

T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**MİGRENDE SERUM ProBDNF, BDNF ve PLAZMİNOJEN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

CENGİZ YÜKSEL

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. ŞERİF DEMİR

EŞ DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ERSİN BEYAZÇİÇEK

DÜZCE, 2023

BEYAN

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

12 Ocak 2023

Cengiz YUKSEL

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şerif DEMİR'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez eş danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ersin Bayazçiçek'e, Düzce Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma, Düzce Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Fatih DAVRAN'a, Nöroloji Polikliniği hocaları ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili eşime, varlığıyla bizi çok mutlu eden sevgili oğluma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi 2021.04.01.1157 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

Ocak 2023

Cengiz YÜKSEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
EXTENDED ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİGREN.....	2
2.1.1. Migrenin Tarihçesi.....	2
2.1.2. Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması.....	3
2.1.3. Migrenin Epidemiyolojisi.....	5
2.1.4. Migrenin Patofizyolojisi.....	6
2.1.4.1. <i>Nörovasküler teori.....</i>	<i>6</i>
2.1.4.2. <i>Kortikal yayılan depresyon (KYD).....</i>	<i>6</i>
2.1.4.3. <i>Trigeminovasküler teori.....</i>	<i>7</i>
2.1.4.4. <i>Serotonin Rolü ve Diğer Etkenler</i>	<i>7</i>
2.1.5. Migren Tetikleyicileri ve Risk Faktörleri.....	8
2.1.5.1. <i>Östrojen.....</i>	<i>8</i>
2.1.5.2. <i>Obezite.....</i>	<i>8</i>
2.1.5.3. <i>Hipertansiyon.....</i>	<i>9</i>
2.1.5.4. <i>Sigara.....</i>	<i>9</i>
2.1.5.5. <i>Uyku bozuklukları ve yorgunluk.....</i>	<i>9</i>
2.1.5.6. <i>Yeme bozuklukları.....</i>	<i>9</i>
2.1.5.7. <i>Hareket Bozuklukları.....</i>	<i>9</i>
2.1.5.8. <i>Otoimmunité.....</i>	<i>10</i>
2.1.5.9. <i>Gastrointestinal Bozukluklar.....</i>	<i>10</i>
2.1.6. Migrenin Tedavisi.....	10
2.2. BDNF, ProBDNF	11

2.3. PLAZMİNOJEN	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	15
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE SÜRESİ.....	15
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	15
3.4. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	15
3.5. ARAŞTIRMADA ETİK KONULAR.....	16
3.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI.....	16
3.7. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ.....	16
3.7.1. ELISA Testi Prosedürü.....	17
3.8. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	25
6. KAYNAKLAR.....	30
EKLER.....	40
EK-1: ETİK KURUL KARAR FORMU.....	40
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	42
EK-3: ANKET FORMU.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
ŞEKİL 2.1. Nörotrofin Reseptörleri ve Hücre kaderi.....	13
ŞEKİL 2.2. ProBDNF'nin BDNF'ye Dönüşümü.....	14
ŞEKİL 4.1. ProBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeyleri.....	24



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
ÇİZELGE 4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	19
ÇİZELGE 4.2 Antropometrik Özellikler.....	20
ÇİZELGE 4.3. Migren Haricinde Kronik Hastalık Ve Geçirilmiş Cerrahi Operasyon.	20
ÇİZELGE 4.4. Migren Tedavisi Haricinde Kullanılan İlaçlar.....	21
ÇİZELGE 4.5. Hastaların Migrenle İlişkili Tanımlayıcı Özellikleri.....	22
ÇİZELGE 4.6. ProBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeyleri.....	23



KISALTMALAR

BDNF: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

CGRP: Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptit (Kalsitonin Gen Related Peptid)

DD: Ölüm Alanı (Death Domain)

HP: Helicobacter pylori

LRR: Lösün Açısından Zengin bölge

NGF: Nöral Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor)

NT: Nörotrofin

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)

ProBDNF: Beyin-Türevli Nörotrofik Faktör Öncüsü (Brain-derived neurotrophic factor precursor)

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü (Tissue plasminogen activator)

Trk: Tropomiyosin Reseptör Kinaz

VAS: Vizuel Analog Skala (Visual Analogue Scale)

YLD: Yeti Yitimi ile Geçirilen Yıl

ÖZET

MİGRENDE SERUM ProBDNF, BDNF ve PLAZMİNOJEN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Cengiz YÜKSEL

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Ocak 2023, 39 sayfa

Migren, nüfusun yaklaşık %12'sini etkileyen, ciddi bir hastalık yükü oluşturan ve etyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış bir baş ağrısı çeşididir. Nedenleri arasında genetik yatkınlığı ve patofizyolojik mekanizmaları içeren bazı teoriler bulunmaktadır. BDNF'de migren patofizyolojisinde CGRP ile ilişkisi sebebiyle önemli olabileceği düşünülen bir moleküldür. BDNF trigeminal ganglion nöronlarında CGRP ile ilişkilidir. BDNF ve CGRP'nin bu ilişkisinin, hastaların migrene duyarlılığını modüle etmede önemli bir rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı migren tanısı almış hastalar ile migren tanısı almamış bireylerde serum BDNF, ProBDNF ve plazma plazminojen düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığını incelemektir. Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde migren tanısı almış 43 hasta migrenli grubu, migren tanısı olmayan ve hastanenin diğer polikliniklerine başvurmuş 43 kişi de kontrol grubunu oluşturdu. Veri toplama aracı olarak araştırmacıların düzenlemiş olduğu Hasta Bilgi Formu kullanıldı ve çalışmaya katılan kişilerden kan örnekleri alınarak BDNF, ProBDNF ve Plazminojen seviyeleri ölçüldü. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak verildi. Migren grubu ve kontrol grubunun karşılaştırmalı analizlerinde kategorik veriler kıkare testi ile, ölçüm değerleri parametrik ve nonparametrik verilerde uygun testler ile analiz edildi. İstatistiklerde p anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi. Migren grubunda BDNF ($112,23 \pm 12,49$ pg/ml) ve ProBDNF ($114,80 \pm 21,99$ pg/ml) serum düzeyleri ortalamaları kontrol grubu BDNF ortalaması ($168,04 \pm 59,48$ pg/ml) ve ProBDNF ($226,14 \pm 94,46$ pg/ml) göre düşük bulunmuştur ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Gruplar arasında plazma plazminojen düzeyi bakımından fark bulunmamıştır ($p = 0,577$). Gruplar arasında BDNF ortalamalarının farklı olmasının, düşük dozlardaki BDNF'nin hiperaljezik etkisinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: BDNF, Migren, Plazminojen, ProBDNF.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SERUM proBDNF, BDNF and PLASMINOGEN LEVELS IN MIGRAINE

Cengiz YÜKSEL

Düzce University

Graduate School of Physiology

Doctoral Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

January 2023, 39 pages

Migraine is a type of headache affects approximately 12% of the population, creates a serious burden of disease, and its etiology is not yet fully understood. There are some theories including genetic predisposition and pathophysiological mechanisms among its causes. BDNF is a molecule that is thought to be important in migraine pathophysiology due to its relationship with CGRP. BDNF is associated with CGRP in trigeminal ganglion neurons. It has been suggested that this association of BDNF and CGRP may play an important role in modulating patients' susceptibility to migraine. The aim of this research was to examine whether there is a difference between serum BDNF, proBDNF, and plasma plasminogen levels in patients diagnosed with migraine and individuals not diagnosed with migraine. Forty-three patients diagnosed with migraine in Düzce University Practice and Research Hospital Neurology Outpatient Clinic constituted the migraine group, and 43 patients without a diagnosis of migraine who applied to other polyclinics of the hospital constituted the control group. The Patient Information Form prepared by the researchers was used as a data collection tool, and blood samples were taken from the people participating in the research, and the levels of BDNF, ProBDNF and Plasminogen were measured. Descriptive statistics for scale variables were given as mean $\pm$ standard deviation and median (minimum-maximum), categorical variables were given as numbers and percentages. In the comparative analysis of migraine group and control group, categorical data were analyzed with chi-square test, and measurement values were analyzed with appropriate tests in parametric and nonparametric data. The statistical significance level of p was accepted as $p \leq 0.05$. Mean serum levels of BDNF (112.23 ± 12.49 pg/ml) and ProBDNF (114.80 ± 21.99 pg/ml) in the migraine group, mean BDNF in the control group (168.04 ± 59.48 pg/ml) and ProBDNF ($p < 0.001$, $p < 0.001$). There was no difference between the groups in terms of plasma plasminogen level ($p = 0.577$). It may be thought that the difference in BDNF averages between the groups may be due to the hyperalgesic effect of low doses of BDNF.

Keywords: BDNF, Migraine, Plasminogen, proBDNF.

EXTENDED ABSTRACT

ASSESSMENT of SERUM proBDNF, BDNF and PLASMINOGEN LEVELS IN MIGRAINE

Cengiz YÜKSEL

Duzce University

Graduate School of Physiology Doctoral Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

January 2023, 39 pages

1. INTRODUCTION

Migraine is a type of headache that affects approximately 12% of the population, constitutes a serious burden of disease, and the etiology is not yet fully understood.

Migraine defined as “an episodic headache associated with certain features such as sensitivity to light, sound, or movement” or “recurring syndrome of headache associated with other symptoms of neurologic dysfunction in varying admixtures”

CGRP has been identified as a peptide that has a role in the mechanism of migraine headaches. CGRP antagonists are approved and used in migraine attack treatment and monoclonal antibodies against CGRP or its receptor in migraine prophylaxis. It has been shown that CGRP and BDNF molecule co-localize and are released in trigeminal ganglion neurons. BDNF is a molecule thought to be important in migraine pathophysiology due to its relationship with CGRP.

BDNF is a molecule from the Neurotrophin (NT) family. NTs are proteins that regulate neuronal proliferation, differentiation, survival, migration, dendritic branching, synaptogenesis, and activity-dependent synaptic plasticity. ProBDNF is the precursor protein of BDNF. proBDNF plays a role in physiological processes through p75 Neurotrophin Receptor and BDNF Tropomyosin Receptor Kinase B. The conversion of BDNF to ProBDNF occurs both intracellularly and extracellularly. It can be cleaved by furin in the endoplasmic reticulum and by proconvertase enzymes in secretory vesicles. ProBDNF can also be cleaved extracellularly by Matrix metalloproteinases (3/7/9) or the tPA/plasmin proteolytic cascade. Plasmin, which is composed of plasminogen, has physiological roles in the mammalian body, including fibrinolysis, wound healing, cell signaling, and extracellular matrix (ECM) degradation. Plasmin is also an enzyme

involved in the proteolytic conversion of proBDNF to BDNF. The aim of this study is to examine whether there is a difference in serum BDNF, ProBDNF and plasma plasminogen levels between patients diagnosed with migraine and the control group.

2. MATERIAL AND METHODS

There were 53 migraine patients in the attack-free period who applied to Duzce University Research and Application Center Neurology Outpatient Clinic, between 15.11.2020 and 15.02.2021. 81% of the research population was included and 43 patients diagnosed with migraine consisted of the migraine group. The control group consisted of 43 people who were not diagnosed with migraine and applied to other outpatient clinics of the hospital.

The "Patient Information Form" builded by the researchers was used as a data collection tool. BDNF, ProBDNF and Plasminogen levels were measured by taking blood samples from the migraine and control groups.

Descriptive statistics were presented as arithmetic mean $\pm$ standard deviation and median (minimum-maximum) for numerical variables, and as numbers and percentages for categorical data. The differences between the groups in terms of categorical variables were analyzed with the chi-square test. In the comparison of two independent groups in terms of numerical variables, Student's T-test was used when parametric test assumptions were met and Mann Whitney-U analysis was used for measurements where parametric test assumptions were not met. Confidence interval for p significance in statistics was accepted as $p \leq 0.05$.

3. RESULTS

86% (n=37) of the migraine group were female, 14% (n=6) were male. Mean age of the migraine group was 37.79 ± 12.05 , mean height was 163.04 ± 7.53 cm and mean weight was 73.69 ± 16.19 .

20.9% of migraine patients 10-19, 37.2% 20-29, 23.3% 30-39, 11.6% 40-49, 4.7% 50-59 were diagnosed in the age ranges and 2.3% of them were diagnosed at the age of 60 and over.

Headache lasts less than 12 hours in 60.5% (n=26) of migraine patients. It takes 12-24 hours in 16.3% (n=7), 25-48 hours in 11.6% (n=5), and more than 48 hours in 11.6% (n=5).

60.5% (n=26) of migraine patients also have migraine disease in their families.

Headache was throbbing in 70.4% (n=32) of migraine patients. 25.6% (n=11) defined pain as burning. 44.2% (n=19) of the patients had more than 4 headache attacks per month, 16.3% (n=7) 3 times a month, 34.9% (n=15) 2 times a month, 4% .7 of them (n=2) had 1 headache attack per month.

The mean BDNF ($112,23 \pm 12,49$ pg/ml) and ProBDNF ($114,80 \pm 21,99$ pg/ml) serum levels of the migraine group were found to be lower than the BDNF ($168,04 \pm 59,48$ pg/ml) and ProBDNF ($226,14 \pm 94,46$ pg/ml) mean levels of the control group ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

There was no difference between the groups in terms of plasma plasminogen level ($p = 0.577$).

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, BDNF level was found to be lower in the migraine group. There are few studies examining BDNF levels in migraine. There is no consensus on BDNF levels in researchs. While there are research showing that BDNF levels increase or do not change in migraine patients, there are also research showing that BDNF levels decrease in migraine patients, similar to this research.

In a study showing a decrease in BDNF levels in migraine, this result was associated with an undiagnosed depression and was interpreted as depression lowering BDNF levels. SSRIs have been reported to increase BDNF levels. However, in this study, the diagnosis of depression or other neurological disease in the patient and control groups was determined as an exclusion criterion. In experimental models, high-dose injection of BDNF produced an analgesic effect, while low-dose injection caused pain. The low levels of BDNF in migraine may be related to the low doses of BDNF causing hyperalgesia and the high doses to produce analgesia.

There are limited studies on proBDNF levels in migraine in the literature, and proBDNF value was found to be high in migraine. In this study, ProBDNF levels were found to be lower in the migraine group compared to the control group.

Although there are studies showing the relationship between hypercoagulability and migraine in the literature, no study was found in which the plasminogen level was measured in migraine patients. The aim of examining plasminogen levels in this study is

to evaluate the role of Plasminogen in proBDNF, BDNF conversion, not coagulability. In this study, no difference was found in plasminogen levels in migraine and control groups.

In order to determine the physiopathology of low serum levels of BDNF and proBDNF in migraine, further studies can be carried out by increasing the number of patients and parameters to be examined.



1. GİRİŞ

Migren, “ışığa, sese veya harekete duyarlılık gibi belirli özelliklerle ilişkili epizodik bir baş ağrısı” veya “değişik şekillerde görülebilen diğer nörolojik işlev bozukluğu semptomlarıyla ilişkili tekrarlayan bir baş ağrısı sendromu” olarak tanımlanır [1]. Migren, dünya çapında her yıl bir milyardan fazla kişiyi etkiler ve özellikle genç yetişkinler ve kadınlar arasında yüksek prevalans ve morbidite ile en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir [2]. 2019'da dünya çapında 46,6 milyon yeti yitimi ile geçirilen yıl (YLD) nedeni olan baş ağrısının, %88.2'sinden migren sorumludur [3].

Dünyada önemli ve kronik bir sorun olan migrenin etyopatogenezi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır ancak henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogeneizde üzerinde durulmuş olan konulardan biri trigeminovasküler sistem aktivasyonunun periferik sinir sonlamalarında CGRP, substans-P, nörokinin A gibi vazoaaktif peptidlerin salınmasına neden olması sonucu steril nörojenik inflamasyon oluşumunun başlaması ve bu durumun migreni tetiklemesidir [4]. CGRP infüzyonunun, migrenli hastalarda trigeminovasküler ağrı iletiminde ve nörojenik inflamasyonun vazodilatör bileşeninde yer alan bir migren atağını tetiklediği gösterilmiştir [5]. CGRP antagonistleri migren atak tedavisinde ve CGRP ya da reseptörüne karşı monoklonal antikolar migren profilaksisinde onaylanmıştır ve kullanılmaktadır [6]. Düşük dozların hiperaljezik etki, yüksek dozların ise analjezi oluşturabileceği bildirilen BDNF trigeminal ganglion nöronlarında CGRP ile ilişkilidir. BDNF ve CGRP'nin bu ilişkisinin, hastaların migrene duyarlılığını modüle etmede önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür [7]. CGRP ve BDNF reseptörlerinin nöronlardaki farklı dağılımı, CGRP'ye yanıt olarak salınan BDNF'nin otokrin veya parakrin olarak salındığını düşündürmektedir [8]. Migrende BDNF'nin düzeyi henüz netlik kazanmamıştır. Yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanında bazı son yapılan çalışmalarda düşük olduğu da gösterilmiştir [9],[10]. BDNF'nin öncül protein olan ProBDNF hücre dışı olarak tPA/plazmin proteolitik kaskadı tarafından bölünebilir. Bu bölünme sonucunda BDNF oluşur [11]. BDNF nin öncüsü ve bir diğer aktif formu olan ProBDNF ve bu dönüşümü sağlayan plazminin öncüsü plazminojenin migrende birlikte incelendiği araştırmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı migren tanısı almış hastalar ile migren tanısı almamış bireylerde serum BDNF, ProBDNF ve plazma plazminojen düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Migrenin Tarihçesi

MÖ 3000 yıllarında, bir Sümer şairi, baş ağrısının çok şiddetli olduğunu ve hastanın ölümle ağrıdan kurtulmak istediği bir hastalık durumunu anlatmıştır. Arkeolojik kazılarda bulunan kafatasları doktorların şiddetli baş ağrılarını gidermek için hastanın kafatasından bazı bölümlerin kesildiğini göstermiştir [12].

Eski Mısır tıbbında (M.Ö. 3000'den itibaren) migren, nevroz ve ani ve şiddetli ağrılar ile ilgili net tarifler bulunmaktadır [13]. Hipokrat (M.Ö. 460 – 370), migren hakkındaki klinik gözlemlerini bilimsel olarak belgeleyen ve hastalığı hurafelerden kurtaran ilk kişi olmuştur. Hipokrat, sağ gözde parlak bir ışık, ardından başta tüm bölgeye yayılan şiddetli ağrının başladığını tarif etmiştir [14].

Kapadokyalı Aretaeus (MS 30-90) baş ağrıları için ilk resmi sınıflandırmalardan birini yapmıştır. Baş ağrılarını hafif ve kısa süreli, kronik ve daha şiddetli ve tek taraflı olan sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, göz semptomları, terleme ve koku algısında değişikliklerin eşlik ettiği paroksizmal baş ağrısı olarak üç şekilde sınıflandırmıştır [15].

Galen (MS 129-216), başın neredeyse yarısını etkileyen şiddetli bir ağrı hakkında notlar yazmıştır ve “hemicrania” sözcüğünü ilk kez kullanmıştır [16].

Batı'da Avicenna (980-1037) olarak da bilinen İbn-i Sina "Tıp Kanunu" adlı kitabında baş ağrıları üzerine bir bölüm yazmıştır. Kitapta şiddetli, aktivite ile şiddeti artan, ışık ve gürültüye hassasiyet gösteren baş ağrısından söz edilmiştir [17].

17. yüzyılda İngiliz tıp doktoru Thomas Willis (1621-1675), migrenin vasküler teorisinin ilk ifadesi olarak kafa içi kan damarlarının genişlemesinden kaynaklandığı hipotezini yayınladı [18]. 1873'te İngiliz tıp doktoru Edward Liveing, migrenin "optik talamustan gelişen sinir fırtınalarından" kaynaklandığını öne sürdü [19]. 1898'de Moebius, atağı oluşturmak için hem beyin hem de kan damarı işlev bozukluklarının gerekli olduğunu belirtmiştir [20].

Migren tedavisine dair gelişim aşamalarına bakıldığında; Dr. Jan Deyl 1900 yılında, migrenin trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür [21]. John

Graham ve Harold Wolff ise 1938'de kan damarlarını daralmasıyla migrenin tedavi olabileceği düşüncesiyle tedavide ergotamini denemişlerdir. Tedavi başarısı sonrasında ise atak sırasında serebrovasküler damarların genişlemiş olduğu da anlaşılmıştır [22].

Humphrey ve arkadaşları 1980'lerde sumatriptan etken maddeli ilacın ergotamin ya da serotonin yan etkilerine neden olmadan köpeklerde karotis üzerinde vasküler konstrüksiyonu seçici olarak sağladığını bulmuşlardır [23]. Sumatriptan 1992 yılında FDA onayı ile rutin tedavideki yerini resmi olarak almıştır [24].

2.1.2. Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Migren, “ışığa, sese veya harekete duyarlılık gibi belirli özelliklerle ilişkili epizodik bir baş ağrısı” veya “değişik şekillerde görülebilen diğer nörolojik işlev bozukluğu semptomlarıyla ilişkili tekrarlayan bir baş ağrısı sendromu” olarak tanımlanır [1].

Farklı migren alt tipleri bulunmaktadır, ancak çoğunlukla migren aurasız olarak gözlenmektedir. Migrenin %80-85'i aurasız ve %15-20'si ise auralı özellik taşımaktadır [25].

2018 yılında güncel son hali yayınlanan Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması (International Classification of Headache Disorder ICHD-3) sistemine göre migrenin sınıflandırılması şu şekilde yapılmıştır [26].

- “1. *Aurasız migren*
- 2. *Auralı migren*
- 2.1. *Tipik auralı migren*
- 2.1.1. *Baş ağrılı tipik aura*
- 2.1.2. *Baş ağrısız tipik aura*
- 2.2. *Beyin sapı auralı migren*
- 2.3. *Hemiplejik migren*
- 2.3.1. *Ailesel hemiplejik migren*
- 2.3.1.1. *Ailesel hemiplejik migren (FHM1)*
- 2.3.1.2. *Ailesel hemiplejik migren (FHM2)*
- 2.3.1.3. *Ailesel hemiplejik migren (FHM3)*
- 2.3.1.4. *Ailesel hemiplejik migren, diğer lokus*
- 2.3.2. *Sporadik hemiplejik migren (SHM)*
- 2.4. *Retinal migren*
- 3. *Kronik migren*
- 4. *Migren komplikasyonları*
- 4.1. *Status migrenozus*
- 4.2. *İnfarkt olmaksızın kalıcı aura*
- 4.3. *Migrenöz infarkt*
- 4.4. *Migren aurasıyla tetiklenen nöbet*

- 5. Olası migren
 - 5.1. Aurasız olası migren
 - 5.2. Auralı olası migren
- 6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
 - 6.1. Yineleyen gastrointestinal rahatsızlık
 - 6.1.1. Siklik kusma sendromu
 - 6.1.2. Abdominal migren
 - 6.2. Selim paroksizmal vertigo
 - 6.3. Selim paroksizmal tortikollis”

Migren alt tiplerinden sık görülenlerin tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

1 Aurasız migren:

“4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan tipik olarak tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği baş ağrısıdır.

Tanısal kriterler:

- A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
- B. 4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmeden ya da tedavisi başarısız olan)
- C. Baş ağrısı aşağıdakilerden en az iki özelliği taşımalıdır:
 - 1. Tek taraflı yerleşim
 - 2. Zonklayıcı karakter
 - 3. Orta şiddetli ya da şiddetli ağrı
 - 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma (örneğin: yürüme ya da merdiven çıkma)
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
 - 1. Mide bulantısı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.”

2. Auralı Migren

“Tam düzelen tek yanlı, görsel, duysal veya merkezi sinir sistemi ile ilişkili diğer belirtilerle kendini gösteren, genellikle basamaklı şekilde gelişen dakikalar süren yineleyici ataklar. Aura semptomlarını sıklıkla baş ağrısı ve migrenle ilişkili belirtiler izler.

2.1. Tipik Auralı Migren

Tanısal kriterler:

- A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
- B. i. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından en az biri görülür:
 - 1. Görsel
 - 2. Duysal
 - 3. Konuşma ve/veya lisan bozukluğu
- ii. Motor, beyinsapı ve retinal semptomlar görülmez
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:
 - 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaklı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür

2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
 3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
 4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde baş ağrısı başlar
- D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır”

3. Kronik Migren

“Üç aydan daha fazla süre boyunca ve ayda 15 veya daha çok gün olan; ayda en az 8 gün migren özelliklerini taşıyan baş ağrısıdır. Kronik migren için tanı kriterleri tüm tip, alt tip veya alt formlardaki atakları içermektedir.

Tanısal kriterler:

A. Migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, B ve C kriterlerine uyan baş ağrısı

B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi

C. 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması:

1. Aurasız migren kriterleri

2. Auralı migren kriterleri

3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi

D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır”

2.1.3. Migrenin Epidemiyolojisi

Migren, dünya çapında her yıl bir milyardan fazla kişiyi etkiler ve özellikle genç yetişkinler ve kadınlar arasında yüksek prevalans ve morbidite ile en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir. Migren, stres ve uyku bozukluklarından intihara kadar değişen çok çeşitli komorbiditelerle ilişkilidir [2].

Migren küresel nüfusun %10’undan fazlasını etkilemektedir [27]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) migrenin yıllık prevalansının %12-13 oranında olduğu bildirilmiştir [28]. Migren prevalansı 35-39 yaşlarında zirve noktasına ulaşmaktadır (29). Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla görülmektedir [27].

Türkiye’de 6-17 yaş okul çağı çocuklarında yapılan bir araştırmaya göre yıllık migren prevalansı %7 kesin tanı, %19 olası migren olarak bildirilmiştir [30]. ABD’deki bir çalışmada ergenlerde bir yıllık kesin tanıli migren prevalansı %6 bulunmuştur [31].

Migren yaşla birlikte azalarak 60 yaş üzeri yaşlılarda % 3-6 arasında görülmektedir [28].

2019'da dünya çapında 46,6 milyon Yeti Yitimi ile Geçirilen Yıl'a (YLD) neden olan baş ağrısının, %88.2'sinden migren sorumludur. Bu sayı 2019 yılı toplam YLD'sinin %5.4'üdür [3].

Ayrıca migren kişinin ekonomik durumunu, aile ilişkilerini, iş ve okul aktivitelerini etkileyen külfetli bir hastalıktır [32]. Amerika Birleşik Devletleri'nde migrenin ekonomik yükü, migreni olan hastalarda migreni olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (11.010 dolara karşılık 4.436 dolar; $p < 0.01$) [33].

Avrupa'da, migrene atfedilen mali yükün 2011'de 50 milyar Avro ila 111 milyar Avro arasında olduğu tahmin edilmektedir; bunun %7'sini doğrudan maliyetler ve %93'ünü dolaylı maliyetler oluşturmaktadır [34].

2.1.4. Migrenin Patofizyolojisi

Migrenin etyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, nedenleri arasında genetik yatkınlığı ve patofizyolojik mekanizmaları içeren bazı teorilerin olduğu öne sürülmektedir;

Genetik yatkınlık için yapılan kontrollü çalışmalar migrenli bireylerin akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Ulusal kayıt tabanlı geniş çaplı ikiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek bir migren uyumunu doğrulamıştır. Poligenik çok faktörlü bir model kullanan çalışmada araştırmacılar, kalıtımın, bir kişinin migrene duyarlılığının % 40- 50 oranında etkilediğini belirtmişlerdir [35].

2.1.4.1. Nörovasküler Teori

1952 yılında Harold Wolf vasküler teoriyi öne sürmüştü ancak bu teori entegre 'nörovasküler teori' olarak değişme uğramıştır. Vasküler teoride; auralı migrenin aura fazının kraniyal vazokonstriksiyona, baş ağrısı migren fazının ise vazodilatasyona bağlı geliştiği öne sürülmekteydi [36].

Nörovasküler teori, vasküler değişiklikleri nöronal olaylarla ilişkilendirmiş aynı zamanda kortikal nöronal hipereksitabilitenin migrenin nedeni olabileceğini belirtmiştir [37].

2.1.4.2. Kortikal Yayılan Depresyon (KYD)

Korteksin irritatif uyaranlara karşı oluşturduğu santral sinir sisteminde nöronal ve glial hücrelerin dahil olduğu bir olay olarak ifade edilmektedir [38]. KYD oluşumu için farklı

hipotezler öne sürülmüştür; serebral damarlardaki vazokonstriksiyona bağlı gelişen iskemi ile ilişkilendirilmiştir [39].

Farklı bir hipotezde potasyum iyonunun interstisyel alanda birikmesi ve iyon diffüzyonunun nöronal depolarizasyon dalgasına neden olabileceği belirtilmiştir [40].

Bir başka görüş ise glutamat ve potasyumun her ikisini de KYD gelişimiyle ilişkilendirmiştir [41]. Glial hücrelerden astrositler; iyonik denge, ekstremiteler nörotransmitter düzeyleri ve laktat, glutamin, alanin gibi substratların nöronlara temin edilmesinde rol alırlar, dolayısıyla KYD oluşumu ve yayılımında önemli oldukları düşünülmektedir [42].

2.1.4.3. *Trigeminovasküler Teori*

Trigeminovasküler sistem aktivasyonu periferik sinir sonlamalarında CGRP, substans-P, nörokinin A gibi vazoaaktif peptidlerin salınmasına neden olur, bu durum da steril nörojenik inflamasyon oluşumuna yol açar [43]. CGRP infüzyonu, migrenli hastalarda trigeminovasküler ağrı iletiminde ve nörojenik inflamasyonun vazodilatör bileşeninde yer alan bir migren atağını tetikleyebilir Migren tedavisi için CGRP antagonistleri migren atak tedavisinde ve CGRP ya da reseptörüne karşı monoklonal antikolar migren profilaksisinde onaylanmıştır ve kullanılmaktadır [6].

2.1.4.4. *Serotonin Rolü ve Diğer Etkenler*

Atriyal Septal Defekt (ASD) ve Patent foramen ovale (PFO) gibi şant defektleri arasında ilişkilendirme yapılmıştır [44]. Nedeni kesin bilinmemektedir ancak çeşitli teoriler vardır; Genetik bir etki bazı hastalarda hem atriyal septal anormallikleri hem de migren gelişme riskini artırabilir [45]. Venöz dolaşım migreni tetikleyebilen vazoaaktif maddeler içerebilir; bu maddeler normalde akciğerlerde inaktive edilirler, ancak sağdan sola şant varlığında kraniyal dolaşıma erişim kazanırlar [46]. Başka bir hipotez ise şantın varlığının paradoksal emboli ve müteakip serebral iskemiye yol açması ve bu durumun da migreni tetiklemesidir [47].

Serotonin düzeyinin düşük olması beyinde vazodilatasyona neden olduğu, trigeminovasküler nosiseptif yolun aktivasyonunu kolaylaştırdığını ve bu durumun migrenle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serotonin agonistleri olan triptanların, trigeminovasküler sistemde CGRP nin yüksek serum seviyelerini normale getirdiği bulunmuştur [48]. Serotonin ayrıca kulakta plazma ekstremitasyonuna ve steril

infamasyona yol açmaktadır. Bu özelliği ile tekrarlayan vertigo atakları ile kendini gösteren vestibuler migren ile ilişkilidir [49].

2.1.5. Migren Tetikleyicileri ve Risk Faktörleri

Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, migren atakları için çeşitli risk faktörleri belirlemiştir. Migren tanılı 15.133 hasta ve 77.453 kontrol grubundan oluşan web tabanlı bir çalışma sonucuna göre, uykusuzluk, depresyon, anksiyete, mide ülseri ve/veya gastrointestinal kanama, anjina ve epilepsinin migrenlilerde kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ağrının şiddeti ve sıklığı biyolojik, psikolojik bozukluklarla ve inflamasyonla ilişkilendirilmiştir [50]. Migrenin karmaşık doğası gereği migren risk faktörleri, tetikleyicileri ve sonuçları arasında ayırım yapmak zordur [51].

Migren risk faktörleri ve tetikleyicileri aşağıdaki gibi açıklanabilir;

2.1.5.1. Östrojen

Migrenli kadınlarda baş ağrısı menstrüasyona yakın dönemde ortaya çıktığı, sıklığı ya da şiddetinin artabildiği bilinmektedir [52]. Bazen oral kontraseptifler ilk migren atağını ortaya çıkarabilmektedir [53]. Migren ataklarının gebelik boyunca ya da menopozda ortadan kalktığını bildiren gözlemler mevcuttur [54]. Menstruasyon ile ilişkilendirilen migren atağı menstrüasyondan iki gün önce ve menstrüasyondan üç gün sonra görülmektedir [55]. Menstrüel siklusta pik yapmış östrojenin geç luteal faz boyunca ani azalması ile baş ağrısının tetiklendiği ileri sürülmüştür. Bu durum migrenin kesin nedeni olarak gösterilmemişse de tetikleyicileri arasında yer almaktadır. Bu dönemde progesteron desteği sağlanmasının migreni etkilemediği bulunmuştur [56]. Adet öncesi ve menopoz dönemindeki kadınlara östrojen verilmesi migren baş ağrısı oluşumunu azaltabilir [57]. Östrojen aynı zamanda serotonin üretimini artırır ve geri alınıp elimine edilmesini azaltır. Östrojen çekilmesi ile serotonerjik tonus azalmaktadır [58]. Bununla birlikte, migren tanısı almış kadınlara düşük doz östrojen verilmesi konusunda tartışmalı bulgular vardır ve bu tedavi aynı zamanda inme, kalp hastalığı ve vasküler mortalite riskini de artırır [59].

2.1.5.2. Obezite

Epizodik ve kronik migren için bir risk faktörü olarak kabul edilirken, bu birliktelik en sık 55 yaş altı kadınlarda görülmektedir. Dolayısıyla obezite ile migren arasındaki ilişkinin cinsiyet ve yaşa bağlı olduğu görülmektedir [60].

2.1.5.3. *Hipertansiyon*

özellikle yaşlı erişkinlerde hipertansiyonun migren ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Kontrolsüz hipertansiyon, auralı ve aurasız migren için bir risk faktörü olduğu ve migrenin kronikleşmesini indükleyebileceği bildirilmiştir [61],[62]. Hipertansiyon ayrıca migrenlilerde serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyon riskini artırmaktadır [63].

2.1.5.4. *Sigara*

Sigara içme öyküsünün, migren baş ağrıları ile kraniyal otonomik semptomların gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sigara içen aurasız migren hastalarının içmeyenlere göre daha fazla baş ağrısı ve migren maluliyetine sahip olduğu gösterilmiştir [64], [65].

2.1.5.5. *Uyku Bozuklukları ve Yorgunluk*

Uyku ve baş ağrısı arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlü bir ilişkidir. Uyku ritmindeki bozulmalar veya değişiklikler migren tetikleyicileri arasında en sık belirtilenlerdendir ve migren atağına neden olabilir [66]. Fiziksel yorgunluk da genellikle migren ataklarının başlamasıyla ilişkilendirilir [67]. Bununla birlikte migreni olan kişilerin, migreni olmayanlara kıyasla uykusuzluk yaşama ihtimalinin üç kattan fazla olduğunu gösterilmiştir [68].

2.1.5.6. *Yeme Bozuklukları*

2019 yılında yapılan bir araştırmaya göre, ketojenik diyet ve modifiye Atkins diyeti, migreni önleme ve kontrol etmede faydalı bulunmuştur, kalsitonin geniyle ilişkili peptit düzeylerini azaldığının ve nöroinflamasyonu baskılandığı gözlenmiştir [69].

Obezitesi olan yetişkinlerin CGRP plazma seviyesinde bir artış olduğunu göstermiştir. Obezitenin barsakta sıkı bağlantıları azalttığını ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir [70]. Kanıtlar, obezitenin epizodik ve kronik migren riskini artırabileceğini, kilo vermenin ise yetişkinlerde ve ergenlerde migren baş ağrısının yoğunluğunu, sıklığını ve süresini azaltabileceğini göstermiştir [71]-[73].

2.1.5.7. *Hareket Bozuklukları*

Hareket bozukluğu olan bireyler arasında migrenin yüksek prevalansı, Tourette sendromundaki serotonin düzensizliği, huzursuz bacak sendromunda ve Parkinson

hastalığında dopaminerjik fonksiyon bozukluğu patojenik yolların rolünü vurgulamaktadır [74]-[76].

2.1.5.8. *Otoimmunité*

Migrenin otoimmün bir hastalık olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Benzer başlangıç yaşı, remisyon, cinsiyete özgü prevalans, otoimmün hastalıklarla birliktelik gibi son deneysel ve epidemiyolojik kanıtlar, migrenin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir [77]. Ayrıca migren ile romatoid artrit ve sedef hastalığı gibi otoimmün hastalıklar arasında komorbidite vardır [78], [79].

2.1.5.9. *Gastrointestinal Bozukluklar*

Gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşim olarak adlandırılan bağırsak-beyin eksenini migren gelişimini ve ilerlemesini etkileyebilir [80]. Migren hastalarında bağırsak ve beynin nasıl etkileşime girebileceğini açıklayan mekanizmalar tam olarak net değildir. Psikolojik ve fiziksel stres faktörlerinin bir sonucu olarak bağırsak mikrobiyota profilinde değişiklikler meydana gelebilir. Bu stresörler, hipotalamusta kortikotropin salgılayan hormonun salınımını uyarak adrenal bezlerden kortizol salgılanmasını indükler ve barsak mikrobiyota profilini değiştirerek bağırsak geçirgenliğinde değişikliklere yol açabilir. Artan bağırsak geçirgenliği, IL-1 β ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin salınması yoluyla enflamatuar ve immün yanıtları uyabilir [81]-[83]. *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun da migren ile ilişkili olduğu bulunmuştur, bir meta-analiz, migren hastalarında kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek HP prevalansına sahip olduğunu göstermiştir. Mevcut bilgilere göre, bakteri eradikasyonu sonrasında HP'li hastalarda migren baş ağrısı düzelebilir [84]. İrritabl barsak sendromu migren ile ilişkili bulunmuştur [85]. Migren ile çölyak hastalığı arasında çift yönlü bir ilişki bulunmuştur [86].

2.1.6. **Migrenin Tedavisi**

Migren tedavisi temelde atak ve profilaksi şeklinde yapılmaktadır

Migren hastalarında atak tedavisi yaygın olarak kullanılır. Migren hastalarının yalnızca %10'u atak tedavisi almamaktadır [87]. Uluslararası Baş ağrısı Birliği'nin akut tedavi klinik çalışmaları için önerisi, 2 saat sonunda baş ağrısının sonlanması ve 24-48 saat süresince baş ağrısı ve eşlik eden diğer belirtilerin tekrarlamamasıdır. Basit analjezikler (parasetamol, metamizole), kombine analjezikler (kafein kodein analjezik

kombinasyonları) ve non steroid antiinflatuar (ibuprofen, naproksen, ketorolak ve diklofenak) ilaçlar atak tedavisinde kullanılmakta olan migren atağına spesifik olmayan ilaçlardır. Migren atağına özgü ilaçlar ise; ergo preparatları, triptanlardır, CGRP reseptör blokörleridir [88].

Migrenin profilaktik tedavisi; Amerikan Migren Prevalans ve Önleme (AMPP) Çalışmasına göre, migren hastalarının %38,8'ine profilaktik migren tedavisi düşünülmeli veya önerilmelidir [89]. Ancak migren hastalarının yalnızca yaklaşık %13'ünün profilaktik tedavi aldığını belirtmiştir [90].

Profilaktik tedavi 3 ay içinde migren atak sıklığını veya günlerini en az %50 oranında azaltırsa başarılı kabul edilmektedir [89]. Migren profilaksisinde; Ca kanal blokörleri, beta blokerler, Pizotifen, ACE inhibitörleri, montelukast, venlafaksin-duloksetin gibi bazı antidepresan ilaçlar, topiramat gibi bazı antikonvülsanlar, botulinum toksini yer almaktadır [88].

Migren için etkinliği kanıtlanmış en iyi profilaktik ilaçlar belirli beta blokerler, antikonvülzan sınıfındaki divalproeks sodyum ve topiramattır. Seçilen ilaç, her bir hasta için en iyi risk fayda oranına göre belirlenmeli ve seçimde ilacın yan etki profili de değerlendirilmelidir [91].

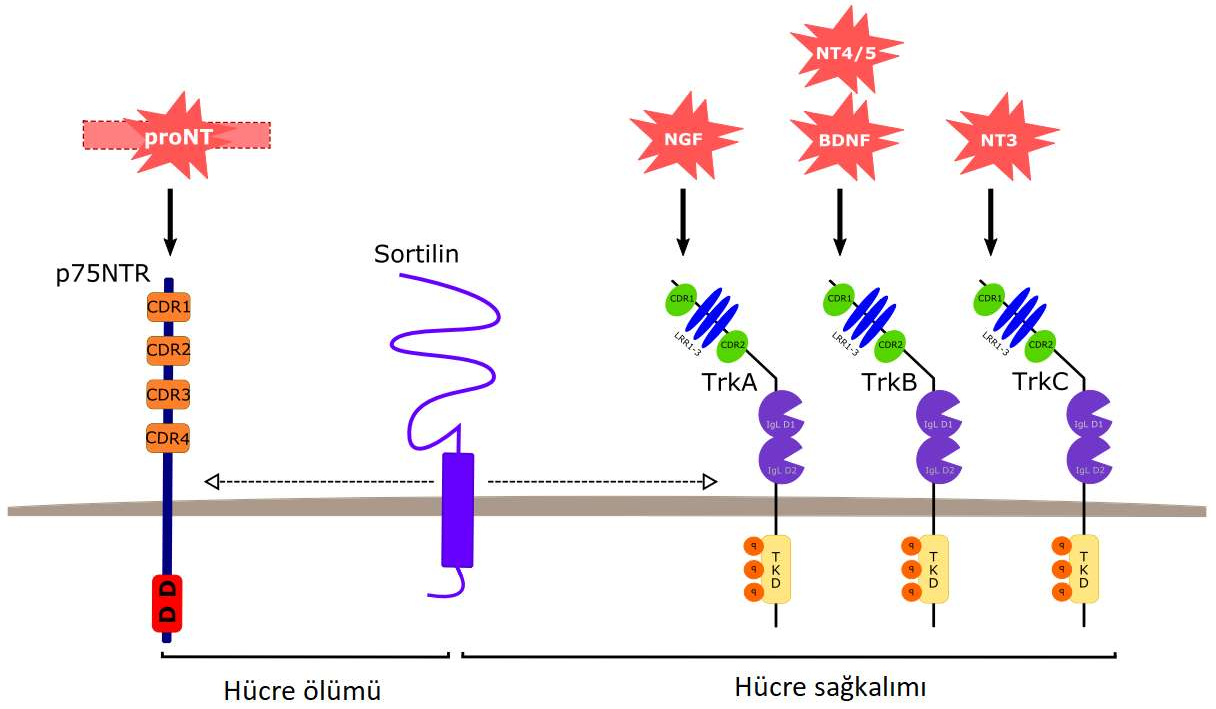
Migrende diğer bir güncel tedavi yaklaşımı sinir blokajları, transkraniyal magnetik stimülasyon, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu gibi nöromodülasyon stimülasyon tedavileri gibi girişimsel tedavi yöntemleridir. Migrende ayrıca baş ağrısının kendisinden daha rahatsız edici olabilen bulantı ve kusmanın tedavisinin yapılması da migrende göz önüne alınması gereken durumlardandır. Migren tetikleyicilerin belirlenmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile düzenlenmesi migren hastalarının tedavi ile birlikte uygulaması gereken önlemlerdir [88].

2.2. BDNF, ProBDNF

BDNF, Nörotrofin (NT) ailesinden bir moleküldür. NT'ler, nöronal çoğalmayı, farklılaşmayı, hayatta kalmayı, göçü, dendritik dallanmayı, sinaptogenezi ve aktiviteye bağlı sinaptik plastisiteyi düzenleyen proteinlerdir. NT'ler, pro-NT öncülleri olarak sentezlenir ve yaklaşık 13-26 kDa'lık daha küçük, aktif NT'lere dönüştürülür. NT'lerin ve pro-NT'lerin biyolojik etkilerine, Tropomiyozin reseptör kinaz-B ve p75 Nörotrofin

reseptörü (p75NTR) aracılık eder (Şekil 2.1). BDNF; karmaşık davranışları düzenleyen nöronal devrelerin oluşumunu modüle eder. BDNF başlangıçta bir öncü protein (preproBDNF) olarak sentezlenir ve proBDNF'ye dönüştürülerek salgı veziküllerine alınır [92]. ProBDNF'nin BDNF'ye dönüşümü, salınmadan önce ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ile plazmin gibi hücre dışı enzimlerin yardımıyla gerçekleşir [93]. ProBDNF'nin salınımı aktivite bağımlıdır ve yüksek nöronal aktivite proBDNF'nin hücre dışı BDNF'ye dönüşümünü arttırmaktadır. ProBDNF'nin matür BDNF'ye dönüşümü gelişimsel olarak da düzenlenmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde ProBDNF yoğunluğu daha fazla iken ileriki dönemlerde matür BDNF'ye dönüşüm daha etkili hale gelmektedir [94]. BDNF'nin periferik ve santral düzeyleri koreledir [95], [96].

ProBDNF'nin p75NTR reseptöründe biyolojik aktiviteye sahip olmasına rağmen, BDNF'nin biyolojik olarak aktif ana form olduğu düşünülmektedir. Geçmişte proBDNF'nin inaktif olduğu ve biyolojik etkinlikten matür BDNF'nin sorumlu olduğu inancı hâkim olduysa da yapılan çalışmalar, proBDNF'nin p75 Nörotrofin Reseptörü (p75NTR) ve BDNF'nin TrkB (Tropomiyosin Reseptör Kinaz B) reseptörleri üzerinden fizyolojik süreçlerde rol oynadığına dair veriler bulunmaktadır [97], [98]. BDNF'nin sinaptik plastisite ve bilişsel işlevde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. BDNF işlevinin veya ekspresyonunun düzensizliği, yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde ve anksiyete ve depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklara yatkınlıkta rol oynar. NT'ler birçok santral sinir sistemi hastalığında umut vaat etse de henüz klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır [99].



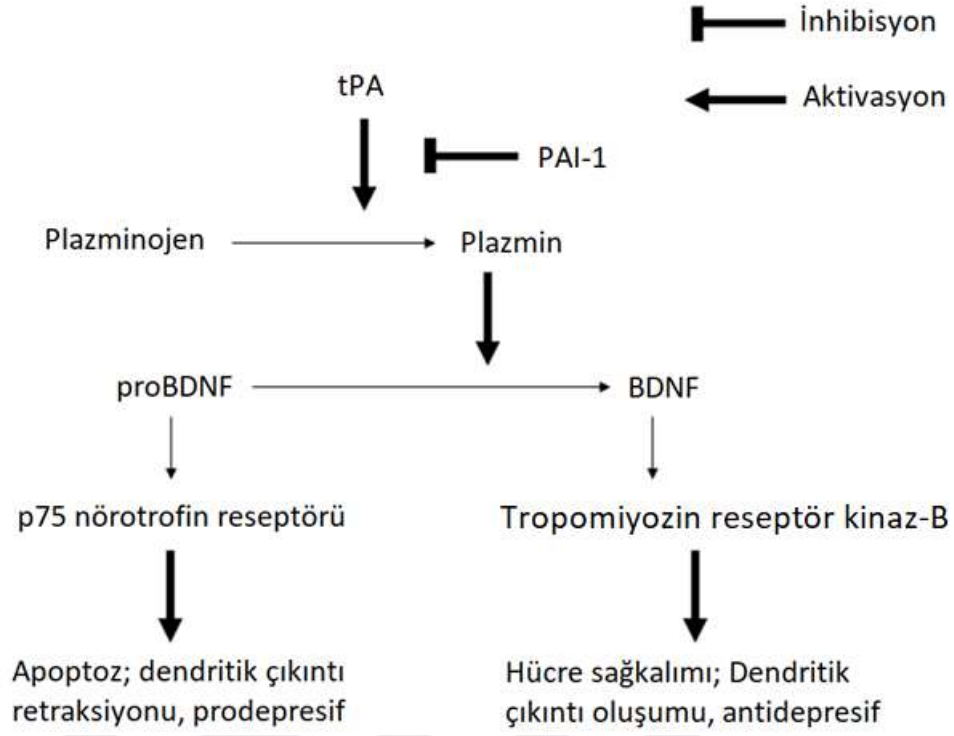
Şekil 2.1. Nörotrofin Reseptörleri ve Hücre Kaderi.

NT reseptörlerine ligand bağlanmasından sonra hücrelerinin kaderi. Trk Tropomiyosin Reseptör Kinaz, NGF Nöronal Büyüme Faktörü, BDNF Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, NT Nörotrofin, CRD Sistein Açısından Zengin Alan (Cysteine-Rich Domain), LRR Lösin Açısından Zengin Alan, IgL İmmüoglobulin Benzeri Alan, TKD Tirozin Kinaz Alanı, DD Ölüm Alanı (death domain) (98).

2.3. PLAZMİNOJEN

Plazmin, memeli vücudunda çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar. Bu sistem, fibrinoliz, yara iyileşmesi, hücre sinyali ve hücre dışı matris (ECM) yıkımı dahil olmak üzere fizyolojik rolleri bulunmaktadır. Plazminojen esas olarak karaciğerde üretilir ve dolaşıma salınır. Plazminojenin aktivasyonu, geniş spektrumlu bir serin proteaz olan plazmin oluşumuna yol açar. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) olmak üzere iki ana plazminojen aktivatörü de Serin proteazdır. Plazmin, $\alpha 2$ -antiplazmin tarafından inhibe edilir [100], [101]. Plazmin, proBDNF'nin BDNF'ye proteolitik dönüşümünde de rol alır [102] (Şekil 2.2).

BDNF'nin ProBDNF'ye dönüşümü hem hücre içinde hem hücre dışında gerçekleşir. Endoplazmik retikulum içinde furin tarafından ve salgı vezikülleri içinde prokonvertaz enzimleri tarafından bölünebilir. ProBDNF ayrıca hücre dışı olarak Matris metalloproteinazlar (3/7/9) veya tPA/plazmin proteolitik kaskadı tarafından bölünebilir [103].



Şekil 2.2. proBDNF'nin BDNF'ye Dönüşümü.

Plazmin, BDNF'yi (mBDNF) oluşturmak üzere proBDNF'yi parçalayabilir. proBDNF, p75 nörotrofin reseptörüne bağlanır. mBDNF, tropomiyozin reseptör kinaz-B'ye bağlanır [104].

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

“BDNF, proBDNF, plazminojen” seviyeleri migren hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmış olup analitik kesitsel bir araştırma yapıldı.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE SÜRESİ

Araştırma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinde 01.09.2020-01.08.2021 tarihlerinde yapıldı. Araştırmanın veri toplama bölümü Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği’nde 15.11.2020-15.02.2021 tarihleri arasında üç ay süre ile yürütüldü.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

15.11.2020-15.02.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği’ne başvuran ataksız dönemde olan 53 migren hastası bulunmaktaydı.

3.4. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Araştırmada örneklem seçilmeden evrenin tümüne ulaşılması amaçlanmıştır ancak araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 43 kişi (%81) çalışmaya alındı. Araştırmanın migren grubu örneklemine 15.11.2020-15.02.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran daveti kabul eden ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 43 hasta oluşturdu.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- UBD kriterlerine göre migren tanısı almış olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Gebe olmamak
- Mental sağlığı yerinde olup iletişim problemi olmamak

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak

Üniversitenin diğer polikliniklerine farklı sebepler ile başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan migren tanısı, baş ağrısı ve kafa travması, baş ağrısı ve migren dışı nörolojik hastalığı olmayan ve diğer kriterleri karşılayan 43 kişi kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.5. ARAŞTIRMADA ETİK KONULAR

Çalışmanın yapılabilmesi için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 06.07.2020 tarihli 2020/58 karar no'lu etik kurul onayı alındı (Ek-1). Katılımcılar “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu”nu imzaladılar (Ek-2). Araştırma ile ilgili katılımcılara bilgi verildi. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama merkezi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli yazılı izinler alındı.

3.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Araştırma tek merkezde yürütülmüştür bu durum araştırmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Kesitsel tipte olan bu çalışmada beyana dayalı sorularda cevapların gerçek durumunun ne kadar yansıttığının bilinmiyor oluşu bu sorulara dayalı çalışmaların bir sınırlılığını oluşturdu. Ayrıca araştırma, çalışma saatleri içerisinde yapılmış olması, iş yaşamına daha fazla katılan erkek hasta ve gönüllülerin dahil olmasını kısıtlayan bir etmen olarak değerlendirilebilir.

3.7. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ

Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğinde araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan 43 migren hastasına ve 43 gönüllüye araştırma ile hem telefonda hem de yüzyüze görüşerek araştırmacı tarafından bilgi verilmiştir. Sosyodemografik özellikleri (8 soru) ve tıbbi özellikleri (15 soru) içeren 23 soruluk anket formu (Ek-3) yüzyüze görüşerek uygulanmıştır. Sonrasında en az 8 saat aç olduğunu beyan eden katılımcılardan kan örnekleri toplandı. Toplanan kan numuneleri numaralandırılarak

Serum tüplerine ve EDTA'lı tüplere koyuldu 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, ayrıştırılan plazmalar ve serumlar -80 °C'de saklandı.

ELISA yöntemiyle uygun BDNF, proBDNF, plazminojen kitleriye düzeylerinin ölçümleri Düzce Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

3.7.1. Elisa Test Prosedürü

Çalışmada serum BDNF analizleri ELK Biotechnology Human BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Katalog No.:ELK 1394) manuel kiti, ProBDNF analizi ELK Biotechnology Human ProBDNF(Pro Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit ELK841, Plazminojen ELK Biotechnology Human Plg(Plasminogen) ELISA Kit ELK1080 kullanılarak yapıldı. Birimler BDNF ve ProBDNF için pg/mL, plazminojen için ng/mL olarak ifade edildi.

Bu yöntemde anti-BDNF/anti-proBDNF/anti-plazminojen monoklonal antikorlu ile kaplanmış kuyucuklara eklenen örnekler veya standartlarda bulunan moleküller inkubasyon ile birbirlerine bağlandı. Yıkama aşamaları ile bağlanmayan kısımlar uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama eklenen biyotinle işaretli ikinci antikor, kuyucuklarda önceden birinci antikorla bağlanmış olan BDNF/proBDNF/ plazminojen analitine bağlandı. Sonraki aşamada Streptavidin-HRP ortama eklendi ve biyotin-anti- BDNF - anti-proBDNF/anti-plazminojen konjugatına bağlandı. Daha sonra kuyucuklara HRP ile reaksiyona giren substrat eklenerek örnekte bulunan BDNF/proBDNF/ plazminojen miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün oluştu. Daha sonra ortama asit eklenerek reaksiyon durduruldu ve oluşan renkli ürünün 450 nm dalga boyundaki absorbansı okunarak, standartlardan elde edilen kalibrasyon eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı.

3.8. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak verildi. Migren grubu ve kontrol grubunun karşılaştırmalı analizlerinde kategorik yapıdaki değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığı durumlarda Student T-testi kullanıldı. Parametrik varsayımların sağlanmadığı ölçümler için Mann Withney-U testi kullanıldı. İstatistiklerde p anlamlılık için güven aralığı $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya 43 migren 43 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 86 kişi dahil edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,69 \pm 10,12$, migren grubunun $37,79 \pm 12,05$ 'tir aralarında istatistiksel olarak fark yoktur. ($P=0,429$). Kontrol grubunda 37 kadın (%86) 6 erkek (%14) migren grubunda 37 kadın(%86), 6 erkek (%14) bulunmaktadır. Cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, gelir durumu kontrol ve migren gruplarında karşılaştırıldığında gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Sosyodemografik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır, çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.



Çizelge 4.1. Sosyodemografik Özellikler.

Sosyodemografik Özellikler	Toplam (n=86)	Kontrol Grubu (n=43)	Migren Grubu (n=43)	P
Yaş (ort)	38,74 ±11,10	39,69±10,12	37,79±12,05	0,429
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Kadın	74 (86)	37 (86,0)	37 (86,0)	1
Erkek	12 (14)	6 (14,0)	6 (14,0)	
Medeni durum				
Evli	64 (74,4)	32 (74,4)	32 (74,4)	0,235
Bekar	19 (22,1)	8 (18,6)	11 (25,6)	
Dul/Boşanmış	3 (3,5)	3 (7,0)	0 (0)	
Eğitim düzeyi				
Okur-yazar değil	3 (3,5)	1 (2,3)	2 (4,7)	0,781
İlköğretim	33 (38,4)	16 (37,2)	17 (39,5)	
Lise	16 (18,6)	7 (16,3)	9 (20,9)	
Üniversite ve üstü	34 (39,5)	19 (44,2)	15 (34,9)	
Meslek				
Ev hanımı	31(36,0)	14 (32,6)	17 (39,5)	0,461
Aylıklı çalışan	33 (38,4)	20 (46,5)	13 (30,2)	
Serbest	12 (14,0)	5 (11,6)	7 (16,3)	
Öğrenci	7 (8,1)	2 (4,7)	5 (11,6)	
Emekli	3 (3,5)	2 (4,7)	1 (2,3)	
Gelir gider durumu				
Geliri giderinden fazla	13 (15,1)	7 (16,3)	6 (14,0)	0,942
Geliri giderine eşit	50 (58,1)	25(58,1)	25(58,1)	
Geliri giderinden düşük	23 (26,7)	11 (25,6)	12 (27,9)	

Kontrol grubunun boy ortalaması 164,00±7,04 cm, migren grubunun boy ortalaması ise 163,04 ±7,53 cm'dir. Kontrol grubunun ortalama ağırlığı 72,23±14,80, migren grubunun

ortalama ağırlığı 73,69±16,19'dur. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,246, p=0,663) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Antropometrik özellikler.

	Ort± SS			
	Toplam	Kontrol grubu	Migren grubu	P
Boy (cm)	163,96± 7,30	164,00±7,04	163,04 ±7,53	0,246
Kilo (kg)	72,96 ±15,43	72,23±14,80	73,69±16,19	0,663
BMI	27,14± 5,44	26,55±5,10	27,72±5,77	0,321

Kontrol grubunda kronik hastalığı olan 15 kişi (%34,9), migren grubunda ise 23 kişi vardı (%53,5). Kontrol grubunda sigara kullanan 14 kişi (%32,6), migren grubunda ise 9 kişi (%20,9) idi. Gruplar arasında belirtilen özellikler bakımından fark yoktur (p=0,082, 0,384). Grupların incelenen özellikler bakımından tıbbi durumları çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Migren Haricinde Kronik Hastalık ve Geçirilmiş Cerrahi Operasyon.

	n (%)			P
	Toplam	Kontrol Grubu	Migren Grubu	
Kronik hastalık				
Var	38 (44,2)	15 (34,9)	23 (53,5)	0,082
Yok	48 (55,8)	28 (65,1)	20 (46,5)	
Geçirilmiş Cerrahi Operasyon				
Var	37 (43,0)	16 (37,2)	21 (48,8)	0,276
Yok	49 (57,0)	27 (62,8)	22 (51,2)	
Sigara kullanımı				
Evet	23 (26,7)	14 (32,6)	9 (20,9)	0,384
Hayır	56 (65,1)	25 (58,1)	31 (72,1)	
Bırakmış	7 (8,1)	4 (9,3)	3 (7,0)	

Migren grubunda migren tedavisi dışında sürekli ilaç kullanım oranı %44,2 (n=19), kontrol grubunda %32,6 (n=14) tür (p=0,268).Kullanılan ilaçlar antihipertansif, antidiyabetik, oral kontraseptif, antiastmatik,tiroid hormonu ve diğer grup olarak nitelendirilen ilaçlardır. Kullanılan ilaç tipleri için gruplar arasında fark yoktur (sırasıyla p=0,747 p=1,000, p=0,616, p= 0,616, p= 0,360, p=1) çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Migren Tedavisi Haricinde Kullanılan İlaçlar.

İlaçlar	Toplam n=86 (%)	Kontrol Grubu n=43 (%)	Migren Grubu n=43(%)	P
Sürekli ilaç kullanımı	33 (38,4)	14 (32,6)	19(44,2)	0,268
Antihipertansif	11 (12,8)	6 (14,0)	5 (11,6)	0,747
Antidiyabetik	5 (5,8)	3 (7,0)	2 (4,7)	1,000
Oral Kontraseptif	4 (4,7)	3 (7,0)	1 (2,3)	0,616
Antiaastmatik	4 (4,7)	1 (2,3)	3(7,0)	0,616
Tiroid hormonu	5 (5,8)	1 (2,3)	4 (9,3)	0,360
Diğer*	7 (8,1)	3 (7,0)	4 (9,3)	1

*Diğer: Proton pompa inhibitörü, vitamin-mineral takviyesi, antispazmolitik

Migren hastalarının %20,9'u 10-19 yaş aralığında, %37,2'si 20-29, %23,3'ü 30-39, %11,6'sı 40-49, %4,7'si 50-59 yaş aralığında ve % 2,3'ü 60 yaş ve üzerinde tanı almıştır

Migren hastalarının %60,5'inde (n=26) baş ağrısı 12 saatten az sürmektedir. %16,3'ünde (n=7) 12-24 saat, %11,6'sında (n=5) 25-48 saat ve yine %11,6 'sında (n=5) 48 saatten uzun sürmektedir.

Migren hastalarının %65,1'i (n=28) atak sırasında 9-10 VAS skoru bildirmiştir, %32,6'sı (n=14)7-8, %2,3'ü (n=1) 5-6 VAS skoru bildirmiştir.

Atak sonrasında bildirilen VAS skorları ise % 46,5 (n=20)1-2'dir. %18,6(n=8) 3-4 tür, %18,6 5-6, (n=8), %16,3 (n=7) ise 7-8 'dir.

Migren hastalarının %60,5'inin (n=26) ailesinde de migren hastalığı bulunmaktadır. Migren hastalarının %70,4'ünün (n=32) baş ağrısı zonklayıcı karakterdedir.%25,6'sı (n=11) ağrıyı yanma olarak tanımlamıştır. Hastaların % 44.2'si (n=19) ayda 4'ten fazla baş ağrısı atağı geçirmekteydi, %16,3'ü (n=7) ayda 3 , %34,9 'u (n=15) ayda 2, %4,7'si (n=2) ayda 1 baş ağrısı atağı geçirmekteydi. (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Hastaların Migrenle İlişkili Tanımlayıcı Özellikleri.

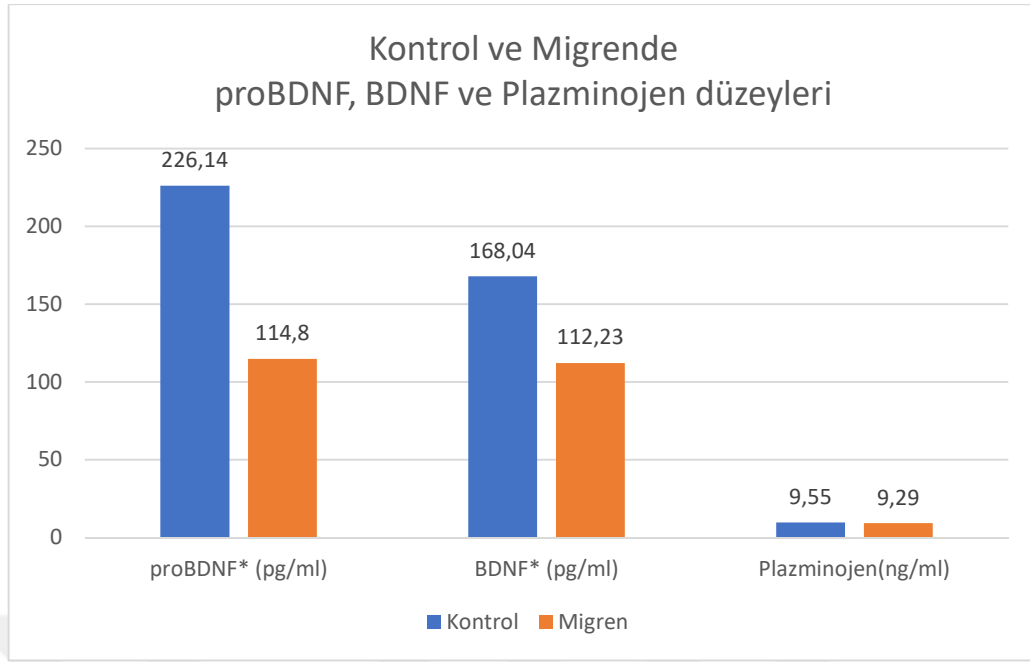
	Migren hastaları n=43(%)
Tanı yaşı	
10-19	9 (20,9)
20-29	16 (37,2)
30-39	10 (23,3)
40-49	5 (11,6)
50-59	2 (4,7)
60 yaş üzeri	1 (2,3)
BA süresi	
12 saatten az	26 (60,5)
12-24 Saat	7 (16,3)
25-48 Saat	5 (11,6)
48 Saatten uzun	5 (11,6)
Atak sırasında VAS skoru	
1-2	-
3-4	-
5-6	1 (2,3)
7-8	14 (32,6)
9-10	28 (65,1)
Atak sonrasında Vas skoru	
1-2	20 (46,5)
3-4	8 (18,6)
5-6	8 (18,6)
7-8	7 (16,3)
9-10	-
Ailede migren varlığı	26 (60,5)
Baş ağrısı karakteri	
Zonklayıcı	32 (74,4)
Diğer (yanma,)	11 (25,6)
BA sıklığı	
Ayda 1	2 (4,7)
Ayda 2	15 (34,9)
Ayda 3	7 (16,3)
Ayda 4 ten fazla	19 (44,2)

Migren hastalarının 11'i (25,6) auralı tipte iken, 32'si (74,4) aurasız idi. Migren atağında hastaların %62,7'si (n=27) nonsteroid analjezik, %37,2'si (n=16) triptan ve ergotamin ile türevlerini kullanmaktadır. Migren hastalarının %32,6'sı (n=14) profilaksi kullanmaktadır. Profilaktik ilaç tedavisi alanların %50,0'si (n=7) betabloker, %35,7'si (n=5) antidepresan, %14,3'ü (n=2) antiepileptik kullanmaktadır.

Migren grubunda BDNF (112,23 $\pm$ 12,49 pg/ml) ve ProBDNF (114,80 $\pm$ 21,99 pg/ml) serum düzeyleri ortalamaları kontrol grubu BDNF ortalaması (168,04 $\pm$ 59,48 pg/ml) ve ProBDNF (226,14 $\pm$ 94,46 pg/ml) göre düşük bulunmuştur (p<0,001, p<0,001). Gruplar arasında plazma plazminojen düzeyi bakımından fark bulunmamıştır (p=0,577), (Çizelge 4.6), (Şekil 4.1).

Çizelge 4.6. ProBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeyleri.

	Kontrol		Migren		P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
ProBDNF (pg/ml)	226,14 $\pm$ 94,46	187,95 (96,62-299,70)	114,80 $\pm$ 21,99	118,76 (70,86-181,13)	<0,001
BDNF (pg/ml)	168,04 $\pm$ 59,48	145,45 (125,41-237,12)	112,23 $\pm$ 12,49	117,88 (89,08-137,39)	<0,001
Plazminojen (ng/ml)	9,55 $\pm$ 4,53	7,92 (4,19-20,45)	9,29 $\pm$ 2,49	9,16 (4,02-14,74)	0,577



* $p < 0,001$

Şekil 4.1. ProBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeyleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya çapında her yıl bir milyardan fazla kişiyi etkileyen, özellikle genç yetişkinler ve kadınlar arasında yüksek prevalans ve morbidite ile yaygın nörolojik bozukluklardan biri olan migrenin etyolojisi hala araştırılmaktadır. Çalışmamızda migren ve kontrol gruplarında sosyodemografik özellikler incelenmiş migren hastalarının ortalama yaşları $37,79 \pm 12,05$, kontrol grubundaki kişilerin ortalama yaşı ise $39,69 \pm 10,12$ olarak bulunmuştur. Araştırmamıza benzer şekilde Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir araştırmada migren hastalarının yaş ortalaması $37,7 \pm 11,7$ 'dir [105]. Migrenin en sık 35-45 yaş grubunda görüldüğü bilinmektedir [106].

Eğitim düzeyinin incelendiğinde, çalışmamızda migren grubunda okur-yazar olmayanların oranı %4,7, ilköğretim mezunu %39,5, lise %20,9, üniversite ve üstü oranı ise %34,9'dur. Kontrol grubunda okur-yazar olmayanların oranı %2,3, ilköğretim mezunu %37,2, lise mezunu %16,3 üniversite ve üstü oranı %44,2'dir. Hem kontrol hem migren grubunda ilköğretim ve üniversite eğitime sahip olanların oranı daha fazladır. Benzer olarak 2016 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada migren hastalarında okur-yazar olmayan %3,1, İlkokul mezunu %42,9, Ortaokul %8,2, Lise %17,3, Üniversite mezunu %28,6 olarak bulunmuştur ve en yüksek oranlar benzer şekilde ilkokul ve üniversite eğitim düzeyindedir [107].

Çalışmamızda migren hastalarında baş ağrısı sıklığı ayda 1 kez %4,7; ayda 2 kez %34,9; ayda 3 kez %16,3; ayda 4 ten fazla %44,2 olarak bulunmuştur. 2021 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada migren hastalarında atak sıklığı ortancası 4 olarak bulunmuştur [108]. ABD'de 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise atak sıklığı aylık 10 olarak bulunmuştur [109].

Çalışmamızda migren hastalarının %86'sı kadın, %14'ü erkek olarak bulunmuştur. Benzer olarak 2008 yılında Türkiye'de yapılmış bir çalışmada migren hastalarının %10,6'sı erkek, %89,4'ü kadındır [110]. ABD'de yapılan bir çalışmada migren hastalarının %86,3'ünü kadınlar oluşturmaktadır [111].

Çalışmamızda Serum BDNF, ProBDNF ve plazma plazminojen düzeylerinin incelenmiştir. BDNF, santral sinir sisteminin işlevini destekleyen nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nörotrofinler esas olarak santral sinir sisteminde bulunur. Ayrıca T ve B lenfositler, monositler, vasküler endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve iskelet

kası hücreleri gibi nöronal olmayan periferik hücrelerde de sentezlenir. BDNF ekspresyonu hipokampus, frontal korteks, orta beyin, amigdala, hipotalamus, striatum, pons ve medulla oblongata'da gösterilmiştir. BDNF, hücre farklılaşmasını, nöronal gelişimi, büyümeyi ve hayatta kalmayı, nörogenezi, sinaptogenezi ve sinaptik plastisiteyi etkileyerek sinir sisteminin gelişiminde anahtar rol oynar [112].

1982'de keşfedilen BDNF peptidi 247 amino asitten oluşur. BDNF, preproBDNF olarak adlandırılan 32–35 kDa kütleli peptitten üretilir. preproBDNF endoplazmik retikulumda 28-32 kDa kütleli proBDNF'yi oluşturmak üzere parçalanır. ProBDNF, BDNF'ye göre daha düşük olsa da biyolojik olarak aktiftir [113].

BDNF'nin trigeminal ganglion nöronlarında CGRP ile ilişkili olduğu bulunmuştur. BDNF ve CGRP'nin bu ilişkisinin, hastaların migrene duyarlılığını modüle etmede önemli bir rol oynayabileceğini öne sürülmüştür [9].

CGRP ve BDNF reseptörlerinin nöronlardaki farklı dağılımı, CGRP'ye yanıt olarak salınan BDNF'nin otokrin veya parakrin olarak salındığını düşündürmektedir [8].

BDNF ve TrkB reseptörü, dorsal kök, trigeminal, petrosal ve genikulat gangliyonlar dahil olmak üzere bazı duyuşal gangliyonlarda eksprese edilir. BDNF, hem eksitatör (glutamaterjik) hem de inhibitör (GABAerjik/glisinerjik) etki gösterdiği için bir ağrı modülatörü olarak kabul edilir. Deneysel modellerde, yüksek doz BDNF enjeksiyonu analjezik etkilere sahipken, düşük doz enjeksiyonu ağrıya neden olmuştur [7].

Artan sayıda çalışma, BDNF'nin trigeminovasküler sistemde eksprese edildiğini ve migren patofizyolojisinde rolü olduğunu bildirmektedir. BDNF, mikroglia ve nöronlar arasında bilgi iletimini sağlayan çok önemli bir kimyasal araçtır. Nöropatik ağrı üzerine preklinik araştırmalar, mikroglial P2X4 Reseptörlerin BDNF sentezini ve salınımını uyardığını ve BDNF'nin dorsal boynuz nöronal uyarılabilirliğini değiştirebileceğini göstermiştir [114].

BDNF'nin migrende de rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Çalışmalar, hem migren atağı sırasında hem de migrenli olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında serum BDNF seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca migrende kontrollere kıyasla trombositlerdeki BDNF seviyelerinde önemli bir düşüş olduğu bulunmuştur. Atak sırasında trombositlerdeki BDNF seviyelerinde düşme ve serumda yükselmenin, trombositlerden ani BDNF salınımı sebebiyle meydana geldiği düşünülmüştür [115].

Trigeminal nosiseptörler tarafından eksprese edilen CGRP, migren baş ağrılarının mekanizmasında rolü olan bir molekül olarak tanımlanmıştır [116]. CGRP antagonistleri migren atak tedavisinde ve CGRP ya da reseptörüne karşı monoklonal antikolar migren profilaksisinde onaylanmıştır ve kullanılmaktadır [6].

CGRP'nin ratlarda in vivo olarak trigeminal ganglion nöronlarının büyük bir kısmında BDNF ile birlikte eksprese edildiği ve CGRP'nin trigeminal nöron kültürlerinde BDNF salınımını güçlü bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir. CGRP'nin etkisi doz bağımlıdır ve CGRP reseptör antagonisti ile ortadan kalkar [116].

İntraserebroventriküler CGRP uygulaması 15 günlük stres maruziyetinden sonra depresyon benzeri davranışı değiştirmese de, 15 günlük stres maruziyetinin başlangıcından önce beyne tek bir CGRP uygulaması davranış bozukluklarını normalleştirdi ve nörotrofinlerin ekspresyonunu arttırmıştır. Ayrıca bir Trk reseptör inhibitörü olan K252a intraperitoneal olarak uygulandığında CGRP'nin antidepresan etkilerini engellemiştir. CGRP ve nörotrofinlerin ortak etki ile depresyona karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [117].

Kronik günlük baş ağrısı tanılı hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) BDNF, Nöral Büyüme Faktörü (NGF) ve glutamat düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. BDNF'nin BOS değerleri ile NGF ($r=0.61$, $p<0.001$) ve glutamat ($r=0.44$, $p<0.025$) BOS değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur [118].

Migren ve küme tipi baş ağrısı hastalarında periferik trombosit ve plazma BDNF ve NGF seviyelerinin incelendiği bir çalışmada. Her iki tip primer baş ağrısı hastalarında da BDNF'nin trombosit düzeylerinin önemli ölçüde azalma gösterdiği bulunmuştur. Ancak plazma BDNF seviyeleri kontrole göre primer baş ağrılarında anlamlı farklılık göstermemiştir [119].

Migreni olan dokuz hastanın migren atağı sırasında ve baş ağrısının olmadığı dönemde değerlendirildiği bir çalışmada, serum TNF-alfa ve BDNF seviyeleri ölçülmüştür. Migren atağında ve baş ağrısız dönemde serum TNF-alfa düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. BDNF serum seviyeleri migren atağı sırasında ağrısız döneme göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [120].

Migren, küme tipi baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısının incelendiği bir çalışmada migren hastalarında migren atakları sırasında BDNF düzeyleri baş ağrısının olmadığı dönemlere,

gerilim tipi baş ağrısı olan hastalara ve kontrole kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada küme tipi baş ağrısı hastalarında da hem atak hemde bazal BDNF düzeyleri kontrole göre yüksek bulunmuştur. BDNF'nin migren atakları sırasında ve küme baş ağrısında yüksek bulunması, BDNF'nin primer baş ağrılarının patofizyolojisindeki rolünü daha da desteklediği sonucuna varılmıştır [10].

Migren ve kronik migren hastalarında ve epizodik migrenli hastalarda atak dışında, kronik migrende atak dışı dönemi yakalamak mümkün olmadığından başvuru anında serum NGF, BDNF, VEGF ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerini değerlendirilmiştir. BDNF serum seviyeleri, migren ve kronik migren hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşüktü [9]. Literatürdeki diğer çoğu çalışmanın aksine Mozafarihashjin M ve arkadaşlarının çalışmasında ve bizim çalışmamızda BDNF düzeylerinde düşüş izlenmiştir. Bu durum BDNF'nin düşük dozların hiperaljeziye yol açması, yüksek dozların ise analjezi oluşturması ile ilgili olabilir [7]. Mozafarihashjin M ve arkadaşları hasta grubunda BDNF seviyelerindeki düşüklüğün tanı konulmamış bir depresyon sebebiyle ortaya çıkabileceğini, depresyonun BDNF düzeylerini düşürdüğünü SSRI'ların BDNF düzeylerini arttırdığını belirtmiştir [9]. Ancak bizim hasta ve kontrol grubumuzda depresyon ya da başka nörolojik hastalığı tanısı almış kişi olmamasını dikkate aldık.

2022 yılında yapılan bir çalışmada migren ve epilepsi modellerinde BDNF ve ProBDNF düzeyleri incelenmiş ve yükseldiği gösterilmiştir. Fractalkine indüklemisiyle mikroglia aktivasyonun BDNF ve ProBDNF düzeylerini daha da arttırdığını epilepsili hastalarda migren tedavisi için potansiyel hedef olabileceğini belirtmişlerdir [121]. Migrenin etyolojisinde yer aldığı düşünülen KYD'de ProBDNF düzeyini inceleyen bir rat çalışmasında KYD'nin ProBDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir [122]. Bu çalışmada ise ProBDNF düzeyleri migren grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Hiperkoagülabilité ile migren arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır [123], [124]. Bununla birlikte literatürde migren hastalarında plasminojen seviyesinin ölçüldüğü çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada plazminojen seviyelerini incelemekteki amacımız koagülabilité açısından değerlendirmekten çok proBDNF, BDNF dönüşümündeki rolü nedeniyle değerlendirmektir. Bu çalışmada migren ve kontrol gruplarında plazminojen seviyelerinde farklılık bulunmamıştır.

Migrende BDNF ve proBDNF'nin düşük bulunmasının migrendeki etki mekanizmasının belirlenmesi için bakılacak parametre ve hasta sayısı artırılarak ileri çalışmalar yapılabilir.



KAYNAKLAR

- [1] D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo, "Harrison's Principles of Internal Medicine", *Migraine and other primary headache disorders*, 20. baskı, New York, A.B.D: McGraw Hill Professional yayıncılık, 2018 , böl. 422. ss 3-4.
- [2] P. Amiri, S. Kazeminasab, S. A. Nejadghaderi, R. Mohammadinasab, H. Pourfathi, M. Araj-Khodaei... & S. Safiri, "Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities", *Frontiers in Neurology* article, c. 12, sayı1, ss. 1-15, 2021.
- [3] T. J. Steiner, L. J Stovner, R. Jensen, D. Uluduz, & Z. Katsarava, "Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019", *The Journal of Headache and Pain*, c. 21, sayı 137, ss. 1-4, 2020.
- [4] M. A. Moskoowitz, K. Nozaki & R. P. Kraig, "Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein like immunoreactivity within TNC via trigeminovasküler mechanism", *Journal of Neuroscience*, c. 13, sayı 3, ss. 1167-77, 1993
- [5] L. H. Lassen, P. A. Haderslev, V. B. Jacobsen, H. K. Iversen, B. Sperling, & J. Olesen, "CGRP may play a causative role in migraine", *Cephalalgia*, c. 22, sayı 1, ss. 54-61, 2002.
- [6] L. Edvinsson, "Role of CGRP in Migraine". *Handb Exp Pharmacol*, c. 255, sayı 1, ss. 121-130, 2019.
- [7] L. B. Martins, A. L. Teixeira, & R. B. Domingues, "Neurotrophins and Migraine. Vitamins and Hormones", c. 104, ss. 459-473, 2017.
- [8] G. S. Cottrell, "CGRP Receptor Signalling Pathways", *Handb Exp Pharmacol*, c. 255, sayı 1, ss. 7-64, 2019.
- [9] M. Mozafarihashjin, M. Togha & Z. Ghorbani, "Assessment of peripheral biomarkers potentially involved in episodic and chronic migraine: a case-control study with a focus on NGF, BDNF, VEGF, and PGE2", *The Journal of Headache and Pain*, c. 23, sayı 3, ss. 1-12, 2022.
- [10] M Fischer, G Wille, S Klien, H Shanib, D Holle, C Gaul & G Broessner, "Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches", *The Journal of Headache and Pain*, c. 13, sayı 6, ss. 469-475, 2012.
- [11] A. X. Thomas, Y. Cruz Del Angel, M. I. Gonzale, A. J. Carrel, J. Carlsen, P. M, Lam...& A. R. Brooks-Kayal," Rapid Increases in proBDNF after Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Mice Are Associated with Reduced proBDNF Cleavage Machinery", *eNeuro*, c. 3, sayı 1, ss. 1-14, 2016.
- [12] A. P. Friedman, "The headache in history, literature, and legend", *Bull N Y Acad Med*, c. 48, sayı 4, ss. 661-681, 1972.

- [13] S. D. Silberstein, "Historical aspects of headache. Atlas Mig Other Head", *International Journal of Research Publication and Reviews*, c. 3, sayı 6, ss. 2918-2926, 2005.
- [14] B. L. Nye & V. M. Thadani. "Migraine and epilepsy: review of the literature", *Headache*, c. 55, sayı 3, ss. 359-80, 2015.
- [15] P. J. Koehler, & T. W. van de Wiel, "Aretaeus on Migraine and Headache", *J Hist Neurosci*, c. 10, sayı 3, ss. 253-61, 2001.
- [16] C. Trompoukis & K. Vadikolias, "The "Byzantine Classification" of headache disorders", *Headache*, c. 47, sayı 7, ss. 1063-8, 2007.
- [17] A. Zargaran, A. Borhani-Haghighi, P. Faridi, S. Daneshamouz & A. A. Mohagheghzadeh "Review on the management of migraine in the Avicenna's Canon of Medicine", *Neurol Sci*, c. 37, sayı 3, ss. 471-8, 2016.
- [18] R. Akkermans, "Historical profile Harold G Wolf", *Lancet Neurol*, c. 14, sayı 10, ss. 982-3, 2015
- [19] C. Villaln, D. Centurin, L. Valdivia, P. Vries & P.R. Saxena, "Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends", *Current Vascular Pharmacology*, c. 1, sayı1, ss. 71–84, 2003.
- [20] J. Edmeads, "What is migraine? Controversy and stalemate in migraine pathophysiology", *Journal of Neurology*, c. 238, sayı 1, ss. 2-5, 1991.
- [21] Ö. Bekdemir Özüak, "Migren ve Menstruel Migren Ataklarının 24 Saatlik Doğal Seyri", Uzmanlık tezi, Nöroloji AD Kırıkkale Üniversitesi Kırıkkale, Türkiye, 2010.
- [22] J. R. Graham & H. G. Wolff, "Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate" *Arch Neurol Psychiatry*, c. 39, sayı 4, ss. 737-63, 1938.
- [23] P. P. Humphrey, W. Feniuk, M. J Perren, H. E. Connor & A. W. Oxford, "The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175", *Cephalalgia*, c. 9, sayı 9, ss. 23-33, 1989.
- [24] M. D. Ferrari & P. R. Saxena, "Clinical effects and mechanism of action of sumatriptan in migraine", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, c. 94, sayı supplement, ss. 73-7, 1992.
- [25] T. Çopur Bozdağ, S. Pehlivan & L. Öner, "Nanotechnology Based Drug Delivery Systems in Migraine Treatment", *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, c. 41, sayı 1, ss. 23-34, 2021.
- [26] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition", *Cephalalgia*, c. 38, sayı 1, ss. 1-211, 2018.
- [27] National Institute of Neurological Disorders and Stroke Migraine. (2022, 1 Aralık). Migraine, [Online]. Erişim: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Migraine-Information-Page>.

- [28] R. B. Lipton, M.E. Bigal, M. Diamond, F. Freitag, M. L. Reed & W.F. Stewart, "Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy", *Neurology*, c. 68, ss. 343–49, 2007.
- [29] L.J. Stovner, E. Nichols, T. J. Steiner, F. Abd-Allah, A. Abdelalim, R. M. Al-Raddadi...& C. J. L. Murray, "Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016". *Lancet Neurol*, c. 17, 954–76, 2018.
- [30] C. Wöber, Ç. Wöber-Bingöl, D. Uluduz, T. S. Aslan, U. Uygunoglu, A. Tüfekçi...& T. J. Steiner, "Undifferentiated headache: broadening the approach to headache in children and adolescents, with supporting evidence from a nationwide schoolbased cross-sectional survey in Turkey", *J Headache Pain*, c. 19, sayı 18, ss. 1-9, 2018.
- [31] M. E. Bigal, R. B. Lipton, P. Winner, M. L. Reed, S. Diamond & W. F. Stewart, "Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history", *Neurology*, c. 69, ss. 16–25, 2007
- [32] M. Leonardi & A. Raggi "A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life", *J Headache Pain*, c. 20, sayı 41, ss. 1-11, 2019.
- [33] M. Bonafede, S. Sapra, N. Shah, S. Tepper, K. Cappell, & P. Desai, "Direct and indirect healthcare resource utilization and costs among migraine patients in the United States", *Headache J Head Face Pain*, c. 58, sayı 5, ss. 700-14, 2018
- [34] M. Linde, A. Gustavsson, L. J. Stovner, T. J. Steiner, J. Barré, Z. Katsarava...& C. Andréa, "The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight Project", *Eur J Neurol*, c. 19, ss. 703–11, 2012.
- [35] M. L. Honkasalo, J. Kaprio, T. Winter, K. Heikkilä, M. Sillanpää, M. Koskenvuo, "Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs", *Headache*, c. 35, sayı 2, ss. 70-8, 1995.
- [36] S. D. Silberstein, J. D. Sapel, & G. F. Freitag, "Migraine Diagnosis and Treatment. In: Wolff's Headache and other headpain" 7. Baskı, Oxford Universitesi Yayıncılık, A.B.D: 2001, ss. 201- 237.
- [37] S. K. Aurora & F. Wilkinson, "The brain is hyperexcitable in migraine", *Cephalalgia*, c. 27, ss. 1442-53, 2007.
- [38] J. Smith, D. Bradley, M. James & C. Huang, "Physiological studies of cortical spreading depression", *Biol Rev Camb Philos Soc*, c. 81, ss. 457-81, 2006.
- [39] A. Van Harreveld, "Cerebral asphyxiation and cortical spreading depression", *Am J Physiol*, c. 173, sayı 1, ss. 171-5, 1953.
- [40] B. Grafstein, "Mechanism of spreading depression", *J Neurophysiol*, c. 19, ss. 154-71, 1956.
- [41] A. Van Harreveld, "Two mechanism for spreading depression in the chicken retina", *J Neurobiology*, c. 9, ss. 419-31, 1978.

- [42] J. Smith, D. Bradley, M. James & C. Huang, "Physiological studies of cortical spreading depression", *Biol Rew*, c. 8, ss. 457-81, 2006.
- [43] M. A. Moskoowitz, K. Nozaki & R. P. Kraig, "Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein like immunoreactivity within TNC via trigeminovasküler mechanism", *J Neurosci*, c. 13, ss. 1167-77, 1993
- [44] T. J. Schwedt, B. M. Demaerschalk & D. W. Dodick, "Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review", *Cephalalgia*, c. 28, sayı 5, ss. 531-40, 2008.
- [45] G. Pierangeli, S. Cevoli, S. Zanigni, E. Sancisi, C. Monaldini, A. Donti...& P Cortelli, "The role of cardiac diseases in the comorbidity between migraine and stroke", *Neurol Sci*, c. 25, sayı 3, ss. 129-131, 2004.
- [46] B. Meier & J. E. Lock, "Contemporary management of patent foramen ovale", *Circulation*, c. 107 sayı 1, ss. 5-9, 2003.
- [47] S. R. Messé & N. M. Ammash, (2022, 15 Aralık) "Atrial septal abnormalities (PFO, ASD, and ASA) and risk of cerebral emboli in adults", online. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-septal-abnormalities-pfo-asd-and-asa-and-risk-of-cerebral-emboli-in-adults>
- [48] M. Aggarwal, V. Puri, & S. Puri, "Serotonin and CGRP in Migraine", *Ann Neurosci*, c. 19, sayı 2, ss. 88-94, 2012.
- [49] J. W. Koo & C. D. Balaban. "Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction", *Cephalalgia*, c. 26, sayı 11, ss. 1310-9, 2006.
- [50] D. C. Buse, M. L. Reed, K. M. Fanning, R. Bostic, D. W. Dodick, T. J. Schwedt...& R. B. Lipton. "Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study", *The Journal of Headache and Pain*, c. 21, sayı 23, ss. 1-16, 2020.
- [51] R. B. Lipton & M. E. Bigal, "Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression", *Headache J Head Face Pain*, c. 45, sayı Supplement 1, ss. 3-13, 2005.
- [52] V. T. Martin, S. Wernke, K. Mandell, N. Ramadan, L. Kao, J. Bean...& R. Rebar, "Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache", *Headache*, c. 45, ss. 1190-1201, 2005.
- [53] E. A. MacGregor, H. Chia & R. C. Vohrah, "Migraine and menstruation", *Cephalalgia*, c. 10, sayı 6, ss. 305-10, 1990.
- [54] E. Loder, "Menstrual migraine: clinical considerations in light of revised diagnostic criteria", *Neurol Sci*, c. 26, sayı 2, ss. 121-124, 2005.
- [55] E. A. MacGregor & A. Hackshaw, "Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle", *Neurology*, c. 63, sayı 2, ss. 351-353, 2004.
- [56] B. W. Somerville, "The role of progesterone in menstrual migraine", *Neurology*, c. 21, sayı 8, ss. 853-859, 1971.

- [57] C. Barth, A. Villringer & J. Sacher, “Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods”, *Front Neurosci*, c. 9, sayı 37, ss. 1-20, 2015.
- [58] E. W. Loder, “Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact”, *Headache*, c. 46, sayı 2, ss. 55-60, 2006.
- [59] S. Sacco, S. Ricci, D. Degan & A. Carolei, “Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases”, *J Headache Pain*, c. 13, sayı 3, ss. 177-189, 2012.
- [60] J. M. Pavlovic, J. R. Vieira, R. B. Lipton & D. S. Bond, “Association between obesity and migraine in women”, *Curr Pain Headache Rep*, c. 21, sayı 41, ss. 1-6, 2017.
- [61] C. Fagernaes, I. Heuch, J. A. Zwart, B. Winsvold, M. Linde & K. Hagen, “Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study”, *European Journal of Neurology*, c. 22 sayı 1, ss. 156-162, 2015.
- [62] H. Gardener, T. Monteith, T. Rundek, C. B. Wright, M. S. Elkind, & R. L. Sacco, “Hypertension and migraine in the northern manhattan study”, *Ethnicity & Disease*, c. 26, sayı 3, ss. 323-330, 2016.
- [63] A. Scher, G. Terwindt, H. Picavet, W. Verschuren, M. Ferrari & L. Launer, “Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study”, *Neurology*, c. 64, sayı 4, ss. 614–20, 2005.
- [64] E. Yalçın, B. M. Yalçın & T. F. Karahan, “The Effect Of Smoking On Migrane Attack Frequency And Disability In Patients With Migraine Without Aura”, *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, c. 8, sayı 2, ss. 53-55, 2020.
- [65] T. D. Rozen, “History of Cigarette Smoking Is Associated With the Development of Cranial Autonomic Symptoms With Migraine Headaches”, *Headache*, c. 51, sayı 1, ss. 85-91, 2011.
- [66] A. May & L. H. Schulte, “Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment”, *Nature Reviews Neurology*, c. 12, sayı 8, ss. 455–64, 2016.
- [67] S. J. Peroutka, “What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors”, *Current pain and headache reports*, c. 18, sayı 454, ss. 1-6, 2014.
- [68] D. C. Buse, M. L. Reed, K. M. Fanning, R. Bostic, D. W. Dodick, T. J. Schwedt...& R. B. Lipton, “Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study”, *The journal of headache and pain*, c. 21, sayı 1, ss. 1-16, 2020.
- [69] S. R. Jahromi, Z. Ghorbani, P. Martelletti, C. Lampl, & M. Togha, “Association of diet and headache”, *The Journal of Headache and Pain*, c. 20, sayı 106, ss. 1-11, 2019.
- [70] R. Nagpal, T. M. Newman, S. Wang, S. Jain, J. F. Lovato & H. Yadav, “Obesity-linked gut microbiome Dysbiosis associated with derangements in gut permeability and intestinal cellular homeostasis independent of diet”, *J Diabetes Res*, c. 2018, article ID. 3462092, 2018.

- [71] D. S. Bond, S. Vithiananthan, J. M. Nash, J. G. Thomas, & R. R. Wing, "Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery", *Neurology*, c. 76, sayı 13, ss. 1135–1138, 2011.
- [72] S. R. Jahromi, M. Abolhasani, Z. Ghorbani, S. Sadre-Jahani, Z. Alizadeh & M. Talebpour, "Bariatric surgery promising in migraine control: a controlled trial on weight loss and its effect on migraine headache", *Obesity Surgery*, c. 28, sayı 1, ss. 87–96, 2018.
- [73] B. Gelaye, S. Sacco, W. J. Brown, H. L. Nitchie, R. Ornello & B. L. Peterlin, "Body composition status and the risk of migraine: a meta-analysis", *Neurology*, c. 88, sayı 19, ss. 1795–1804, 2017.
- [74] P. Barbanti, G. Fabbrini, N. Vanacore, A. Rum, G. Lenzi, G. Meco & R. Cerbo, "Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course?", *Cephalalgia*, c. 20, sayı 8, ss. 720–3, 2000.
- [75] D. Cologno, G. Cicarelli, V. Petretta, F. d'Onofrio, & G. Bussone, "High prevalence of dopaminergic premonitory symptoms in migraine patients with restless legs syndrome: a pathogenetic link?", *Neurological Sciences*, c. 29, sayı 1, ss. 166-168, 2008.
- [76] B. R. Ferreira, J. Pio-Abreu & C. Januário, "Tourette's syndrome and associated disorders: a systematic review" *Trends Psychiatry Psychother*, c. 36, sayı 3, ss. 123–33, 2014.
- [77] M. Arumugam & S. K. Narayan, "Rethinking of the concepts: migraine is an autoimmune disease?", *Neurol Psychiatry Brain Res*, c. 31, sayı 1, ss. 20-6, 2019.
- [78] Y-C. Wang, Y-P. Huang, M-T. Wang, H-I. Wang & S-L. Pan, "Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with migraine: a population-based, propensity score-matched cohort study", *Rheumatol Int*, c. 37, sayı 2, ss. 273-9, 2017.
- [79] A. Capo, G. Affaitati, M. Giamberardino & P. Amerio, "Psoriasis and migraine", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, c. 32, sayı 1, ss. 57–61, 2018.
- [80] M. Arzani, S. R. Jahromi, Z. Ghorbani, F. Vahabizad, P. Martelletti, A. Ghaemi & M. Togha, "Gut-brain axis and migraine headache: a comprehensive review", *J Headache Pain*, c. 21, sayı 15, ss. 1-12, 2020.
- [81] R. Maqsood & T. W. Stone, "The gut-brain Axis, BDNF. NMDA and CNS Disorders", *Neurochem Res*, c. 41, sayı 11, ss. 2819–2835, 2016.
- [82] H. X. Wang & Y. P. Wang "Gut microbiota-brain Axis", *Chin Med J*, c. 129 sayı 19, ss. 2373–2380, 2016.
- [83] S. Van Hemert, A. C. Breedveld, J. M. Rovers, J. P. Vermeiden, B. J. Witteman, M. G. Smits & N. M. de Roos, "Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications", *Front Neurol*, c. 5, sayı 241, ss. 1-7, 2014.
- [84] J. Su, X-Y. Zhou, & G-X. Zhang, "Association between helicobacter pylori infection and migraine: a meta-analysis", *World J Gastroenterol*, c. 20, sayı 40, ss. 14965-72, 2014.

- [85] C. R. Cámara-Lemarroy, R. Rodriguez-Gutierrez, R. Monreal-Robles, & A. Marfil-Rivera, “Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review”, *World J Gastroenterol*, c. 22, sayı 36, ss. 8149-60, 2016.
- [86] P. Zis, T. Julian & M. Hadjivassiliou, “Headache associated with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis”, *Nutrients*, c. 10, sayı 1445, ss. 1-11, 2018.
- [87] L. J. Cooke & W. J. Becker, “Migraine prevalence, treatment and impact: The Canadian women and migraine study”, *Can J Neurol Sci*, c. 37, sayı 5, ss. 580-587, 2010.
- [88] Ş. Bıçakcı, M. Öztürk, S. Üçler, N. Karlı, & A. Siva, “Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar”, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları, Türk Nöroloji Derneği, İstanbul, Türkiye: Galenos Yayınevi, 2018, böl.1, ss. 17-18.
- [89] S.D. Silberstein, S Diamond, E Loder, M. L. Reed, & R. Lipton, “Prevalence of migraine sufferers who are candidates for preventive therapy: results from the American migraine study (AMPP) study”, *Headache*, c. 45, ss. 770– 771, 2005.
- [90] S. Holland, S.D. Silberstein, F. Freitag, D.W. Dodick, C. Argoff, & E. Ashman, “Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society”, *Neurology*, c. 78, sayı 17, ss. 1346-1353, 2012.
- [91] S.D. Silberstein. “Preventive Migraine Treatment”, *Continuum (Minneapolis)*, c. 21, sayı 4, ss. 973-89, 2015.
- [92] L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B.C. Knollman, *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13. Edisyon, New York, USA, McGraw-Hill Education, 2018.
- [93] B. Lu, “Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation”, *Neuron*, c. 39, sayı 5, ss. 735-8, 2003.
- [94] J. Yang, C.J. Siao, G. Nagappan, T. Marinic, D. Jing, K. McGrath...& B.L. Hempstead, “Neuronal release of proBDNF”, *Nat Neurosci*, c. 12, sayı 2, ss. 113-115, 2009.
- [95] W. Pan, W.A. Banks, M.B. Fasold, J. Bluth, & A.J. Kastin, “Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier”, *Neuropharmacology*, c. 37, sayı 12, ss. 1553-61, 1998.
- [96] A.B. Klein, R. Williamson, M.A. Santini, C. Clemmensen, A. Ettrup, M. Rios...& S. Aznar, “Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species”, *Int J Neuropsychopharmacol*, c. 14, sayı 3, ss. 347-353, 2011.
- [97] H.S. Je, F. Yang, Y. Ji, S. Potluri, X.Q. Fu, Z.G. Luo...& B. Lu, “ProBDNF and mature BDNF as punishment and reward signals for synapse elimination at mouse neuromuscular junctions”, *J Neurosci*, c. 33, sayı 24, ss. 9957-9962, 2013.
- [98] H.S. Je, F. Yang, Y. Ji, G. Nagappan, B.L. Hempstead, & B. Lu, “Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-

dependent competition at developing neuromuscular synapses”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, c. 109, sayı 39, ss. 15924-9, 2012.

[99] L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B.C. Knollman, *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13. baskı, New York, ABD, McGraw-Hill Education, 2018.

[100] H.J. You, J.H. Park, H. Pareja-Galeano, A. Lucia, J.I. Shin, “Targeting MicroRNAs Involved in the BDNF Signaling Impairment in Neurodegenerative Diseases”, *Neuromolecular Med*, c. 18, sayı 4, ss. 540-550, 2016.

[101] S.K. Baker, & S. Strickland, “A critical role for plasminogen in inflammation”, *J Exp Med*, c. 217, sayı 4, ss. 1-13, 2020.

[102] S.J. Tsai, “Role of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in psychological stress and depression”, *Oncotarget*, c. 8, sayı 68, ss. 113258-113268, 2017.

[103] A.X. Thomas, Y. Cruz Del Angel, M.I. Gonzalez, A.J. Carrel, J. Carlsen...& A.R. Brooks-Kayal, “Rapid Increases in proBDNF after Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Mice Are Associated with Reduced proBDNF Cleavage Machinery”, *eNeuro*, c. 3, sayı 1, 1-14, 2016.

[104] S.J. Tsai. “Role of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in psychological stress and depression”, *Oncotarget*, c. 8, sayı 68, ss. 113258-113268, 2017.

[105] L. Kelman, “Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification”, *Headache*, c. 46, sayı 7, ss. 1161-71, 2006.

[106] World Health Organization (WHO). (2022, 1 Temmuz). Headache Disorders, Migraine. [Online]. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.

[107] E. Tütün Yümin, M. Sertel, & T. Tarsuslu Şimşek, “The investigation of relation between pain and health related quality of life in patients with migraine and tension-type headache”, *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, c. 4, sayı 3, ss. 173-180, 2016.

[108] H. Altay & Ş. Toprak Çelenay. “Clinical Features of Individuals with Migraine and Physical Activity Relationship”, *Journal of Adnan Menderes University Health Sciences Faculty*, c. 5, sayı 3, ss. 454-468, 2021.

[109] L. Kelman, “Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification”, *Headache*, c. 46, sayı 7, ss. 1161-71, 2006.

[110] H. Demirel, U. Emre, H.T. Atasoy, A. Ünal, & H. Ankaralı, “The Association Between Haematological Parameters, Migraine and Tension Type Headache”, *Türk Nöroloji Dergisi*, c. 14, sayı 6, ss. 394-39, 2008.

[111] L. Kelman, “Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification”, *Headache*, c. 46, sayı 7, ss. 1161-71, 2006.

- [112] E. Palasz, A. Wysocka, A. Gasiorowska, M. Chalimoniuk, W. Niewiadomski, G. Niewiadomska, “BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease”, *Int J Mol Sci*, c. 21, sayı 1170, ss. 1-23, 2020.
- [113] M. Notaras, & M. van den Buuse. “Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders”, *Mol Psychiatry*, c. 25, sayı 10, ss. 2251-2274, 2020.
- [114] T. Long, W. He, Q. Pan, S. Zhang, D. Zhang, G. Qin...& J. Zhou, “Microglia P2X4R-BDNF signalling contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced chronic migraine model”, *The Journal of Headache and Pain*, c. 21, sayı 4, ss. 1-17, 2020.
- [115] H.G. Sutherland, B.H. Maher, A.J. Rodriguez-Acevedo, L.M. Haupt, & L.R. Griffiths, “Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine”, *Headache*, c. 54, sayı 7, ss. 1184-93, 2014.
- [116] I. Buldyrev, N.M. Tanner, H.Y. Hsieh, E.G. Dodd, L.T. Nguyen, & A Balkowiec, “Calcitonin gene-related peptide enhances release of native brain-derived neurotrophic factor from trigeminal ganglion neurons”, *J Neurochem*, c. 99, sayı 5, 1338-50, 2006.
- [117] N. Hashikawa-Hobara, T. Ogawa, Y. Sakamoto, Y. Matsuo, M. Ogawa, Y. Zamami, & N. Hashikawa, “Calcitonin gene-related peptide pre-administration acts as a novel antidepressant in stressed mice”, *Sci Rep*, c. 5, sayı 12559, ss. 1-14, 2015.
- [118] P. Sarchielli, A. Alberti, B. Gallai, F. Coppola, A. Baldi, A. Floridi & V. Gallai, “Brain-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid of patients with chronic daily headache: relationship with nerve growth factor and glutamate levels”, *J Headache Pain*, c. 3, sayı 1, ss. 129–135, 2002.
- [119] F. Blandini, L. Rinaldi, C. Tassorelli, G. Sances, M. Motta, A. Samuele...& A. Leon, “Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches”. *Cephalalgia*, c. 26, sayı 2, ss. 136-142, 2006.
- [120] M.T. Tanure, R.S. Gomez, R.C. Hurtado, A.L. Teixeira & R.B. Domingues, “Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study”, *J Headache Pain*, c. 11, sayı 5, ss. 427-43, 2010.
- [121] Y. Yanjie Zhou, L. Lily Zhang, Y. Yuyan Hao, L. Liu Yang, S. Shanghua Fan, & Z. Xiao, “FKN/CX3CR1 axis facilitates migraine-Like behaviour by activating thalamic-cortical network microglia in status epilepticus model rats”, *J Headache Pain*, c. 23, sayı 1, ss. 1-16, 2022.
- [122] Ş. Başak, “Beyin kökenli nörotrofik faktörün kortikal yayılan depresyonun tetiklediği nöroinflamasyon üzerine etkilerinin araştırılması”, doktora tezi, Temel Nörolojik Bilimler Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi Ankara, Türkiye, 2019.
- [123] E.M Fahmy, MSE Hamdy, RM Mahmoud & H Elshebawy, “Association between blood coagulability and migraine”. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 58, 1 (2022). <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00430-0>

[124] Y. Guo, P.M. Rist, M. Sabater-Lleal, P. de Vries, N. Smith, P.M. Ridker...& D.I. Chasman, “Association Between Hemostatic Profile and Migraine: A Mendelian Randomization Analysis”, *Neurology*, c. 96, sayı 20, ss. 2481-2487, 2021.



EKLER

EK-1:

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migrende Serum proBDNF, BDNF ve Plasminojen Düzeylerinin İncelenmesi
TITLE OF STUDY	Assesment of Serum proBDNF, BDNF and Plasminogen Levels in Migraine

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şerif DEMİR			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Yıldız DEĞİRMENCİ, Dr.Cengiz YÜKSEL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz ****					
	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Doç.Dr.Gülbin SEZEN

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

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migrende Serum proBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeylerinin İncelenmesi
TITLE OF STUDY	Assesment of Serum proBDNF, BDNF and Plasminogen Levels in Migraine

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BÜLGİLERİ	Karar No:2020/58 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	Tarih: 06.07.2020
-----------------	--	-------------------

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Gülbin SEZEN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç.Dr.Mehmet GAMSIZKAN	Patoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Abdullah BELADA	KBB	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali SUNGUR	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varollar Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Doç.Dr.Gülbin SEZEN

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

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Migrende Serum proBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeylerinin İncelenmesidir**. Bu araştırmanın amacı Migren hastalığı ile beyin kaynaklı sinir sistemi üzerine etkileri olan kanda bulunan Serum proBDNF, BDNF ve Plazminojen arasında bir bağlantı olup olmadığını belirlemektir. Bu çalışmada sizden sabah aç karnına 1 tüp kan alınacaktır ve laboratuvarda proBDNF, BDNF, ve Plazminojen düzeyiniz incelenecektir ayrıca anket formu doldurmanız istenmektedir. Bu çalışmada poliklinik başvurunuzun olduğu gün kan alma ve anket formunu doldurma işlemleri aynı günde bitecek, araştırmanın raporlanma süresi 8 ay olacaktır, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir. Bu araştırma ile ilgili olarak kan vermeden önceki açık durumunuzu sağlamak ve anketi eksiksiz doldurmak sizin sorumluluklarınızdır.

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

Araştırma sırasında araştırma konusuyla sizi ilgilendirebilecek ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman 05** *** ** ** no.lu telefonu Dr. Cengiz Yüksel'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağli bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma **Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri** tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı, aç karnına kan vererek çalışmaya katılmak ve anketi eksiksiz ve özenli doldurmanın gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Sizden elde edilebilecek biyolojik materyal 1 tüp kandır ve sadece Serum proBDNF, BDNF ve Plazminojen düzeyine bakmak için kullanılacak olup analizler yurtdışında yapılmayacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

adı **Migrende Serum proBDNF, BDNF ve Plazminojen Düzeylerinin İncelenmesi** araştırması kapsamında alınan biyolojik örneğimin (kan);

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

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vasiyet altında bulunanlar için veli veya vasisin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Ölüm alma işlemine başından sonuna kadar tasdik eden kuruluş görevlisi/görmesi, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

EK-3:

MİGREN HASTALARINDA PROBDNF,BDNF,PLASMINOJEN DÜZEYİ

ÇALIŞMASI ANKETİ

Ad Soyad.....

Tarih.....

Tel.....

1.Doğum Tarihi

2.Cinsiyet E () K ()

3.Kilo (kg)

4.Boy (cm).....

4.Medeni Durum: Evli ()

Bekar ()

Dul/Boşanmış ()

5.Sigara içiyor musunuz?

()Evet, paket/yıl.....

()Bırakmış

() Hiç içmemiş

6.Mesleğiniz/İşiniz:

Ev Hanımı ()

Aylıklı çalışan ()

Serbest meslek ()

Öğrenci ()

Emekli ()

Diğer ().....

7.Eğitim durumunuz:

Okur yazar değil ()

İlköğretim mezunu ()

Lise mezunu ()

Üniversite ve üstü ()

8.Gelir durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?

Geliri giderinden fazla ()

Geliri giderine eşit ()

Geliri giderinden düşük ()

9.Tanı konulmuş kronik bir hastalığınız var mı?

Var()

Yok()

10. Migren ilaçları dışında sürekli kullandığınız veya kullanmanız gereken ilaç var mı?

Evet ()

Hayır()

11-Migren tanınız var mı?

Var()

Yok()

- 12-Migren hastalığınızın başlama yaşı nedir?.....
13-Migren ağrısını nasıl tanımlarsınız?.....
14-Ağrıyı tetikleyen durumlar neler.....
15-Ağrı atağı ne kadar sürüyor.....
16-Ayda kaç kez atak oluyor :.....
17- Migren tipi nedir? (Bu bölüm hekim muayene ve tetkik sonuçları ile doldurulacaktır)

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
3. Diğer

18-Tedavi almadan Vas skoru:



- 19-Ağrı atağı sırasında NSAİ yanıt var mı?: 1:Var: 2: Yok:
20-Atak sonrası fokal nörolojik bulgusu var mı?: 1:Var: 2: Yok:
21-Komorbid hastalıklar nelerdir?:.....

22-Kullandığı profilaksi:

1. TCA:
2. SNRI:
3. Betablokörler:
4. Calsiyum kanal blokörleri:
5. Antiepileptikler:
6. Diğer

23- Tedavi ile Vas skoru:



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Cengiz YÜKSEL

Yabancı Dili :İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Doktora	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2023
Tıpta Uzmanlık	Halk Sağlığı	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	2018
Lisans	Tıp Fakültesi	Kocaeli Üniversitesi	2009
Lise		Özel Evrim Lisesi	2001