaki etkinliği çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, acil serviste migren atak olarak değerlendirilen hastalarda biyobelirteç olarak neopterin düzeyinin yerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ AĞRISI

Baş ağrıları toplumda en sık rastlanan şikayetlerden biridir. Hayatları boyunca en az bir kez baş ağrısı yaşayan kişilerin oranı genel popülasyon içinde %90'ın üzerindedir, bu oran erkeklerde %93, kadınlarda %99'dur. Bu yaygın şikayetlere neden olan faktörler genellikle iki ana kategoride incelenir: birincil baş ağrıları ve ikincil baş ağrıları. Bu ayrım, baş ağrılarının niteliklerini göstermesinin dışında klinik uygulama bakımından oldukça önem taşır. Çünkü hastanın şikayetleri, "birincil baş ağrıları"ndan biri olarak ele alınırsa, baş ağrısının kendisinin bir hastalık olduğu ve genellikle hayatı tehdit etmediği, sıklıkla ileri inceleme gerektirmediği ve sıklıkla tedavi ve önerilerle kontrol altında tutulabilecek bir durum olduğu anlaşılır. Diğer yandan, "ikincil baş ağrıları"ndan biri olarak baş ağrısının bir semptom olduğu, temelde başka bir hastalığın varlığı, yaşamı tehdit edebileceği ve bu nedenle acil tedavi gerektirdiği, tanının hızla yapılması ve tedaviye başlanması gerektiği anlaşılır[4]. Baş ağrısının tedavisi ve yönetimi, bireyin yaşam tarzına, baş ağrısının tipine ve şiddetine bağlı olarak değişebilir. Tedavi seçenekleri genellikle ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri, stres yönetimi ve baş ağrısını tetikleyen faktörlerin önlenmesini içerir. Baş ağrısının önlenmesi ve tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım genellikle daha etkili olabilir [5].

"Sedare dolorem opus divinum est"
(Hippocrates)

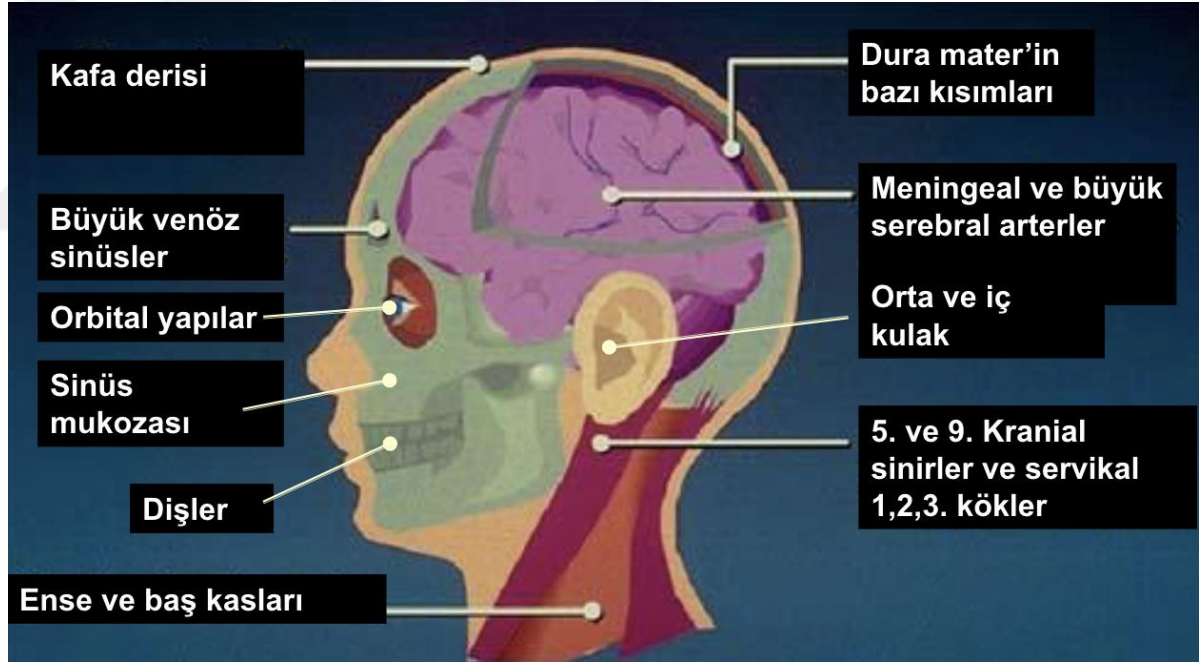


“Ağrıyı dindirmek ilahi bir sanattır” – Hipokrat

Resim 1. Hipokrat

2.2. BAŞ AĞRISININ PATOFİZYOLOJİSİ

Baş ağrısı, kraniumdaki ağrıya duyarlı bölgelerin çeşitli sebeplerle uyarılmaları sonucu oluşur. Ağrının köken aldığı temel intrakranial anatomik yapılar şunlardır: kafatasının ön ve arka fossa tabanı dura, tentoryum, V, IX, X. kranial sinirler ve ilk üç servikal spinal sinirler, venöz sinüsler, intrakranial arterlerin proksimal kısımları, meningeal arterler ve büyük venlerdir. Ekstrakranial ağrıya hassas olan oluşumlar; saçlı deri, baş ve boyun çizgili kasları, dişler, nazal septum, paranasal sinüslerin mukoza membranı, orbita ve gözler, baş ve yüzdeki arter ve arteriyollerdir. Bu yapıların basınca maruz kalması, steril veya nonsteril iltihabi patolojiler, intrakranial ve ekstrakranial arterlerin çap değişiklikleri, baş ve boyun kaslarının sürekli kasılmaları, ağrıya duyarlı sinirlerin irritasyona uğramaları baş ağrısı nedenleri olabilir[6].



Şekil 2. Kraniumda ağrıya duyarlı yapılar

İntrakranial konumlu supratentoriyel yapılar ve ekstrakranial konumlu yüz ve saçlı deri ön kısmından kaynaklanan ağrılar, V. kranial sinir (n.trigeminalis) aracılığıyla iletilirken, intrakranial infratentoriyel konumlu ağrılara duyarlı anatomik yapılar, IX. (n.glossofaringeus) ve X. (n.vagus) kranial sinir ve üst servikal sinirler

aracılığıyla santral sinir sistemine (SSS) taşınır. Bu nedenle genellikle supratentoriyel kökenli ağrılar başın frontal, pariyetal ve temporal bölgelerinde, infratentoriyel kaynaklı ağrılar ise oksipital bölgede hissedilir[7]. Trigeminal sinirin oftalmik dalı, beyin dokusunun koruyucu zarları olan pia, araknoid ve dura materde bulunan damarları ile intrakranial damarların proksimalini innerve eder. Bu perivasküler inervasyon nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlıdır; ancak, beyin parankiminde trigeminal inervasyon olmadığından bu bölgelerden kaynaklanan ağrı hissi bulunmaz. Trigeminal nükleusun kaudalisinden (TNC) rostral beyin bölgelerine (beyin parankiminin burun boşluğuna yakın olan ön kısımları) ağrının iletilmesi sırasında beyin sapındaki superior salivator nükleusu uyarılır ve pterigopalatin ve otik ganglion aracılığıyla parasempatik aktivasyon ile vazodilatasyon gerçekleşir. Üst servikal spinal köklerden gelen duyu lifleri, TNC'deki duyu lifleri ile interferans yapar ve bu işlevsel ilişki nedeniyle nosiseptif (ağrı reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan) uyarılar boyun, yüz ve kafadaki trigeminal reseptif alana yansıyabilir [7].

2.3. ACİL SERVİSTE BAŞ AĞRISI OLAN HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM

Acil servise baş ağrısı semptomatolojisi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde ilk adım primer ve sekonder baş ağrısı sebepleri açısından değerlendirmektir.

Anamnez alınırken ağrı ve ağrı ile ilişkili semptomların özelliklerini anlamaya yönelik sorular sorulmalıdır. Anamnez sekonder baş ağrısı sebeplerini dışlamak ve primer baş ağrısının tipini belirlemek açısından önemlidir. Önemli sorular arasında ağrının başlangıç zamanı, başlatan faktör, başlama şekli(maksimum yoğunluğa ulaşma veya kademeli olarak artma), ağrının şiddeti, tetikleyici ve arttıran faktörler (örn. Fiziksel efor, travma vb.) yer alır. Eşlik eden bulgular sorgulanır (mide bulantısı, kusma, ışığa/seslere intolerans). Ağrı şikayetini etkileyebilecek diğer komorbiditeleri dışlamak için kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı gibi parametreler her zaman değerlendirilmeli ve kardiyovasküler, solunum sindirim, ürogenital sistemlerin fizik muayenesi yapılmalıdır[8].İlk değerlendirme ve risk sınıflandırmasının ardından gerekli müdahaleler uygulanır.

Tablo 1.Baş Ağrısı Grupları

Baş Ağrısı Grupları
1. Migren
2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı
3. Trigeminal Otomatik Cephalalgias (TACs) (küme baş ağrısı dahil)
4. Diğer Birincil Baş Ağrısı Bozuklukları
5. İkincil Baş Ağrıları
a. Kafa ve/veya boyun travması veya yaralanmasına bağlı baş ağrısı
b. Kranial veya servikal vasküler bozukluğa bağlı baş ağrısı
c. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluğa bağlı baş ağrısı
d. Bir maddeye veya çekilmesine bağlı baş ağrısı
e. Enfeksiyona bağlı baş ağrısı
f. Homöostaz bozukluğuna bağlı baş ağrısı
g. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz veya servikal yapı bozukluğuna bağlı baş ağrısı veya yüz ağrısı
h. Psikiyatrik bozukluğa bağlı baş ağrısı
i. Ağrılı kranial nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer baş ağrıları
j. Kranial sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrısı
k. Diğer baş ağrı bozuklukları
Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması'na göre başlıca baş ağrısı grupları

2.3.1. Migren

2.3.1.1.Migren Epidemiyoloji

Doğal olarak en yaygın karşılaşılan birincil baş ağrısı türü migrendir. Küresel nüfusun yaklaşık %15'i migrenle mücadele etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), her yıl kadınların %18'i ve erkeklerin %6'sı migrenle mücadele eden bireyler arasında yer almaktadır. Yaşam boyu risk oranlarına göre, kadınlar için bu oran %43, erkekler için ise %18'dir. Avrupa genelinde yaşam boyu toplumsal risk oranı %12-28 aralığındadır. Her yıl, kadınların %14-35'i ve erkeklerin %6-15'i migrenle baş ağrısı yaşamaktadır. Toplumda kronik migren oranı %1,4-2,2 arasındadır. Batı ülkelerindeki migren sıklığı dünyanın geri kalanına göre yüksek seviyededir. Yaygın görülen ve her yıl yeni kitlenin etkilendiği hastalığın, tedavi ve iş gücü kaybı ve masrafları ile birlikte getirdiği ekonomik yük oldukça dikkate değerdir. İngiltere'de NHS verilerine göre, migren yılda 25 milyon kayıp gün temelinde 2,25 milyar pound'a, ayrıca bakım, muayene ve tedavi maliyetleri temelinde 150 milyon pound'dan fazla ekonomik yük getirmektedir. ABD'de gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, migrenli ailelerle, migreni olmayan ailelerin yıllık sağlık harcamaları karşılaştırıldığında, migrenli ailelerin sağlık harcamalarının migreni olmayanlara kıyasla %70 daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da doğrudan ve dolaylı olarak, ABD'de migrenin yıllık ekonomik yükünün 23 milyar dolar olarak belirlendiği görülmüştür[8].

2.3.1.2.Migren Tanımı ve Patofizyolojisi

Migren kelime kökeni olarak Latince'den (hemigrania) bütün dillere geçmiştir ve primer baş ağrısı çeşididir. Tarihi olarak ilk kez MS 200'lü yıllarda Galen tarafından kullanılmıştır[9]. Mezopotamya'da keşfedilen ve antik Mısır'a ait olan "Leyden" ve "Ebers" papiruslarında geçen, saplanıcı baş ağrısını ve nevrallijiyitaniyi tanımlayan ifadelerden migren tarihçesinin MÖ 3000 lere kadar dayandırıldığı söylenebilir. İbn-i Sina 10. Yüzyılda migreni tanımlarken beyindeki aşırı duyarlılığa dikkat çekmiştir[10].

Migren baş ağrısı, genetik olarak yatkın bireylerde endojen ve ekzojen etkenlerle trigeminovasküler sistemin aktive olmasına bağlı, epizodik olarak meydana gelen semptomlar bütünüdür[11]. Migrenin patofizyolojisinde en temel nokta genetik yatkınlıktır. Migren, beynin enerji rezervi ile iş yükü arasında uyumsuzluk bulunan,

genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkan, korunmuş, adaptif bir yanıt olarak kabul edilebilir. Migrenin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bu durumla ilişkili genotiplerin muhtemelen evrimsel bir avantaj sağladığı görülmektedir. Teknolojik ilerlemeler migren hastalarında serebral metabolizmanın farklı yönlerinin incelenmesine olanak sağlamış ve tamamlayıcı hayvan araştırmaları migren patofizyolojisindeki olası metabolik mekanizmaların altını çizmiştir. Çoğunluğu klinik olan giderek artan sayıda kanıt, migrenin serebral enerji eksikliğine veya antioksidan kapasiteyi aşan oksidatif stres düzeylerine bir yanıt olduğunu ve saldırının kendisinin beyin enerji homeostazisini yeniden sağlamaya yardımcı olduğunu ve zararlı oksidatif stres düzeylerini azalttığını öne sürmektedir[12].Yapılan araştırmalara göre, migren, nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayımlı depresyon mekanizmalarının bir araya gelerek oluşturduğu, trigeminal sinir ağı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin etkilediği karmaşık patofizyolojiye sahip bir nörovasküler hastalık olarak tanımlanmıştır. Ayrıcabelirli nöropeptidler, nöroinflamatuvar ajanlar, ve çeşitli vazomotor değişikliklerin de migren patogenezinde katkıda bulunduğu belirlenmiştir[13].

Nörovasküler teoriye göre meningeal damarlarda aktivasyona neden olan nöronal mekanizmalar sonucu ağrı ve diğer sinirlerin aktivasyonuna neden olur. Anormal nöronal tetiklenme ve vazoaktif nörotransmitter üretimine bağlı olarak migren baş ağrısı meydana gelir. Bu teori migren baş ağrısı ve öncesinde meydana gelen öncül semptomların açıklanmasına odaklanmıştır[14].

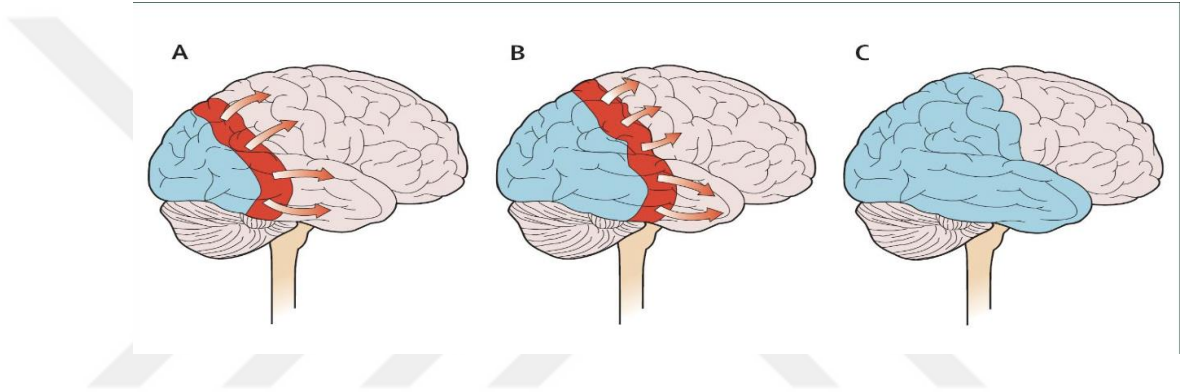
Migren atak gelişimindeki iki önemli mekanizma:

- 1) Kortikal Yayılan Depresyon
- 2) Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu

2.3.1.3. Kortikal Yayılan Depresyon

Bu teorinin temeli, nörofizyolog Aristides Leao tarafından tanımlanan kortikal yayılan depresyon (KYD) kavramından türemiştir. KYD, belirli bir odaktan başlayarak 2-5 mm/dk hızında yayılan, geçici nöronal depolarizasyonu ve kortikal elektrik aktivitesindeki geçici bir düşüşü içeren bir olgudur. Nöronal aktivitenin depresyonu tüm ipsilateral hemisfer korteksine yayılır[14].Beyin parankiminde gerçekleşen depolarizasyon, vazoaktif ve nosiseptif iyonların salınmasına yol açan çeşitli

metabolitleri içerir, bunlar arasında potasyum, hidrojen, nitrik oksit, glutamat ve araşidonik asit bulunmaktadır[15]. Nöronal depresyon vazodilatasyon ve kan akımındaki artış eş zamanlı olarak gerçekleşir ve kortikal yayılan depresyon (KYD), önce bölgesel serebral kan akımında kısa süreli bir artışa sebep olsa da, ardından uzun süreli hipoperfüzyona yol açar. Serebral perfüzyon doğal ise bu hipoperfüzyon kortekste iskemik hasara yol açmamaktadır. Migrende gözlenen aura da aynı zamanda kortikal yayılan depresyon teorisiyle açıklanmaktadır[16].

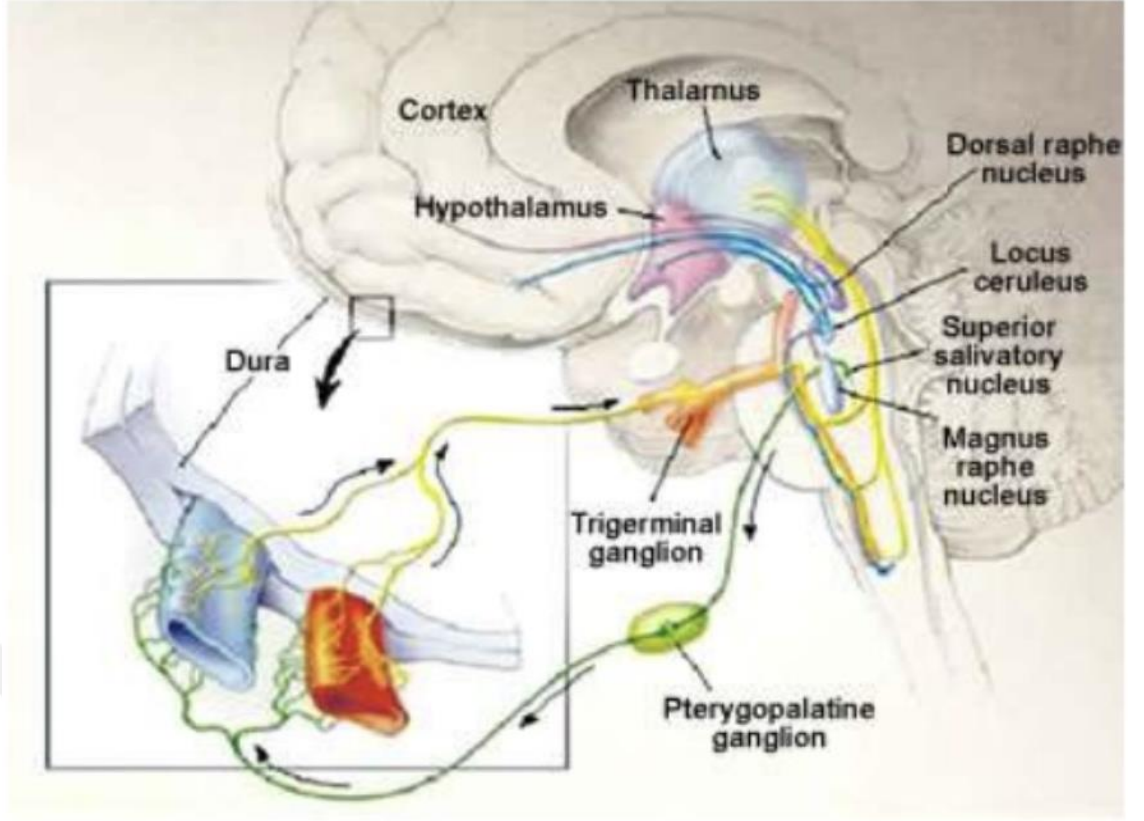


Şekil 3. Kortikal Yayılan Depresyon

Kortikal yayılan depresyon, oksipital lobdan başlayarak (A), frontale doğru(B) 2-6 mm/dk hızla ilerleyen nöronal glial eksitasyon ve ardından da uzamış inhibisyona(C) neden olan bir depolarizasyon dalgasıdır[16].

2.3.1.4.Trigeminovasküler Sistem Aktivasyonu

Migren genellikle ilk fazında ağrı ile başlar. Baş ağrısının yayılımında başlıca afferent sinir trigeminal sinirdir[17].Trigeminal sinirin uyarımıyla damar duvarında genişleme, geçirgenlik artışı, steril enflamasyon gelişir. Bunun sonucunda trombositler aktifleşir. Bu kimyasal tepkimeler sonucunda ağrı meydana gelir. Nörojenik inflamasyon ve vazodilatasyon nöronları 30 dakika içinde duyarlı duruma getirir. Ağrı; pulsasyon, egzersiz, hapşırma ve öksürme gibi intrakraniyal basıncı yükselten stimülanlarla artan vasküler ağrı karakterindedir[18].



Şekil 4.Kortikal Yayılan Depresyonun Yayılımı

Kortikal yayılan depresyon, geçtiği yerlerde trigeminal sinirin perivasküler dallarını uyarır. Uyarılan sinir uçlarından vazoaktif nöropeptidler salınır. Burada oluşan meningeal inflamasyon ortamı siniri irrite etmeye devam eder

2.3.1.5. Migren Sınıflaması

Baş Ağrısı Bozukluklarının uluslararası sınıflandırması, son olarak 2018 de 3. Baskısı yayınlanan Üçüncü Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması (IHS, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018) tarafından sağlanan klinik kriterlere dayanmaktadır (ICHD-3). Migreni düşündüren genel klinik özellikler, 4 ila 72 saat süren, orta ila şiddetli ağrı yoğunluğundaki tekrarlayan baş ağrısı ataklarıdır.

Tipik bir baş ağrısı atağı tek taraflıysa, nabız atıyorsa ve fiziksel aktiviteyle şiddetleniyorsa migren tanısı düşünülmelidir. Eşlik eden yaygın semptomlar bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobidir. Bazı kişiler migrenin öncesinde, tipik olarak görsel veya yarı-duyusal bozuklukları içeren, geri dönüşümlü fokal nörolojik semptomlarla karakterize edilen bir auranın geldiğini bildirmektedir[17].

Tablo 1: Migren Tanı Ölçütleri;

- A.** B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- B.** Reversible olan aşağıdaki aura belirtilerinden bir veya daha fazlası: 1. Duyusal 2. Konuşma ve/veya dil 3. Motor 4. Beyinsapı 5. Retinal
- C.** Aşağıdaki 6 özellikten en az üçü olmalı
 - 1. En az bir aura semptomu ≥ 5 dk gibi bir sürede yavaşça yayılır
 - 2. İki veya daha fazla aura belirtileri sırayla ortaya çıkar
 - 3. Her bir aura belirtisi 5-60 dk sürer
 - 4. En az bir aura belirtisi tek yanlıdır
 - 5. En az bir aura belirtisi pozitifdir
 - 6. Aurada, baş ağrısından 60 dk önce başlar veya baş ağrısına eşlik eder
- D.** Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Migren 2 ana tipi yaygın olan 6 alt tipe sınıflandırılır. Bu iki esas migren tipi: Aurasız migren ve auralı migrendir. Aurasız migrende görülen baş ağrısı spesifik özelliklere sahiptir. Baş ağrısı ile bağlantılı belirtiler görülür. (Tablo1)

Bazı kişiler migrenin öncesinde, tipik olarak görsel veya yarı-duyusal bozuklukları içeren, geri dönüşümlü fokal nörolojik semptomlarla karakterize edilen bir auranın geldiğini bildirmektedir. Auralı migrende baş ağrısına eşlik eden geçici fokal nörolojik belirtiler görülür. Bu belirtiler aura olarak adlandırılır.

Görsel auralarda nokta nokta gölgelenmeler, görmede bulanıklık, ışık çakmaları tarif edilebilir. Duyusal aurada parestezi, hipoestezi ataksi gibi bulgular olabilir. Ayrıca motor ve psikoloji auralar da olabilir. Aura baş ağrısından önce veya baş ağrısı sırasında meydana gelebilir. 5-60 dakika arası sürebilir. Auralı migrenin tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

2.3.1.5.Migren Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri

Migren

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
 - 2.1. Tipik auralı migren
 - 2.1.1. Baş ağrılı tipik aura
 - 2.1.2. Baş ağrısız tipik aura
 - 2.2. Beyin sapı auralı migren
 - 2.3. Hemiplejik migren
 - 2.3.1. Familial hemiplejik migren (FHM)
 - 2.3.1.1. Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
 - 2.3.1.2. Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
 - 2.3.1.3. Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
 - 2.3.1.4. Familial hemiplejik migren, diğer lokuslar
 - 2.3.2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)
 - 2.4. Retinal migren
3. Kronik migren
4. Komplikasyonlu migren
 - 4.1. Migren statusu
 - 4.2. İnfarkt olmaksızın ısrarlı aura
 - 4.3. Migrenöz infarkt
 - 4.4. Migren aurasının tetiklediği nöbetler
5. Olası migren
 - 5.1. Aurasız olası migren
 - 5.2. Auralı olası migren
6. Migrenle ilişkili olabilen epizodik sendromlar
 - 6.1. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluklar
 - 6.1.1. Siklik kusma sendromları
 - 6.1.2. Abdominal migren
 - 6.2. Benign paroksizmal vertigo
 - 6.3. Benign paroksizmal torticollis

Tablo 2: Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin Aurasız Migren Tanı Kriterleri;

- A.** B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak
- B.** 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da tedavisi başarısız)
- C.** Baş ağrısında aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin bulunması:
1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı
 3. Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu
 4. Rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme ya da merdiven tırmanma) ile artma ya da bu aktivitelerden kaçınma
- D.** Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması;
1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E.** Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Tablo 3. Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin Auralı Migren Tanı Kriterleri

-
- A.** B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- B.** Reversible olan aşağıdaki aura belirtilerinden bir veya daha fazlası:
1. Duyusal
 2. Konuşma ve/veya dil
 3. Motor
 4. Beyinsapı
 5. Retinal
- C.** Aşağıdaki 6 özellikten en az üçü olmalı
1. En az bir aura semptomu ≥ 5 dk gibi bir sürede yavaşça yayılır
 2. İki veya daha fazla aura belirtileri sırayla ortaya çıkar
 3. Her bir aura belirtisi 5-60 dk sürer
 4. En az bir aura belirtisi tek yanlıdır
 5. En az bir aura belirtisi pozitifdir
 6. Aurada, baş ağrısından 60 dk önce başlar veya baş ağrısına eşlik eder
- D.** Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması
-

2.3.1.6. Kronik Migren

Migren hastalarının çoğunda migren atakları ara sıra görülür; ancak bazı bireylerde zamanla atak sıklığında kademeli bir artış yaşanır ve genel popülasyonun %2'sine varan oranda kronik migren gelişir. Bu kronikliğin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak çözülmemiştir ancak inflamasyona sekonder olduğu varsayılmaktadır. Kronik migrene yol açan migren sıklığındaki artışın, nörojenik nöroenflamasyonu içerdiğini, muhtemelen trigeminovasküler sistem nöronlarında ve glial hücrelerde protein kinazların aktivasyonu yoluyla sitokinlerin ekspresyonunun artmasına yol açtığı düşünülmektedir[18].

Migrenden kaynaklanan ağrıya uzun süre maruz kalmak, santral sensitizasyona neden olabilir, kronik migren gelişimine katkıda bulunabilir ve normal işlevselliğe dönüşü engelleyebilir[19]. Migren ataklarının sıklığı arttığında, akut atakları kronik baş ağrısından ayırmak zor olabilir. Kronik migren tanısı, hastanın en az 3 ay boyunca ayda en az 15 gün baş ağrısı yaşaması ve bu ataklardan en az 8'inin migren özellikleriyle ilişkili olması durumunda konur[20].

Migrenin kronikleşmesine yol açan risk faktörleri:

Kontrol edilebilir risk faktörleri:

- Atak sıklığı
- Ağrılı gün sayısı
- Analjezik fazla kullanımı
- Stres
- Obezite
- Uyku problemleri
- Horlama
- Komorbid ağrı durumları
- Sigara içme
- Kafein tüketimi
- Baş-boyun travması

Kontrol edilemeyen risk faktörleri:

- Yaş
- Kadın cinsiyet
- Medeni durum
- Eğitim seviyesi
- Sosyoekonomik seviye
- Genetik faktörler

2.3.2. Neopterin

Neopterin, pek çok farklı hastalıkta hücrel immüitenin göstergesi olarak kullanılan bir biyokimyasal belirteçtir. Neopterin ilk olarak 1963 senesinde arı larvalarında gösterilmiştir[21]. İnsanlarda ise neopterin varlığı ilk kez 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından idrardan elde edilmiştir[22].

Neopterin hücrel savunmada sisteminin parçası olarak rol alır. Temel üretim kaynağı monosit ve makrofajlardır. Ek olarak mikroglia hücreleri ve santral sinir sisteminde de neopterin salınımı olur. Neopterin seviyesi enfeksiyon, malignite, koroner arter hastalığı, HCV, transplantasyon reaksiyonu gibi durumlarda hücrel immüite ile bağlantılı olarak artış gösterir[23].

2.3.2.1. Neopterin Üretimi

Neopterin bir unkonjuge pteridin türevidir. GTP siklohidrolaz 1 (GTPCH-1) yoluile Guanozin trifosfattan (GTP) sentezlenir.(21) GTP, GCH-1 enzimi ile 7,8-Dihidronopterin trifosfata dönüştürülür. Endotel hücrelerde, monositlerde, makrofajlardadeğişik defosforilasyon ve oksidatif tepkimelerden sonra 7,8-Dihidronopterin neopterinedönüştürülür. T lenfositlerden oluşan interferon gama tarafından GTPCH-1 enzimiaktive edilir[24]. Serbest oksijen radikallerinin vücutta artmasıyla neopterin yükselmektedir. T lenfosit 1 hücreleri tarafından interferon gama ile tetiklenen makrofajlardan neopterin salınımına sebep olur [25].

2.3.2.2. Neopterinin vücuttaki Biyokimyasal ve Fizyolojik Rolü

İnsan fizyolojisinde neopterinin yerini ortaya koymak için çalışmalar devam etse de tam olarak anlaşılamamıştır. Neopterin, sitokinlerin aktifleştirdiği makrofajlar tarafından üretilir [21].

Neopterin normal şartlarda serumda stabil seviyededir. Vücutta gelişen enfeksiyonlarla tetiklenen immün yanıtta serumda seviyesi artar. T hücresi 1 (TH 1) ile bağıntılı hücresel immün sistemin bir göstergesidir. Kan serumu dışında beyin omurilik sıvısı, pankreas sıvısında, idrar, tükürük gibi farklı vücut bölgelerinde bulunur [26-27].

Sağlıklı bireyde serum Neopterin seviyesinin üst sınır 10 nmol/l şeklinde kabul edilmektedir[28].

Tablo 4. Biyolojik Sıvılarda Neopterin Düzeylerinin Yükselmesine Neden Olan Hastalıklar

1. Genetik hastalıklar (pteridin metabolizmasındaki gibi)
2. Enfeksiyöz hastalıklar: Viral hastalıklar (hepatit C, HIV), bakteriler (Plasmodium, mycobacterium), Septik şok gibi.
3. Otoimmün hastalıklar: Romatoid artrit gibi.
4. Gastrointestinal hastalıklar: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi.
5. Diğer inflamatuvar hastalıklar: Wegener granülomatozu, Dermatomyozit, Sarkoidoz, Aseptik meningoensefalit, koroner arter hastalıkları gibi.
6. Malign hastalıklar: Hematolojik neoplaziler, Genitoüriner kanal tümörleri, Jinekolojik tümörler, Akciğer kanseri, Gastrointestinal karsinoma gibi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmada; 15.01.2024 – 15.02.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde migren atak tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma; İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 15/12/2023 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 93 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesine sıkıca bağlı kalınmıştır.

Tez çalışmasında kullanılan biyokimyasal test kitlerinin temini ve çalışılması için gereken bütçe, çalışmacı tarafından karşılanmıştır.

3.2. OLGULARIN SEÇİMİ

15.01.2024 – 15.02.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine başvurup, migren atak tanısı konulan, 18 yaşından büyük, çalışma için gönüllü onayı veren hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu olarak Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği’ne nonspesifik şikayetlerle ayaktan başvuran, ciddi hastalık kliniği olmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan; dahil edilme kriterlerini karşılayan, rutin tetkiklerinde inflamatuvar bir hastalık belirtisi olmayan çalışma için gönüllü onayı veren bireyler dahil edilmiştir.

3.2.1. Hasta grubu dahil edilme Kriterleri:

- Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Kliniği’ne 15/01/2024-15/02/2025 tarihleri arasında şiddetli baş ağrısı ile başvuran 18 yaş ve üzerindeki sağlıklı erişkin bireyler
- 18 yaş ve üzerindeki başağrısı semptomlarıyla başvuran ve IHS kriterlerine göre migren teşhisi konulan vakalar.
- Kendisinden ya da vasisinden sözlü ve yazılı onam alınabilen vakalar

3.2.2. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- Herhangi bir sistemik sağlık kliniği ve öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılım konusunda yazılı ve sözlü onayı alınan hastalar
- Migreni olup, ek olarak akut enfeksiyon belirtisi olmayan hastalar

3.2.3. Hasta ve kontrol grubu dahil edilmeme kriterleri:

- Gönüllünün aydınlatılmış onam vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu veya afazisi olması
- Migren dışında ek nörolojik hastalık öyküsü olması
- Kraniyal MR'da sekonder baş ağrısı nedenleri saptanması
- Kafa içi yer kaplayıcı lezyon öyküsü olması
- Kronik hastalık öyküsü olması (kalp yetmezliği, akciğer hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, HT, DM vs.)
- Gebelik öyküsü veya oral kontraseptif kullanımı
- Migren ile akut bir enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma için 15.01.2024 – 15.02.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine şiddetli baş ağrısı şikâyeti ile başvuran, hasta anamnezi ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi'nin güncel kriterlerine (üçüncü baskı) göre migren teşhis konulan hastalar dahil edildi. Buna göre;

Aurasız migren tanı kriterleri;

- A) B-D maddelerine uyan en az 5 atak,
- B) Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi,
- C) Aşağıdaki özelliklerin en az ikisini gösteren baş ağrısı
 - 1.tek taraflı yerleşim

2.zonklayıcı nitelik

3.orta veya ağır şiddet

4.rutin fiziksel aktivite ile baş ağrısında artma (yürüme, merdiven çıkma, tırmanma vb.)

D) Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin varlığı

1.bulantı ve/veya kusma

2.fotofobi ve fonofobi

E) Başka bir bozukluğa bağlanamama.

Auralı migren tanı kriterleri;

A) B kriterlerini karşılayan en az 2 atak,

B) B ve C kriterlerini beraber karşılayan herhangi bir aura; Görsel (noktalanmalar, ışık çakmaları, zigzaglar, görme bulanıklığı, mikropsiv.b.), Duyusal (Parestezi, Hipoestezi, ataksiv.b.), Motor (Kore, dizartriv.b.) ve Psikolojik (Duygu-durumdeğişiklikleri, kişilik bozuklukları, deliryum, v.b.),

C) Başka bir bozukluğa bağlanamama şeklinde tanımlandı.

Migren ile ilişkili baş ağrısı atağı tanısı konulan hastalar acil serviste izole biralanda takip edildi, öncelikle hemodinamik olarak stabil hale getirilmeye çalışıldı ve her hastayasemptomatik migren tedavi protokolü uygulandı.

Bu vakaların şu verileri (önceden oluşturulacak olan vaka veri formuna)kaydedildi: yaş, cinsiyet, vital bulgular, fizik muayne bulguları, eşlik eden auravarlığı (baş dönmesi, kulaklarda çınlama, zigzag şekiller görme, ışığa duyarlılık, halüsinasyon, bayılma v.b.), ağrı şiddeti, atak sıklığı ve atak süresi ve ilk başvurudaki serum neopterin düzeyi hasta ve kontrol grubu arasında ilk başvuruda ölçülen ortalama serumNeopterin düzeyleri karşılaştırıldı.

Olgu Rapor Formu'na hastaların; müracaat numarası, tarih, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı, aura varlığı kayıta altına alındı. Ardından bu forma daha sonra saptanan serum neopterin seviyeleri yazıldı.

Hastaların sonlanımları taburculuk, servis yatışı, yoğun bakıma yatış şeklinde kaydedildi.

Kontrol grubu hastaları için de aynı şekilde; yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi ve bu forma daha sonra, neopterin yazıldı.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken rutin olarak hemogram, biyokimya belirteçleri için aldığımız kan örneğine ek olarak, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu için imza alındıktan sonra, 1 tüp biyokimya tüpüne aktarılmak üzere 2 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri, serum temini için 4000/dakika devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, oluşabilecek hemolizden kaçınmak için, steril enjektör ile kapaklı eppendorf tüplerine aktarıldı ve numaralandırıldı. Bu eppendorf tüpleri, dakikalar içerisinde -80°C'lik buzdolabına nakledildi.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen +4°C'ta muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

Verilerin toplanması bitiminde örneklerin hepsi, kitlerin temin edildiği firma tarafından soğuk zincir kurallarına uygun olarak örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara taşındı ve burada oda sıcaklığında serumların çözünmesi beklendi. Laboratuvar çalışanlarına hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi verilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapıldı.

Örneklerde NEOPTERİN DÜZEYLERİ; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasına ait 96'lı "İnsan Tümör Marker DR-70 Elisa Kiti" kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik

Devletleri) veDIALAB® DIAWasher ELX50/8 (Viyana, Avusturya) cihazları ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının düzeyleri karşılaştırıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastaların cinsiyet dağılımı şu şekildedir: Erkeklerden oluşan hasta sayısı 47 (%49) iken kadın hasta sayısı 49 (%51)'dir. Bilinç Durumu- Gks Skoru değişkenine bakıldığında, tüm hastaların %100'ünün "Açık-15" olarak sınıflandırıldığı görülmektedir.

Aura Varlığı incelendiğinde, hastaların %45,8'i (n=22) aura yokken %54,2'si (n=26) aura bulunmaktadır. Aura Türü dağılımı şu şekildedir: Baş Dönmesi %28 (7 hasta), Bulantı %56 (n=14), Halüsinasyon %8 (n=2) ve Işığa Duyarlılık %8 (n=2). Ek Hastalık Varlığına bakıldığında, hastaların %81,3'ünde (n=78) ek hastalık bulunmazken %18,8'inde (n=18) ek hastalık mevcuttur. Ek Hastalık Türü dağılımı incelendiğinde, hastaların %88,9'u (n=16) hipertansiyon, %27,8'i (n=5) iskemik kalp hastalığı ve %33,3'ü (n=6) serebrovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Yaş değişkeni için ortalama yaş 36,66 olup standart sapma 13,36'dır. Medyan yaş 33 (minimum 19- maksimum 74) olarak belirlenmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Çalışmadaki Değişkenlere Ait Frekans Dağılımları Ve Tanımlayıcı İstatistikler

	Ortalama $\pm$ ss	Ortanca (min- mak)
Yaş;	36,66 $\pm$ 13,36	33 (19- 74)
	Hasta (n)	(%)
Cinsiyet:		
Erkek	47	49
Kadın	49	51
Bilinç Durumu (Gks Skoru):		
Açık-15	96	100
Aura Varlığı:		

Yok	22	45,8
Var	26	54,2
Aura Türü:		
Baş Dönmesi	7	28
Bulantı	14	56
Halüsinasyon	2	8
Işığa Duyarlılık	2	8
Ek Hastalık Varlığı:		
Yok	78	81,3
Var	18	18,8
Ek Hastalık Türü:		
Hipertansiyon	16	88,9
İskemik Kalp Hastalığı	5	27,8
Serebrovasküler Hastalık	6	33,3

Tüm katılımcıların neopterin düzeyi ortalaması ise 0,16'dır. Hasta grubunda neopterin ortanca değeri 0,12 iken kontrol grubunda da neopterin düzeyi ortanca değeri 0,12 olarak elde edilmiştir ve gruplara göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,106$). (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplara Göre Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grup

	Kontrol	Hasta	Toplam	Test İstatistiği	p *
Neopterin Düzeyi	0,17 ± 0,08 0,12(0,08-0,35)	0,15 ± 0,08 0,12(0,05-0,34)	0,16 ± 0,08 0,12(0,05-0,35)	931,5	0,106

*Mann Whitney U Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Katılımcıların yaşları ile neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,208$; $p=0,042$). (Tablo 7)

Tablo 7. Katılımcıların Yaşları İle Neopterin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	Yaş	
	r	p
Neopterin Düzeyi	-0,208	0,042

r: Spearman's rho Korelasyon katsayısı

Cinsiyete göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,431$). Erkeklerde neopterin ortanca değeri 0,11 iken kadınlarda 0,12 olarak bulunmuştur. Aura varlığına göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,844$). Aura varlığı olmayanlarda neopterin ortanca değeri 0,12 iken olmayanlarda bu değer 0,11 olarak bulunmuştur.

Aura türüne göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,345$). Baş dönmesi olanlarda neopterin ortanca değeri 0,12, bulantısı olanlarda 0,12, halüsinasyon olanlarda 0,09 iken ışığa duyarlılığı olanlarda bu değer 0,16 olarak bulunmuştur. Ek hastalık varlığına göre

neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,056$). Ek hastalığı olmayanlarda neopterin ortanca değeri 0,12 iken ek hastalığı olanlarda bu değer 0,11 olarak bulunmuştur. Ek hastalık türüne göre neopterin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). Hipertansiyonu olanlarda neopterin ortanca değeri 0,12, iskemik kalp hastalığı olanlarda 0,12 iken serebrovasküler hastalık olanlarda bu değer 0,11 olarak bulunmuştur. (Tablo 8)

Tablo 8. Sosyodemografik Özelliklere Göre Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Neopterin Düzeyi		p
	Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)	
Cinsiyet:			
Erkek	0,16 ± 0,09	0,11 (0,05 - 0,35)	0,431*
Kadın	0,16 ± 0,08	0,12 (0,05 - 0,34)	
Aura Varlığı:			
Yok	0,15 ± 0,09	0,11 (0,05 - 0,34)	0,844*
Var	0,15 ± 0,08	0,12 (0,06 - 0,32)	
Aura Türü:			
Baş Dönmesi	0,14 ± 0,05	0,12 (0,09 - 0,21)	3 0,345**
Bulantı	0,17 ± 0,09	0,12 (0,06 - 0,32)	
Halüsinasyon	0,09 ± 0,01	0,09 (0,08 - 0,09)	
Işığa Duyarlılık	0,16 ± 0,04	0,16 (0,13 - 0,19)	
Ek Hastalık Varlığı:			
Yok	0,17 ± 0,08	0,12 (0,05 - 0,35)	0,056*
Var	0,13 ± 0,06	0,11 (0,05 - 0,25)	

Ek Hastalık Türü:

Hipertansiyon 0,13 ± 0,07 0,12 (0,05 - 0,25)

İskemik Kalp

Hastalığı 0,14 ± 0,07 0,12 (0,08 - 0,25)

>0,050**
- *

Serebrovasküler

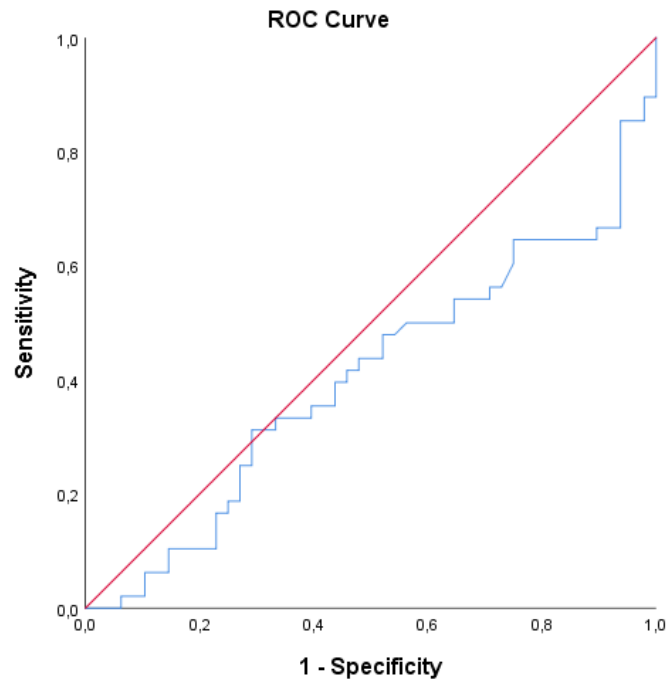
Hastalık 0,14 ± 0,08 0,11 (0,06 - 0,25)

*Mann Whitney U Testi; **Kruskal Wallis Testi; ***Bonferroni Düzeltmesi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); ~Çoklu Yanıt

Migren tanısı koymada neopterin düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmamıştır (p=0,106). (Tablo 9)

Tablo 9. Migren Tanısı Koymada Neopterin Düzeyi İçin Kesme Değeri Belirlenmesi

	Cut		P
	off	AUC (%95 CI)	
Neopterin		0,404 (0,29 -	0,10
Düzeyi	---	0,519)	6



Şekil 1. ROC Analizi Grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, migren atağı sırasında serum neopterin düzeylerini değerlendirdik ve migren atağı ile neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Migren baş ağrısı, genetik olarak yatkın bireylerde endojen ve ekzojen etkenlerle trigeminovasküler sistemin aktive olmasına bağlı, epizodik olarak meydana gelen semptomlar bütünüdür[11].

Yapılan araştırmalara göre, migren, nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayımlı depresyon mekanizmalarının bir araya gelerek oluşturduğu, trigeminal sinir ağı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin etkilediği karmaşık patofizyolojiye sahip bir nörovasküler hastalık olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, nöroinflamatuvar ajanlar, belirli nöropeptidler ve çeşitli vazomotor değişikliklerin de migren patogeneze katkıda bulunduğu belirlenmiştir[12].

Biyobelirteçler; mevcut biyolojik durumun doğal veya patolojik süreçlerinin ölçülebilir göstergesidir. Müdahale veya tedavi uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya zamanını belirlemek için yardımcı olabilir[2]. Uygun şartlarda, biyobelirteçler (biri veya kombinasyonları) bir hastalığın teşhis edilmesi için yüksek özgüllük ve yüksek duyarlılık sağlamalıdır; ancak bu özelliklerin her ikisi de yalnız başına ‘tanı koyma’ ya da ‘dışlama’ aracı olarak yeterli olmayabilir. Aynı zamanda biyobelirteçler doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır[3].

Bağışıklık sistemi aktivasyonu için köklü bir biyobelirteç olan Neopterin, nörolojik/nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen bireylerin beyin omurilik sıvısında yüksek seviyelerde bulunur[11].Neopterin, hasara veya iltihaplanmaya karşı telafi edici bir yanıt olarak sinir hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan sitoprotektif bir moleküldür. Serum neopterininin kranial sinir sistemindeki inflamatuvar aktivasyonun erken bir biyolojik belirteçidir[3].Sağlıklı bireyde serum Neopterin seviyesinin üst sınır 10 nmol/l şeklinde kabul edilmektedir[13].

Bu yüzden migrende neopterin seviyesinin çalışılması yol gösterici olabilir. Bu sonuçlar, migren atağının patofizyolojisinde neopterin seviyelerinin tek başına belirleyici bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalar,

inflamatuvar süreçlerin migren atağının gelişiminde önemli bir rol oynadığını öne sürmüştü, ancak bu çalışmada neopterin düzeylerinin migren atağı tanısında veya şiddetinde belirleyici bir faktör olmadığı görülmektedir.

Migren atağı sırasında neopterin düzeylerindeki değişimlerin nedeni net değildir. Bununla birlikte, migren atağının kompleks patofizyolojisinde diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, hastalığın anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu bulgular, neopterin düzeylerinin migren atağı tanısında kullanımının sınırlı olduğunu ve hastalığın tedavisinde diğer faktörlerin daha fazla dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Migren atağında serum neopterin düzeylerindeki değişimlerin nedeni hala tam olarak anlaşılamamış olsa da, bu değişimlerin diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Bu değerlendirme, migrenin kompleks patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Neopterin düzeylerinin migren atağı tanısında kullanımının sınırlı olduğu doğrudur çünkü neopterin düzeylerindeki değişimler, migrenin tanısında tek başına yeterli bir belirteç olarak görülmemektedir. Migrenin tanısında ve tedavisinde birden fazla faktörün dikkate alınması gerekmektedir, bu da hastalığın karmaşıklığını ve çok yönlülüğünü yansıtmaktadır.

Migrenin tanısında ve tedavisinde çeşitli faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Migren, karmaşık bir nörolojik hastalıktır ve genellikle semptomlar ve hastanın öyküsü de dahil olmak üzere birden fazla klinik belirteçten yola çıkılarak teşhis edilir.

Migren tanısında dikkate alınması gereken bazı faktörler şunlardır:

1. Semptomlar: Migren, genellikle tekrarlayan baş ağrıları, mide bulantısı, kusma ve ışığa veya sese karşı hassasiyet gibi belirtilerle karakterizedir.
2. Hastanın Öyküsü: Migren atağının özellikleri, sıklığı, süresi ve tetikleyicileri hastanın detaylı bir öyküsüne dayanarak değerlendirilir.
3. Fizik Muayene: Baş ağrısı veya migren belirtileri ile ilişkili başka bir tıbbi durumun varlığını belirlemek için fizik muayene yapılabilir.

4. Laboratuvar Testleri: Migren tanısı koymak için rutin olarak laboratuvar testleri yapılmaz. Ancak, bazı durumlarda, diğer potansiyel nedenleri dışlamak için kan testleri veya görüntüleme çalışmaları istenebilir.

Bu nedenle, neopterin düzeyleri yalnızca migren tanısında değil, genel klinik resmin bir parçası olarak dikkate alınmalıdır. Migrenin karmaşıklığını ve çeşitliliğini anlamak için birden fazla değerlendirme kriterinin bir araya getirilmesi gerekmektedir. Migrenin tanı ve tedavisinde neopterin düzeylerinin kullanımının yanı sıra, diğer klinik belirteçlerin, semptomların ve hastanın öyküsünün değerlendirilmesi de önemlidir. Tedavi stratejilerinin belirlenmesinde, hastanın bireysel özellikleri, semptomları ve yan etki profili gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak, neopterin düzeylerinin migren atağında değerlendirilmesi, hastalığın anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir, ancak tek başına yeterli değildir. Migrenin karmaşık patofizyolojisini anlamak ve etkili tedaviler geliştirmek için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

Çalışmamızdaki katılımcıların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve klinik özellikleri (aura varlığı, ek hastalık varlığı) ile neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu, migren atağının neopterin düzeylerini etkileyen temel bir faktör olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, migren atağının tetikleyici ve şiddetlendirici faktörlerinin daha geniş bir yelpazede değerlendirilmesi gerekebilir.

Bu bulgu, migren atağının neopterin düzeylerini etkileyen temel bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Demografik özelliklerin (yaş, cinsiyet) ve klinik özelliklerin (aura varlığı, ek hastalık varlığı) neopterin düzeyleri üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, migren atağının neopterin düzeylerini doğrudan etkilemediğini gösterebilir. Bu durumda, migren atağının neopterin düzeyleri üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için farklı tetikleyici ve şiddetlendirici faktörlerin daha geniş bir yelpazede değerlendirilmesi gerekebilir.

Örneğin, migren atağının stres, uyku düzeni, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerle ilişkisi daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. Ayrıca, migren atağına neden olan inflamatuvar süreçlerin diğer belirteçleri de dikkate alınabilir. Bu tür faktörlerin neopterin düzeyleri üzerindeki etkisi, migrenin patofizyolojisi hakkında daha

derinlemesine bir anlayış sağlayabilir ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Acil servisimize migren atak ile başvuran 96 hastadan erkeklerden oluşan hasta sayısı 47 (%49) iken kadın hasta sayısı 49 (%51)'dir. Dünyada ve Türkiye’de yapılan migren prevalans çalışmalarından farklı şekilde bizim hastalarımızda kadın erkek dağılımı benzerdi. Türkiye’de yapılan çalışmada kadınların baş ağrısı nedeni ile daha çok hastaneye başvurdıkları görülmektedir. Erkeklerin baş ağrısı nedeni ile daha az başvurdıkları bildirilmektedir. Bu bilgi ışığında bizim çalışmamızda kadın erkek oranı daha dengeli şekilde dağılmıştır.

Çalışmanızda kadın ve erkek hasta oranlarının daha dengeli bir şekilde dağıldığını gözlemlediğinizi belirtmek oldukça önemlidir. Bu bulgu, migren atağı nedeniyle acil servise başvuran hastaların cinsiyet dağılımının, genel migren prevalansı ile karşılaştırıldığında farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda kadınların migren nedeniyle daha sık hastaneye başvurduğu ve bu nedenle migren hastalarının çoğunluğunu kadınların oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak sizin çalışmanızda kadın ve erkek hasta sayılarının daha dengeli bir dağılıma sahip olması, bu konuda farklı bir görünüm sunmaktadır. Bu bulgu, migrenin cinsiyetle ilişkili olarak nasıl bir dağılım gösterdiğini anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca, migren atağı ile ilgili cinsiyet faktörünün yanı sıra diğer etkenlerin de dikkate alınması, migrenin neden olduğu acil servis başvurularını daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmenize yardımcı olabilir.

Wacogne ve ark., 2003 yılında yaptığı çalışmada migrenin en sık görüldüğü yaş aralığını 30 - 50 yaşlar olarak bulmuşlar. 2012 yılında Ertaş ve ark. ülkemizde yaptığı çalışmada ise en sık görüldüğü yaş aralığı 30-39 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda araştırmaya dahil edilme kriterlerimizde alt yaş sınırımız 18 idi. Çalışmaya katılanların en küçüğü 19, en büyüğü 74 yaşında olup yaş ortalaması 36,6 idi. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması benzer şekilde bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma, migren atağı ve neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen, migrenin patofizyolojisi hakkında daha fazla anlayış sağlamış ve hastalığın tedavisi üzerindeki etkilerini değerlendirmede önemli bir adım olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, migren atağının patofizyolojisinin ve belirleyici

faktörlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Migren atağının kompleks yapısını daha iyi kavramak ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek için daha kapsamlı ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak, migren atağının en sık 30-50 yaş aralığında görüldüğü belirtilmiştir. Ancak, ülkemizde yapılan çalışmalarda bu yaş aralığının 30-39 olarak belirtildiği görülmüştür. Araştırmanızda ise 18 yaş altı katılımcıların dahil edilmediği, en genç katılımcının 19 yaşında olduğu ve en yaşlı katılımcının ise 74 yaşında olduğu belirtilmiştir. Ortalama yaşı 36,6 olduğu ifade edilmiştir, ki bu da literatürdeki bulgularla uyumlu bir şekildedir. Sonuç olarak, yapılan çalışma neopterin düzeyleri ile migren atağı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olsa da, migrenin patofizyolojisi hakkında daha fazla anlayış sağlamıştır. Bu sonuçlar, migrenin neden olduğu patofizyolojinin ve belirleyici faktörlerin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Migren atağının karmaşıklığını daha iyi anlamak ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek için daha kapsamlı ve ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda neopterin seviyeleri yüksek bulundu fakat kontrol grubuna göre yüksek bulunmadı. Bunun sebebini araştırmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olması ve belirli bir zaman aralığındaki hastaları değerlendirdiğimiz için, çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliği kısıtlı olmuştur. Çalışmamızın bir diğer limitasyonu ise bu hastalarda sadece serum neopterin düzeylerinin değerlendirilmiş olmasıdır. Neopterinin beyin omurilik sıvısındaki düzeyleri değerlendirilmemiştir. Migren atak ile başvuran bir hastaya lomber ponksiyon gibi invaziv bir işlem yapılması her ne kadar hasta onamı alınsa da etik bulunmamıştır. Şiddetli baş ağrısı ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalarda BOS neopterin düzeylerinin değerlendirilmesi sonrası yapılacak çalışmaların hipotezimizi destekleyeceğini düşünmekteyiz. Migren hastalarında sadece serum neopterin düzeyini değerlendiren çalışmamızın daha

kapsamlı çalışmalara, bu yönüyle ışık tutacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamızın bir diğer limitasyonunun ise hastalarımızda seri neopterin ölçümleri yapmamış olmamızdır. Araştırmamızın btcesini kendimizin karşılaması ve kit ücretinin fazla olması bunu yapmamıza engel olmuştur. Atak süresi uzun olan hastalarda serum neopterin düzeyindeki değişikliklerin çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceğini düşünüyoruz. Bu yüzden migren atak süresi ve neopterin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7. SONUÇ

Akut migren atağında serum neopterin düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik yaptığımız çalışmamızda neopterin düzeyi ve migren atağı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. Migren atak süresi ile bağlantılı olarak eğer atağın devamında serum neopterin düzeyi lseydik belki de anlamlı sonuç bulacaktık. Serum neopterin seviyesine erken bakılmış olabilir. Araştırmamızın sonuçlarına dayanarak akut migren atağı olan hastalarda serum neopterin düzeyini erken dönemde değerlendirmenin tanıda yardımcı olamayacağı kanaatine vardık. İnflamasyonun erken bir belirteci olan neopterin düzeylerinin migren hastalarında beyin omurilik sıvısında değerlendirilmesi veya geç dönemde serumda değerlendirilmesinin tanıya destek olacak bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz. Lokal bir çalışma olan bu çalışmanın yapılacak yeni çalışmalara ışık tuttuğu düşüncesindeyiz.

8. KAYNAKLAR

- [1] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol* 2019;15(8):483–490.
- [2] Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–95.
- [3] Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care* 2022;26(1):14.
- [4] Nöroloji Derneği T, Yayınıdır nin, BIÇAKCI Musa ÖZTÜRK Serap ÜÇLER Necdet KARLI Aksel SİVA Ş. *BAŞAĞRISI TANI VE TEDAVİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR Türk Nöroloji Derneği Başağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları*. [www.galenos.com.tr].
- [5] Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol* 2019;15(11):627–643.
- [6] Tezi U. MİGREN VE GERİLİM TİP BAŞ AĞRILI HASTALARDA SERUM CRP, FERRİTİN, FİBRİNOJEN, SEDİMENTASYON VE IL-6 DÜZEYLERİ VE KLİNİKLE KORELASYONU.
- [7] HEDEF DANIŞMAN Öğr Üyesi Filiz Alkan BAYLAN A. MİGREN HASTALARINDA SERUM GALECTİN3, NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ TIPTA UZMANLIK TEZİ.
- [8] Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Guglielmetti M, Martelletti P. Acute headache management in emergency department. A narrative review. *Intern Emerg Med* 2020;15(1):109–117.

- [9] Demirel H, Emre U, Tu H, Atasoy rul, Ünal A, Ankaral H, et al. Cilt:14 Sayı:6 Türk Nöroloji Dergisi.; 2008.
- [10] Tfelt-Hansen PC. Review: History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30(7):780–792.
- [11] BERKTAŞ F, EKEMEN E, KIROĞLU O, AKSU F. Migren tedavisinde antidepresan ilaçların rolü. *Cukurova Medical Journal* 2019;44:555–566.
- [12] Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis* 2009;205(1):15–22.
- [13] Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurological Sciences* 2006;27(SUPPL. 2). doi:10.1007/s10072-006-0577-z.
- [14] Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon.; 2006.
- [15] Brennan KC, Beltrán-Parrazal L, López-Valdés HE, Theriot J, Toga AW, Charles AC. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression. *J Neurophysiol* 2007;97(6):4143–4151.
- [16] Silberstein SD, Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. Blackwell Publishing Ltd *Cephalalgia*; 2004.
- [17] Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An Association between Migraine and Cutaneous Allodynia.; 2000.
- [18] Zhang W, McLeod C, Koehoorn M. The relationship between chronic conditions and absenteeism and associated costs in Canada. *Scand J Work Environ Health* 2016;42(5):413–422.
- [19] Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.
- [20] Hyland K, Howells DW. REVIEW ANALYSIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF PTERINS.; 1988.

- [21] Cumpstey I, Sundin A, Leffler H, Nilsson UJ. C2-symmetrical thiodigalactoside bis-benzamido derivatives as high-affinity inhibitors of galectin-3: Efficient lectin inhibition through double arginine-arene interactions. *Angewandte Chemie - International Edition* 2005;44(32):5110–5112.
- [22] Berdowska A, Zwirska-Korczala K, Ma R Y SU. Neopterin measurement in clinical diagnosis.
- [23] Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Yim JJ, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1, and T 24 cells: GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon- γ , and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. *Journal of Biological Chemistry* 1990;265(6):3189–3192.
- [24] Zvetkova E, Wirleitner B, Tram NT, Schennach H, Fuchs D. Aqueous extracts of *Crinum latifolium* L. and *Camellia sinensis* show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells.; 2001. [www.elsevier.com/locate/intimp].
- [25] Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflammation Research* 2003;52(8):313–321.
- [26] Widner B, Laich A, Sperner-Unterwieser B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression-What is the link? [www.academicpress.com].
- [27] Yen A, Yurt S, Ifiik N, Yaman N, Yüzbafı BA, Uzun H, et al. *AKTİF AKCİER TÜBERKÜLOZU VE SEKEL AKCİER TÜBERKÜLOZU AYRIMINDA NEOPTERİN YERİ*; 2007.