

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİZODİK MİGREN HASTALARINDA SERUM NETRİN-1 VE AMİLİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR AYŞENUR İNCE

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİZODİK MİGREN HASTALARINDA SERUM NETRİN-1 VE AMİLİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR AYŞENUR İNCE

0000-0002-9791-425X

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ DR MUSTAFA ALTAŞ

0000-0003-3011-1062

KONYA, 2024

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)  
tarafından 23TU18022 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim ve özellikle tez sürecinde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mustafa Altaş'a;*

*Tez konusunun belirlenmesinde ve sürecin kolay ilerlemesinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Turan Akdağ ve istatistiksel düzenlemeler konusunda yol gösteren Doç. Dr. Mehmet Uyar'a;*

*Tecrübeleri ile hepimize yol gösteren ve gerçek bir hekim olma yolunda bilgi birikimlerini bizlerden esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Emine Genç, Prof. Dr. Orhan Demir, Prof. Dr. Muazzez Betigül Yürüten Çorbacıoğlu, Prof. Dr. Bülent Oğuz Genç, Prof. Dr. Figen Güney, Prof. Dr. Osman Serhat Tokgöz, Prof. Dr. Hasan Hüseyin Kozak, Doç. Dr. Ali Ulvi Uca, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin Kır ve Uz Dr. Safiye Gül Kenar'a;*

*Çalışma hayatını hep birlikte paylaşılacak güzel bir ortam haline getiren Arş Gör Dr. Meliş Özkan, Arş Gör Dr. Büşra Yağmur Yıldırım, Uz Dr. Zakire Kübra Aksoy ve daha önceden uzman olmuş çalışma arkadaşlarıma;*

*Kliniğimizde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yardımsever yardımcı sağlık personeline;*

*Desteklerini sevgileri ile besleyen, benim için varlıkları çok değerli olan annem, kardeşim, hala desteğini manevi olarak hissettiğim rahmetli babam, kuzenim Hansa Murat Yüksel ve arkadaşım Fatma Parlak Toksarı'ya teşekkür ederim.*

KONYA, 2024

Dr. Ayşenur İnce

## ÖZET

**Amaç:** Genç nüfusta en sık görülen dizabilite nedeni olan migren hastalığının patofizyolojisinin anlaşılması açısından kanda değerlendirilecek biyobelirteç ihtiyacı ve tedavi hedefleri önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle epizodik migren tanılı hastalarda daha önce çalışılmamış netrin-1 düzeyinin ve CGRP ailesinde yer alan amilin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Çalışmaya Ocak-Nisan 2024 tarihlerinde Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ICHD-3'e (Baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması) göre epizodik migren tanılı veyahut yeni tanı almış hastalar dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), baş ağrısının klinik özellikleri, günlük hayatı etkileme derecesine göre ölçeklerle değerlendirilen baş ağrısı şiddeti, aura varlığı, beslenme ve uyku alışkanlıkları değerlendirilerek, hastaların 25'i atak, 35'si atak dışı, 30'i sağlıklı kontrol grubu olmak üzere venöz kandan alınan örneklerden elde edilen serumda netrin-1 ve amilin düzeyleri değerlendirilip belirtilen özelliklerle karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Değerlendirilen 60 epizodik migren hastasının 53'ü (%88,3) kadın iken 7'si(%11,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 34,2 idi. Epizodik migren hastalarında netrin-1 migren hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (p: 0,038). Epizodik migren hastalarında netrin-1 ve amilin değerlerinin atak sırasında ve atak dışında kontrol grubundaki değerlerden düşük sonuçlanmıştır. Auralı migren hastalarının VAS, MIDAS, HIT-6 klinik skorları aurasız migren hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek idi. Auralı migren hastalarında serum netrin-1 ve amilin değerleri aurasız migrenli hastalara göre daha düşük değerlerde elde edildi fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda epizodik migren hastalarında serum netrin-1 düzeyleri; atak sırasında ve atak arasında farklılık göstermeden migren hastaları grubunda kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Auralı migren hastalarında netrin-1 ve amilin değerlerinin düşük saptanması auralı hastalarda inflamatuvar süreçlerin daha şiddetli bir şekilde olduğu ve kliniği etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca epizodik migren hastalarında netrin-1 ve amilin değerlerinin atak sırasında ve atak dışında kontrol grubundaki değerlerden düşük sonuçlanması migrenli hastaların serebral inflamatuvar ve yapısal süreçlerde atak dışında dahi sağlıklı kontroller dışında değişiklikler oluştuğuna dair yönlendirici olabilir. Bu parametreler üzerinde ileri çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlara ulaşmak mümkün olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Epizodik migren, auralı migren, netrin-1, amilin, nöroinflamasyon

## ABSTRACT

**Background:** In order to understand the pathophysiology of migraine disease, which is the most common cause of disability in the young population, the need for markers to be evaluated in the blood and treatment targets have an important place. Therefore, we aimed to evaluate netrin-1 level and amylin levels in the CGRP family in patients with episodic migraine, which have not been studied before.

**Methods and Materials:** Patients with a diagnosis of episodic migraine or newly diagnosed episodic migraine according to ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders) who applied to the Neurology Outpatient Clinic between January and April 2024 were included in the study. Age, gender, Body Mass Index (BMI), clinical features of headache, severity of headache assessed by scales according to the degree of affecting daily life, presence of aura, diet and sleep habits were evaluated, and netrin-1 and amylin levels in serum obtained from venous blood samples of 25 attack, 35 non-attack and 30 healthy control groups were evaluated and compared with the specified characteristics.

**Results:** Of the 60 episodic migraine patients evaluated, 53 (88.3%) were female and 7 (11.7%) were male. The mean age of the patients was 34.2 years. Netrin-1 was found to be statistically significantly lower in episodic migraine patients compared to the control group ( $p: 0.038$ ). Netrin-1 and amylin values in episodic migraine patients were found to be lower than the values in the control group during and outside the attack. VAS, MIDAS, HIT-6 clinical scores of migraine patients with aura were statistically significantly higher than migraine patients without aura. Serum netrin-1 and amylin levels were lower in migraine patients with migraine with aura than in migraine patients without aura, but statistical significance was not found.

**Conclusions:** In our study, serum netrin-1 levels in episodic migraine patients were found to be lower in the migraine patients group than in the control group without any difference during and between attacks. The low levels of netrin-1 and amylin in migraine patients with aura may be interpreted as inflammatory processes occur more severely in patients with aura and affect the clinic. In addition, the fact that netrin-1 and amylin values in episodic migraine patients were lower than the values in the control group during and outside the attack may be a guide that changes occur in cerebral inflammatory and structural processes in patients with migraine, even outside the attack, compared to healthy controls. It will be possible to reach more meaningful results with further studies on these parameters.

**Keywords:** Episodic migraine, migraine with aura, netrin-1, amylin, neuroinflammation

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MİGREN	
2.1.1 Migrenin Tanımı.....	3
2.1.2 Migren Tanısı.....	3
2.1.3 Migrenin Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4 Migrenin Sınıflandırılması.....	5
2.1.5 Migrenin Patofizyolojisi.....	10
2.1.6 Nöroinflamasyon Kavramı ve Migrendeki Yeri.....	19
2.2 NETRİN-1	
2.2.1 Genel Özellikler.....	22
2.2.2 İnflamasyondaki Rolü.....	24
2.2.3 Nörolojik Hastalıklardaki Rolü.....	28
2.3 AMİLİN	
2.3.1 Genel Özellikler.....	30
2.3.2 Migrendeki Rolü.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51
8. EKLER.....	63

## KISALTMA VE SİMGELER

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

EM: Epizodik migren

KM: Kronik migren

HIT-6: Baş ağrısı etki testi

MIDAS: Migren dizabilite ölçeği

ICHD: Baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması

FHM: Familyal hemiplejik migren

SHM: Sporadik hemiplejik migren

VKİ: Vücut kitle indeksi

KYD: Kortikal yayılan depresyon

TG: Trigeminal gangliyon

TSK: Trigemino-servikal kompleks

PACAP-38: Pituitar adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38

VIP: vazoaktif intestinal peptid

VPM: Ventroposteromedial talamus

PAG: Periaquaduktal gri cevher

RVM: Rostral ventromedial medulla

LTP: Uzun süreli potansiyelizasyon

NMDAR: N-metil-D-aspartat glutamat reseptörü

PMN: Polimorfonükleer lenfosit

KBB: Kan-beyin bariyeri

KLP-2: Kruppel benzeri faktör-2

PH: Parkinson hastalığı

VTA: Ventral tegmental alan

SN: Substantia nigra

MSS: Merkezi sinir sistemi

NOD: Nükleotid bağlayıcı alan

CAPS: Kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromları

PAMP: Patojenle ilişkili moleküler örgüler

DAMP: Tehlikeyle ilişkili moleküler örgüler

PRR: Patern tanıma reseptörleri

NVÜ: Nörovasküler ünite

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Migren hastaları ve kontrol grubunun yaş, netrin-1, amilin değerlerinin karşılaştırılması .....	36
Tablo 2: Serum netrin-1 ve amilin değerlerinin migren atağı, atak arası ve kontrol grubu olarak karşılaştırılması.....	38
Tablo 3: Hastaların klinik baş ağrısı ölçek skorları, günlük beslenme ve uyku alışkanlıkları, netrin-1 ve amilin değerlerinin aurasız ve auralı hastalarda karşılaştırılması.....	39
Tablo 4: Değerlendirilen tüm parametrelerin birbiriyle ilişkisi .....	42



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastalarda değerlendirilen parametrelerin serumda çalışılan netrin-1 ve amilin düzeyleri üzerine etkisinin derecesi.....43



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, her 4 kadından birini ve her 10 erkekten birini etkileyen; toplamda dünya nüfusunun %15,1'inde görülen yaygın bir nörolojik hastalıktır. Migren hastalığının görüldüğü genç popülasyon ve bu popülasyonun ekonomiye katkısı gözönünde bulundurulduğunda baş ağrısının görüldüğü dönemde iş gücüne olan negatif etkisi nedeniyle migren hastalığı nörolojik hastalıklar içinde önemli bir yer tutmaktadır. Çoğu durumda, migren atakları sporadiktir; ancak, bazı kişiler zaman içinde atak sıklığında kademeli bir artış yaşarlar ve genel popülasyonun %2'ye kadarında kronik migren gelişir. Kronikleşmenin altında yatan mekanizmalar henüz çözülememiştir, ancak bir dereceye kadar inflamasyonun rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu duruma nörojenik nöroinflamasyon varlığının yol açtığı muhtemel trigeminovasküler sistem nöronlarda ve glial hücrelerdeki protein kinazların aktivasyonunun ve sitokinlerin artan ekspresyonunun neden olduğu düşünülmektedir (1).

Netrin-1, laminin benzeri protein ailesinin bir üyesidir ve başlangıçta güçlü bir kemotaktik olarak tanımlanmıştır. Embriyonik gelişim sırasında hücre göçünde rol oynadığını ifade eden çalışmalar mevcuttur. Anjiyogenez, inflamasyon, doku yeniden şekillenmesi ve kanserin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Patojenik veya koruyucu netrin-1'in etkisi, birçok hastalıkta potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (2). Endojen olarak salgılanan laminin ile ilgili bir protein olan netrin-1, klasik reseptörler ile etkileşimleri yoluyla çalışan iki işlevli bir nöronal rehber molekül olarak tanımlanır. Bir dizi çalışmanın sonuçları, netrin-1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla monositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin göçünü engellediğini ve bunun da immün cevaplar üzerindeki benzersiz etkilerine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Son klinik araştırma bulguları, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda netrin-1'in belirgin bir down regülasyonunun olduğunu ortaya koymuştur. Bu klinik bulgulara uygun olarak, rekombinant netrin-1 uygulamasının organ fonksiyonunu iyileştirdiğini, lökosit infiltrasyonunu azalttığını ve sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini baskıladığını gösteren hayvan modellerinden (örn. sıçanlar, fareler ve domuz) elde edilen sonuçlar bulunmaktadır (3).

Amilin (adacık amiloid polipeptidi), insülin ile birlikte pankreastaki beta-hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan, 16 amino asidi kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) molekülü ile paylaşılan 37 amino asitli bir peptittir. Her iki peptit de benzer N ve C terminallerine sahiptir. Amilin ve CGRP, kalsitonin peptid ailesine ait olan ve bazı reseptörleri ve biyolojik aktiviteleri paylaşan, yapısal olarak ilişkili peptidlerdir. Amilin reseptörü ve ayrıca CGRP reseptörü, G proteinine bağlı bir reseptördür. Transmembran proteini 'kalsitonin reseptörü' (CTR) amilin reseptöründe (AMY1) bulunurken, 'kalsitonin benzeri reseptör' (CLR) CGRP reseptöründe

bulunabilir. Reseptör aktivitesini değiştiren protein 1 (RAMP1), her iki reseptörün bir bileşenidir. AMY1 reseptörü hem amilin hem de CGRP tarafından aktive edilebilir. Amilin ve amilin reseptörleri, trigemino-vasküler sistem dahil olmak üzere migren bağlamında ağrı modülasyonunda yer alan farklı yapılarda bulunur. Ayrıca, kısıtlı birkaç prelinik çalışmada amilin vazodilatör ve pronosiseptif özelliklere sahip olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, amilin veya reseptörlerinin migrende nedensel bir rol oynayabileceğini varsaymak makul görünmektedir (4).

Son kanıtlar, amilin'in bir migren atağını tetiklemede doğrudan bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Amilin analogu pramlintidin migren hastalarına infüzyonu, migren benzeri atakları indükleyebildiği gösterilmiştir. Pramlintid, hastaların %88'inde baş ağrısına ve hastaların %41'inde migren benzeri bir atağa neden olmuştur. Pramlintide yanıt olarak mide bulantısı, fotofobi ve fonofobi dahil migren ataklarıyla ilişkili semptomlar da gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, pramlintid uygulaması dolaşımdaki CGRP'de bir yükselme ile ilişkili görülmemiştir ve pramlintid bu reseptörde CGRP'den >1000 kat daha az güçlü olduğundan, pramlintid'in maksimum plazma konsantrasyonu CGRP reseptörünü aktive etmek için yetersiz bulunmuştur. Hem insan hem de sıçan CGRP reseptörlerinde amilin için nispeten düşük bir etki bildirilmiştir. Bu, pramlintidin migren ataklarını indükleme yeteneğinin muhtemelen hem CGRP'den hem de CGRP reseptöründen bağımsız olduğunu düşündürmüştür (5).

Nöroinflamasyon kavramı özellikle kronik migrende öne çıkmaktadır. Fakat epizodik migren tanılı hastalarda inflamasyon kavramının ve inflamasyonda etkin olan moleküllerin artışının kronikleşmedeki rolü, hastalar arasındaki bu moleküllerin değer farklılığına etki eden migren sıklığı ve şiddeti gibi kavramların araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 MİGREN

#### 2.1.1 Migrenin Tanımı

Migren baş ağrısı, 4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, başın tek tarafında lokalize zonklayıcı vasıfta, bulantı, fotofobi ve fonofobinin eşlik edebildiği, fiziksel aktivite ile artan ve tekrarlayan orta ya da şiddetli bir ağrıdır (6).

#### 2.1.2 Migrenin Tanısı

Migren tanısında anamnez ile tanı kriterlerinin sağlanması esas alınmaktadır. Alt tiplerine göre ve baş ağrısı öncesi ya da eşlikçisi görsel-duyusal-konuşma-motor semptomların olup olmamasına göre tanı kriterleri değişmektedir (6).

En az 5 kez tekrar eden, 4-72 saat süren, aşağıdaki baş ağrısı karakteristik özelliklerinden 4 kriterden 2'sini sağlayan

1. tek taraflı
2. zonklayıcı
3. orta ya da şiddetli
4. günlük fiziksel aktivite ile şiddetlenen ve fiziksel aktiviteye engel olan

ve bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobinin en az birinin eşlik ettiği , diğer baş ağrısı kriterlerine uymayan baş ağrısı olan hastalar aurasız migren tanısı almaktadır.

Baş ağrısı en sık frontotemporal lokalizasyonda görülmektedir. Çocuklarda ve oksipital bölgede görülen baş ağrılarında sekonder baş ağrısı nedenlerin dışlanması ön plana çıkmaktadır.

Baş ağrısı; prodrom dönemi, aura dönemi, ağrı dönemi ve postdrom dönemi olarak fazlara ayrılır.

Prodrom dönemi baş ağrısından yaklaşık 1-2 gün önce halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, boyun sertliği, ışık ve ses hassasiyeti, bulantı, bulanık görme, esneme ve solgunluk gibi semptomlarla başlamaktadır.

Aura; geri dönüşlü, en az 5 dakika süren, aşağıdaki 6 kriterden en az üçünü sağlayan;

1. En az 1 aura belirtisinin 5 dakika içinde giderek artması
2. 2 veya daha fazla aura belirtisinin art arda ortaya çıkması
3. Her bir aura belirtisinin 5-60 dakika sürmesi
4. En az bir aura belirtisinin tek taraflı olması
5. En az bir aura belirtisinin pozitif olması
6. Auraya baş ağrısının eşlik etmesi veya baş ağrısının auradan sonra 60 dakika içinde ortaya çıkması görsel, duyuşsal, konuşma, motor, beyin sapı ve retinal

semptomlarından bir veya daha fazlasını içeren en az 2 atak geçirmesini kapsamaktadır. Birden fazla tipte aura görülüyorsa süre görülen tipteki aura sayısı kadar artabilir. Motor semptomların süresi 72 saate kadar uzayabilir. Afazi unilateral bir semptom sayılır, dizartri konusunda kesin bir kanıya varılmamıştır. Gözlerde ışık çakmaları ve iğnelenme, karıncalanma hissi auranın pozitif semptomlarıdır (6).

Migren ayda geçen ağrılı gün sayısına göre sınıflandırılabilir. Ayda 14 gün ve daha az ağrılı gün geçiren hastalar epizodik migren (EM), 3 aydan uzun süre boyunca en az 15 günü ağrılı ve bu ağrının en az 8'i migrenöz ağrı olması halinde kronik migren (KM) tanısı almaktadır (6).

### **2.1.3 Migrenin Epidemiyolojisi**

Migren, tüm dünyada 1 milyar insanda görülen nörovasküler bir bozukluktur, dünya genelinde yılda 45 milyon insanı etkilemekte ve 2. en sık dizabiliteye neden olan durum olarak bilinmektedir (7). Özellikle 35-39 yaş grubundaki kadınlarda dizabilite nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır. Bu durum sadece hastanın kendisini değil ailesini, arkadaşlarını, meslektaşlarını, toplumu dahi etkilemektedir (8).

Yapılan geniş popülasyonlu çalışmalarda Amerika'da epizodik migren prevalansı %12 bulunmuştur. Cinsiyetlere dağılımında kadınlarda %18 oranında, erkeklerde %6 oranında görüldüğü bulunmuştur. Migren klinik şiddetinin kısa değerlendirmesi olarak kullanılan MIDAS ve HIT-6 ölçekleri de kadın hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Dünya genelinde yapılan prevalans çalışmalarında migren sıklığı %15 olarak bulunmuştur (7).

Bir başka güncel prevalans çalışmasında en sık migren görülen ülkeler Güney Asya ülkeleri, en az sıklıkta görülen ülke Çin olarak bulunmuştur. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık görüldüğü bulunmuştur. Standart bir tanı yöntemi kullanılmasına rağmen oranlarda görülen farklılıklarda biyolojik irksal-genetik farklılıklar, kültürel yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin de etkin olduğu düşünülmüştür (8).

Ülkemizde yapılan migren prevalans çalışmasında ise 5 yıl boyunca takip edilen 5323 birey ICHD-2 kriterlerine göre %2,38'i migren tanısı almıştır. Bu oran daha önceki yapılan çalışmalara göre daha yüksek bir orandır. Çalışmada eşlik eden diğer primer baş ağrıları ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı görülen hastaların dışlanması nedeniyle bu oranların bulunduğu belirtilmiştir (9).

Kronik migren prevalansının dünyada %1,4-2 arasında olduğu düşünülmektedir. Bir yılda epizodik migren hastalarının kliniği yaklaşık %2.5'u kronik migrene evrilmektedir (7). Ülkemizde ise kronik migren prevalansı %0.066 olarak bulunmuştur (8). Kronik migrenli hastalarda; baş ağrısına bağlı engellilik, baş ağrısı etkisi ve yaşam kalite ölçeklerinde azalma,

daha düşük sosyoekonomik durum, daha yüksek komorbid tıbbi ve psikiyatrik durum oranları, daha fazla sağlık bakım kaynağı kullanımı ve daha yüksek doğrudan ve dolaylı maliyetler görülmektedir (7).

Ashina ve ark.'nın 2021 yılında yaptığı çalışmaya göre kronikleşmede özellikle hastalara uygun tanı konulmaması ve gerekli tedaviyi almamaları ön planda gösterilmiştir. Bu alışmada Avrupa'da dahi hastaların ancak %26'sının uygun tedaviyi aldıkları saptanmıştır. Bunun yanı sıra en sık migren görülen Güney Asya lkelerinde migren ilaçlarının sigorta geri ödeme kapsamında olmaması nedeniyle hastaların ilaca ulaşımındaki güçlüğün de bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür (8). Kronikleşme sürecinde trigeminovasküler sistemin sürekli aktivasyonu, komorbiditeler ve kutanöz allodininin inflamasyon sürecini devam ettirmesi gibi teoriler ön plana çıkmaktadır (54).

#### **2.1.4 Migrenin Sınıflandırılması**

2018 yılında güncellenen ICHD-3 kılavuzuna göre migren sınıflaması yapılmıştır.

- I. Aurasız migren**
- II. Auralı migren**
  - a. Tipik auralı migren**
    - 1. Baş ağrılı tipik auralı migren**
    - 2. Baş ağrısız tipik auralı migren**
  - b. Beyin sapı auralı migren**
  - c. Retinal migren**
  - d. Hemiplejik migren**
    - 1. Ailesel hemiplejik migren**
      - I. Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1)**
      - II. Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2)**
      - III. Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)**
      - IV. Diğer lokuslarda tanımlanmış ailesel hemiplejik migren**
    - 2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)**
- III. Kronik migren**
- IV. Migren komplikasyonları**
  - a. Status migrenozus**

- b. İnfarkt olmadan ısrarlı aura**
- c. Migrenöz infarkt**
- d. Migren aurasının tetiklediği nöbet**

#### **V. Olası migren**

- a. Aurasız olası migren**
- b. Auralı olası migren**

#### **VI. Migrenle ilişkili epizodik sendromlar**

- a. Rekürren gastrointestinal bozukluk**
  - 1. Siklik kusma sendromu**
  - 2. Abdominal migren**
- b. Benign paroksizmal vertigo**
- c. Benign paroksizmal tortikollis**

*Aurasız Migren:* 4-72 saat süren ataklar halinde kendini gösteren tekrarlayıcı baş ağrısı bozukluğudur. Baş ağrısının tipik özellikleri tek taraflı yerleşim, zonklayıcı, orta veya ağır şiddette, rutin fiziksel aktiviteyle artış ile bulantı ve/ veya fotofobi ve fonofobi ile birliktelik olarak sayılabilir.

Tanı kriterleri:

- A. B-D maddelerini karşılayan en az 5 atak
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya tedavisi başarısız olmuş ise)
- C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisini karşılar:
  - 1. Tek taraflı yerleşim
  - 2. Zonklayıcı özellikte olma
  - 3. Orta veya ağır şiddetli ağrı
  - 4. Rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme veya merdiven çıkma) ile artış veya fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
  - 1. Bulantı ve/veya kusma
  - 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamamış olmalıdır.

Özellikle çocukluk ve adölesan dönemde migren ağrılarının bilateral olabileceği bilinmektedir.

Prodromal semptomlar, aurasız migren atağının diğer semptomlarından saatler veya bir ya da iki gün önce başlayabilir. Bu semptomlar halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, ense sertliği, ışık ve/veya ses hassasiyeti, bulantı, bulanık görme, esneme ve solukluk olarak ortaya çıkabilir. En yaygın örnekleri yorgunluk ya da bitkinlik hissi, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliği olan postdromal semptomlar baş ağrısı geçtikten sonra da 48 saate kadar devam edebilir. Ayrıca menstrüasyon döneminde migren ataklarının daha çok aurasız olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha şiddetli bulantıyla seyrettiği görülmüştür.

*Auralı migren:* Genellikle baş ağrısı ve migrenle ilişkili semptomlardan önce aşamalı olarak gelişen, tek taraflı ve tamamıyla geri dönüşümlü görsel, duysal veya diğer santral sinir sistemi semptomlarının görüldüğü, dakikalar süren tekrarlayıcı atakların olduğu migren tipidir.

Tanı kriterleri:

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Aşağıdaki tamamıyla geri dönüşümlü nitelikteki aura semptomlarının biri veya birden fazlası: 1. Görsel 2. Duysal 3. Konuşma ve/veya lisan 4. Motor 5. Beyin sapı 6. Retinal

C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

1.  $\geq 5$  dakika içinde aşamalı olarak yayılan en az bir aura semptomu

2. İki veya daha fazla aura semptomunun art arda görülmesi

3. Her bir aura semptomunun 5–60 dakika sürmesi

4. En az bir aura semptomunun tek taraflı olması

5. En az bir aura semptomunun pozitif olması

6. Auraya baş ağrısının eşlik etmesi veya auradan sonra 60 dakika içinde baş ağrısı görülmesi D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Bir atak sırasında birden fazla farklı nitelikte aura ortaya çıkıyorsa bu süre 60 dakikanın katları olarak artmış kabul edilmelidir ayrıca motor semptomların daha uzun sürebileceği düşünülmektedir.

Görsel aura, auralı migren hastalarının %90'ında görülmektedir. Kortifikasyon spektrumu, sintilasyonlar, ışık çakmaları, pozitif semptomlar olmadan skotom oluşumu şeklinde görülebilir. Görsel auradan sonra azalan sıklıkla duysal, lisan ve motor auralar görülmektedir.

*Tipik auralı migren:* Görsel ve/veya duysal semptomlar ve/veya konuşma/lisan semptomlarının olduğu ama motor güçsüzlüğün görülmediği aşamalı gelişen, her belirtinin bir

saatten daha fazla sürmediği, pozitif ve negatif özelliklerden oluşan ve tamamıyla geri dönüşümlü aura ile karakterize auralı migren.

*Tipik baş ağrılı aura:* Migren tanısı olmasa da baş ağrısına auranın eşlik etmesi olarak tanımlanır.

*Tipik baş ağrısız aura:* Auraya eşlik eden veya auradan sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkan baş ağrısının olmaması şeklinde tanımlanır. Baş ağrısı kliniğinin auradan geride olduğu olgular da bu gruba dahil edilebilir. Orta yaş grubunda yeni ortaya çıkan özellikle negatif aura semptomlarında öncelikle migren tanısı yerine vasküler sendromlar açısından değerlendirme önerilmektedir.

*Beyin sapı auralı migren:* Beyin sapından kaynaklandığı açıkça belirgin aura semptomları olan, ancak motor kuvvetsizliğin görülmediği migren tipidir. Tamamıyla geri dönüşümlü olarak beyin sapı semptomlarından (dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, duyuşal defisite bağlanamayan ataksi, bilinç düzeyinde azalma (GKS<13)) en az ikisinin motor ve retinal semptomlar olmadan auralı migren kriterlerini karşılaması ile tanı koyulabilir. Beyin sapı auralı migren hastalarında çoğunlukla tipik auralı migren atakları da sık görülmektedir.

*Hemiplejik Migren:* Auralı migren tanı kriterlerini karşılayan ayrıca geri dönüşümlü motor kuvvetsizliğe ek olarak geri dönüşümlü görsel veya duyuşal ve/veya lisan semptomlarından birinin görülmesi ile tanı koyulur. Motor semptomların 72 saatten uzun sürebileceği bilinmelidir, bazı hasta gruplarında güçsüzlük haftalarca devam edebilir.

- *Ailesel hemiplejik migren:* Hemiplejik migren tanı kriterlerini karşılayan hastaların birinci veya ikinci derecede akrabalarından en az birinde aynı motor kuvvetsizlikle seyreden auralı migren öyküsünün olması gereklidir. Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1)'de 19. kromozom üzerinde (kalsiyum kanalını kodlayan) CACNA1A geninde mutasyonlar, FHM2'de 1. kromozom üzerinde (Na/K-ATPaz'ı kodlayan) ATP1A2 geninde mutasyonlar, FHM3'te ise 2. kromozom üzerinde (sodyum kanalını kodlayan) SCN1A geninde mutasyonlar söz konusudur. CACNA1A, ATP1A2 ve SCN1A genlerinde mutasyon görülmemesi halinde familial hemiplejik migren diğer lokuslar olarak adlandırılır.
- *Sporadik hemiplejik migren:* Hemiplejik migren kliniğinin görüldüğü aile öyküsü olmayan hastalar sporadik hemiplejik migren sınıflamasına dahil edilir. Hemiplejik migren atakları sırasında nadir de olsa bilinç değişiklikleri, konfüzyon, ateş ve beyin omurilik sıvısı (BOS) pleositozu gelişebilir.

*Retinal Migren:* Migren baş ağrısıyla ilişkilendirilen, mono-oküler sintilasyonlar, skotomlar veya körlük gibi görsel bozukluklarla seyreden tekrarlayan ataklar olarak tanımlanır.

Auralı migren kriterlerini karşılayan ve klinik görme alanı muayenesi veya hastanın mono-oküler görme alanı defektini (açık ve net talimatlar verildikten sonra) çizmesi sonucunda anlaşılan mono-oküler tamamıyla geri dönüşümlü pozitif ve/veya negatif görsel fenomenlerin 5 dakika içinde yayılması ve 5-60 dakika arasında sürmesi; aura başlangıcından 60 dakika içerisinde veya aura ile birlikte baş ağrısının görülmesi olarak tanı kriterleri tanımlanmıştır. Görsel semptomların amarozis fugax ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (6,10).

*Kronik Migren:* Üç aydan uzun bir süre içerisinde ayda 15 günden fazla ortaya çıkan migren ve/veya gerilim tipi baş ağrısı ve ayın en az sekiz gününde migren baş ağrısı (aurasız, auralı migren kriterlerini karşılaması veya migren olarak değerlendirilen baş ağrısının triptan veya ergot deriveleriyle geçmesi) özellikleri gösteren baş ağrısının görülmesi şeklinde tanımlanır. Ağrının sık görülmesi nedeniyle ilaç aşırı kullanım baş ağrısından ve yeni günlük ısrarlı baş ağrısından ayrılması gerekmektedir.

*Migren komplikasyonları:*

- *Status migrenozus:* 72 saatten uzun süren önceki migren atakları ile süresi ve şiddeti dışında benzer, ağrı veya ilişkili semptomlar nedeniyle hastayı güçten düşüren migren atağı olarak tanımlanır.
- *İnfarkt olmadan ısrarlı aura:* Santral görüntülemelerde infarkt bulgusu olmadan auralı migren aura semptomlarının bir ya da daha fazlasının 1 haftadan uzun süre görülmesidir. Genellikle bilateraldir.
- *Migrenöz infarkt:* Auralı migren aura semptomlarının bir ya da daha fazlasının 60 dakikadan daha fazla sürmesi ve aura ile uygun serebral alanda nörogörüntülemelerde iskemi bulgusu saptanmasıdır. Altta yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak çoklu şiddetli yayılan depolarizasyonlar (yaklaşık 3 mm/dk), vazokonstriksiyon ve in-situ tromboz ile ilişkili olabilir (53). Genellikle posterior vasküler alanda ve genç kadınlarda görülür.
- *Migren aurasının tetiklediği nöbet:* Auralı migren atağı sırasında ya da atağı takiben 1 saat içinde nöbet ortaya çıkması olarak tanımlanır.

*Olası migren:* Bir migren tipinin veya alt tipinin tüm kriterlerini karşılaması için gerekli olan özelliklerden birini taşımayan ve başka bir baş ağrısı bozukluğunun kriterlerini karşılamayan migren benzeri ataklar görülmesi halinde tanı koyulur.

*Migrenle ilişkili epizodik sendromlar:* Çocukluk çağındaki hastalarda tanımlanmalarına ve daha sık görülmelerine rağmen yetişkinlerde de görülebilmektedir.

- *Rekürren gastrointestinal hastalık*: Seyrek, kronik veya öngörülebilir aralıklarla ortaya çıkan ve migrenle ilişkilendirilebilen tekrarlayıcı epizodik abdominal ağrı ve/veya rahatsızlık, bulantı ve/veya kusma atakları olarak tanımlanır. Gastrointestinal değerlendirmede patoloji saptanmayan en az 5 atak olmalıdır. Stereotipi ve öngörülebilir aralıklarla yinelenen, 1 saatte en az 4 bulantı-kusma atağının 1 saatten uzun olup 10 güne kadar sürebildiği, ataklar arasının en az 1 hafta olduğu alt tipi siklik kusma sendromu olarak adlandırılır. Abdominal migren alt tipinde ise orta ya da ağır şiddette periumbilikal veya iyi lokalize edilemeyen künt ağrı ya da sadece rahatsızlık hissinin ikisinin bulunduğu; anoreksi, bulantı, kusma, solukluk vazomotor semptomlarından en az ikisinin olduğu 2-72 saat arasında süren ataklar tanımlanır. Yüksek çoğunlukta çocuk olan hastalar atak aralarında tamamen normaldir. Bu hastalarda yaşamın ilerleyen yıllarında migren ortaya çıkma olasılığı yüksektir.
- *Benign paroksizmal vertigo*: Tanı kriterleri:
  - A. B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak
  - B. Vertigonun uyarı vermeden ortaya çıkması, en yüksek şiddetle başlaması, bilinç kaybı olmaksızın dakikalar ile saatler içerisinde kendiliğinden sona ermesi
  - C. Aşağıda sunulan beş ilişkili semptom veya işaretten en az birinin karşılanması: nistagmus, ataksi, kusma, solukluk, ürkeklik
  - D. Ataklar arasında nörolojik muayene ile odyometrik ve vestibüler fonksiyonların normal olması
  - E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması şeklinde tanımlanmıştır.
- *Benign paroksizmal tortikollis*: Başın bazen hafif bir rotasyonla birlikte bir yana eğilmesi ile ortaya çıkan, dış kuvvetle normale döndürülebilir ve kendiliğinden sona eren tekrarlayıcı epizotlara solukluk, irritabilite, halsizlik, kusma, ataksiden en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Ayırıcı tanıda idiyopatik torsiyon distonisi ve kompleks parsiyel nöbet gözden geçirilmelidir. Ataklar arasında nörolojik muayene normaldir.

### 2.1.5 Migrenin Patofizyolojisi

Harold G. Wolff, migren ve aura patofizyolojisi ile ilgili ilk kez vasküler teoriyi ortaya atmış ve vazokonstriksiyon sonrası vazodilatasyon ile baş ağrısının oluştuğunu ifade etmiştir (11). Hem klinik çalışmalar hem de temel nörobilim çalışmaları migren mekanizmalarına ilişkin bilgi birikiminizi arttırmaya devam ederken, migrenin nörobiyolojik bir bozukluk olduğu artık anlaşılmıştır. Aura semptomlarının başlangıcı öncesinde veya sırasında, bölgesel beyin kan akımı klinik olarak etkilenmiş alana denk gelen kortekste ve sıklıkla bundan daha geniş bir

alanda azalma gösterir. Kan akımındaki azalma genellikle posteriorda başlar ve öne doğru yayılır ve genellikle iskemik eşiğin üzerindedir. Bir ile birkaç saatin ardından, aynı bölgede aşamalı olarak hiperemiye geçiş gözlemlenir. Bu vasküler yanıtın oluşmasını kortikal yayılan depresyon ile açıklayan fakat vasküler teoriden bahsetmeyen Leao migrende nöronal teoriyi ortaya atmıştır (12). Bu durumda, altta yatan mekanizma depolarizasyon sonrası kortikal yayılan depresyon (KYD) ile açıklanmıştır. KYD, trigeminal sinir aracılığıyla duramateri besleyen arterlerde kan akımının artmasına neden olmaktadır. Kemirgenlerde kortikal yayılan depresyonu takiben 20 dakikada orta meningeal arterde kan akımı en yüksek seviyeye ulaşır 50 dakikada normale dönmektedir. KYD, ayrıca ipsilateral duramaterde trigeminal sinir aracılı plazma protein ekstravazasyonunu indüklemekte olduğu (13) ve ipsilateral superfisial nosiseptif laminada ikincil haberciler aracılığıyla nöronları indüklediği gösterilmiştir (14). Bu indüksiyon sonrası proinflamatuvar-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile etki genişler. KYD oluşumunun hipoksi, iskemi, inflamasyon ve hipoglisemik aktivite gibi çeşitli durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, beslenme (malnütrisyon, alkol alımı), yaş, hormonal, farmakolojik ve çevresel faktörlerin (uyku, stres) de KYD üzerinde etkisi vardır. KYD oluşumu ile ilgili  $K^+$  kanalları, glutamat, NMDA reseptörleri, serotonerjik reseptörler, GABAerjik reseptörler, astrositlerdeki  $Ca^{2+}$  değişikliklerinin etkisi gibi hipotezler bulunmaktadır (69). Migren ataklarının başlaması konusundaki hipotezlerin ortak sonucunda birden fazla mekanizmanın yer aldığı düşünülmekte ve bunlar arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı ön plana çıkmaktadır. Genetik olarak belirlenmiş düşük tetikleme eşiği, tetikleme eşiğini geçici olarak daha da düşürebilen östrojen gibi dalgalı migren tetikleme eşiği duyarlılığını düzenleyen faktörler ve tetikleme eşiği tesadüfen düşük olduğunda birlikte ortaya çıkan hastaya özgü birden fazla tetikleyici faktörün biri ya da birkaçının birlikteliği ile migren baş ağrısının tetiklendiği düşünülmektedir. Migren patofizyolojisinde en önemli sorulardan biri migren ataklarının gerçek tetikleyicilerinin, atakları hangi mekanizma ile tetiklediklerinin ve bunların ne kadar kişisel olduklarının belirlenmesi olarak öne çıkmaktadır. (53).

Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'nün 2001 İnme İlerleme İnceleme Grubu toplantısında resmileştirilen nörovasküler ünite (NVÜ) kavramı, beyin ve damarları arasındaki yakın ilişkiyi vurgulamaktadır. O tarihten bu yana NVÜ, nöro bilim camiasının ilgisini çekerek bu alanda önemli ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır. Kanıtlar, nörovasküler bağlantı mekanizmalarında, yerel kan damarlarına nöronal astrositik sinyali içeren tek boyutlu bir süreçten, birden fazla hücreden salınan aracılardan tüm serebrovasküler ağ boyunca farklı sinyal yollarını ve efektör sistemlerini yüksek oranda düzenlenmiş bir şekilde meşgul ettiği çok boyutlu bir sürece kavramsal bir geçişi desteklemektedir. Burada ayrıca nörovasküler bağlantı

(coupling) kavramı da ön plana çıkmaktadır. Bu kavram dinlenme halindeki beyinde, beyin kan akımı her bir beyin bölgesinin enerji tüketimiyle orantılı olarak değişmesi için kullanılmaktadır. Dolayısıyla, daha yüksek enerji kullanımına sahip bölgelerde akım daha yüksek, daha düşük enerji kullanımına sahip bölgelerde ise daha düşüktür. Ayrıca, nöral aktivitedeki artışlar beyin kan akımında yüksek oranda aktive olan bölgelerde fonksiyonel hiperemiye yol açar. Nörovasküler hastalıklardaki bu dinamik süreç üstüne inflamatuvar süreçler de eklendiğinde migren patofizyolojisi ile ilgili karmaşık bir durum ortaya çıkmaktadır (68).

Migren, daha önce temelde vasküler nitelikte olarak kabul edilmiş olsa da, ağrı yollarındaki duyarlılaşmanın önemi ve atakların santral sinir sisteminden kaynaklanma ihtimali son on yıllarda giderek daha çok dikkat çekmiştir. Aynı zamanda, yapılan çalışmalarda migren ağrısının siklik niteliği, trigeminovasküler sistem ve bu sistem içerisinde periferdeki ve trigeminal nükleus kaudalis, santral mezensefalik gri madde ve talamustaki nörotransmisyonunun çeşitli özellikleri de tespit edilmiştir (6).

Migren kliniği prodromal dönem, aura, baş ağrısı ve postrom evre olarak 4 evreden oluşmaktadır. Bu evrelerin başlangıcında serebral hemisferlerde uyarılabilirlik eşiğinin düşmesi ve bu nedenle bu sürecin başladığı şeklinde hipotezler bulunmaktadır. Bu evrelerde oligemi-hiperemi döngüsü ve aktive olan beyin bölgesi değişiklik göstermektedir. Prodromal dönemde beyin sapındaki nükleuslarda ve limbik sistemde aktivite artışı olduğu görülmüştür. Aura evresinde kortikal aktivite, baş ağrısı döneminde ise trigeminovasküler sistemin aktivasyonu söz konusudur (15). İnflamatuvar sitokinler ve ikincil haberciler aracılığıyla trigeminovasküler sistemin aktivasyonunun baş ağrısına yol açtığı hipotezi kan-beyin bariyerini geçemeyen fakat inflamasyon yanıtı oluşmasında etkili ve tedavide de ön plana çıkan CGRP grubu peptitlerin baş ağrısında etkili olmasının açıklanmasında da önem arz etmektedir. Aura evresi hastaların 1/3'ünde 1 saatten uzun sürmektedir dolayısıyla değerlendirilirken auralı migren hastalarında auranın yaklaşık %5'inde 4 saate yakın sürdüğü çalışmalarda gösterilmesi nedeniyle aura süresinin tanı kriterleri dışında 1 saatten uzun sürebileceği bilinmelidir.

Prodromal evreden postromal evreye kadar parasempatik ve sempatik tonus ile ilgili değişikliklere sekonder semptomlar oluşmaktadır. Lateral hipotalamus, stria terminalisin bed nükleusu, paraventriküler hipotalamik nükleus ve periaquaduktal gri cevherden (PAG) kalkan uyarılar superior salivator nükleustan postgangliyonik parasempatik lifleri ve sfenopalatin gangliyonu uyararak meningeal ağrı reseptörlerini uyarır, trigeminovasküler yolağı aktive eder. Böylelikle intrakraniyal vazodilatasyon ve lokal inflamatuvar moleküllerin salınımı ile aktivasyon etki artırılır (16).

Prodromal dönem; baş ağrısı başlamadan 3 gün öncesine kadar başlayabilir ve ağrı başlamadan 12 saat öncesine kadar devam edebilir. Prodromal semptomlar; ruh hali ve aktivitede değişiklikler, yorgunluk, yemek yeme isteği, sinirlilik, tekrarlayan esneme, boyun tutulması ve fonofobi gibi semptomları içerir ve bu semptomlar aura ve baş ağrısı fazında da görülebilir (18). Prodromal semptomlar arasında da yer alan uyku yoksunluğu, açlık hissi gibi semptomlar aslında migren tetikleyicileri olarak da klinik çalışmalarda belirtilmiştir. Bu evrede semptomların oluşmasını açıklayabilecek şekilde vazodilatatör infüzyonu sonrası PET ile yapılan çalışmalarda da posterolateral hipotalamus, PAG, tegmental alan, rostral ventromedial medulla (RVM) ve birden çok kortikal alanda aktivite artışı olduğu görülmüştür (16). Fonksiyonel MR ile yapılan çalışmalarda da benzer bulguların elde edilmesi atak sırasında ağrı transmisyonunun iletimi, güçlendirilmesi ve otonomik semptomların görülmesinin bu evrede hipotalamusta görülen aktivite ile açıklanabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda 2 teori öne çıkmaktadır. İlki artan parasempatik aktivitenin meningeal nosiseptörleri uyarması diğeri ise trigeminal nükleustan daha yüksek beyin yapılarıyla ağrı sinyalinin işlenmesini modüle etmesidir.

Aura migren hastalarının yaklaşık üçte birinde, yüksek kortikal işlevlerin kesintiye uğraması nedeniyle görülür. En sık görsel aura görülür, sonrasında sırasıyla azalan sıklıkta duyuşsal, lisan ve motor auralar görülmektedir. Auranın pozitif semptomları (sintilasyonlar ve parestezi gibi) genellikle negatif semptomlardan (skotom ve duyu kaybı gibi) önce gelir.

Aura oluşumunda nöron ve glial hücre membranında yavaş yayılan depolarizasyon nedeniyle kortikal aktivitenin inhibe olması rol oynar. KYD, kortikal uzamış oligemi sonrasında gelişen hiperemi ile de ilişkilidir. Hücre dışında potasyum artışı, depolarizasyon-repolarizasyon oluşumu sonrası sodyum ve kalsiyum hücre içinde artışı nedeniyle glutamat salınır. KYD sırasında, bir beyin bölgesindeki hücrelerin hepsi olmasa da çoğu, büyük miktarda  $K^+$  ve glutamat dahil çok sayıda nörotransmitter ve nöromodülatör çıkışı,  $H_2O$ ,  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$  akışı ve nöronal şişme ile ilişkili olarak neredeyse tam membran depolarizasyonuna uğrar (53). KYD yayılımının bu glutamat salınımına bağlı olduğu ya da hücreler arası sıkı bağlar aracılığıyla iyon değişiklikleriyle olduğu yönünde hipotezler bulunmaktadır. Sonuçta KYD'nin trigeminovasküler sistem aktivasyonunu sağlayıp baş ağrısını oluşturduğu kabul görmektedir.

Beyin sapı ve hipotalamustan talamusa ulaşan nosiseptif uyarılar eksitator veya inhibitör nörotransmitterler ile düzenlenir. Trigeminovasküler sistemde bulunan talamik nöronlar tonik-baskılanmış formlar arasında geçiş gösterir. Eksitator uyarı ulaşması sonrası baskılanmış formdan tonik forma geçer. İnhibitör uyarı ile tam tersi gerçekleşir. Bunun sonucunda oluşan

döngüsel beyin sapı aktivitesi ile ağrı eşik değeri orantılıdır, eşik değerin düşmesi ile baş ağrısı oluşur.

Periferik trigeminal gangliyonun ait lifler meninksleri ve büyük serebral arterleri innerve eder, trigeminal sinirin dallarından gelen afferentleri oluşturur ve bunlara meninks ve büyük damarların inflamasyon yanıtına sekonder uyarıları trigeminal gangliyonun (TG) ulaştırır. Saçlı deriden ve boyun kaslarından gelen uyarılar trigeminal gangliyonun gelen uyarılarla birleşerek trigemino-servikal kompleks (TSK) oluşturur. TSK'dan çıkan uyarılar beyin sapı, talamus, hipotalamus ve bazal gangliyon çekirdekleri ile entegre olup birden çok semptom olarak ortaya çıkacak ve birden fazla kortikal alanı etkileyecek assendan bir uyarıyı oluşturur (16). Talamus, duyuşal nosiseptif bilginin beyinde işlenmesi ve bu bilginin bireyler tarafından algılandığı kortikal yapılarda işlenmek üzere aktarılması için ana merkezdir. Ventroposteromedial (VPM), posterior, lateral posterior/dorsal talamik çekirdeklerin hepsinin dura materden fonksiyonel nosiseptif girdiler aldığı gösterilmiştir, bu ağrının nasıl algılandığını modüle eder. Triptanlar (5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleri) ve CGRP reseptör antagonistleri gibi akut tedaviler akut dural nosiseptif girdileri VPM üzerinden inhibe edebilmektedir. Benzer şekilde, migren önleyiciler propranolol, sodyum valproat ve topiramid de VPM'deki dural nosiseptif trigeminotalamik girdileri inhibe edebilmektedir. Özellikle talamusun hedeflenmesi, ağrı algısını değiştirir. Özellikle talamusun hedeflenmesi, ilaçların periferik etkileri olmaksızın periferden gelen nosiseptif girdinin algılanmasını değiştirir ve bu da ağrı yanıtının azalmasına neden olur. Talamusta trigeminovasküler nosiseptif bilginin işlenmesinin hedeflenmesi, terapötiklerin geliştirilmesinde önemli yer tutabilir (22).

Çalışmalarda korteksin farklı bölgelerinin periferik trigeminovasküler nosiseptif girdileri farklı şekilde etkilediğini göstermektedir. Gelen uyarılar primer ve sekonder motor korteks, somatosensoryel korteks, vizüel korteks, insula, işitsel alan, retrosplenial alan, ektorinal bölge ve parietal assosiasyon alanlarına ulaşır. Kontralateral insular kortekste başlatılan KYD, trigeminal nükleus kaudatusta dural uyarılmış nöronal yanıtların kolaylaştırılmasına neden olurken, kontralateral S1 somatosensoryel kortekste başlatılan KYD aynı yanıtları inhibe etmiştir. Aynı bölgede yer alan bazı nöronların dahi bir kısmının uyarıldığı, bir kısmının aktivasyon ya da inhibisyonunda yer almadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu kortiko-beyin sapı-trigeminal ağlar dural ve kutanöz nosisepsiyonu etkileyecek şekilde konumlandırılmıştır ve migrenlilerde duyarlılığı etkilediğine inanılan kortikal uyarılabilirliğin değişmesi, kafa içi ve dışı somatosensoryel bilginin nasıl işlendiğini ve nihayetinde migrenli tarafından nasıl algılandığını değiştirecek mekanizmayı açıklayabilmektedir (19).

Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu, periferde duramaterin uyarılması sonrası CGRP ve PACAP-38(pituiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38), VIP(vazoaktif intestinal peptit) gibi vazoaktif nöropeptidlerin salınımı sonrası vazodilatasyon, mast hücre aktivasyonu, ekstrasvazasyon ile sonuçlanır. Pial yüzeyini innerve eden trigeminal liflerden CGRP salınımının pial arterlerde güçlü bir vazodilatasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Meningeal vasküler düz kas hücreleri üzerinde bulunan kendi reseptörlerine etki eden CGRP, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışından sorumlu olan adenilat siklazın aktivasyonunu indükler, bu da hücre içi kalsiyum seviyelerinde bir azalma ile ilişkilidir. Bu mekanizma sayesinde CGRP vazodilatasyonu indükler. Parasempatik nöropeptid VIP'nin, kedilerde superior sagittal sinüse projekte olan trigeminal sinir uçlarının periferik uyarımının, dış juguler ven kanlarındaki VIP seviyelerinde belirgin bir artışla ilişkili olduğunu bildiren preklinik çalışma sonuçlarına dayanarak migrende rol oynadığı öne sürülmüştür (70). İmmüno-histokimyasal çalışmalarla nükleus raphe magnus (NRM) ve PAG gibi migrenle ilgili yapılarda VIP ile aktive olan sinir lifleri gösterilmiştir (73). Epizodik ve kronik migren hastalarının, ataksız dönemlerde ve ataklar sırasında kanda VIP düzeylerinde artış kaydedilmesinin (74) ve spontan migren atakları sırasında, rizatriptan uygulamasını takiben juguler venöz kanda VIP seviyeleri önemli ölçüde azalmasının (75) gösterildiği çalışmalar bu nöropeptidin migrende rol oynadığını desteklemektedir. Ayrıca migren ataklarında parasempatik sistemin katkısı, ataklar sırasında değerlendirilen migren hastalarının yaklaşık %30'unda göz yaşarması, burun akıntısı ve göz kapağı ödemi gibi kraniyal otonomik parasempatik semptomların gözlemlenmesine ilişkin klinik kanıtlarla desteklenmiştir. PACAP, G proteinine bağlı reseptörler üzerinde etkili olan VIP ve sekretin; glukagon süper ailesinin bir üyesidir. Trigemino-vasküler sistemde, PACAP; TSK, omurilik ve TG'de ifade edilir. Reseptörleri Gs proteinlerine bağlanır ve böylece CGRP ile aynı hücre içi yolları indükler. Ayrıca, PACAP ve reseptörleri dural damarları innerve eden sfenopalatin gangliyon nöronlarında da ifade edilmektedir. Bahsi geçen inflamatuvar nöropeptidlerin etkileri nedeniyle antagonist mekanizmalar ile yapılan tedavi çalışmalarında sadece CGRP üzerinden etki gösteren tedavi ajanları kullanılmaktadır (70).

Yapılan bazı çalışmalarda, trigeminal ganglionun duyuşal blokajı, TSK'daki ikinci dereceden trigeminovasküler nöronların KYD ile indüklenen aktivasyonunu bozmamıştır. Bu durum, KYD'nin tek başına periferik bir etkiyle santral trigeminovasküler yolağı artırmadığını ve bu nedenle migren ağrısının santral bir mekanizmayla da ortaya çıkabileceğini göstermektedir (17). Meningeal nosiseptörlerin uyarılmasında salınan potasyum, glutamat, ATP, hidrojen, NO benzeri moleküller KYD'nin diffüz hale gelmesini sağlar. KYD süresi ve aura ile baş ağrısı başlangıcı arasındaki süresinin benzer olması patofizyoloji hakkında ek bir

veri sunmaktadır. Bu şekilde bakıldığında aurasız migren ataklarının patofizyolojisinin daha farklı olabileceği görüşünü oluşturmuştur. Aurasız migren atağı sırasında beyin sapında kan akımında değişikliklerin yanı sıra, ağrı aktivasyonuna sekonder kortikal değişiklikler de görülebilmeye rağmen, bölgesel serebral kan akımı görüntüleme çalışmalarında KYD düşündüren değişiklikler görülmez. Bu bulgu, auralı migrendeki patognomonik oligemi yayılımı ile zıtlık oluşturur. Literatürün genelinde aurasız migrende KYD olmadığı düşünülse de, yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar bu görüşe karşı çıkmaktadır. Ayrıca, aurasız migrende glial dalgaların veya diğer kortikal fenomenlerin yer alabileceği öne sürülmüştür (6).

Oluşan trigeminovasküler aktivasyonun yayılımında duyarlılaşma kavramı ön plana çıkmaktadır. Endojen mediatörler tarafından aktive edildikten sonra, periferik trigeminovasküler nöronlar dural uyaranlara karşı yanıt eşikleri düşer ve oluşan yanıt artar. Bu duyarlılaşma periferik ve santral olarak kategorize edilmiştir. Periferik duyarlılaşmanın migrenin karakteristik zonklayıcı ağrısından ve eğilme veya öksürme ile ağrının şiddetlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Duyusal uyarıya karşı artan bu hassasiyetin, primer afferent lifler ve/veya merkezi nöronlardaki aşırı duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında, CGRP salınımının periferik duyarlılığın başlatılması ve sürdürülmesinde rol oynadığını göstermektedir (20).

TSK ve talamik çekirdeklerdeki merkezi trigeminovasküler nöronların duyarlılaşması santral duyarlılaşma olarak kabul edilir, spontan nöronal aktivitede bir artışa ve normalde uyarı oluşturmayacak sefalik ve ekstrasefalik uyaranlara karşı artan bir tepkiye neden olur. Spinal trigeminal çekirdekteki duyarlılaşmadan kaynaklanan sefalik allodini, 30-60 dakika içinde gelişir ve yaklaşık 120 dakika sonra maksimuma ulaşır. Talamik duyarlılaşma ise yaklaşık 2-4 saat sonra gelişir ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur. Bunun, merkezi trigeminovasküler yolların tekrarlanan aktivasyonu ve duyarlılaşması ve nihayetinde kalıcı merkezi duyarlılaşma yoluyla meydana geldiği ve kronik migrenin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Prospektif, sistematik bir çalışmada, tipik postrom semptomları arasında yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliği yer almaktadır. Bu semptomların prodromal fazda başlayıp baş ağrısı fazı boyunca postrom fazına kadar devam edip etmediği, baş ağrısı fazı sırasında da başlayıp başlamadığı veya baş ağrısı fazı sona erdikten sonra ortaya çıkıp çıkmadığı belirsizliğini korumaktadır. Migren hastaları genellikle postrom fazındaki semptomları baş ağrılarını başarılı bir şekilde ortadan kaldıran ilaçla ilişkilendirmekte olup baş ağrısı fazında sonra oluşan bu semptomları genellikle ihmal etme eğiliminde olmaktadır (19).

Migren atakları sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmanın oluşumunda hipotalamus ve beyin sapı yapılarının etkili olduğu düşünülmektedir. Hipotalamus, homeostatik fonksiyonun

düzenleyicisi olarak kabul edilir ve paraventriküler ve ventromedial hipotalamik çekirdeklerin açlık veya tokluğun bir sonucu olarak değişen nöronal aktivasyona sahip olduğu bilinmektedir. İnflamatuar madde enjeksiyonu sonrası hayvan deneylerinde anoreksojenik maddeler artışı ile iştahta azalma görülmüştür. Bu süreçte dopamin üzerinden etki olduğu ve bu reseptörlerin hipotalamusta da bulunduğu düşünüldüğünde bulantı-kusma oluşumunun periferik ve santral mekanizmalarının ortak etkisi sonucu oluşabileceği, trigeminovasküler sistem aktive olmadan da bulguların oluşabileceği gösterilmiştir. Beyin sapında ise PAG-RVM yolunu içeren mekanizmalar ve bu yapıların homeostatik işlevi kontrol etmedeki rolü, migrende beslenmenin ve hatta uykunun bozulması gibi semptomlarla ilişkili görünmektedir. Migren süresi boyunca değişen beslenme, bulantı ve kusma semptomları ve diğer homeostatik süreçler muhtemelen hipotalamusun yanı sıra değişen dopamin seviyeleriyle de ilgilidir ve trigeminovasküler aktivasyon ve duyarlılık ile şiddetlenir (19).

Fotofobi, migreni tanımlayan baş ağrısı dışındaki temel semptomlardan biridir. Hastalar ışığa karşı anormal hassasiyet tanımlar ve ışığın baş ağrısını kötüleştirdiğini ifade ederler. İnteriktal migrenliler bile sağlıklı kontrollere göre daha az parlaklığa tolerans gösterirler. PET ile yapılan çalışmada interiktal migren hastalarında dahi sağlıklı kontrollerden farklı olarak ışığa toleransta azalma gösterilmiştir, ayrıca farklı ışık yoğunluklarına maruz kalan migren hastalarında kontrol grubundan farklı olarak kuneus ve lingual girusun aktive olduğu görülmüştür. Ek olarak, trigeminal ağrı uygulaması sonrasında kontrol grubunda benzer serebral bölgelerde aktivasyon saptanmış olup bu durum migren atakları sırasında trigeminal sistemin aktivasyonunun retino-genikülat-kortikal yol aracılığıyla fotofobiye neden olan görsel ilişkilendirme alanlarının işlev bozukluğuna yol açabileceğini göstermektedir (21).

Hastaların deneyimlediği ışık ve sese karşı aşırı duyarlılığa benzer şekilde ağrının bir başka yönü de kutanöz allodini ve hiperaljezi olarak tanımlanan dokunmaya karşı aşırı duyarlılık kavramı neredeyse 1800'lü yıllardan beri bilinmektedir. Deriye veya kafa derisine normalde zararsız bir uyarana yanıt olarak ağrı algılanması olan allodini, zararlı uyarılara karşı aşırı duyarlılık olan hiperaljezi, migren hastalarının üçte ikisinde görülür. Migrenlilerde ağırlıklı olarak yüz bölgesinde belirgindir ve ağrı sadece saç fırçalama veya kurulama, tıraş olma veya duş alma ile tetiklenebilir. Kutanöz allodini sıklığı ve şiddeti kronik migrende daha belirgindir ve kronikleşme süreci için bir belirteç olarak kullanılması açısından yapılan çalışmalar mevcuttur (23). Dural inflamasyona neden olan moleküllerin kullanıldığı prelinik çalışmalar, merkezi trigeminovasküler nöronların hassaslaşmasının kutanöz afferent alanının genişlemesine ve bu afferent alanın fırça, basınç ve çimdiklenmesine karşı aşırı duyarlı tepkilere neden olduğunu göstermiştir. Nitrogliserin ile migren ataklarının tetiklendiği hayvan

çalışmalarında, merkezi trigeminovasküler nöronların duyarlılaşması, kutanöz fasiyal stimülasyona aşırı duyarlı yanıtın yanı sıra ekstrakraniyal ağrıya ve sonuç olarak sefalik fasiyal kutanöz allodini ve hiperaljezi semptomlarına neden olabildiği saptanmıştır (24).

KYD dalgaları serebral damarlarda matriks metalloproteinaz-9'u aktive eder, ekstrasvazasyona neden olur ve perivasküler trigeminal sinir uçlarını nöronlardan ve glial hücrelerden masif depolarizasyon sırasında salınan nosiseptif vazoaktif maddelere maruz bırakır. KYD, Pannexin-1 (Panx1) kanallarının açılması sonrası kortikal inflamasyonu indüklediği gösterilmiştir. Nöroinflamasyon tipik olarak beynin enfeksiyon veya doku hasarı gibi zararlı uyaranlara karşı adaptif bir reaksiyonu olarak ortaya çıkar ve çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, iyonik, metabolik ve vasküler KYD'nin neden olduğu değişikliklerin parankimal nöroinflamasyonun tetikleyicisi olarak hareket ettiği bilinmektedir (55). Yapılan bir hayvan çalışmasında ipsilateral korteksinde KYD tarafından bir nöroinflamatuvar kaskadın indüklendiği gösterilmiştir. Bu kaskadda, KYD nöronal Panx1 kanallarının açılmasına ve kaspaz-1 aktivasyonuna neden olmuş, ardından astrositlerde nükleer faktör- $\kappa$ B'nin (NF- $\kappa$ B) sitoplazmadan çekirdeğe translokasyonu glial hücrelerde siklooksijenaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz indüksiyonuna neden olmuştur (56). Bu sinyalin pial damarların etrafındaki trigeminal sinirlere iletilmesi, trigeminal sinir uçlarının hassaslaşması ve baş ağrısı için gereken sürekli uyarıyı sağlayabilir. Nöronlar ve astrositlere ek olarak, mikroglianın da KYD'ye katılarak aktivasyonu indükleyebileceğini düşünülmektedir (96).

Uyku hijyeni değişiklikleri ve migren arasında karmaşık ve tam olarak anlaşılammış bir ilişki vardır. Uyku bozuklukları kronik migrenin gelişiminde ve devamlılığında da önemli bir role sahiptir. Uyku, ruh hali, iştah, cinsel işlev ve ağrı dahil olmak üzere birçok insan davranışını etkileyen serotonin (5-HT), migrenin tetiklenmesinde kilit bir role sahip olabilir. Artmış 5-HT seviyelerinin trigeminovasküler nosiseptif yolda nasıl rol oynadığı bilinmemektedir. Ancak, düşük 5-HT seviyesine sahip sıçanlarda KYD dalgalarının sayısı artmıştır. Pons ve orta beyindeki dorsal raphe çekirdeği 5-HT üretir. Dorsal raphe çekirdeği uykuda çok önemli bir role sahiptir ve serotonerjik nöron ateşlemesinin kesilmesi REM'i başlatır. Migren hastalarında da subkortikal serotoninerjik sistem disfonksiyonu olabilir ve bu da hijyenik olmayan uykuya neden olur. Akut uyku yoksunluğu deneysel modellerde KYD duyarlılığını artırmaktadır. Bu durum aslında birçok faktörün KYD eşliğinin değişmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir (57). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışma, normal bir beyinde KYD'nin perivasküler boşluğun birkaç dakika boyunca kapanmasına neden olduğunu ve bunun da bir fare modelinde 30 dakika içinde kademeli olarak iyileşen geçici glimfatik akış

kesintisine yol açtığını göstermiştir. MSS(Merkezi sinir sistemi) atık temizleme sistemi olan glimfatik sistem çoğunlukla uyku sırasında aktiftir ve ana amacı interstisyel atıkların perivasküler bir sistem aracılığıyla uzaklaştırılmasıdır. Glimfatik sistem disfonksiyonu ve KYD indüksiyonu, uyku yoksunluğu ve migren atağı ile ilişkili olarak önemli olabilir (55). Uyku bozuklukları dışında psikolojik stresin de, migren de dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik bozukluk için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar, artmış kortikal uyarılabilirlik ve/veya azalmış kortikal inhibisyonun bu bozukluklarda ortak mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Akut ve kronik stres, muhtemelen kortikal hipereksitabilite ve artmış glutamat salınımı yoluyla migren ataklarını ve KYD'yi tetikler. Glikoz taşınması, glikojen kullanımı, laktat oluşumu veya uyarıcı iletimin modülasyonu gibi kortikal enerji metabolizmasını içeren diğer mekanizmalar da kortikal uyarılabilirliğin akut stres kaynaklı değişimine önemli ölçüde katkıda bulunabilir (58). Kafein ve baş ağrısı arasındaki ilişki açık değildir. Özellikle, akut kafein uygulaması baş ağrısını durdurabilir ve gerilim tipi baş ağrısı veya migreni tedavi etmek için analjeziklerin etkinliğini artırabilirken, kronik kafein maruziyetinin, özellikle denek kadın ve gençse, baş ağrısına neden olduğu bilinmektedir. Nüfus temelli bir çalışmada, kronik günlük baş ağrısı hastalarının, epizodik baş ağrısı kontrollerinin aksine, kronik günlük baş ağrısı başlangıcından önce yüksek kafein kullanımına sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (59). Klinik öncesi çalışmalarda ise farklı olarak, kafeinin akut veya kronik olarak uygulanması veya kesilmesinin fareler üzerinde KYD duyarlılığı veya ilgili kortikal kan akışı değişiklikleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (60). Kafeine bağlı baş ağrısı migrenöz olmayan klinik özellikler gösterir ve klinik sunumuyla tutarlı olarak, kafeinin baş ağrısı üzerindeki olumsuz veya faydalı etkileri KYD patofizyolojisi ile ilişkili olmayabilir. Bu alanda daha ayrıntılı ve güvenilir klinik çalışma gerekliliği vardır.

### **2.1.6 Nöroinflamasyon kavramı ve migrendeki yeri**

Nöroinflamasyon, enfeksiyon, yaralanma ve doku stresi gibi zararlı uyaranlar tarafından başlatılan adaptif reaksiyon olarak kabul edilir ve MSS'nin çeşitli hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.

Nörolojik anlamda inflamasyon terimi birçok farklı tanımlama ile kullanılmakta olup, nöroinflamasyon, nörojenik inflamasyon, nörojenik nöroinflamasyon terimleri ön plana çıkmaktadır. Nöroinflamasyon terimi, MSS'de öncelikle mikroglia ve astrositlerin yanı sıra mikrovasküler endotelial hücreler ve periferik olarak türetilmiş immün hücreleri de içeren geniş bir immün yanıt yelpazesini tanımlar. Nöroinflamatuvar yanıtla proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, ikincil haberciler ve reaktif oksijen türleri aracılık eder. Nöroinflamasyon, vasküler geçirgenliğin artmasına, lökosit infiltrasyonuna, glial hücre

aktivasyonuna ve inflamatuvar mediatörlerin üretimine yol açar. Nöroinflamasyon koruyucu bir süreç olarak başlatılsa da, glia kaynaklı inflamatuvar yanıtlar kontrol altına alınmazsa nörodejenerasyona ve ilgili hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabilir. Nörojenik inflamasyon ise, duyuşsal A delta ve C liflerinden nöral aracılardan periferik salınımının neden olduğu akut inflamasyon olarak tanımlanır. Lokal inflamatuvar yanıt, mikroorganizmaların ve diğer zararlı uyarandan yokluğunda (steril inflamasyon) nörotransmitterler aracılığıyla özellikle CGRP ve P maddesi tarafından başlatılır. Nörojenik nöroinflamasyon terimi ise; migrenle ilişkilili olarak nöronal aktiviteye yanıt sonrası trigeminovasküler sistemin merkezi ve periferik kısımlarındaki inflamatuvar reaksiyonlarla tanımlanır. Bu terim esas olarak MSS bileşenlerinde kullanılır ancak trigeminal ganglion gibi periferik sinir sistemi yapılarında da kullanılabilir. Migren atağı sırasında CGRP seviyeleri artar ve ataklar 72 saate kadar sürebilir, bu da muhtemelen A delta ve C nöronlarının sürekli aktivasyonuna yol açar. Bu devam eden aktivasyonun, muhtemelen inflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla trigeminal periferik duyarlılığa yol açtığı düşünölmektedir. Bu durum migrenin kronikleşmesi sürecinde rol oynamaktadır.

Migren bağlamında, nörojenik nöroinflamasyon, nöronal aktiviteye yanıt olarak trigeminovasküler sistemin merkezi ve periferik kısımlarında meydana gelen inflamatuvar reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Bu terim esas olarak merkezi sinir sistemi bileşenlerine uygulanırsa da trigeminal ganglion gibi periferik sinir sistemi yapılarıyla da ilgilidir. Bağışıklık sistemi, her biri hem humoral hem de hücreşel bağışıklık unsurları içeren daha ilkel doğuştan gelen bağışıklık sistemi ve edinilmiş veya adaptif bağışıklık sistemi olarak ikiye ayrılır. Son yıllarda, mikrogliya, makrofaj ve astrositleri içeren MSS'nin bağışıklık sisteminin bileşimi ve eylemlerine ilişkilili bilgilerimiz artmıştır. Bu hücre tiplerinin her birinin MSS'de inflamasyon gelişimine katkıda bulunduğunun, bağışıklık sisteminin enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan (steril) uyarandan karşı yüksek düzeyde düzenlenmiş bir yanıt olduğunun ve auralı migren, inme ve multipl skleroz gibi çeşitli hastalıklarda rol oynadığının kabul edilmesine yol açmıştır.

Çok sayıda kemirgen çalışması, mast hücresi degranölasyonunun meningeal nörojenik inflamasyonda rol oynadığını göstermiştir. Mast hücreleri, P maddesi ve CGRP eksprese eden dural otonom sinirlere ve duyuşsal afferentlere yakın konumdadır. Plazma protein ekştravazasyonundaki duruma benzer şekilde, P maddesi mast hücresi degranölasyonunun güçlü bir aktivatörüdür ancak migren sırasında salınmaz. Preklinik çalışmaların yorumlanmasına katkıda bulunan kafa karıştıracı bir faktör, insan mast hücrelerinin CGRP yanıtı için gerekli olan reseptör bileşenlerini ifade etmemesi nedeniyle, CGRP tarafından indüklenen mast hücresi degranölasyonunun kemirgenlere özgü gibi görünmesidir. Bu bulgu,

ne insan ne de domuz mast hücrelerinin CGRP'ye yanıt olarak neden histamin salgılamadığını açıklamaktadır. Dolayısıyla, insan migren ataklarına katkıda bulunan mast hücresi degranülasyonu teorisi geçerli değildir. Yıllar boyunca, çoğunlukla kemirgenlerde yapılan birçok çalışma, migren patolojisinde nörojenik inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Ancak bu bulgular akut migren atakları sırasında elde edilen klinik verilerle desteklenmemiştir. Nörojenik inflamasyonun migren atağı ile birlikte ortaya çıkabileceği, ancak migren patolojisinin başlatıcı nedeni olma olasılığının düşük olduğu düşüncesi ön plana çıkmaktadır (65).

MSS'deki inflamasyonun biyolojik koşullara, doku homeostazına, ilgili hücre tiplerine ve inflamatuvar unsurlara bağlı olarak hem patojenik hem de koruyucu etkileri vardır. Bu aşamada inflamazom tanımı öne çıkmaktadır. İnflamazomlar, bir araya geldiklerinde proinflamatuvar kaspaz-1'in bölünmesine yol açan sitozolik multiprotein kompleksleridir ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenleridir. Bölünmüş aktif kaspaz-1, inflamazom aktivasyonuna neden olarak proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$  ve IL-18) olgunlaşmasına ve hücreden salgılanmasına neden olur. Sonuçta trigeminal nöronları uyarılması ve dolayısıyla migren ağrısının oluşumu gerçekleşmiş olur (1).

İnflamazom kompleksi elemanları tüm hücrelerde bulunur, ancak bunların nasıl ve hangilerinin bir araya geleceği uyarının türüne ve hücrenin homeostazına bağlıdır. Bu nedenle, bir hücre tipinde birden fazla inflamazom tipi mevcut olabilir. Örneğin, ilk olarak NLRP3 (NLR ailesi pyrin alanı içeren protein 3) inflamazomlarının sadece mikroglialara özgü olduğu öne sürülürken, son çalışmalar NLRP3 inflamazom kompleksinin oligodendrositler, astrositler ve nöronlar dahil olmak üzere diğer beyin hücrelerinde de oluşabileceğini göstermiştir. Bu düşünce, inflamazomların nörolojik hastalıklarda nasıl rol oynadığına dair görüşümüzü değiştirmekle kalmayıp, inflamazomlarla ilişkili terapötik hedef çalışmalarının tasarımını da etkileyebilir (62).

İnflamazom aktivasyonunun ağrı sinyalizasyonuna katkısı son yıllarda oldukça dikkat çekmiştir. NLRP3 en iyi karakterize edilen inflamazomdur ve migren de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ağrı durumlarındaki rolüne dair yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Migren ve inflamazom arasındaki bağlantı, nadir görülen otoinflamatuvar hastalıklardan olan kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromları (CAPS) başta olmak üzere çeşitli otoinflamatuvar hastalıklarda görülen migren benzeri baş ağrısı atakların ortaya çıkması nedeniyle dikkat çekmiştir. CAPS, NLRP3 genindeki işlev kazanımı mutasyonlarıyla ilişkili otozomal dominant otoinflamatuvar bir hastalıktır ve sonuçta aşırı IL-1 $\beta$  üretimine ve sistemik inflamasyona neden olur. Sistemik belirtilerin yanı sıra migren benzeri baş ağrısı, sensörinöral işitme kaybı, aseptik

menenjit, miyalji ve optik sinir tutulumu gibi çoklu nörolojik tablolar da mevcuttur. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, steril ve enfeksiyöz hakaretlerle karşı karşıya kalan organizmaların hücresel savunmasıdır ve hızlı ve koordineli bir şekilde yanıt verir (61). Patojenik sinyallerin tespiti, patojenle ilişkili moleküler örgüler (PAMP) ve konakçı veya çevre kaynaklı tehlikeyle ilişkili moleküler örgüler (DAMP) algılayan patern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınır. MSS'de bu PRR'ler öncelikle mikroglia, astrosit ve makrofajlarda ifade edilir, ancak oligodendrositler, nöronlar ve endotel hücreler de PRR'leri ifade eder. PRR'ler steril doku hasarı, metabolik değişiklikler ve dokudaki genel stres gibi tehlike sinyallerini tanır ve doku homeostazını korumak için bir bağışıklık reaksiyonu başlatır. PRR'ler plazma membranında ve sitoplazmada bulunur. Membrana bağlı PRR'ler, hücre dışı sinyalleri algılayan Toll benzeri reseptörleri (TLR) içerir. Hücre içi PRR'ler doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak "inflamazomlar" oluşturur (1).

Migrende nöroinflamasyonu araştıran klinik ve deneysel çalışmalar, inflamazomun rolünü yalnızca dolaylı olarak, yani IL-1 $\beta$ , IL-18 ve kaspaz-1 gibi inflamazom kompleksi aracılığıyla göstermiştir. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın serum konsantrasyonlarının migren atakları sırasında arttığı (63), bir başka çalışmada ise migren hastalarının beyin omurilik sıvısında IL-1 reseptör antagonisti ve monosit kemoatraktan protein 1 düzeylerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). IL-1 $\beta$  aktivasyonu inflamazom oluşumunda NLRP3 ekspresyonunda bir artış ile öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, NLRP3 dışındaki inflamazomlar ile migren ve/veya KYD arasında bir ilişki olduğunu gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Migren atağı sırasında oluşan nöroinflamasyon sırasında, aktive olmuş mikroglia ve astrositler, sıkı bağlantıların işlevini değiştirerek ve serebrovasküler endotel hücrelerinde mikropinositotik veziküler aktiviteyi artırarak KBB'nin bütünlüğünü bozabilecek ve böylece beyne lökosit göçüne izin verebilecek pro-inflamatuar sitokinler ve diğer araçlar üretir. Uzun yıllar migren baş ağrısı sırasında KBB'nin bozulduğuna dair bir inanış olsa dahi birkaç hayvan çalışması haricinde bunu ispatlayabilecek klinik bir çalışma yoktur. Aksi yönde ise, Schankin ve arkadaşları, insanlarda akut gliseril trinitrat ile indüklenen migren atakları sırasında veya arasında KBB'de herhangi bir değişiklik bulamamıştır (66). Migreni olan dokuz hastada aura fazı sırasında yapılan MRI taramalarında KBB geçirgenliğinin arttığına dair bir bulguya rastlanmamıştır (67). Buna ek olarak, aurasız spontan migren atakları sırasında KBB'nin sağlam olduğu ve indüklenen dural inflamasyonun KBB bütünlüğünü etkilemediği görülmüştür (65).

## 2.2 Netrin-1

### 2.2.1 Genel Özellikler

Bildirilen ilk netrin olan UNC-6, nematod solucanı *Caenorhabditis elegans*'ta nöral gelişimi düzenleyen proteinler için yapılan bir taramada tanımlanmıştır. Netrin kelimesi sanskritçe “netr” kelimesinden türetilmiştir ve rehberlik eden kişi anlamına gelir. Netrinlerin iki taraflı simetrik hayvanlarda oldukça korunmuş bir işleve sahip olduğu ve embriyogenez sırasında aksonları gelişmekte olan sinir sisteminin ventral orta hattına doğru yönlendirdiğinin bulunmasından sonra bu şekilde isimlendirilmiştir. Tüm netrinler laminin süper ailesinin üyeleridir. Netrin-1 604 amino asitten (aa) oluşur ve yüksek oranda korunmuş bir N-terminal laminin alanı (LN, alan VI olarak da bilinir), üç sistein bakımından zengin LN tipi epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri tekrarlar (LE1, LE2 ve LE3) sahip alan V ve küçük bir pozitif yüklü C terminal alanı (netrin benzeri (NTR) modül olarak da bilinir) içerir. Netrin 1, 2 ve 3'ün amino-terminal üçte ikisinin dizisi en çok laminin- $\gamma$ 1 zincirinde bulunan amino-terminal dizilere benzer, netrin G1, G2 ve 4'ün amino-terminal alanları ise en çok laminin- $\beta$ 1 zincirinin amino terminaline benzemektedir. Laminin- $\alpha$ , - $\gamma$  ve - $\beta$  zincirlerinin heterotrimerlerinde bu amino-terminal alanlar kendi kendine birleşmeye aracılık ederek karmaşık laminin ağlarının oluşumuna yol açar. Netrin 4, amino-terminal alanlarının lamininlerle etkileşimi yoluyla bazal membranlara entegre olur; ancak, salgılanan diğer netrinlerin hücre dışı matriste lamininleri bağladığı görülmemektedir (25). İlerleyen dönemdeki çalışmalar netrin proteininin aksonal rehberlik açısından değerli olduğunu gösterecektir ve netrin-1 o zamandan beri sadece akson rehberliğinde değil, aynı zamanda akson dallanmasında, sinaptogenezde, hücre göçünde, hücre sağkalımında ve akson rejenerasyonunda rol oynayan bu protein sınıfının en iyi çalışılmış üyelerinden biri olmuştur (26).

Kanonik salgılanan bir kılavuz ipucu olan Netrin-1, reseptörlerle etkileşimleri yoluyla iki işlevli bir nöronal rehberlik molekülü olarak tanımlanmıştır, akson uzantısını yönlendirir ve erken gelişim sırasında sinaps oluşumunu destekleyen bir proteindir. Bimodal bir protein olan netrin-1 farklı reseptörlere bağlanarak ve protein miktarına bağlı olarak iki farklı yanıt oluşturabilir. Reseptörleri ilk tanımlandığında UNC-5 ailesi, DCC ailesi ve integrinler olarak 3 alt grupta toplanmıştır (30). VI ve V alanları DCC ve UNC5 ailesi üyelerine bağlanmaktan sorumludur. Netrin-1, en son olarak tanımlanmış kolorektal kanserde silinmiş (DCC), uncoordinated-5 homolog ailesi üyeleri (UNC5A, UNC5B, UNC5C ve UNC5D), neogenin, Down sendromu hücre yapışma molekülü (DSCAM), adenosin reseptörü A2b (Adora2b), CD146 ve integrin alt birimleri dahil olmak üzere reseptörlerine bağlı olarak çekici veya itici bir faktör olarak işlev görür. Reseptörlerin şu anki çalışmalarla tam olarak açıklanamamış bağlanma bölgelerindeki değişiklik ile itme ya da çekme yanıtı oluşturduğu bunun da

eksitasyon ya da inhibisyon yönünde yanıt oluşturduğu görülmüştür. Bu yanıtın oluşmasında membran reseptörlerinin seviyesi, hücre içi ikincil habercilerin etkisi, netrin-1 düzeyi ve hücre dışı ortamın netrin-1 üzerine pozitif ya da negatif yönde etki etmesine neden olan faktörler etkilidir. Netrin-1'in reseptörlerine bağlanması, GTPaz, MAPK/ERK, PI3K/AKT sinyali gibi çoklu klasik inflamatuvar ilişkili sinyal yolu aktivasyonuna yol açar.

Yakın zamanda netrin-1'in N-metil-D-aspartat glutamat reseptörü (NMDAR) aktivasyonuna yanıt olarak sinaptik bölgelerde salındığı ve yetişkin beyinde deneysel bir sinaptik plastisite modeli olan hipokampal kollateral sinapslarda uzun süreli potansiyelizasyon (LTP) ifadesi için kritik olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular birlikte, netrin-1'in kollateral sinapslarda aktiviteye bağlı plastisiteye katıldığını, netrin-1'in aktiviteye yanıt olarak nöronlar tarafından salgılandığını ve netrin-1'in kalıcı sinaptik güçlenmeyi uyandırmak için yeterli olduğunu göstermektedir. Netrin-1'in ana uyarıcı nöronlardan koşullu olarak silinmesinin hipokampal bağımlı uzamsal bellekte eksikliklere yol açtığını ve netrin-1'in uzamsal bilişin altında yatan bellek süreçlerini kritik bir şekilde düzenlediğini göstermiştir (27).

Endojen olarak salgılanan netrin-1 ile ilgili bir dizi çalışmadan elde edilen sonuçlar, netrin-1'in reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla monositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin göçünü engellediği ve bunun da bağışıklık tepkileri üzerinde etkisi olduğu sonucuna varmıştır. Son klinik araştırma bulguları, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda netrin-1'in belirgin bir down regülasyonu olduğunu ortaya koymuştur (28). Bu klinik bulgularla uyumlu olarak, rekombinant netrin-1 uygulamasının organ fonksiyonunu iyileştirdiğini, lökosit infiltrasyonunu azalttığını ve sitokin ve kemokin üretimini baskıladığını gösteren hayvan modellerinden (örneğin sıçanlar, fareler ve domuz) elde edilen sonuçlar bulunmaktadır (29).

Netrin-1'in sadece aksonogenez üzerinde değil inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri de anlaşıldıktan sonra inflamatuvar durumlar, kanserler ve bazı nörolojik hastalıklarda düzeyleri gözden geçirilmiş ve biyomarker olarak kullanılabileceği durumlar araştırılmıştır.

### **2.2.2 İnflamasyondaki rolü**

Son yıllarda birçok çalışma netrin-1'in nöral olmayan etkilerine odaklanmış ve sonuçlar netrin-1'in anjiyogenez, inflamasyon, doku yeniden şekillenmesi ve kanserin düzenlenmesinde kapsamlı bir şekilde yer alabileceğini ortaya koymuştur. Netrin-1'in patojenik veya koruyucu etkisi, çoklu hastalıklarda potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Netrin-1 farklı reseptörleri ile etkileşime girmesi kimi fizyolojik yollardaki çelişkili eylemleri, çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreç üzerindeki çok yönlü ve genellikle zıt etkilerini açıklamaktadır.

Akut inflamasyon başlangıçta çeşitli zararlı uyaranları hızla ortadan kaldırmak ve homeostazi yeniden sağlamak için kendini koruyucu fizyolojik bir yanıttır ve inflamatuvar araçlar tarafından daha kısa sürede başlatılır ve sürdürülür. Birçok pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar aracı, inflamasyonun ilerlemesinde rol oynar ve kronik inflamasyon ile birlikte birçok hastalığın patofizyolojisini ve tedavi hedefini oluşturur.

Netrin-1 klasik akson yönlendirme faktörü proteinleri ailesi içinde yer almaktadır. Bu ailede yer alan diğer moleküller; semaforinler, ephrinler ve slitlerdir.

Netrin-1, nöral olmayan sistemlerde kemotropik tepkileri ve yapışkan mekanizmaları aktive etmek için birkaç farklı reseptörle etkileşime girer. Ayrıca, yeni araştırmalar netrin-1 ile iskemik reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, diyabet gibi çoklu inflamatuvar hastalıkların gelişimi arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Fakat bu çalışmalar klinik çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde aynı hastalıkta, benzer inflamatuvar durumda farklı yanıtlar oluştuğu gözlenmiştir.

İskemi-reperfüzyon hasarı böbrek, karaciğer, miyokard ve beyin gibi çeşitli dokularda sıklıkla meydana gelen ciddi bir hasardır. İnflamatuvar sitokinlerin artan üretimi ve lökosit göçü, hasar yanıtını önemli ölçüde şiddetlendirir. Netrin-1 çeşitli organların iskemi-reperfüzyon hasarında farklı mekanizmaları devreye soksa da, etkileri protektiftir ve inflamasyonun daha da gelişmesini sınırlar. Renal hasardan sonra netrin-1 ve reseptörü UNC5B'nin ifadesi reperfüzyondan sonra dinamik olarak değişir, dolaşımdaki netrin-1 azalırken netrin-1'in interstisyel dağılımı endotel hücrelerinden tübüler epitel hücrelerine kayar. Netrin-1 seviyesinin azalması monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve interlökin (IL)-6 ekspresyonunun artması ve lökositlerin reperfüze bölgeye infiltrasyonu ile ilişkilidir. Ekzojen netrin-1, UNC5B reseptörüne bağlanır ve ardından PMN'lerin bölgeye infiltrasyonunu azaltarak böbrek hasarını hafifletir. Yapılan çalışmalarda diğer reseptörlerin iskemi-reperfüzyon hasarı döneminde aktive olmadığı görülmüştür bu nedenle UNC5B reseptörünün iskemide ön planda olduğu düşünülmüştür (31). Buna ek olarak, netrin-1'in in vitro CD3 antikoru varlığında CD4+CD25- T hücrelerinde IL-2, IL-6, IL-17 ve interferon (IFN)- $\gamma$  gibi Th1/Th2/Th17 sitokinlerin üretimini engellediğini öne sürmüştür. Netrin-1 tedavisi ayrıca RAG-1 nakavt farelerde renal iskemi-reperfüzyon kaynaklı inflamasyon ve apoptozu hafifletir, bu da netrin-1'in PMN infiltrasyonu üzerindeki etkisinin T ve B hücrelerinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, netrin-1'in proinflamatuvar ortamlarda reseptörü neogenin aracılığıyla aktive CD4+ T hücrelerinin göç eden alt popülasyonlarının boyutunu artırdığı ve bunun da T hücresi infiltrasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir (32). Netrin-1, PMN'lerde COX-2 ve prostaglandin E2 salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki yaptığı görülmüştür. Ekzojen olarak netrin-1

verilmesinin de hayvan çalışmalarında inflamasyonu azalttığı görülmüştür. İdrardaki netrin-1 seviyeleri renal iskemi-perfüzyon hasarından 6 saat sonra pike ulaşır yaklaşık 30 kat artış 72 saate kadar tespit edilebilmektedir. Bu da netrin-1'in akut renal hasarda böbrek glomerüller ve tübüler hasarını idrarda gösterebilen bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucunu göstermektedir (2).

Hepatik iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası Netrin-1 ekspresyonu büyük ölçüde azalırken, reseptörleri güçlü ekspresyon gösterir. İskemi-reperfüzyon hasarına maruz bırakılan farelerde yapılan bir çalışmada netrin-1 eksikliği olan farelerde hasarlı karaciğer dokularında artan sayıda PMN toplanmış ve daha fazla proinflamatuvar sitokin salınmıştır. Buna karşılık, eksojen netrin-1 tedavisi hepatik hasarı azaltmış ve inflamasyonun çözülmesine katkıda bulunarak karaciğer onarımı ve rejenerasyonuna yol açmıştır. Olası mekanizmanın netrin-1 reseptörü Adora2b ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (33).

Akciğer dokularında iskemi-reperfüzyon hasarı oluştuğunda, makrofajlar ve T hücreleri gibi bağışıklık hücreleri akciğer dokularında birikir ve infiltre olurken, netrin-1 ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı olan farelerde, netrin-1 uygulaması Treg hücrelerinin oranını artırarak, proinflamatuvar T hücrelerinin ve infiltre makrofajların sayısını azaltarak ve iskemi tarafından indüklenen apoptozu tersine çevirerek inflamasyonu azaltır (33).

Kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarında netrin-1 perfüzyonu, çekici reseptörü DCC'yi güçlü bir şekilde aktive ederek ERK1/eNOS yolunun aktivasyonuna ve kardiyak endotel hücrelerde ve miyositlerde nitrik oksit (NO) üretimine neden olur. NO, enfarktüs boyutunu ve kardiyak apoptozu azaltan dikkate değer bir faktör olarak bilinmektedir (34). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, PMN'lerin miyokard enfarktüsü geçiren hastaların kanında ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyona maruz kalan farelerde yüksek netrin-1 için ana kaynak olduğu ve bunun da miyeloid Adora2b sinyali yoluyla kardiyoprotektif etkiler sağladığı gösterilmiştir (34).

Serebral iskemide ise antiapoptotik etkili olan netrin-1 düzeylerinin iskemik inmede azaldığı 591 hasta ve aynı sayıda kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada saptanmıştır. Özellikle hayvan çalışmalarında saptanan ve insanlarda da gösterilen ateroskleroz ile netrin-1 düzeyinin ters orantılı ilişkisi iskemik inme risk faktörü olması yönünden önemlidir. Ayrıca bu çalışmada iskemik inmeden 3 ay sonra serum netrin-1 düzeyi yüksek olan hastaların fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. Serum netrin-1 düzeyi düşük olan hastaların sonuçlarının daha olumsuz olduğu bulunmuştur. Netrin-1'in, iskemik bölgelerde hem nöronal rejenerasyonu hem de vasküler reperfüzyonu artırdığı ve ardından endotel

hücrelerinin apoptozunu azaltabileceği, vasküler yoğunluğunu artırabileceği ve infarkt alanını azaltabileceği öne sürülmüştür (35).

İskemi-reperfüzyon hasarı dışında diğer akut ve kronik inflamasyon durumlarında da netrin-1 düzeyleri incelenmiştir. Akut inflamasyonda sepsiste renal ve akciğer hasarında, akut pankreatit ve akut kolitte dokuda bakılan netrin-1 düzeyleri azalmış olarak saptanmış iken miyokard infarktüsünde serumda görülen netrin-1 düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Kronik inflamasyonda ise anjiogenezde, abdominal aort anevrizmasında, kolit ilişkili kolorektal kanserde, aterosklerozda makrofaj hücrelerinde, tip 2 diyabette adipöz dokuda, romatoid artritte sinoviyal sıvıda netrin-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca aterosklerozda endotel hücreleri ve plazmada, tip 2 diyabette ise endotel hücrelerinde netrin-1 düzeyleri daha düşük olarak saptanmıştır (2). Netrin-1 ve çeşitli reseptörlerinin ekspresyonu dokuya, uyarana, kaynağa ve hedef hücreye bağlı olarak farklı şekilde düzenlenir. Netrin-1'in akut ve kronik inflamasyondaki etkileri zıt gibi görünse de, çoğu çalışma netrin-1'in inflamasyon ortamında lökositlerin kinetiğini ve işlevlerini etkili bir şekilde değiştirebileceğini göstermektedir. Kronik inflamasyonda, yağ dokusu makrofajları ve plak makrofajları, makrofajların inflamasyonlu dokudan çıkışını aktif olarak engellenmesini netrin-1 sağlar. Bununla birlikte, yerel proinflamatuvar ortamın değiştirilmesi, devam eden kronik inflamasyonun üstesinden gelmek için kilit öneme sahiptir. Netrin-1 ve bu bağlamda ana reseptörü Unc5b'nin salgılanması yoluyla bu kalıcı proinflamatuvar makrofajları spesifik olarak hedeflemek, yerel ortamı faydalı bir şekilde değiştirmek, devam eden inflamasyonun üstesinden gelmek ve homeostazı yeniden sağlamak için önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca, netrin-1'in farklı akut ve kronik inflamatuvar koşullar altında dokuya yerleşik ve hematopoetik lökositlerin organa özgü aktivasyonunu ve farklılaşmasını nasıl düzenlediğini anlamak için çeşitli reseptörlerin ve yolakların işleyişi ile ilgili ileri araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir (39).

Netrinler, hücre göçü düzenlenmesini hücre-hücre ve hücre-substrat yapışmasını değiştirerek etkiler. Kan-beyin bariyeri (KBB); astrositler tarafından salgılanan sitokinler ile sonic-hedgehog uyarı aktivasyonu sonucu protein ekspresyonu düzenlenerek oluşturulur (36). Netrin-1, endotelial bağlantı proteini ekspresyonunda artış sağlayıp düzenleyerek KBB bütünlüğünü desteklerken, netrin-1 proteini salgılamayan fareler düzensiz sıkı bağlantı proteini ekspresyonu ve bariyer bozulması sergiler. İnflamasyonun insan kan-beyin bariyeri endotel hücrelerinde netrin-1 ekspresyonunu uyarması sonucunda sıkı bağlantı protein ekspresyonu artmış ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği azalmıştır. Yapılan güncel bir çalışmada inflamatuvar koşullar sırasında netrin-1'in rolünü araştırmak için, deneysel otoimmün ensefalomyelit farelerine terapötik ve profilaktik olarak netrin-1 uygulaması sonrası kan-beyin bariyerinin

stabilize olduğu ve hastalık şiddetinin azaldığı görülmüştür. İnflamatuar koşullar altında, kan-beyin bariyeri endotel hücreleri, in-vitro ve in-situ netrin-1 seviyelerini önemli ölçüde yükseltmiş, bu da KBB ihlalini ve endotel hücre aktivasyonunu önlemiştir (37). 2024 yılının başında Li ve arkadaşlarının orta serebral arter oklüzyon modeli kullanarak yaptığı çalışmada iskemik inme sonrası netrin-1 infüzyonunun kruppel benzeri faktör-2 (KLP-2) üzerinden oksijen-glikoz yoksunluğu/reoksijenasyon kaynaklı hasarı iyileştirdiği ve KLP-2'nin susturulması ile netrin-1'in endotelial geçirgenliği ve okludin ekspresyonunu korumadaki faydalı etkileri olduğu ortaya koyulmuştur (38).

Netrin-1'in inflammatuar hastalıklarda reseptör, sitokinler ve ikincil haberciler aracılığıyla inflamasyon dönemindeki antiapoptotik ve antiinflammatuar yanıtı, hücre düzeyinde dinamik değişiklikler sonrası oluşturduğu öngörülmektedir. Aksonal yön verici protein olarak bilinmesine rağmen genel inflammatuar hastalıklarda çokça çalışılmasına rağmen nörolojik alanda iskemik inme sonrası prognoz ve kognisyon yanısıra Alzheimer hastalığında serum netrin-1 düzeyleri ile ilgili yapılmış hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında nöroinflamasyonun bir sonucu olarak düşünülen migren tanılı hastalar ve kontrol grubunda netrin-1 düzeyleri ilk kez çalışılmıştır. Bir sonraki bölümde birkaç çalışmada yer alan nörolojik hastalıklarda netrin-1'in düzeylerinin değerlendirilmesinden bahsedilecektir.

### **2.2.3 Nörolojik hastalıklardaki rolü**

Netrin-1 inflammatuar hastalıklar dışında özellikle son dönemde iskemik inme sonrası prognoz ile ilişkili çalışmalarda prognozu öngörmek açısından kullanılabilir bir parametre olarak görülmüştür (35). Endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve KBB hasarı serebrovasküler hastalıkların patofizyolojisinde üç temel adımdır. Çeşitli çalışmalar, netrin-1'in anti-inflamatuar özellikleri ve endotelial hücre üzerinde anti-apoptoz etkisi ile nörovasküler bir koruma rolüne sahip olduğunu göstermiştir. Netrin-1'in aterosklerotik farelerde azaldığı ve insan netrin-1'inin aşırı ekspresyonunun alınmasının aterosklerotik fare modelinde plak oluşumunu azaltabileceği bildirilmiştir. Benzer olarak, düşük netrin-1 insanlarda ateroskleroz oluşumu ve gelişimi ile ilişkilidir. Bruikman ve ark.'nın 2020 yılında erken ateroskleroz gelişen netrin-1 geninde mutasyon olan 30 yaşlarında miyokard infarktüsü olan bir ailede yaptıkları çalışmada plazma netrin-1 düzeylerinin arter duvarı inflamasyonu ve plak hacimleri ile negatif korelasyon gösterdiğini ve aterosklerozlu hastalarda azaldığını bulmuşlardır. Netrin-1'in direkt endotel üzerine etkisi ve anti-inflamatuar etki ile makrofaj stabilizasyonu ile plak formasyonu oluşmasını engellediği düşünülmüştür (40). Ayrıca, plazma netrin-1 düzeylerinin normalde kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak düşünülen CRP'den farklı olarak subklinik aterosklerozu olan kişilerde subklinik aterosklerozu olmayan kişilere göre anlamlı derecede

düşük olduğu bulunmuştur. Daha büyük örnekleme yapılacak çalışmalarla bu sonuçlarla netrin-1'in gelecekte değerli bir kardiyovasküler risk belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Aterosklerozun iskemik inme için önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, serum netrin-1 düzeyindeki azalmanın iskemik inme riski ile ilişkili olabileceği dikkati çekmektedir (35).

Otoimmünite ve sonrasında ortaya çıkan inflamasyon yanıtı ile ilişkili bir hastalık olan multipl skleroz (MS) üzerine 2017 yılında 100 MS hastası üzerinde yapılan çalışmada netrin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, TNF-alfa düzeyleri yüksek bulunmuştur. Netrin-1 protein düzeyi en az relaps-remitting MS alt grubunda saptanmıştır (41). MS'te inflamasyon aktivitesinin netrin-1 düzeylerinin izole klinik sendrom tanılı kişiler de dahil edilerek beyin MR görüntülemeleri ile korele edilerek yapılan bir çalışmada ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Relaps döneminde netrin-1 düzeylerinde azalma olabileceği fakat bu azalmanın genel olarak hastalık aktivitesinin değerlendirilebileceği bir parametre olmadığı üzerine vurgu yapılmıştır (42).

Nörodejeneratif hastalıklarda da netrin-1 ile yapılmış hayvan çalışmalarında özellikle Alzheimer hastalığında netrin-1'in üretiminin artışı ve DCC reseptörü üzerinden bağlanması sonucu farelerde beta-amiloid üretiminin azaldığı görülmüştür. Bu da netrin-1'in nöroprotektif etkisini göstermesi açısından önemlidir (43). Alzheimer hastalığında, beyin korteksinde amiloid plakların yaygın olarak mikroglia ile çevrili olduğu belirgin bir patoloji vardır ve netrin-1 bunu, aktin yeniden şekillendirici GTPaz Rac1'in aktivasyonunu ve aktin polimerizasyonunu inhibe etmek için reseptörü UNC5b'ye bağlanarak yapmaktadır. Bu reseptörlere bağlanması sonucu makrofajları anerjik hale getirir ve makrofajların aterosklerotik plaklardan çıkışlarını inaktive edebilmektedir. Bu nedenle, merkezi sinir sistemindeki makrofajların türü olarak mikrogliaların da benzer şekilde bir yanıt oluşturması beklenmektedir. Beta-amiloid birikimiyle netrin-1 ekspresyonu artışı arasında ilişki bulunması halinde netrin-1, Alzheimer hastalığında inflamasyon kontrolünün erken terapötik müdahalesi için umut verici bir hedef olarak değerlendirilebilir (44). Alzheimer hastalığında ve hafif bilişsel bozuklukta, serum netrin-1 protein seviyeleri düşer ve bu TNF-alfa ve IL-17 artışı ile ters orantılı bir ilişki göstermekteydi; ayrıca demans skorlarındaki azalma ile netrin-1 protein seviye düşüşü korelasyon gösterir (45). Ek olarak, sıçanlarda bilateral ventrikülleri içine Amiloid $\beta$ -42 enjeksiyonu sadece uzamsal öğrenme ve hafıza eksikliklerine ve artan nöronal apoptoza neden olmakla kalmamış, aynı zamanda bu sıçanların hem serum hem de beyin omurilik sıvısındaki netrin-1 protein seviyelerini bilişsel eksikliklerle anlamlı bir korelasyonla azaltmıştır (46).

Bir diğer nörodejeneratif hastalık Parkinson hastalığı (PH) ile de netrin-1'in dopaminerjik nöronlar üzerindeki etkisi nedeniyle çalışmalar yapılmıştır. Netrin-1 ve reseptörü DCC, yetişkin beyinlerinde, PH'da seçici olarak etkilenen substantia nigra pars compacta'nın dopaminerjik nöronlarında yüksek oranda ifade edilir. Netrin-1 hem ventral tegmental alanda (VTA) hem de substantia nigra (SN) dopaminerjik nöronlar üzerinde etkilidir, ancak bu iki bölgede akson popülasyonu farklı tepki verir: VTA aksonları daha yüksek konsantrasyonları tercih ederken, SN aksonları daha düşük konsantrasyonlara ihtiyaç duyar, böylece spesifik nöron tiplerinin topografik dağılımı korunabilir. Yaşlanma sırasında, netrin-1 beyinde önemli ölçüde azalır ve bu durum muhtemelen netrin-1'in ana kaynağı olan dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olsa da, PH hasta beyinlerinde daha belirgindir (47). PH fare modellerinde, NTN-1 ve DCC dengesizliğinin nigral dopaminerjik nöronlarında ortak bir özellik olduğu bulunmuştur; burada iyi bilinen kimyasal PH indükleyicisi MPP+ (1-Metil-4-fenil piridinyum iyodür) netrin-1 ekspresyonunu inhibe ederken hem konsantrasyona hem de zamana bağlı olarak DCC ekspresyonunu artırmaktadır (48). Normalde, sağlıklı yetişkin beyinlerinin substantia nigrasında sadece netrin-1 önemli ölçüde ifade edilirken,  $\alpha$ -sinüklein bazal olarak mevcuttur ve protein seviyeleri ters orantılıdır. Aslında netrin-1 ve  $\alpha$ -sinükleinin birbirleriyle doğrudan etkileşime girebildiği ve netrin-1'in in vitro  $\alpha$ -sinüklein agregasyonunu bloke ettiği bulunmuştur; ayrıca netrin-1 yoksunluğu, primer dopaminerjik nöronlarında  $\alpha$ -sinüklein agregasyonunu başlatır (49). Bu nedenle, netrin-1 kaybı  $\alpha$ -sinüklein agregasyonunu artırır ve muhtemelen PH patogenezinin katkıda bulunur.

Daha önce bahsedilen hastalıklar dışında, nöromiyotoni ile giden myasteni hastalarında netrin-1 reseptör antikörlerinin düzeyi çalışılmıştır ve netrin-1 reseptör antikoru olan hastalarda bu antikordan daha etkili olabilecek diğer reseptör antikörleri(Caspr2) ile birlikteliğin daha önemli olabileceği bulunmuştur (50).

İnflamasyon ile ilişkili olabilecek karbon monoksit zehirlenmesi sonrası serum netrin-1 düzeyleri ve preeklampsinin klinik şiddeti, prognoz üzerine netrin-1 düzeylerine etkisi gibi konular üzerine de çalışmalar bulunmaktadır (51,52).

## **2.3 Amilin**

### **2.3.1 Genel Özellikler**

Amilin, kalsitonin peptid ailesine ait bir peptid hormondur. Amilin ismine ek olarak, bu peptid genellikle adacık amiloid polipeptidi (IAPP) olarak da adlandırılır. Amilin özellikle CGRP ile yakından ilişkilidir. CGRP ve amilinin her ikisi de 37 amino asit uzunluğundadır ve iki peptidde 16 amino asit aynıdır. Bu peptidlerin sırasıyla reseptör aktivasyonu ve afinitesinde önemli rolleri olan N ve C terminal bölgeleri özellikle yüksek amino asit benzerliğine sahiptir.

Ek olarak, N-terminalini ve C-terminal amidine ait bir disülfid döngüsünün aynı post-translasyonel modifikasyonlarını paylaşırlar. Bu yapıların amilin ve CGRP'nin reseptör etkileşimleri için önemlidir. Bu durum göz önüne alındığında, bazı biyoaktiviteleri ve reseptörlerinde örtüşme olması şaşırtıcı değildir. Örneğin, her iki peptid de amilin 1 alt tipi (AMY1) reseptörünü aktive edebilir ve her iki peptidin de vücut ağırlığı üzerinde etkileri vardır (76). CGRP esas olarak bir nöropeptid iken, amilinin kanonik rolü beyne sinyal gönderen ve tokluk faktörü olarak görev yapan bir endokrin hormondur. Amilinin ana ekspresyon bölgesi pankreastaki Langerhans adacıklarının beta hücreleridir, ancak pankreas dışı amilin ekspresyonu da bildirilmiştir. Amilin benzeri immünoreaktivite midede ve bazı nöronlarda bildirilmiştir. Örneğin, trigeminal ganglionda, dorsal kök ganglionunda, spinal trigeminal kanalda ve perivasküler liflerde amilin ekspresyonu rapor edilmiştir (77), bu da bu peptidin metabolik eksenden daha geniş bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Amilin geni 12p12.1 kromozomu üzerinde bulunur. İnsan  $\alpha$ CGRP ve  $\beta$ CGRP neredeyse ayırt edilemez aktivitelere sahiptir, ancak farklı şekilde düzenlenir ve farklı ancak örtüşen modellerde yaygın olarak ifade edilir. CGRP izoformları amilinininki de dahil olmak üzere çeşitli aile reseptörlerine bağlanırken, amilin CGRP reseptörüne veya benzer bir komplekse yüksek afinite ile bağlanmaz. Amilinin kanonik rolü endokrin tokluk sinyal hormonu ve ana ekspresyon bölgesi Langerhans'ın pankreas adacıklarında iken, amilin benzeri immünoreaktivite trigeminal ganglion, dorsal kök ganglion, spinal trigeminal kanal ve perivasküler liflerde eksprese edilir. Sıçanlarda amilinin serum yarı ömrü yaklaşık 13 dakikadır (78).

CGRP ve amilin reseptörleri, hücre sinyal moleküllerinin G protein-bağlı reseptörler süper ailesine aittir. G protein-bağlı reseptörler, genomumuzun %1'ini oluşturan en büyük hücre yüzeyi reseptörleri ailesidir. Mevcut ağrı ilaçları da dahil olmak üzere ilaçların neredeyse üçte biri için kanıtlanmış hedefleri olarak belirlenmiştir. Amilinin AMY-1, 2, 3 olarak tanımlanan reseptörlerine CGRP'nin özellikle AMY-1'e kuvvetle etki ettiği bilinmekte iken (dual reseptör), amilinin ise CGRP reseptörleri üzerine zayıf bir etkisi olduğu bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda CGRP'nin amilin reseptörleri üzerinde bu kuvvetli etkisinin ortaya çıkabilmesi için amilin varlığının önemli olduğunun gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (81). Reseptöre bağlanma ve sonucunda oluşan ifadenin sadece moleküle ve reseptöre bağlı olmadığı RAMP'lerin diğer reseptörlerin sinyallerini değiştirdiği ve yorumlamayı zorlaştıran alternatif kompleksler oluşturduğu da bilinmektedir (85). CGRP ve amilin reseptörleri sekretin reseptörü, B Ailesi (B1-3'ün B1 alt ailesi) veya G protein-bağlı reseptörlerin Sınıf II üyeleridir (79). Diğer reseptör ailesi üyeleri arasında kalsitonin, PACAP, VIP, kortikotrofin salgılatıcı hormon (CRH), glukagon, glukozaya bağlı insülinotropik polipeptid, büyüme hormonu salgılatıcı hormon

ve paratiroid hormonu bulunmaktadır. G protein-bağlı reseptörlerin yapısal olarak incelenmesi, membranla ilişkili olmaları ve saflaştırma için bol miktarda protein kaynağı bulunmaması nedeniyle oldukça zordur. G protein-bağlı reseptörler nörotransmisyona, hormonlara ve yerel haberci işlevlerine aracılık eder. Büyük N-terminal amid (NH<sub>2</sub>) hücre dışı bölgelere sahip olmaları, endojen peptid ligandları ile aktivasyon ve karakteristik bir hücre 7-transmembran yayılan sarmal ve adenilat siklazın hücre içi aktivasyonu ile karakterize edilirler. Adenilat siklaz ATP'yi 3',5'-siklik adenozin monofosfata (AMP, cAMP) dönüştürür ve fosfatidil inositol-kalsiyum veya fosfolipaz C sinyal iletim yollarını aktive eder (80).

Amilinin santral ağrı mekanizması üzerine etkisi ile ilgili hayvan çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İntravenöz yolla verildiğinde ağrıyı tetiklediği, intratekal yolla verildiğinde ise medulla spinalis dorsal boynuzdaki c-fos nöronların sayısını azaltarak ağrıyı azalttığı bulunmuştur (86, 87).

Amilin ve CGRP'nin amino asit dizilimi ve yapısı bakımından birbirine ne kadar yakın olduğu göz önüne alınıp amilinin de migrende rol oynayabileceği hipotezi üzerinden birçok çalışma yapılmıştır.

### **2.3.1 Migrendeki Rolü**

Amilinin MSS'de düşük düzeyde ifade edildiği bildirilmesine rağmen, 125I amilin, otoradyografi kullanılarak ölçüldüğünde sıçan beyninde yaygın bir dağılımla bağlanır. Bu, nükleus akumbens, stria terminalis bed nükleusu, amigdala, hipotalamus, lokus coeruleus, NTS, area postrema ve subfornikal organ; orta ile yüksek seviyelerde bağlanmayı göstermiştir (83). Maymunlarda yapılan bir çalışmada ise; en yoğun hipotalamusta bağlandığı gözlenmiştir. Amilin hipotalamusta üretiliyorsa, amilin için hipotalamik bağlanma bölgeleri peptidin parakrin etkisine işaret eder (84). Bununla birlikte, KBB içindeki diğer amilin bağlanma bölgelerinin fizyolojik önemi açık değildir.

Normal trigeminal ganglionlardaki CGRP ve amilin immünoaktivitesi doğrudan karşılaştırıldığında, iki önemli gözlem vardır. Birincisi, amilin benzeri immünoaktivite, CGRP benzeri immünoaktiviteye kıyasla çok daha zayıftır. İkincisi, mevcut olan amilin benzeri immünoaktivite CGRP ile güçlü bir şekilde örtüşmektedir; her iki nokta da tek bir doku kesitinde amilin ve CGRP ekspresyonu karşılaştırıldığında fark edilmiştir. Bunun bir açıklaması, trigeminal ganglionlarda bildirilen "amilin" boyanmasının büyük olasılıkla gerçek amilin ekspresyonunun aksine, bu nöronlarda yoğun şekilde paketlenmiş veziküllerde yüksek konsantrasyonlarda eksprese edilen CGRP'nin benzer yapısından dolayı tespitinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, trigeminal ganglionlarda amilini tespit etmek için kullanılan birçok "amilin hedefli" antikorun CGRP'yi de tanınması nedeniyle ortaya çıkabilir. Amilinin

CGRP ile aynı ağrı tepkilerini ortaya çıkarmak için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyduğu görülmüştür. CGRP'nin amilinden daha etkin olduğu açıklamak açısından önemlidir. Bunu göz önünde bulundurarak, amilinin pankreas dışındaki potansiyel ifadesini incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (4).

Endojen ekspresyon bölgeleri etrafındaki belirsizlik ne olursa olsun, amilin kemirgenlerde pro-nosiseptif ve migren benzeri davranışlarla işlevsel olarak ilişkilendirilmiştir. Amilinin, fare AM2 reseptörü ve AMY reseptörleri de dahil olmak üzere farelerde çeşitli reseptörlerin nispeten güçlü bir agonisti olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, farelerde kaydedilen herhangi bir işlevsel tepkiye potansiyel olarak birden fazla reseptör aracılık edebilir. Amilinden yoksun fareler, intraplantar formalin enjeksiyonuna yanıt olarak azalmış nosiseptif davranış sergilemektedir. Dişi farelerde, intraperitoneal amilin uygulaması mekanik ağrı eşiklerini düşürür, ışıktan geçirilen süreyi azaltır ve şaşma tepkilere neden olur. İlginç bir şekilde, erkek farelerde intraperitoneal amilin uygulaması şaşma tepkilere veya ışıktan kaçınma davranışlarına neden olmamış, ancak plantar mekanik ağrı eşiklerinde bir azalmaya neden olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, deri altı amilinin erkek farelerde periorbital allodiniyi indüklediği bildirilmiştir. Migrenin insan popülasyonlarında ağırlıklı olarak kadınlara özgü olduğu ve dişi farelerin daha fazla amiline duyarlı olduğundan, yalnızca erkeklerin katıldığı çalışmalardan elde edilen olumsuz sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Amilinin yukarıdaki nosiseptif etkilerinin aksine, diğer çalışmalar amilinin anti-nosiseptif etkilerini bildirmektedir; intraperitoneal amilin uygulaması asetik asit kaynaklı visseral ağrıyı azaltırken, intraserebroventriküler enjeksiyon termal nosisepsiyonu azaltır. Dolayısıyla, amilinin etkileri cinsiyete, uygulama yoluna veya ölçülen nosiseptif yollara bağlı olabilir (82).

2021 yılında yapılan bir çalışmada 36 aurasız migren hastası, iki farklı deney gününde amilin analogu pramlintid veya insan  $\alpha$ CGRP infüzyonu almak üzere randomize, çift kör, pozitif kontrollü bir klinik çalışmada hücre ve fare modelleri ile sıçan ve insan doku örneklerinde translasyonel çalışmalar yürütülmesi sonrası pramlintid infüzyonundan sonra hastaların %88'inde baş ağrısı gelişirken, CGRP infüzyonundan sonra bu oran %97 şeklinde bulunmuştur. CGRP sonrası hastaların %56'sında görülen migren benzeri ataklar, pramlintid infüzyonu sonrası hastaların %41'inde görülmüştür. Pramlintid ile indüklenen migren benzeri ataklar CGRP ile indüklenenlere benzer klinik özelliklere sahip iken vasküler bulgulardan sayılan flushing gibi belirtiler arasında pramlintid infüzyonunda daha az görülecek şekilde farklılıklar bulunmuştur. Ayrıca, migren ile ilişkili semptomları araştıran klinik öncesi deneyler, CGRP gibi amilin tedavisinin de farelerde kutanöz aşırı duyarlılığa ve ışıktan kaçınmaya neden olduğunu göstermiştir. Fakat diyabet tedavisinde kullanılan pramlintidin

hipoglisemi yaparak baş ağrısını tetikleyebileceği bir mekanizma olduğu yönünde fikirler öne sürülmüştür (92). İkili amilin ve CGRP reseptör antagonizmasının migren hastaları için terapötik anlamda değerli olabileceği düşünülmüştür (5).

Migren konusunda CGRP ile birlikte çalışılan amilinin hem epizodik hem kronik migren hastalarının dahil edildiği interiktal dönemdeki 191 kronik migren 58 epizodik migren hastasında yapılan bir çalışmada ayrıca değerlendirilmesi bu molekül üzerine dikkati çekmiştir (88). Bu çalışmada amilin düzeyleri kronik migrenli hastalarda epizodik migrenli hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu değerler CGRP ile karşılaştırıldığında amilinde yüksekliğin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Trigeminoasküler sistemin amilin tarafından aktivasyonu ya trigeminal ganglion üzerinde doğrudan bir etki ya da CGRP veya reseptörü ile bir etkileşim yoluyla indüklenebilir. AMY1 reseptörleri CGRP tarafından aktive edilebilir ve amilinin CGRP reseptörleri için bir miktar afinitesi vardır (85). Bununla birlikte, CGRP'nin (74) aksine, amilin kan beyin bariyerini geçebilir (89) ve bu nedenle merkezi sinir sisteminde etkili olabilir. Amilin ve AMY1 reseptörü, migren patofizyolojisinde rol oynayan yapılar olan hipotalamus ve beyin sapında bulunur (84). Yakın zamanda, uzun süreli amilin uygulamasının pronosiseptif olduğu ve özellikle sinir sisteminin supraspinal seviyelerinde etkili olduğu gösterilmiştir (89). Bu nedenle, amilinin sadece trigeminal nöronları hassaslaştırarak değil, aynı zamanda hipotalamik ve beyin sapı nöronları üzerinde de etkili olarak migren kronikleşmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir. Amilin ile ilgili migrenin kronikleşmesi açısından bir işaretleyici molekül olarak kullanılabilmesi ve tedavi sürecinde antagonist yeni moleküller açısından önemli olabileceği sonucuna varılmaktadır (88,92).

### 3. GEREÇ-YÖNTEM

**Çalışma Grubu-Dahil edilme kriterleri:** Çalışmaya Ocak-Nisan 2024 tarihlerinde 3. basamak bir hastanenin Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ICHD-3'e (Baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması) göre epizodik migren tanılı veyahut yeni tanı almış hastalar dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, VKİ, baş ağrısının klinik özellikleri, günlük hayatı etkileme derecesine göre ölçeklerle değerlendirilen baş ağrısı şiddeti, aura varlığı, beslenme ve uyku alışkanlıkları değerlendirilerek, hastaların 25'i atak, 35'si atak dışı, 30'i sağlıklı kontrol grubu olmak üzere venöz kandan alınan örneklerden santrifüj işlemi sonrası elde edilen serumda netrin-1 ve amilin düzeyleri değerlendirilip belirtilen özelliklerle karşılaştırılmıştır. Atak sırasında olarak kabul edilen hastalar; baş ağrısı başladıktan sonra 72 saat sonra baş ağrısı kliniği devam eden hastalar baş ağrısının devam ettiği 3 gün içinde atak döneminde olan hastalardır. Sağlıklı kontrol grubu için son 3 ay içerisinde baş ağrısı şikayeti olmamış ve son 1 hafta içinde nsaii kullanımı olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonu ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihazlar Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21 Temmuz 2023 tarih ve 2023/4431 sayılı etik onayı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP komisyonu onayı 23TU18022 numaralı proje çerçevesinde yönetmeliğe uygun olarak tamamlandı. Hastalara veya yasal temsilcilerine sözel bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam alındı.

#### **Dışlama Kriterleri:**

- Migren baş ağrısı dışında diğer primer baş ağrısı tanılı hastalar
- İlaç aşırı kullanım baş ağrısı olan hastalar
- Sekonder baş ağrıları
- 18 yaş altı hastalar, gebeler, menstrüasyon döneminde olan hastalar
- Migren profilaksisi olarak CGRP antagonisti kullanan hastalar
- Vaskülit, romatolojik veya otoinflamatuar hastalık tanılı olanlar
- Aktif enfeksiyon dönemindeki hastalar
- Menstrüasyon döneminde olan hastalar
- Malignite tanısı olan hastalar
- Baş ağrısı için son 3 gün içinde basit analjezik ya da non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanmış hastalar
- Baş ağrısı için sedatif/analjezik ilaç kullanan hastalar
- Antidepresan kullanan hastalar

**Verilerin toplanması ve kullanılan klinik skorlar:** Hastaların günlük kafein-su tüketim alışkanlıkları, uyku düzenliliği, klinik şiddet için kullanılan skorlamalar hastaların bilgilendirilmesi sonrası yazılı onamı alınması sonrası poliklinik muayenesi sırasında hastadan alınan anamneze göre değerlendirilmiştir. Vas skoru görsel ağrı skalası kullanılarak, MIDAS ve HIT-6 skoru ise Türkçe'ye çevirilip çalışmaları yapılmış form halinde hastalara açıklanarak puanlanmıştır (97,98). Hasta onam formu ve kullanılan klinik skorlamalar ekler bölümünde belirtilmiştir.

**Serum testlerinin değerlendirilmesi:** Serum örnekleri standart prosedürlerle elde edilmiş, polipropilen tüplere alınmış, santrifüj işlemi yapıp serum ayırıldıktan sonrasında bekletilmeden -80°C'de saklanmıştır. Serumdaki Netrin-1, amilin seviyeleri, üreticilerin talimatlarına göre BT LAB Human Netrin-1(Ntn1) ve BT LAB Human Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) Amilin enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Netrin-1 ve amilin düzeyleri konusunda herhangi bir kesme değer belirli olmadığı için sayısal değerler baz alınmıştır.

**İstatistiksel değerlendirme:** İstatistiksel analiz için JAMOVİ (2.3.28.0) programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde medyan, en düşük frekans ve en yüksek frekans kullanılmıştır. Nitel verilerin analizi için ki-kare ve Fisher's exact testi, iki değişkenli nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla değişkenlere sahip nicel veriler için non-parametrik one-way ANOVA testi ve Post-Hoc analizleri için ise Games-Howell testi kullanıldı. Nicel verilerin korelasyonu için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda 0,05'ten küçük bir p-değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

60 hastanın 53'ü (%88,3) kadın iken 7'si(%11,7) erkekti. Kontrol grubunda bu sayı 23 kadın (%76,7) 7 erkek (%23,3) şeklinde idi. Hastaların ortalama yaşı 34,2 idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 26,5 idi. Ortalama VKİ değeri 26,1 olarak saptandı. Hastaların günlük su tüketimi ortalama 1550 cc idi. Günlük kafeinli içecek tüketim miktarı ortalama 800 cc olarak bulundu. Hastalar ortalama 2 yıldır epizodik migren tanılı idi. Hastaların ortalama MIDAS değeri 16,5 ve HIT-6 skoru 57 olarak saptandı. Hastaların ortalama VAS değeri 8,2 olarak saptandı. Hastaların ortalama netrin-1 değeri 174 iken amilin değeri 101 idi. Kontrol grubunda netrin-1 ortalama 314, amilin 172 olarak bulunmuştur. Hastaların %25'i sigara kullanmakta idi. Kontrol grubu hastalarının %43,3'ü (13 hasta) sigara kullanmakta idi. Sadece 1 hastanın alkol

kullanım öyküsü mevcut idi. Hastaların 4'ü (%6,7) uyku düzenini bozacak şekilde gece vardiyasının bulunduğu bir işte çalışıyordu. Epizodik migren tanılı bu hastaların ek hastalıkları sorgulandığında en sık eşlik eden hastalık hipotiroidi idi. 7 hastanın (%11,7) hepsi hipotiroidi için medikal tedavi alıyordu. Sadece hipotiroidi görülen hastaların dışında 3 hastada (%5) hipotiroidi ve hipertansiyon birlikteliği var iken 2 hastada (%3,3) diyabet ve hipertansiyon birlikteliği epizodik migrene eşlik ediyordu. 53 kadın hastadan sadece 1'inin oral kontraseptif kullanımı mevcut idi. Kadın hastalardan 14'ünün (%28,6) oligomenore şikayeti bulunmaktaydı. Bu hastalarda 46'sı (%86,8) menopoz öncesi, 7 (%13,2) tanesi menopoz sonrası dönemde idi. Hastaların uyku düzeni sık uyanma ve uykuya dalmada zorlanma şeklinde sorgulandığında 36 hastada (%60) uyku düzensizliği şikayeti bulunduğu saptanmıştır. Haftada 3 gün en az 20 dk yürüyüş düzenli yapan hastalar düzenli egzersiz yapıyor kabul edilmiş olup bu hastalar tüm grubun %35'ini (21 hasta) oluşturuyordu. 60 hastanın 25'i (%41,7) auralı migren, 35'i (%58,3) aurasız migren tanılı idi.

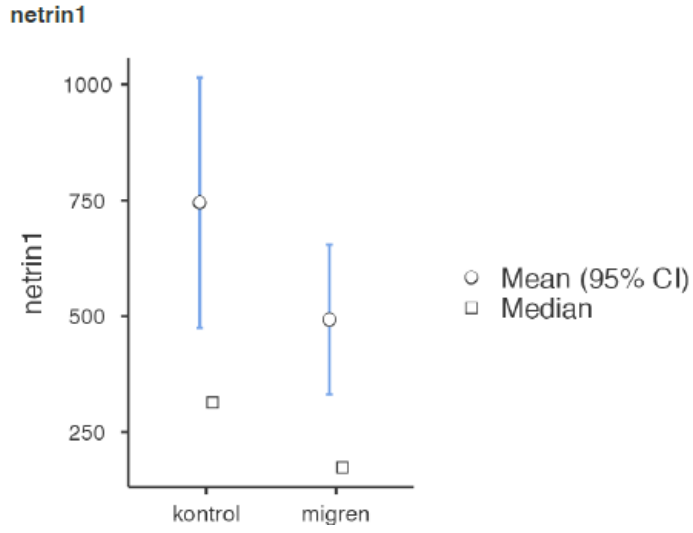
Hastalar, atak, atak dışı dönem ve kontrol grubu olarak ve migren hastaları kendi içinde aura varlığı-yokluğu şeklinde sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.

Epizodik migren hastaları ile kontrol grubu arasında netrin-1 ve amilin değerleri karşılaştırıldığında migren hastalarında netrin-1 anlamlı olarak düşük sonuçlanmıştır (Tablo 1).

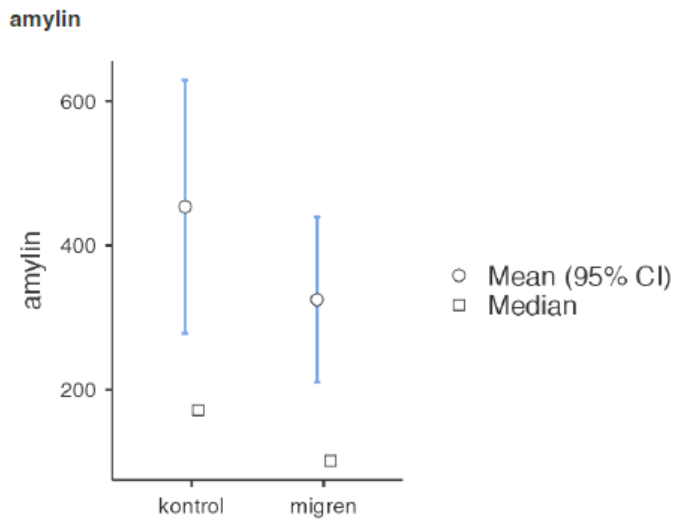
**TABLO 1.**

Gruplar	n	Mean	Median	SE	P
Netrin-1(pg/ml)	Kontrol (30)	744.8±754.73	313.9(43.3-2331)	137.79	0.038
	Migren (60)	492.7±638.0	173.6(45.91-2778.14)	82.36	
Amilin(ng/ml)	Kontrol (30)	453.7±490.25	171.9(1.74-1468)	89.51	0.141
	Migren (60)	324.9±451.7	101.5(0.71-1866.23)	58.31	

Netrin-1 molekülü epizodik migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük sonuçlanmıştır (p:0.038). Amilin düzeylerinin de migren hastalarında düşük olduğu gösterilmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır (Grafik 1-2).



**GRAFİK 1.**



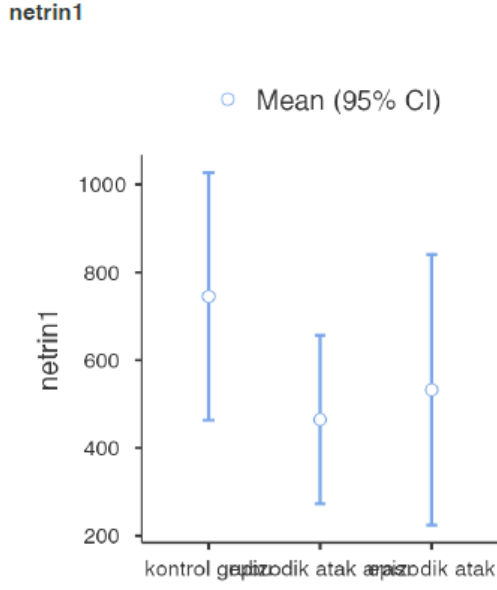
**GRAFİK 2.**

Epizodik migren hastalarının baş ağrısı atağı döneminde, atak arası dönemde alınan serum örneklerinde çalışılan moleküllerde atak dönemi ya da atak arası fark etmeden migren hastalarında düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

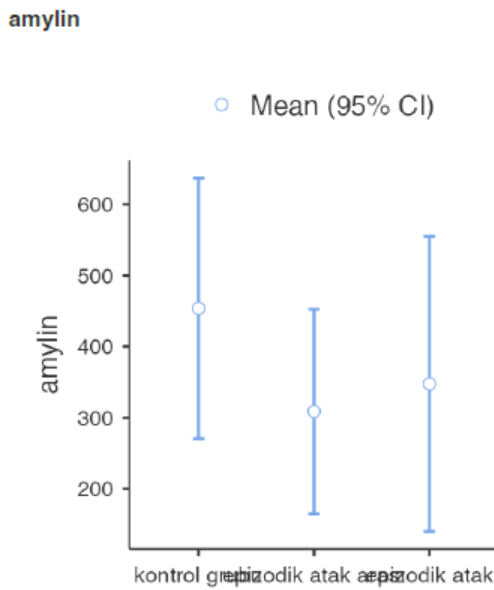
**TABLO 2.**

Gruplar	Dönem	n	Mean	SE	P
Netrin-1	Kontrol	30	744.8±754.73	137.79	0.078
	Epizodik atak arası	35	464.4±558.28	94.37	
	Epizodik atak	25	532.2±745.79	149.16	
Amilin	Kontrol	30	453.7±490.25	89.51	0.251
	Epizodik atak arası	35	308.8±418.71	70.78	
	Epizodik atak	25	347.5±418.71	100.46	

İstatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da migren tanılı grupta hem netrin-1 düzeyi hem de amilin düzeyi düşük saptanmıştır (Grafik 3-4).



GRAFİK 3.



GRAFİK 4.

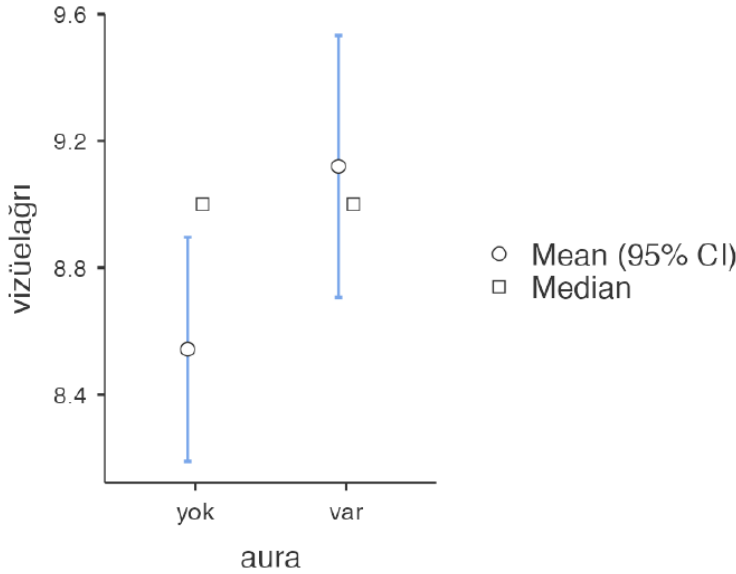
Epizodik migren hastaları sadece atak dönemleri ve atak dönemi dışı olarak değil ayrıca auralı ve aurasız migren olarak da sınıflanmıştır. Hastaların aura varlığı ile klinik skorlamaları, beslenme-uyku alışkanlıkları, serum netrin-1 ve amilin düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

TABLO 3.

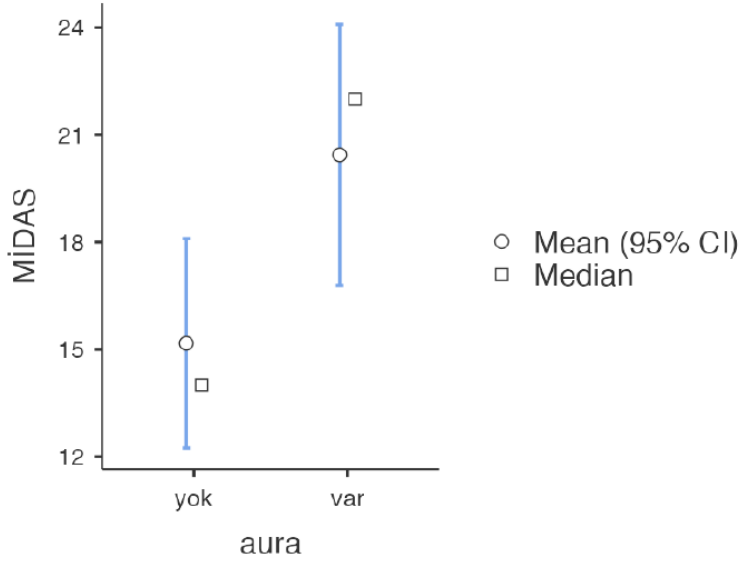
Gruplar	Aura varlığı	n	Mean	Median	SE	P
MİDAS	aurasız	35	15.17±8.83	14.00(3.00-32.00)	1.493	0.030
	auralı	25	20.44±9.31	22.00(4.00-32.00)	1.862	

VAS	aurasız	35	8.54±1.07	9.00(6.00-10.00)	0.180	0.042
	auralı	25	9.12±1.05	9.00(6.00-10.00)	0.211	
HIT-6	aurasız	35	54.31±6.56	55.00(40.00-65.00)	1.109	0.044
	auralı	25	57.96±7.06	59.00(40.00-68.00)	1.412	
Netrin-1	aurasız	35	545.88±720.64	172.28(57.88-2778.14)	121.811	0.449
	auralı	25	418.21±504.90	190.90(45.91-1655.45)	100.980	
Amilin	aurasız	35	333.97±463.71	102.53(0.71-1866.23)	78.381	0.856
	auralı	25	312.24±443.46	97.38(0.71-1548.46)	88.693	
Su tüketimi	aurasız	35	1674.29±697.20	1600.00(400.00-3000.00)	117.848	0.224
	auralı	25	1452.00±681.37	1500.00(200.00-2500.00)	136.274	
Kafein tük	aurasız	35	1074.29±768.63	800.00(0-3000.00)	129.922	0.702
	auralı	25	996.00±788.71	800.00(0-2400.00)	157.742	
Tanı süresi	aurasız	35	3.43±4.59	2.00(0-20.00)	0.776	0.249
	auralı	25	4.96±5.59	3.00(0-20.00)	1.117	
VKİ	aurasız	35	27.40±5.70	26.80(17.60-47.00)	0.963	0.455
	auralı	25	26.34±4.87	25.10(17.50-35.20)	0.973	

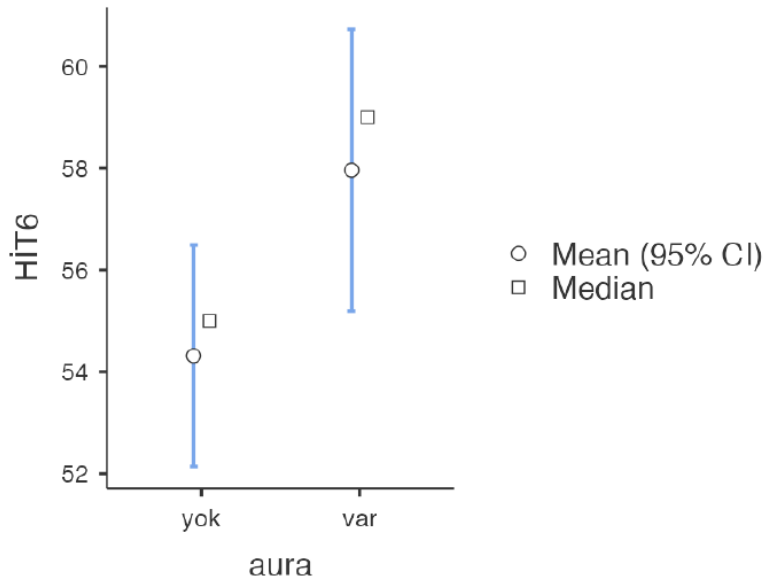
Auralı epizodik migren hastalarında vizüel analog skala (VAS), MIDAS, HIT-6 klinik skorlamaları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Grafik 5-6-7).



**GRAFİK 5.**

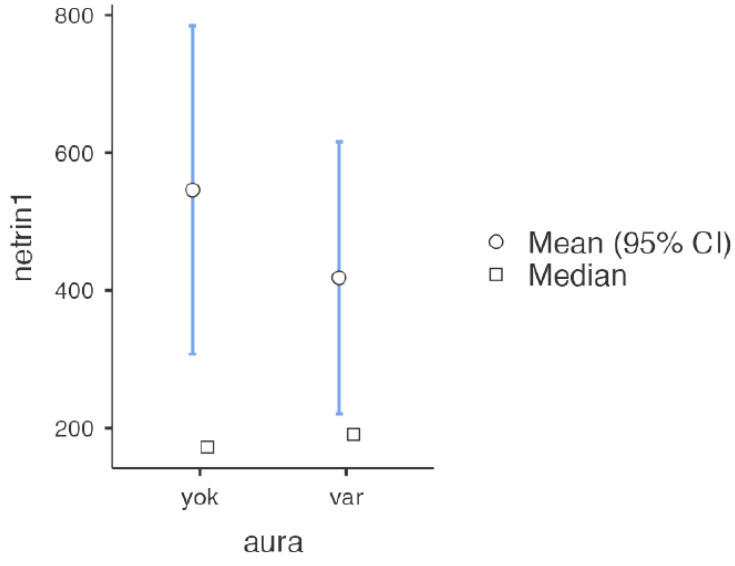


**GRAFİK 6.**

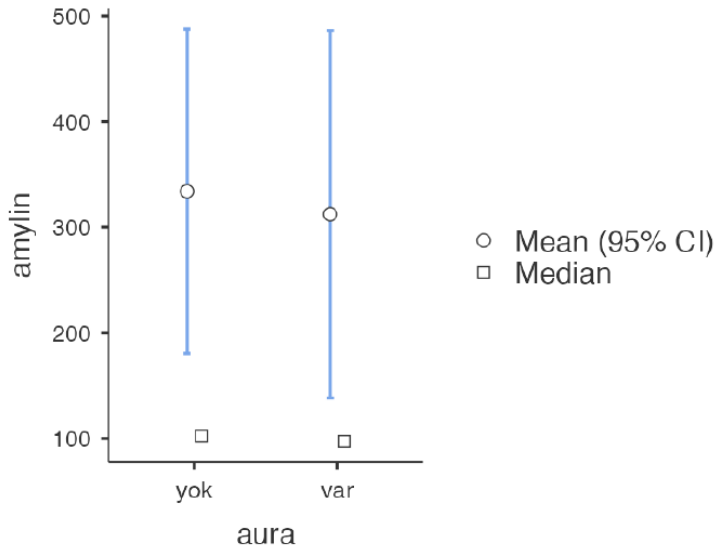


**GRAFİK 7.**

Netrin-1 ve amilin düzeyi, auralı migren hastalarında serumda daha düşük bulunmuştur (Grafik 8-9). Netrin-1 düzeyinin auralı migren hastalarında düşük düzeyi daha belirgindir.

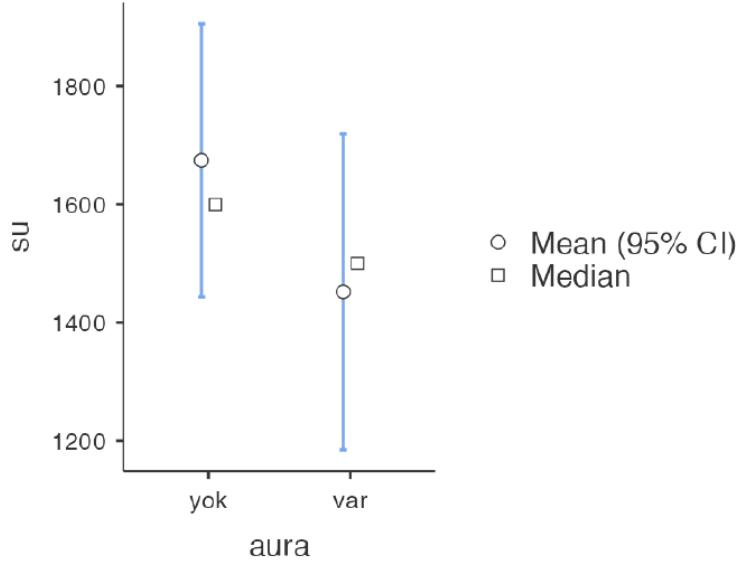


**GRAFİK 8.**



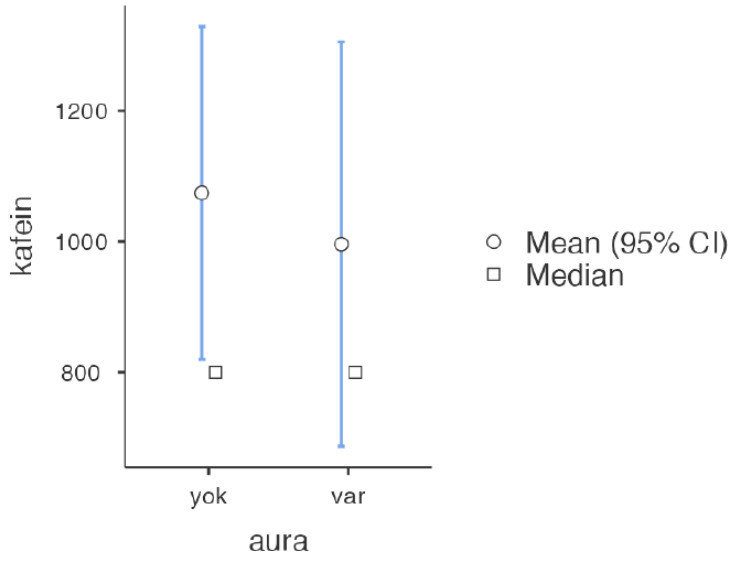
**GRAFİK 9.**

Su tüketimi auralı hastalarda daha düşük bulunmuş olsa dahi belirgin farklılık saptanmamıştır (Grafik 10).



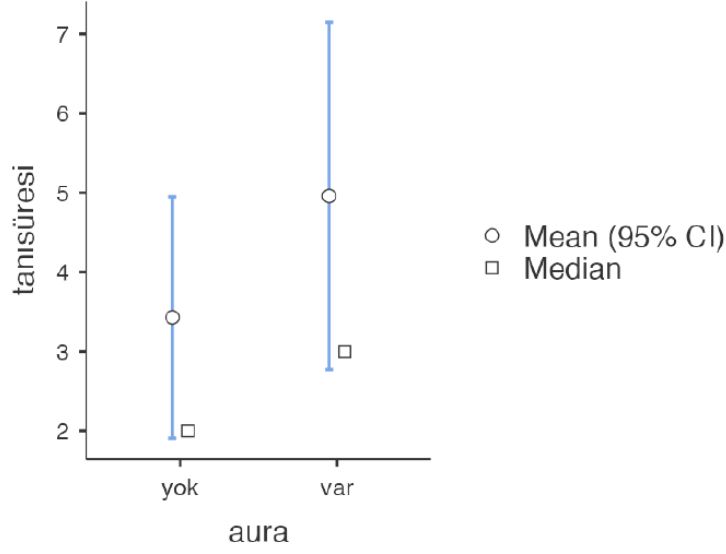
**GRAFİK 10.**

Auralı ve aurasız migren hastalarında günlük kafein tüketimi benzer olarak bulunmuştur (Grafik 11).



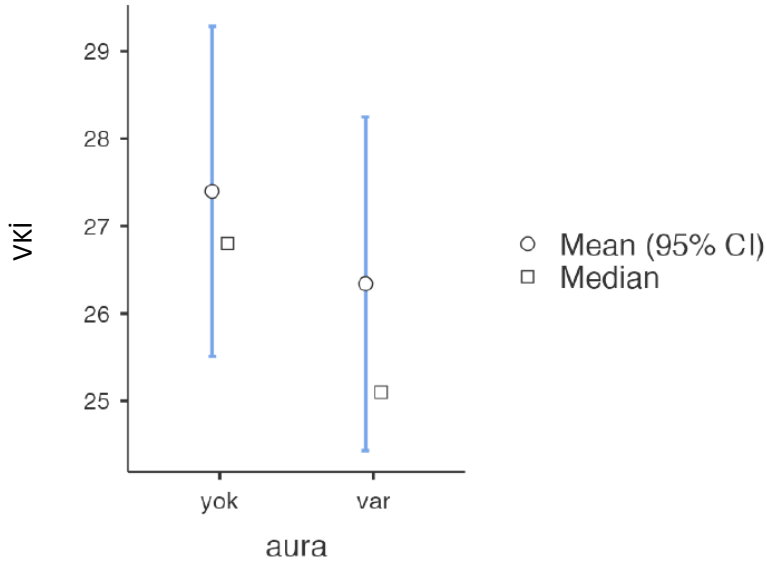
**GRAFİK 11.**

Auralı migren hastalarının tanı süresi aurasız migren hastalarına göre ortalama 1 yıl daha uzun saptanmıştır (Grafik 12).



**GRAFİK 12.**

VKİ auralı hastalarda belirgin olmayacak şekilde düşük bulunmuştur (Grafik 13).



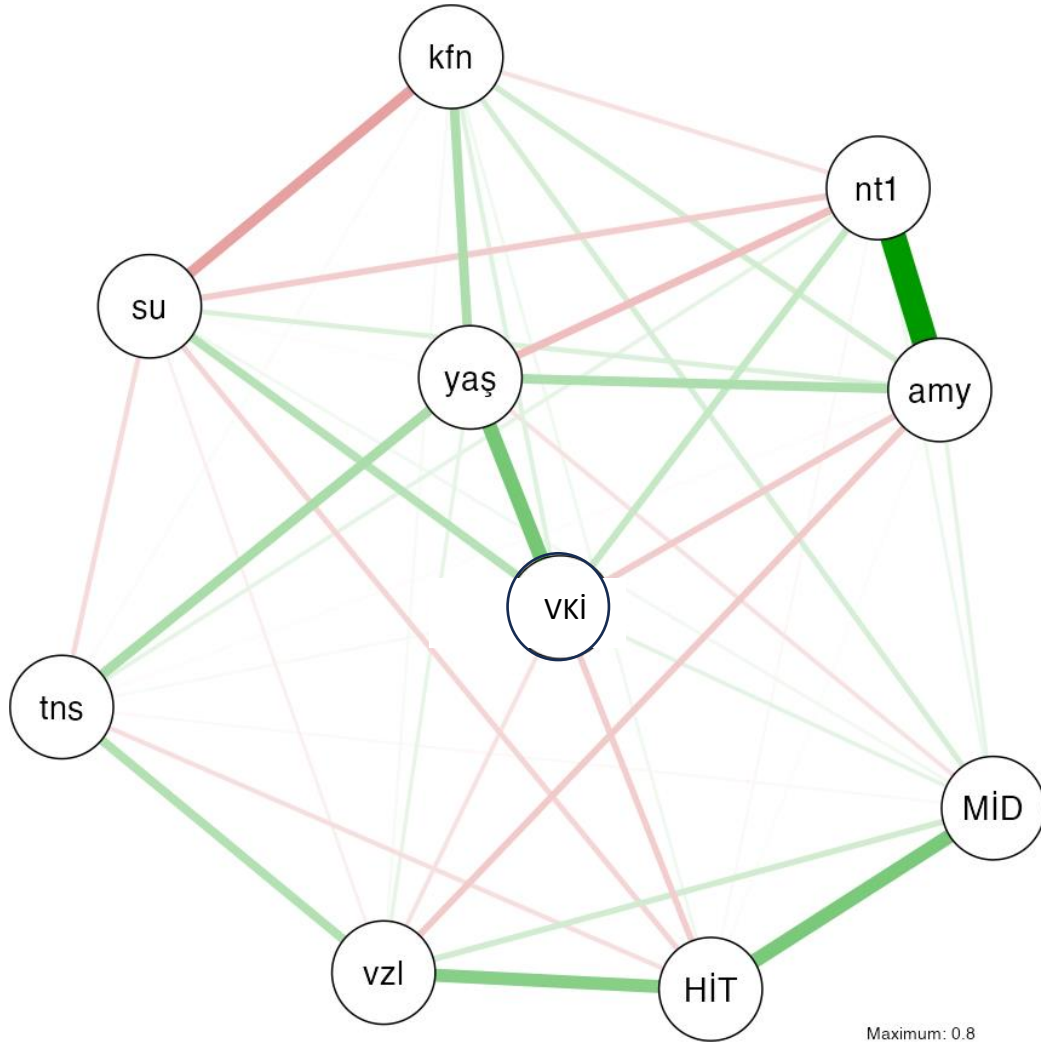
**GRAFİK 13.**

Literatür incelendiğinde netrin-1 molekülünün migren hastalarında çalışılmasının ilk defa çalışmamızda yapıldığı görülmüştür. Amilin düzeyleri ile birlikte hastaların günlük yaşam alışkanlıkları, beslenme-uyku alışkanlıkları ve klinik skorlamalar ile yukarıda bahsedilen moleküllerin karşılaştırılması yapılmıştır. Tüm parametrelerin birbiri ile olan ilişkisi Tablo 4'te gösterilmiştir.

**TABLO 4.**

	Yaş	VKİ	Su Tük	Kafein Tük	Tanı Süresi	MIDAS	VAS	HIT-6	Netrin-1	Amilin
Yaş	1.0000	0.4820	-0.0192	0.377	0.3657	-0.0182	0.0283	-0.0859	0.1018	0.2373
VKİ	0.4820	1.0000	0.2060	0.167	0.1663	-0.0531	-0.1592	-0.2519	0.1366	0.1284
Su Tük	-0.0192	0.2060	1.0000	-0.306	-0.1545	-0.1434	-0.2223	-0.2671	-0.1010	-0.0469
Kafein Tük	0.3772	0.1675	-0.3064	1.000	0.2019	0.2133	0.1416	0.1605	0.1224	0.2112
Tanı Süresi	0.3657	0.1663	-0.1545	0.202	1.0000	0.0324	0.2158	0.2307	0.1198	0.1203
MIDAS	-0.0182	-0.0531	-0.1434	0.213	0.0324	1.0000	0.3417	0.5264	0.1519	0.1480
VAS	0.0283	-0.1592	-0.2223	0.142	0.2158	0.3417	1.0000	0.5147	-0.1389	-0.1811
HIT-6	-0.0859	-0.2519	-0.2671	0.161	0.2307	0.5264	0.5147	1.0000	-0.0191	-0.0289
Netrin-1	0.1018	0.1366	-0.1010	0.122	0.1198	0.1519	-0.1389	-0.0191	1.0000	0.8094
Amilin	0.2373	0.1284	-0.0469	0.211	0.1203	0.1480	-0.1811	-0.0289	0.8094	1.0000

Hastalarda değerlendirilen parametrelerin serumda çalışılan netrin-1 ve amilin düzeyleri üzerine etkisinin derecesi Şekil 1’de gösterilmiştir. (Yeşil ile gösterilen oklar pozitif korelasyonu, kırmızı ile gösterilen negatif korelasyonu; kalınlığı ise korelasyon şiddetini göstermektedir.)



**ŞEKİL 1.** Amy: amilin, VKİ: vücut kitle indeksi, HİT: HIT-6 skoru, kfn: günlük kafein tüketimi, MİD: MIDAS skoru, nt1: Netrin-1, su: günlük su tüketimi, tns: migren tanı süresi, vzl: VAS skoru

## 5. TARTIŞMA

Migren dünya çapında en sık özürleyici 2. hastalık olarak gösterilmektedir (93). Sadece baş ağrısı atak dönemlerinde değil atak arasında da hastaların stigmatizasyon, ağrının gelişeceğine dair anksiyete nedeniyle yaşam kalitesi ve iş verimliliğinde düşme, depresyon gibi ek rahatsızlıklara neden olduğu saptanmıştır.

Genç popülasyonda bahsedildiği şekilde engellilik oluşturan migren ile ilgili özellikle kronikleşme döneminden önce epizodik migren aşamasında iken kronikleşmeyi öngörecektir parametrelerin bulunması ve tam olarak tek bir patofizyoloji yolağının kesinleştirilemediği migren için tedavi hedefi olabilecek moleküllerin saptanması önemli yer tutmaktadır (18-20).

Trigeminovasküler aktivasyonu inceleyen hayvan modellerinden elde edilen deneysel kanıtlar, auralı ve aurasız hem epizodik hem de kronik migrende nöroinflamasyonun önemli bir rolü olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. Bu bulgular insanlar üzerindeki verilerle de desteklenmektedir. Özellikle, migren hastalarının plazma örneklerinde hem iktal hem de interiktal dönemlerde pro-inflamatuar sitokinlerde kontrollere kıyasla önemli artışlar olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (71). Ayrıca, 72 saatten uzun süren atakları olan dirençli migren baş ağrısı veya status migrenozus hastalarının kortikosteroid tedavisine olumlu yanıt verdiğinin gözlemlenmesi, nöroinflamasyonun migren patofizyolojisine dahil olduğunu daha da desteklemektedir (72).

İnflamatuar süreçlerde rol aldığı daha önceden bilinen; akson yönelimi üzerine ve anti-inflamasyon üzerine etkisi (26) olduğu gösterilen netrin-1 molekülü, literatür incelendiğinde ilk kez çalışmamızda migren hastalarında değerlendirilmiştir. Patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin yer aldığı düşünülen ve bu durumun hayvan-insan çalışmalarında gösterildiği bilinen migren ile ilgili netrin-1 molekülünün ilk kez çalışılması bu alandaki çalışmalar ve tedavi hedefi moleküller açısından önemlidir. Daha önce otoimmün ensefalit oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmada netrin-1 rekombinant infüzyonu sonrası daha az şiddetli hastalık skorları, daha düşük şiddetli skor prevalansı ve gecikmiş hastalık başlangıcı kliniği olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum; netrin-1'in intravenöz olarak rekombinant uygulamasının kan-beyin bariyeri bütünlüğünü desteklediğini ve nöroinflamasyonu azalttığını göstermektedir (37). Dolayısıyla bu sonuçlar nöroinflamasyonun etkili olduğu gösterilen hastalıklarda netrin-1 benzeri moleküllerin tedavi aşamasında değerlendirilebileceği konusunda fikir vermektedir. Migrende netrin-1 düzeyi baş ağrısı atağı, atak arası ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak elde edilen verilerde epizodik migren hastalarında atak ya da atak arasında olması fark etmeden netrin-1 değeri düşük bulunmuştur. Bu durum baş ağrısı olmasa dahi migrenli hastanın beyinde inflamatuvar ve yapısal değişikliklerin olduğunu gösterilmesi açısından önemlidir.

Daha önce netrin-1 düzeylerinin çalışıldığı diğer hastalıklar düşünüldüğünde özellikle MS ve romatoid artrit gibi inflamasyon temelli hastalıklarda migrenin normal popülasyona göre 2 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (99). Migrenin inflamasyon temelindeki patogenezi nedeniyle netrin-1 düzeylerinin diğer hastalıklarla benzer şekilde düşük bulunması anlamlıdır. İlerleyen dönemlerde bahsedilen hastalıklarda inflamasyonu azaltan tedaviler sonrasında

netrin-1 düzeylerinde artış olup olmadığı ve bu düzeyler ile migren sıklığı-şiddeti arasında ilişki varlığı açısından yeni çalışmaların yapılması ile netrin-1 düzeyi düşüklüğününbu hasatlıklardaki değeri üzerine kesin yorum yapılabilecektir.

Aura oluşumunun KYD varlığı ile ilişkili olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur. KYD oluşumu ise K<sup>+</sup> kanalları, glutamat, NMDA reseptörleri, serotonerjik reseptörler, GABAerjik reseptörler, astrositlerdeki Ca<sup>2+</sup> değişikliklerin etkisi sonrasında oligemik serebral korteks oluşumu sonrasında gelişen hiperemi ile ilişkilidir (94,95). Bu iyon değişikliklerine sekonder oluşan daha şiddetli inflamatuvar süreç nedeniyle çalışmamızda da daha önceki çalışmalar ile benzer şekilde auralı hastalarda aurasız hastalara göre klinik şiddet skorlamaları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla klinik skorlar ile de şiddetinin daha fazla olduğu gösterildiği ve KYD nedeniyle oligemik-hiperemik süreçler sonucunda belirgin nöroinflamasyon oluşumunun görüldüğü auralı migren hastalarında aurasız migren hastaları ile karşılaştırıldığında netrin-1 değerinin auralı migren hastalarında düşük olduğu saptanmıştır.

CGRP ailesi içinde yer alan amilin molekülü CGRP'ye olan benzerliği ve ortak reseptörlere olan etkisi nedeniyle birçok hayvan ve insan çalışmasında değerlendirilmiştir. Özellikle son dönemde etkinliği kanıtlanmış CGRP üzerine etkili olan tedaviler nedeniyle güncel değerlendirilen bir konu olarak yerini almaktadır (81,85,86).

Literatür incelendiğinde amilin molekülünün CGRP kadar etkin olmadan baş ağrısı oluşumuna neden olduğu ve özellikle AMY1 reseptörleri üzerindeki etkisi nedeniyle baş ağrısı kliniğine yol açtığı saptanmıştır (4,85,86). Moleküllerin benzer olması nedeniyle serumda CGRP ve amilin düzeylerinin saptanması açısından migren hastalarında her iki molekülün de incelendiği çalışmalarda bu moleküllerin düzeylerindeki değişikliğin migrenin kronikleşmesine yol açabileceği yönünde bulgular mevcuttur (74). Ayrıca amilin analoglarının CGRP infüzyonu yapılan hastalarla benzer şekilde yüksek oranda şiddetli baş ağrısı oluşturması da sadece CGRP'nin değil amilin molekülünün de tedavi aşamasında gözden geçirilip CGRP ile birlikte bu moleküle de yönelik tedavi hedeflerinin oluşturulması açısından yönlendirici olacaktır (5).

Amilinin yarılanma ömrünün kısa olması ve CGRP aksine KBB'yi geçebilmesi patofizyolojide değerlendirilebilecek önemli bir molekül olduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde bu alanda epizodik migren hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı tek bir çalışma olduğu görülmüştür (88). Bu çalışmada da sonuçlarımız ile orantılı olarak amilin düzeyi düşük gösterilmiştir. Çalışmamızda ise ek olarak hastaların serum amilin düzeyleri atak ve atak arası dönem olarak ayrıca değerlendirilmiştir. Atak ve atak arasındaki epizodik migren hastalarındaki amilin düzeylerinin kontrol grubundan farklı düşük çıkması epizodik migren tanılı hastaların atak döneminde olmasa dahi inflamatuvar parametrelerinde değişiklik

olabileceği konusunda yönlendirici olabilir. Diğer inflamatuvar parametreler de eklenerek çok-merkezli, daha geniş sayıdaki hasta popölasyonlarında ve epizodik-kronik migren hastalarının parametrelerinin karşılaştırılarak değerlendirme yapılması gerekliliği ileride yapılacak çalışmalar açısından önem arz etmektedir.



## 6. SONUÇ

Migren patofizyolojisinde beyinde meydana gelen vasküler-moleküler düzeyde olan değerşiklikler ve buna etki eden hücre düzeyindeki mekanizmaların anlaşılması için çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Dolayısıyla migren hastalarında hastalık tanısı konulduktan sonra inflamasyon patogenezi temeli üzerinde oluşan değerşiklikleri gösterecek biyo-

işaretleyicilerinin tanımlanmasının, prognoz-kronikleşme sürecinin tahmini ve tedavi hedefi oluşturulması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda epizodik migren hastalarında serum netrin-1 ve amilin düzeyleri; atak sırasında, atak arasında ve kontrol grubu olarak değerlendirilmiş ayrıca aura varlığının bu parametreler üzerinde etkisi gösterilmiştir. Auralı migren hastalarında netrin-1 ve amilin değerlerinin düşük saptanması auralı hastalarda inflamatuvar süreçlerin daha şiddetli bir şekilde olduğu ve bu durumun kliniği etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Daha önceden üzerine yapılan ayrıntılı hayvan ve insan çalışmaları ile belirgin yol alınan aura patofizyolojisinde nöroprotektif moleküllerin azalmasının rol aldığı ve atak döneminde veyahut atak dönemi dışında olmanın bu moleküllerin düzeyine temelde etki etmediği düşünülebilir. Ek olarak bu moleküller ile birlikte hücre düzeyinde reseptörler ve reseptörlere bağlanmaya etki eden faktörler açısından da bütüncül olarak bir değerlendirme yapılmasının diğer hastalıklar da olduğu gibi migren açısından da önemli olacağı gözönünde bulundurulmalıdır. Ayrıca epizodik migren hastalarında netrin-1 ve amilin değerlerinin atak sırasında ve atak dışında kontrol grubundaki değerlerden düşük sonuçlanması migrenli hastaların serebral inflamatuvar ve yapısal süreçlerde atak dışında dahi sağlıklı kontroller dışında değişiklikler oluştuğuna dair yönlendirici olabilir. Bu parametreler üzerinde ileri çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlara ulaşmak mümkün olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kursun et al. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective, The Journal of Headache and Pain (2021) 22:55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01271-1>.

2. X. Xia et al. Netrin-1: An emerging player in inflammatory diseases, *Cytokine and Growth Factor Reviews* 64 (2022) 46–56. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.01.003.
3. Ziegion, L.; Schlegel, M. Netrin-1: A Modulator of Macrophage Driven Acute and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 275.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23010275>.
4. Garelja ML, Hay DL, A narrative review of the calcitonin peptide family and associated receptors as migraine targets: Calcitonin gene-related peptide and beyond, *Headache.* 2022;62:1093–1104. DOI: 10.1111/head.14388.
5. Ghanizada H, Al-Karagholi MA, Walker CS, Arngrim N, Rees T, Petersen J, Siow A, Mørch-Rasmussen M, Tan S, O'Carroll SJ, Harris P, Skovgaard LT, Jørgensen NR, Brimble M, Waite JS, Rea BJ, Sowers LP, Russo AF, Hay DL, Ashina M. Amylin Analog Pramlintide Induces Migraine-like Attacks in Patients. *Ann Neurol.* 2021 Jun;89(6):1157-1171. doi: 10.1002/ana.26072. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33772845; PMCID: PMC8486152.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
7. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31563224.
8. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski AV, Lebedeva ER, Ravishankar K, Yu S, Sacco S, Ashina S, Younis S, Steiner TJ, Lipton RB. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1485-1495. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773613.
9. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E, Saip S, Zarifoglu M, Siva A. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain.* 2015;16:103. doi: 10.1186/s10194-015-0589-2. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26634568; PMCID: PMC4669335.
10. Ozturk M, Bıçakçı S, Dora B, Gokcay F, Karli N, Uluduz D, Saip S(2022), Tanıdan Tedaviye Başağrısı, Akademisyen Kitabevi, ISBN-13 (15) : 978-625-8399-83-7, <https://doi.org/10.37609/akya.1282>

11. Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd edn. Oxford University Press. New York; 1963.
12. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.
13. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13:1167-1177.
14. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, Theoharides TC, Waeber C, Moskowitz MA. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
15. Boran HE, Bolay H. Pathophysiology of Migraine. *Noro Psikiyatir Ars.* 2013 Aug;50(Suppl 1):S1-S7. doi: 10.4274/Npa.y7251. Epub 2013 Aug 1. PMID: 28360576; PMCID: PMC5353071.
16. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache.* 2018 May;58 Suppl 1:4-16. doi: 10.1111/head.13300. PMID: 29697154.
17. Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia.* 2011 Oct;31(14):1439-51. doi: 10.1177/0333102411422383. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21940490.
18. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017 Apr;97(2):553-622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015. PMID: 28179394; PMCID: PMC5539409.
19. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, Diener HC, Tfelt-Hansen P, Lipton RB, Parsons B. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia.* 2007 Mar;27(3):254-62. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01278.x. PMID: 17381558.
20. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain.* 2017 Apr;158(4):543-559. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000831. PMID: 28301400; PMCID: PMC5359791.
21. Bouilloche N, Denuelle M, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Géraud G. Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by

- pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep;81(9):978-84. doi: 10.1136/jnnp.2009.190223. Epub 2010 Jun 30. PMID: 20595138.
22. Johnson KW, Nisenbaum ES, Johnson MP, et al. Innovative drug development for headache disorders: Glutamate. In: Olesen J, Ramadan N (eds) *Innovative drug development for headache disorders. Frontiers in headache research*, vol. 16. New York: Oxford University Press, 2008, pp.185–194.
23. Mínguez-Olaondo A, Quintas S, Morollón Sánchez-Mateos N, López-Bravo A, Vila-Pueyo M, Grozeva V, Belvís R, Santos-Lasaosa S, Irimia P. Cutaneous Allodynia in Migraine: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022 Jan 21;12:831035. doi: 10.3389/fneur.2021.831035. PMID: 35153995; PMCID: PMC8830422.
24. Akerman S, Hoffmann J, Goadsby PJ. A translational approach to studying triptan-induced reversal of established central sensitization of trigeminovascular neurons. *Cephalalgia* 33: 211, 2013.
25. Rajasekharan S, Kennedy TE. The netrin protein family. *Genome Biol*. 2009;10(9):239. doi: 10.1186/gb-2009-10-9-239. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19785719; PMCID: PMC2768972.
26. Boyer NP, Gupton SL. Revisiting Netrin-1: One Who Guides (Axons). *Front Cell Neurosci*. 2018 Jul 31;12:221. doi: 10.3389/fncel.2018.00221. PMID: 30108487; PMCID: PMC6080411.
27. Wong EW, Glasgow SD, Trigiani LJ, Chitsaz D, Rymar V, Sadikot A, Ruthazer ES, Hamel E, Kennedy TE. Spatial memory formation requires netrin-1 expression by neurons in the adult mammalian brain. *Learn Mem*. 2019 Feb 15;26(3):77-83. doi: 10.1101/lm.049072.118. PMID: 30770464; PMCID: PMC6380201.
28. Bruikman CS, Vreeken D, Zhang H, van Gils MJ, Peter J, van Zonneveld AJ, Hovingh GK, van Gils JM. The identification and function of a Netrin-1 mutation in a pedigree with premature atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020 May;301:84-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.015. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32151395.
29. Ranganathan PV, Jayakumar C, Ramesh G. Netrin-1-treated macrophages protect the kidney against ischemia-reperfusion injury and suppress inflammation by inducing M2 polarization. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Apr 1;304(7):F948-57. doi: 10.1152/ajprenal.00580.2012. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23408164; PMCID: PMC3625850.

30. Barallobre MJ, Pascual M, Del Río JA, Soriano E. The Netrin family of guidance factors: emphasis on Netrin-1 signalling. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 Jul;49(1):22-47. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.11.003. Epub 2005 Jan 15. PMID: 15960985.
31. Tadagavadi RK, Wang W, Ramesh G. Netrin-1 regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production and inflammation through UNC5B receptor and protects kidney against ischemia-reperfusion injury. *J Immunol.* 2010 Sep 15;185(6):3750-8. doi: 10.4049/jimmunol.1000435. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20693423.
32. Boneschansker L, Nakayama H, Eisenga M, Wedel J, Klagsbrun M, Irimia D, Briscoe DM. Netrin-1 Augments Chemokinesis in CD4+ T Cells In Vitro and Elicits a Proinflammatory Response In Vivo. *J Immunol.* 2016 Aug 15;197(4):1389-98. doi: 10.4049/jimmunol.1502432. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27430720; PMCID: PMC4976028.
33. Schlegel M, Köhler D, Körner A, Granja T, Straub A, Giera M, Mirakaj V. The neuroimmune guidance cue netrin-1 controls resolution programs and promotes liver regeneration. *Hepatology.* 2016 May;63(5):1689-705. doi: 10.1002/hep.28347. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26573873.
34. Li J, Conrad C, Mills TW, Berg NK, Kim B, Ruan W, Lee JW, Zhang X, Yuan X, Eltzschig HK. PMN-derived netrin-1 attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via myeloid ADORA2B signaling. *J Exp Med.* 2021 Jun 7;218(6):e20210008. doi: 10.1084/jem.20210008. PMID: 33891683; PMCID: PMC8077173.
35. Guo D, Qiao Y, Li Z, Zhu Z, Peng H, Zhang Q, Zhong C, Wang A, Xu T, Chen J, Zhang Y, He J. Decreased serum netrin-1 is associated with ischemic stroke: A case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Nov 27;30(12):2328-2334. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.034. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32917498.
36. Mutz C, Mirakaj V, Vagts DA, Westermann P, Waibler K, König K, Iber T, Nöldge-Schomburg G, Rosenberger P. The neuronal guidance protein netrin-1 reduces alveolar inflammation in a porcine model of acute lung injury. *Crit Care.* 2010;14(5):R189. doi: 10.1186/cc9301. Epub 2010 Oct 22. PMID: 20969752; PMCID: PMC3219296.
37. Podjaski C, Alvarez JI, Bourbonniere L, Larouche S, Terouz S, Bin JM, Lécuyer MA, Saint-Laurent O, Larochelle C, Darlington PJ, Arbour N, Antel JP, Kennedy TE, Prat A. Netrin 1 regulates blood-brain barrier function and neuroinflammation. *Brain.* 2015 Jun;138(Pt 6):1598-612. doi: 10.1093/brain/awv092. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25903786; PMCID: PMC4614143.

38. Li Y, Liu C, Chen Z, Lin H, Li X. Netrin-1 protects blood-brain barrier (BBB) integrity after cerebral ischemia-reperfusion by activating the Kruppel-like factor 2 (KLF2)/occludin pathway. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024 Jan;38(1):e23623. doi: 10.1002/jbt.23623. PMID: 38229322.
39. Ziegon L, Schlegel M. Netrin-1: A Modulator of Macrophage Driven Acute and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 27;23(1):275. doi: 10.3390/ijms23010275. PMID: 35008701; PMCID: PMC8745333.
40. Bruikman CS, Vreeken D, Zhang H, van Gils MJ, Peter J, van Zonneveld AJ, Hovingh GK, van Gils JM. The identification and function of a Netrin-1 mutation in a pedigree with premature atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020 May;301:84-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.015. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32151395.
41. Mulero P, Córdova C, Hernández M, Martín R, Gutiérrez B, Muñoz JC, Redondo N, Gallardo I, Téllez N, Nieto ML. Netrin-1 and multiple sclerosis: a new biomarker for neuroinflammation? *Eur J Neurol*. 2017 Sep;24(9):1108-1115. doi: 10.1111/ene.13340. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28677863.
42. Voortman MM, Pekar T, Bachmayer D, Archelos JJ, Stojakovic T, Scharnagl H, Ropele S, Pichler A, Enzinger C, Fuchs S, Fazekas F, Seifert-Held T, Khalil M. Serum netrin-1 in relation to gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in early multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 Aug 23;3(3):2055217317727294. doi: 10.1177/2055217317727294. PMID: 28856010; PMCID: PMC5571769.
43. Cai M, Zheng Q, Chen Y, Liu S, Zhu H, Bai B. Insights from the neural guidance factor Netrin-1 into neurodegeneration and other diseases. *Front Mol Neurosci*. 2024 Apr 4;17:1379726. doi: 10.3389/fnmol.2024.1379726. PMID: 38638604; PMCID: PMC11024333.
44. van Gils JM, Derby MC, Fernandes LR, Ramkhalawon B, Ray TD, Rayner KJ, Parathath S, Distel E, Feig JL, Alvarez-Leite JI, Rayner AJ, McDonald TO, O'Brien KD, Stuart LM, Fisher EA, Lacy-Hulbert A, Moore KJ. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. *Nat Immunol*. 2012 Jan 8;13(2):136-43. doi: 10.1038/ni.2205. PMID: 22231519; PMCID: PMC3262880.
45. Ju T, Sun L, Fan Y, Wang T, Liu Y, Liu D, Liu T, Zhao C, Wang W, Chi L. Decreased Netrin-1 in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients.

- Front Aging Neurosci. 2022 Feb 16;13:762649. doi: 10.3389/fnagi.2021.762649. PMID: 35250531; PMCID: PMC8888826.
46. Sun L, Ju T, Wang T, Zhang L, Ding F, Zhang Y, An R, Sun Y, Li Y, Lu Y, Zhang X, Chi L. Decreased Netrin-1 and Correlated Th17/Tregs Balance Disorder in A $\beta$ <sub>1-42</sub> Induced Alzheimer's Disease Model Rats. *Front Aging Neurosci.* 2019 May 28;11:124. doi: 10.3389/fnagi.2019.00124. PMID: 31191297; PMCID: PMC6548067.
47. Ahn EH, Kang SS, Qi Q, Liu X, Ye K. Netrin1 deficiency activates MST1 via UNC5B receptor, promoting dopaminergic apoptosis in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 29;117(39):24503-24513. doi: 10.1073/pnas.2004087117. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929029; PMCID: PMC7533679.
48. Hua Y, Han W, Zhou L, Gao J, Zhao J, Song N, Hu B, Yao Q, Liu Y, Xu D, Lu Y, Fan Y. An imbalance of netrin-1 and DCC during nigral degeneration in experimental models and patients with Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2023 Jul;29(7):1817-1829. doi: 10.1111/cns.14141. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852451; PMCID: PMC10324354.
49. Kang EJ, Jang SM, Lee YJ, Jeong YJ, Kim YJ, Kang SS, Ahn EH. The couple of netrin-1/ $\alpha$ -Synuclein regulates the survival of dopaminergic neurons via  $\alpha$ -Synuclein disaggregation. *BMB Rep.* 2023 Feb;56(2):126-131. doi: 10.5483/BMBRep.2023-0004. PMID: 36751943; PMCID: PMC9978362.
50. Torres-Vega E, Mancheño N, Cebrián-Silla A, Herranz-Pérez V, Chumillas MJ, Moris G, Joubert B, Honnorat J, Sevilla T, Vílchez JJ, Dalmau J, Graus F, García-Verdugo JM, Bataller L. Netrin-1 receptor antibodies in thymoma-associated neuromyotonia with myasthenia gravis. *Neurology.* 2017 Mar 28;88(13):1235-1242. doi: 10.1212/WNL.0000000000003778. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28251919; PMCID: PMC5373776.
51. Kokulu K, Mutlu H, Sert ET. Serum netrin-1 levels at presentation and delayed neurological sequelae in unintentional carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2020 Dec;58(12):1313-1319. doi: 10.1080/15563650.2020.1743302. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228196.
52. Sert ZS. The role of serum netrin-1 level in the detection of early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Mar;270:164-168. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.010. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35063900.

53. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, Ashina M, van den Maagdenberg AMJM, Dodick DW. Migraine. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 13;8(1):2. doi: 10.1038/s41572-021-00328-4. PMID: 35027572.
54. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019 Mar;59(3):306-338. doi: 10.1111/head.13459. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30589090.
55. Vuralli D, Karatas H, Yemisci M, Bolay H. Updated review on the link between cortical spreading depression and headache disorders. *Expert Rev Neurother*. 2021 Oct;21(10):1069-1084. doi: 10.1080/14737175.2021.1947797. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34162288.
56. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1092-5. doi: 10.1126/science.1231897. Erratum in: *Science*. 2015 Oct 2;350(6256):aad5166. doi: 10.1126/science.aad5166. Erratum in: *Science*. 2015 Nov 20;350(6263):921. doi: 10.1126/science.350.6263.921. PMID: 23449592.
57. Negro A, Seidel JL, Houben T, Yu ES, Rosen I, Arreguin AJ, Yalcin N, Shorsler-Gentile L, Pearlman L, Sadhegian H, Vetrivelan R, Chamberlin NL, Ayata C, Martelletti P, Moskowitz MA, Eikermann-Haerter K. Acute sleep deprivation enhances susceptibility to the migraine substrate cortical spreading depolarization. *J Headache Pain*. 2020 Jul 6;21(1):86. doi: 10.1186/s10194-020-01155-w. PMID: 32631251; PMCID: PMC7339460.
58. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Oct;18(10):454. doi: 10.1007/s11916-014-0454-z. PMID: 25160711.
59. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11):2022-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000145760.37852.ed. PMID: 15596744.
60. Yalcin N, Chen SP, Yu ES, Liu TT, Yen JC, Atalay YB, Qin T, Celik F, van den Maagdenberg AM, Moskowitz MA, Ayata C, Eikermann-Haerter K. Caffeine does not affect susceptibility to cortical spreading depolarization in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Apr;39(4):740-750. doi: 10.1177/0271678X18768955. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29651899; PMCID: PMC6446422.

61. Keddie S, Parker T, Lachmann HJ, Ginsberg L. Cryopyrin-Associated Periodic Fever Syndrome and the Nervous System. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Sep 3;20(10):43. doi: 10.1007/s11940-018-0526-1. PMID: 30175395; PMCID: PMC6132776.
62. Heneka MT, McManus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Oct;19(10):610-621. doi: 10.1038/s41583-018-0055-7. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2019 Mar;20(3):187. doi: 10.1038/s41583-019-0137-1. PMID: 30206330.
63. De Corato A, Lisi L, Capuano A, Tringali G, Tramutola A, Navarra P, Dello Russo C. Trigeminal satellite cells express functional calcitonin gene-related peptide receptors, whose activation enhances interleukin-1 $\beta$  pro-inflammatory effects. *J Neuroimmunol*. 2011 Aug 15;237(1-2):39-46. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.05.013. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21719118.
64. Bø SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E, Bovim G, Stovner LJ, White LR. Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia*. 2009 Mar;29(3):365-72. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01727.x. Epub 2008 Oct 22. PMID: 19175774.
65. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol*. 2019 Aug;15(8):483-490. doi: 10.1038/s41582-019-0216-y. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31263254.
66. Schankin CJ, Maniyar FH, Seo Y, Kori S, Eller M, Chou DE, Blecha J, Murphy ST, Hawkins RA, Sprenger T, VanBrocklin HF, Goadsby PJ. Ictal lack of binding to brain parenchyma suggests integrity of the blood-brain barrier for 11C-dihydroergotamine during glyceryl trinitrate-induced migraine. *Brain*. 2016 Jul;139(Pt 7):1994-2001. doi: 10.1093/brain/aww096. Epub 2016 May 27. PMID: 27234268; PMCID: PMC4939703.
67. Hougaard A, Amin FM, Christensen CE, Younis S, Wolfram F, Cramer SP, Larsson HBW, Ashina M. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura. *Brain*. 2017 Jun 1;140(6):1633-1642. doi: 10.1093/brain/awx089. PMID: 28430860.
68. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030. PMID: 28957666; PMCID: PMC5657612.

69. Mathew AA, Panonnummal R. Cortical spreading depression: culprits and mechanisms. *Exp Brain Res*. 2022 Mar;240(3):733-749. doi: 10.1007/s00221-022-06307-9. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35064796.
70. Biscetti L, Cresta E, Cupini LM, Calabresi P, Sarchielli P. The putative role of neuroinflammation in the complex pathophysiology of migraine: From bench to bedside. *Neurobiol Dis*. 2023 May;180:106072. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106072. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36907522.
71. Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, Bellotti A, Corbelli I, Letizia Cupini M, Calabresi P, Sarchielli P. Immunological findings in patients with migraine and other primary headaches: a narrative review. *Clin Exp Immunol*. 2022 Jan 28;207(1):11-26. doi: 10.1093/cei/uxab025. PMID: 35020858; PMCID: PMC8802184.
72. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia*. 2015 Oct;35(11):996-1024. doi: 10.1177/0333102414566200. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25576463.
73. Tajti J, Szok D, Majláth Z, Tuka B, Csáti A, Vécsei L. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides*. 2015 Aug;52:19-30. doi: 10.1016/j.npep.2015.03.006. Epub 2015 Mar 30. Erratum in: *Neuropeptides*. 2016 Dec;60:91. doi: 10.1016/j.npep.2016.10.001. PMID: 26094101.
74. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1191-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23975872.
75. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, Floridi A, Calabresi P. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia*. 2006 Mar;26(3):257-65. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01016.x. PMID: 16472331.
76. Hay DL. Amylin. *Headache*. 2017 May;57 Suppl 2:89-96. doi: 10.1111/head.13077. PMID: 28485843.
77. D'Este L, Casini A, Wimalawansa SJ, Renda TG. Immunohistochemical localization of amylin in rat brainstem. *Peptides*. 2000 Nov;21(11):1743-9. doi: 10.1016/s0196-9781(00)00325-9. PMID: 11090930.
78. Taylor FR. CGRP, Amylin, Immunology, and Headache Medicine. *Headache*. 2019 Jan;59(1):131-150. doi: 10.1111/head.13432. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30390312.

79. Christopoulos A, Christopoulos G, Morfis M, Udawela M, Laburthe M, Couvineau A, Kuwasako K, Tilakaratne N, Sexton PM. Novel receptor partners and function of receptor activity-modifying proteins. *J Biol Chem*. 2003 Jan 31;278(5):3293-7. doi: 10.1074/jbc.C200629200. Epub 2002 Nov 21. PMID: 12446722.
80. Moore EL, Salvatore CA. Targeting a family B GPCR/RAMP receptor complex: CGRP receptor antagonists and migraine. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(1):66-78. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01633.x. PMID: 21871019; PMCID: PMC3415638.
81. Walker CS, Hay DL. CGRP in the trigeminovascular system: a role for CGRP, adrenomedullin and amylin receptors? *Br J Pharmacol*. 2013 Dec;170(7):1293-307. doi: 10.1111/bph.12129. PMID: 23425327; PMCID: PMC3838677.
82. Rea BJ, Davison A, Ketcha MJ, Smith KJ, Fairbanks AM, Wattiez AS, Poolman P, Kardon RH, Russo AF, Sowers LP. Automated detection of squint as a sensitive assay of sex-dependent calcitonin gene-related peptide and amylin-induced pain in mice. *Pain*. 2022 Aug 1;163(8):1511-1519. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002537. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34772897; PMCID: PMC9085964.
83. Barth SW, Riediger T, Lutz TA, Rechkemmer G. Peripheral amylin activates circumventricular organs expressing calcitonin receptor a/b subtypes and receptor-activity modifying proteins in the rat. *Brain Res*. 2004 Jan 30;997(1):97-102. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.040. PMID: 14715154.
84. Paxinos G, Chai SY, Christopoulos G, Huang XF, Toga AW, Wang HQ, Sexton PM. In vitro autoradiographic localization of calcitonin and amylin binding sites in monkey brain. *J Chem Neuroanat*. 2004 Jul;27(4):217-36. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.03.005. PMID: 15261329.
85. Hendrikse ER, Bower RL, Hay DL, Walker CS. Molecular studies of CGRP and the CGRP family of peptides in the central nervous system. *Cephalalgia*. 2019 Mar;39(3):403-419. doi: 10.1177/0333102418765787. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29566540.
86. Rees TA, Hendrikse ER, Hay DL, Walker CS. Beyond CGRP: The calcitonin peptide family as targets for migraine and pain. *Br J Pharmacol*. 2022 Feb;179(3):381-399. doi: 10.1111/bph.15605. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34187083; PMCID: PMC9441195.
87. Khoshdel Z, Ahmadpour Jirandeh S, Takhshid MA, Jalali Mashayekhi F, Shojaei S, Owji AA. The BDNF Protein and its Cognate mRNAs in the Rat Spinal Cord during Amylin-induced Reversal of Morphine Tolerance. *Neuroscience*. 2019 Dec 1;422:54-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.09.034. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31689388.

88. Irimia P, Martínez-Valbuena I, Mínguez-Olaondo A, Domínguez-Vivero C, Sánchez-Arias JA, Martínez-Vila E, Luquin MR, Leira R. Interictal amylin levels in chronic migraine patients: A case-control study. *Cephalalgia*. 2021 Apr;41(5):604-612. doi: 10.1177/03331024209771106. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33269952.
89. Banks WA, Kastin AJ, Maness LM, Huang W, Jaspán JB. Permeability of the blood-brain barrier to amylin. *Life Sci*. 1995;57(22):1993-2001. doi: 10.1016/0024-3205(95)02197-q. PMID: 7475950.
90. Almeida LS, Castro-Lopes JM, Neto FL, Potes CS. Amylin, a peptide expressed by nociceptors, modulates chronic neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2019 Apr;23(4):784-799. doi: 10.1002/ejp.1347. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30506955.
91. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targets for migraine treatment: beyond calcitonin gene-related peptide. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):363-372. doi: 10.1097/WCO.0000000000000935. PMID: 33840777.
92. Al-Hassany L, Boucherie DM, Creeney H, van Drie RWA, Farham F, Favaretto S, Gollion C, Grangeon L, Lyons H, Marschollek K, Onan D, Pensato U, Stanyer E, Waliszewska-Prosól M, Wiels W, Chen HZ, Amin FM; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Future targets for migraine treatment beyond CGRP. *J Headache Pain*. 2023 Jun 28;24(1):76. doi: 10.1186/s10194-023-01567-4. PMID: 37370051; PMCID: PMC10304392.
93. Shapiro RE, Nicholson RA, Seng EK, Buse DC, Reed ML, Zagar AJ, Ashina S, Muenzel EJ, Hutchinson S, Pearlman EM, Lipton RB. Migraine-Related Stigma and Its Relationship to Disability, Interictal Burden, and Quality of Life: Results of the OVERCOME (US) Study. *Neurology*. 2024 Feb 13;102(3):e208074. doi: 10.1212/WNL.0000000000208074. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38232340; PMCID: PMC11097761.
94. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 May 19;20(6):17. doi: 10.1007/s11910-020-01037-3. PMID: 32430657.
95. Kincses ZT, Veréb D, Faragó P, Tóth E, Kocsis K, Kincses B, Király A, Bozsik B, Párdutz Á, Szok D, Tajti J, Vécsei L, Tuka B, Szabó N. Are Migraine With and Without Aura Really Different Entities? *Front Neurol*. 2019 Oct 2;10:982. doi: 10.3389/fneur.2019.00982. PMID: 31632329; PMCID: PMC6783501.

96. Mathew AA, Panonnummal R. Cortical spreading depression: culprits and mechanisms. *Exp Brain Res*. 2022 Mar;240(3):733-749. doi: 10.1007/s00221-022-06307-9. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35064796.
97. Mayda Domaç, F., Boylu, E., Adıgüzel, T., & Özden, T. (2012). Evaluation of disability in migraine cases with MIDAS. *Duzce Med J*, 14, 1.
98. Dikmen PY, Bozdağ M, Güneş M, Koşak S, Taşdelen B, Uluduz D, Ozge A. Reliability and Validity of Turkish Version of Headache Impact Test (HIT-6) in Patients with Migraine. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2020 Apr 24;58(4):300-307. doi: 10.29399/npa.24956. PMID: 34924791; PMCID: PMC8665287.
99. Moisset X, Giraud P, Dallel R. Migraine in multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):816-820. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.005. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34325914.

## 8. EKLER

a. Hasta yazılı onam formu



T.C.  
NECETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

### NECETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**Araştırma Projesinin Adı: EPİZODİK MİGREN HASTALARINDA SERUM NETRİN-1 VE  
AMİLİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Sorumlu Araştırmacının Adı: Mustafa Altaş**

**Diğer Araştırmacıların Adı: Ayşenur İnce**

**Destekleyici (varsa): Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)**

“**EPİZODİK MİGREN HASTALARINDA SERUM NETRİN-1 VE AMİLİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde MİGREN hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Nöroloji Anabilim Dalında, Dr. Mustafa Altaş'ın sorumluluğu altındadır.

#### **Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bu çalışmanın amacı nedeni epizodik migren tanılı hastaların kandaki inflamatuvar belirteçler yönünden değerlendirilmesidir. Bu çalışmaya 60 hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu alınması planlanmaktadır.

#### **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin		Sayfa 1/4
---------------------------------	--	--------------



**Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Bu çalışma dahilinde poliklinik kontrolünüzde veya baş ağrısı atak döneminde 1 tüp toplardamar kan alma işlemi uygulanacaktır. Ek tetkik istenmeyecektir.

**Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

Kan alınan bölgede işleme bağlı kızarıklık, şişlik görülebilir.

**Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Bu çalışma, epizodik migren tanısı olan hastaların kan tetkiklerindeki değişiklikler hakkında bilgi verecek olup bu durumun hastanın günlük yaşantısına etkisi ve tedavi modellerindeki güncellemelere katkısı olacağı düşünülmektedir.

**Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

**Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI :

GÖREVİ :

TELEFON :

*(Katılımcının/Hastanın Beyanı)*

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin		Sayfa 2/4
---------------------------------	--	--------------



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında, Dr. Mustafa Altaş tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin		Sayfa 3/4
---------------------------------	--	--------------



Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin		Sayfa 4/4
---------------------------------	--	--------------

b. VAS ve MIDAS skorlaması

MIDAS SORULAR	Gün
* 1 ve 2 numaralı sorularda: <u>İŞ</u> , ücret aldığı iş, <u>OKUL</u> , ise ilse veya üniversite eğitimi anlamına gelir.	
** 3 ve 4 numaralı sorularda: <u>EV İŞLERİ</u> evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.	
1. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?*	—
2. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinizin yan yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe veya okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dahil etmeyin.)*	—
3. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?*	—
4. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yan yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerini yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dahil etmeyin.)*	—
5. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?	—
<b>Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)</b>	—
A) Son 3 ay içinde kaç gün başağrınız oldu? (Eğer herhangi bir başağrısı bir günden fazla sürdüyse her günü sayın.)	—
B) Aşağıdaki çizginin bir ucunda "0", diğer ucunda "10" puan görüyorsunuz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir. Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerine X işareti koyarak belirtiniz	
0 ————— 10	
Hastanın <u>çalışma başlangıcı</u> MIDAS Skoru ve Derecesi nedir? (Yukarıdaki Kaybedilen Toplam Gün Sayısına (Skor) bakarak <u>MIDAS Derecesini</u> işaretleyiniz)	
<input type="checkbox"/> Skor 0 - 5	Derece I
<input type="checkbox"/> Skor 6 - 10	Derece II
<input type="checkbox"/> Skor 11 - 20	Derece III
<input type="checkbox"/> Skor 21+	Derece IV

c. HIT-6 skorlaması

BAŞ AGRISI ETKİ ÖLÇEĞİ - HIT-6				
Tamamlamak için lütfen her soruda bir cevabı daire içine alınız.				
1. Baş ağrılarınız olduğunda, ne sıklıkta ağrı şiddetlidir?				
ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	HER ZAMAN
↓	↓	↓	↓	↓
2. Baş ağrıları ev işi, çalışma, okul veya sosyal aktiviteleri içeren her zamanki günlük aktivitelerinizi yapabilmeyi ne sıklıkta kısıtlar?				
ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	HER ZAMAN
↓	↓	↓	↓	↓
3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkta yatıp uzanmak istersiniz?				
ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	HER ZAMAN
↓	↓	↓	↓	↓
4. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle iş veya günlük etkinliklerinizi yapmak için çok yorgun hissettiniz?				
ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	HER ZAMAN
↓	↓	↓	↓	↓
5. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle bıkkın veya gergin hissettiniz?				
ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	HER ZAMAN
↓	↓	↓	↓	↓
6. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrıları iş veya günlük aktivitelere konsantre olabilmeyi kısıtladı?				
ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	HER ZAMAN
↓	↓	↓	↓	↓
■	■	■	■	■
SÜTUN 1	SÜTUN 2	SÜTUN 3	SÜTUN 4	SÜTUN 5
Her biri 6 puan	Her biri 8 puan	Her biri 10 puan	Her biri 11 puan	Her biri 13 puan
Toplam puan için her sütundaki yanıtlar eklenir.				
				■
				TOPLAM PUAN
Eğer HIT-6 skorunuz 50 veya üzerinde ise: Sonuçlarınızı doktorunuzla paylaşmalısınız. Baş ağrıları sizin alle, okul veya sosyal aktiviteler gibi yaşamdaki önemli şeylerden keyif almanıza engel oluyorsa migren olabilir.				