T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALARINDA ATAK SIRASINDA VE ATAKLAR ARASI DÖNEMDE SCUBE-1 DÜZEYLERİNİN İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

Hazırlayan
Dr. Seda ÇELİK

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 8404 nolu proje ile desteklenmiştir.

ISPARTA-2023

BEYAN

"Migren hastalarında atak sırasında ve ataklar arası dönemde SCUBE-1 düzeylerinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi" adlı uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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.

Tezi Hazırlayan
Dr. Seda ÇELİK
İmza

Danışman
Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım günden bugüne kadar ve tez süresince bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren ve her aşamasında yanımda olan, her zaman mesleki birikimlerini severek aktaran, beni destekleyip güler yüzü ve samimiyetini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN'e saygılarımı sunarım ve yürekten teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen bilgi ve birikimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ'a saygılarımı sunarım ve teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, karşılaştığım sıkıntılarda desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi İlter İLHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim BÜYÜKBAYRAM'a saygılarımı sunarım ve teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, bugünlere getiren ve maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama, hayatımın her aşamasında yanımda olan ve olacağına inandığım, ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm sıkıntıların beraber üstesinden geldiğim sevgili eşim Doğanay Çelik'e, dünyanın en güzel duygusu olan anneliği bana yaşatan canım kızım Nil'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN ……i
TEŞEKKÜR …….....ii
İÇİNDEKİLER …….....iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ……v
ŞEKİLLER DİZİNİ …….....vii
TABLOLAR DİZİNİ ……..viii
1. GİRİŞ ……....1
2. GENEL BİLGİLER …….....4
2.1. Migren ……4
2.1.1. Migren Tarihçesi ……4
2.1.2. Migren Epidemiyolojisi ……..... 5
2.1.3 Migren Patofizyolojisi ……. 6
2.1.4. Migren Baş Ağrısı Sınıflama ve Tanı Kriterleri ……13
2.1.4.1 Aurasız Migren ……..15
2.1.4.2 Auralı Migren ……15
2.1.5. Migren kliniği ……16
2.1.6. Tetikleyici Faktörler ……..19
2.1.7. Migren Tedavisi ……20
2.2. Signal Peptide CUB-EGF Domain-Containing Protein-1 (SCUBE-1)……..28
2.3. CD40 Ligand ……..30
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……34
3.1. Gereç ……..34
3.1.1. Vaka Seçimi ……...34
3.1.2. Kan Numunelerin Alınması ……...34
3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar ……...35
3.2. Yöntem ……...37
3.2.1. Rutin Parametrelerin Analizi ve Hesaplanması ……37
3.2.1.1. Glikoz Ölçüm Yöntemi …….....37
3.2.1.2. ALT Ölçüm Yöntemi ……...37
3.2.1.3. Kreatinin Ölçüm Yöntemi ……38
3.2.1.4. Total Kolesterol Ölçüm Yöntem……...38

3.2.1.5. Trigliserid Ölçüm Yöntemi …… 38
3.2.1.6. HDL-Kolesterol Ölçüm Yöntemi ……..... 38
3.2.1.7.Albümin Ölçüm Yöntemi …… 39
3.2.1.8.High Sensitif CRP Ölçüm Yöntemi ……..... 39
3.2.1.9. Tam Kan Sayımı Ölçüm Yöntemi ……..... 39
3.2.1.10. Fibrinojen Ölçüm Yöntemi……..... 39
3.2.2. ELİSA yöntemi ile ölçülen parametreler …….. 40
3.2.2.1. Plazma SCUBE-1 Düzeyi Ölçüm Yöntemi …… 40
3.2.2.2. Plazma sCD40L Düzeyi Ölçüm Yöntemi …… 40
3.2.3. İstatistiksel Analizler …… 40
4. BULGULAR …… 42
4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları …… 42
4.2. Migren Atak, Migren Ataklar Arası ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Ortalama ve Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması……..... 42
4.3. Migren Hastalarında Parametrelerin Aura Varlığına Göre Atak/Ataklar Arası Dönemde Değerlendirilmesi ……..... 45
4.4. Migren Atak Döneminde SCUBE-1 Düzeyleri ile İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi …… 46
4.5. ROC Analizi ile Migren Hastalığının Öngörülmesinde MHR ve Fibrinojen Parametreleri ……..... 47
5. TARTIŞMA …… 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER …… 61
ÖZET ……62
ABSTRACT …… 63
KAYNAKLAR …… 64
EKLER ……74
Ek 1: Etik Kurul Onayı ……....74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT : 5-hidroksitriptamin

AA : Araşidonik asit

ADP : Adenozin difosfat

ALT : Alanin transaminaz

APC : Antijen sunan hücreler

BoNTA : Botulinum nörotoksin tip A

BTA : Botulinum toksini tip A

CAR : C-reaktif protein albümin oranı

CD40L : CD40 ligandı

CGRP : Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

EDTA : Etilendiamintetra-asetik asit

EGF : Epidermal büyüme faktörü

ELISA : Enzim-linked immunosorbent assay

HDL :Yüksek yoğunluklu lipoprotein

hsCRP : High sensitif C-reaktif protein

ICHD : The International Classification of Headache Disorders (Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması)

IHS : International Headache Society (Uluslararası Baş Ağrısı Derneği)

IL-1β : İnterlökin 1 beta

IL-6 : İnterlökin 6

IL-8 : İnterlökin 8

KVH : Kardiyovasküler hastalık

KYD : Kortikal Yayılan Depresyon

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MCV : Ortalama eritrosit hacmi

MHR : Monosit HDL kolesterol oranı

MMP : Matriks metalloproteinaz

MÖ : Milattan önce

MPV : Ortalama trombosit hacmi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MS : Milattan sonra

NHS : Ulusal Sağlık Sistemi

NO : Nitrik oksit

NSAİİ : Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç

PAF : Trombosit aktive edici faktör

PET : Pozitron emisyon tomografisi

RDW : Eritrosit Dağılım Genişliği

sCD40L: Çözünür CD40 ligand

SCUBE-1 : Sinyal peptidi-CUB Epidermal büyüme faktörü benzeri alan içeren protein-1

TG : Trigliserid

TK : Total kolesterol

TNF : Tümör nekroz faktör

αIIbβ3 : Glikoprotein IIa/IIIb

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nörovasküler teori bileşenleri

Şekil 2.2. Migren patogenezine şematik yaklaşım

Şekil 2.3. SCUBE-1 glikoprotein molekül yapısı

Şekil 2.4. Platelet aktivasyonu sonrası meydana gelen durumlar

Şekil 2.5. CD40L ve reseptörleri, ilgili inflamatuar durumlar

Şekil 4.1. Sağlıklı kontrol ve migren hastalarında (ataklar arası ve atak) MHR değerleri

Şekil 4.2. Migren hastalarında MHR ve fibrinojen parametreleri için ROC eğrisi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. ICHD -3'e göre Migren Sınıflaması

Tablo 2.2. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Aurasız Migren Tanı Kriterleri

Tablo 2.3. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Auralı Migren Tanı Kriterleri

Tablo 2.4. Migrenin tetikleyici faktörleri

Tablo 4.1. Migren ve sağlıklı kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları

Tablo 4.2. Migren ataklar arası, migren atak ve sağlıklı kontrol grubunda biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 4.3. Aurasız ve auralı migren hastalarının atak ve ataklararası dönemde biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4. SCUBE-1 ve diğer parametrelerin Spearman korelasyon analizi

Tablo 4.5. MHR ve fibrinojen migren hastalığını öngörmede tanısal değeri

1. GİRİŞ

Baş ağrısı, günümüzde sık karşılaştığımız yakınma sebeplerinden birisidir. Baş ağrısı şikâyeti olan hastaların büyük kısmını migren, küme baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrıları oluşturmaktadır (1). Migren toplumda prevalansının yüksek olması ve etkilenen bireyin yaşam kalitesini düşürüp iş üretkenliğini, sosyal ilişkilerini etkilemesi nedeni ile üzerinde önemle durulması gereken bir hastalıktır.

Migren zonklayıcı karakterde, tek taraflı, genellikle fiziksel aktivite ile artış gösteren bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi otonomik belirtilerin eşlik edebildiği 4-72 saat süren baş ağrısının tekrarlayan atakları olarak ortaya çıkan bir nörovasküler sendromdur. Migren dünya nüfusunun %10-20' sini etkilemekte, bireye göre şiddeti, sıklığı ve süresi çeşitlilik göstermektedir (2). Hastaların çoğunluğunda 30 yaşından önce başlamakta olup tipik olarak ikinci veya üçüncü dekadda başlangıç göstermektedir (3,4). Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, sonrasında her iki cinste de azalmaya başlar (5).

Günümüzde migren patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün görünmemektedir. Migrenin patofizyolojisini açıklamak için ilk olarak öne sürülen hipotez klasik vasküler teoridir. Yapılan araştırmaların artması ile birlikte migrenin patofizyolojisinde tek başına vasküler teoriden uzaklaşılmış ve bütünleşmiş nörovasküler teori kabul edilmiştir (6,7). Migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonun nedeni olarak, serebral korteksin aşırı uyarılması ile birlikte çeşitli etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon sonucunda oluşan "kortikal yayılan depresyon" (KYD) dalgası gösterilmektedir (8,9). Bununla birlikte nöroinflamatuvar medyatörler, bazı nöropeptidler ve vazomotor değişikliklerin de migren patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (10,11). Pek çok çalışma, migren patogenezinde inflamasyonun önemli bir role sahip olduğu fikrini de desteklemektedir (12). "Steril nöroinflamasyon" teorisinde, meningeal aferentlerin eşzamanlı aktivasyonu, nöropeptidlerin aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma proteinlerinin ekstravazasyonu nedeniyle beyin dokusunda inflamasyon ile ilişkili mekanizmaların aktivasyonunun migren patogenezinden ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu olduğuna inanılmaktadır (13). Ayrıca yüksek serotonin içerikleri nedeniyle, migrende

trombositler üzerine birçok çalışma yapılmış hatta migrenin bir trombosit bozukluğu olduğu öne sürülmüştür (14). Migren atakları sırasında ve arasında spontan trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15,16). Lechner tarafından yapılan bir çalışmada 40 yaş ortalamasına sahip 40 tane tedavi edilmemiş migren hastasında trombositlerde hiperagresyon gösterilmiştir (17). Sarchielli ve ark tarafından yapılan çalışmada da migren hastalarında artmış trombosit aktive edici faktör (PAF) düzeyleri bildirilmiştir (18).

Sinyal peptidi-CUB-Epidermal büyüme faktörü benzeri alan içeren protein-1 (SCUBE-1), bir hücre yüzeyi proteinidir. İnsanda SCUBE-1 ilk olarak endotel hücrelerinde bulunmasına rağmen, çoğunlukla inaktif plateletlerin alfa granüllerinde depolandığı gösterilmiştir (19,20). Plateletin aktifleşmesi ile birlikte, SCUBE-1 ekspresyonu artar, plateletten ayrılarak dolaşıma küçük çözünür parçacıklar olarak salınır. Dolaşımdaki SCUBE-1 parçacıkları, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır (20). Ayrıca vasküler endotelden salgılanan SCUBE-1, oligomerlerine dönüşebilmekte, hücre yüzeyi ile güçlü ilişkisi ile inflamasyon ve trombozda önemli rol oynamaktadır (21). SCUBE-1'in adezyonu arttıran bir protein olduğu ve vasküler patolojilerde rol aldığı gösterilmiştir (20). Dai ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SCUBE-1'in akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir (21)

CD40 ilk olarak bağışıklık sistemi hücrelerinde (aktive CD4 hücreleri, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller) tanımlanmış tümör nekroz faktör (TNF) ailesinden trimerik, transmembran bir proteindir. Daha sonra CD40 ligandı (CD40L) ve CD40'ın endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, monositler, makrofajlar ve plateletler de dahil olmak üzere başka hücrelerde de mevcut olduğu gösterilmiştir (22). CD40L, uyarılmamış plateletlerde inaktif halde bulunmaktadır, platelet uyarılmasından sonra hızla platelet yüzeyine hareket eder. Yüzeyde eksprese edilen CD40L bölünür ve trimerik kalan çözünür CD40L (sCD40L) olarak adlandırılan çözünür bir fragman oluşturur. sCD40L' ın, glikoprotein IIa/IIIb reseptörüne bağlanarak ve hücre dışından hücre içine sinyali tetikleyerek trombosit aktivasyonunda, fibrinojen bağlanmasının indüksiyonunda rol oynadığı ve trombosit mikropartiküllerinin oluşumunu indükleyebilen birincil bir platelet agonisti olduğu gösterilmiştir (23). CD40L'nin

hücresel dağılımı ile ilgili çalışmalar, dolaşımdaki CD40L'nin %95'inin plateletlerde bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgu plateletlerin rol oynadığı durumlarda CD40L fonksiyonunun biyolojik ve patolojik bağlamda değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Migren hastalarında sCD40L düzeylerini ataklar arası dönemde inceleyen bir çalışmada kadın migren hastalarında ataklar arası dönemde sCD40L düzeyi yüksek bulunmuştur (24).

Çalışmamızda migren patogenezinde trombosit aktivasyonundan yola çıkarak migren hastalarının atak ve ataklar arası dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda SCUBE-1 ve sCD40L düzeyleri değerlendirildi. Bununla birlikte diğer bir patogenez mekanizması olan nörojenik inflamasyondan yola çıkarak inflamasyon belirteçleri olan yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP), fibrinojen düzeyleri, monosit HDL kolesterol oranı ve CRP albümin oranı değerleri ile SCUBE-1 ve sCD40L'ın ilişkileri incelendi. Bu çalışmanın amacı SCUBE-1 ve sCD40L'ın migren hastalarında tanı ve tedavide rol oynayabilecek belirteçler olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Migren Tarihçesi

Baş ağrısı ile ilgili veriler milattan önce (MÖ) 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Mezopotamya'da keşfedilen migren, saplanıcı baş ağrısı ve nevralji olarak eski Mısır uygarlığına ait Ebers papirüslerinde MÖ 2500 yıllarında tanımlanmıştır (25). Milattan önce 400'lü yıllarda Hipokrat baş ağrısından daha önce ortaya çıkabilecek görsel aurayı tanımlamıştır ve hastaların kusma sonrası rahatladığını belirterek migren tanımını yapmıştır (26). Kapadokya bölgesinde yaşamış olan Aretaeus milattan sonra (MS) 2. yüzyılda bulantı kusma ile birlikte görülen genellikle başın tek tarafında hissedilen, ağrılı dönemleri ağrısız dönemlerin takip ettiği baş ağrısını tarif ederek migreni ilk tanımlayan kişi olmuş ve migrenin kâşifi olarak anılmıştır (27). Milattan sonra yaklaşık 200 yılında Galen tarafından "hemicrania" kavramı ilk kez kullanılmıştır, bu terim zamanla değişerek yerini Fransızca kökenli "migraine" kelimesine bırakmıştır. Ünlü bir İngiliz doktor ve Kraliyet Cemiyeti'nin kurucularından Thomas Willis (MS 1621-1675) migrenin fotofobi, fonofobi, kusma gibi semptomlarını ayrıntılı olarak tanımlamış ve kalıtım, mevsim değişiklikleri, atmosferik durumlar ve diyet dahil olmak üzere migren ataklarının birçok nedenine değinmiştir. Willis ayrıca semptomların sinirlerin periferik uçlarında başlayan yavaş yavaş artan spazmlarla ilişkili olduğunu belirterek baş ağrısının vasküler teorisini ilk kez ortaya koymuştur (26). Liveing 1873'te migrenin nöral teorisini ortaya koymuş ve otonom bir bozukluk olabileceğini belirtmiştir (7).

1930 yılında Harold Wolf ve Johnn Grahom tarafından "vasküler teori" öne sürülmüştür. Vasküler teoriye göre, aura belirtileri intrakraniyal arterlerdeki vazokonstriksiyon ile başağrısı ise karotis arterlerinin vazodilatasyonu ile meydana gelmektedir (28).

Aristides Leao 1940'lı yıllarda kortikal yayılan depresyon (KYD) kavramını tanımlamıştır. KYD, başlangıç bölgesinden başlayarak bütün ipsilateral hemisfere yayılan geçici nöronal depolarizasyon ile kortikal elektrik aktivitenin depresyonudur

ve KYD'nin trigemino-vasküler afferentleri aktive ettiği çeşitli hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur (29).

1944 yılında Leao ve 1981 yılında da Lauritzen ve Olesen nörojenik teoriyi öne sürmüşlerdir. Nörojenik teoriye göre; rafe nükleusunda ve lokus seruleusta başlayan deşarjlar ile aura dönemi başlar. Bu deşarjlardan sonra bölgesel kan akımında azalma meydana gelir. Oligemi yani bölgeye giden kan akımının azalması ile nöronlarda depresyon oluşur ve bu nöronlardaki depresyon öne doğru yayılarak KYD oluşturur. Daha sonraki yıllarda bu teori 'nörovasküler teori' olarak geliştirilmiştir (30). Nörovasküler teoriye göre KYD ile nöronal aktivasyon meydana gelir buna bağlı olarak nöronlardan proinflamatuar medyatörler salgılanır. Bunun sonucunda da oksidatif stres, inflamasyon, intrakranial arterlerde dilatasyon meydana gelir (31).

Son zamanlarda genetik ve anatomi alanında yapılan çalışmalarda migren ile ilişkili bazı genler tespit edilmiş ve ağrı ile ilişkili olabilecek anatomik yapılar belirlenmiştir (32).

2.1.2. Migren Epidemiyolojisi

Baş ağrısı, dünya çapında engelliliğin üçüncü nedeni olarak belirtilmesi nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir şikayettir. Bununla birlikte migren hem hastaya hem de topluma önemli sosyal ve ekonomik yük ile birlikte, baş ağrısı atakları sırasında kayda değer bir yeti yitimine neden olan, sık görülen bir baş ağrısı bozukluğu türüdür (33,34). Migren, primer baş ağrılarında gerilim tipi baş ağrısından sonra ikinci sırada görülen genel popülasyonun %15'ini etkileyen kronik, genellikle güçten düşüren bir hastalıktır. Bu epizodik baş ağrısı, 4 saatten 3 güne kadar süren tek taraflı zonklayıcı baş ağrısı ile karakterizedir (35).

Prevalans belli bir zaman noktasında belirli bir toplumda görülen hasta sayısıdır. İnsidans ise belli bir zaman aralığında belirli bir toplumda görülen hastalığa yeni yakalanan kişilerin sayısıdır. Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik düzey gibi faktörlerden etkilenmektedir. Mevcut rakamlar, kadınların %18'inin ve erkeklerin %6'sının migrenden muzdarip olduğunu ve bu sayıların giderek arttığını göstermektedir. Ülkemizde migren prevalansının %16 olduğu, erkeklerde

%10,9, kadınlarda ise bu oranın %21,8 olduğu bulunmuştur. Prevalans 35-39 yaşlarında zirve yapar, çocuklarda veya ergenlerde ve yaşlılarda nispeten düşüktür (36). Okul çağındaki çocuklarda (6-17 yaş arası), Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1 yıllık migren prevalansı %26 bulunurken Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ergenlerde 1 yıllık prevalansın %6 olduğu bulunmuştur (37). Yaşlı kişilerde (60 yaş ve üzeri), prevalans oranları %3-6 aralığında bildirilmektedir (38,39). Migren prevalansı ile sosyoekonomik durum arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalarla birlikte, ABD'de yapılan iki çalışmada, yüksek gelirli kişilerle karşılaştırıldığında, düşük hane geliri olanlarda daha yüksek bir yaygınlık bulunmuştur (38, 40).

İnsidans çalışmalarına bakıldığında ise en yüksek migren insidansı 20 ile 35 yaşları arasında ortaya çıkar ve sıklıkla ailede hastalık öyküsü ile ilişkilidir (41). Her iki cinsiyette de 40'lı yaşlardan sonra azalma eğilimi göstermektedir (42). Ülkemizde 2008-2013 tarihleri arasında Baykan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada senelik insidans % 2,38 (kadınlarda % 2,98, erkeklerde % 1,93) olarak bulunmuş olup prevalans ise % 16,4 değerine ulaşmıştır (43). Toplumda sık görülüp her sene insidansı artan migrenin, işgücü kaybına neden olarak ve tedavi giderleri ile meydana getirdiği ekonomik yük de küçümsenmeyecek boyuttadır. İngiltere'nin Ulusal Sağlık Sistemi (National Health Service) verilerine göre; migren her sene iş gücü kaybı nedeniyle 2,25 milyar pound, bununla birlikte muayene, tetkik ve tedavi ücretleri eklendiğinde 150 milyon pound'dan fazla ekonomik yüke neden olmaktadır. ABD'de yürütülen bir çalışmada, yıllık sağlık giderleri açısından migren hastalığına sahip aileler ile, onlarla benzer migren hastalığı olmayan aileler kıyaslandığında migren hastalığına sahip ailelerin sağlık gideri %70 daha fazla tespit edilmiştir. Yapılan başka araştırmalarda da ABD'de migren için yıllık ekonomik yük 23 milyar dolar olarak tespit edilmiştir (44).

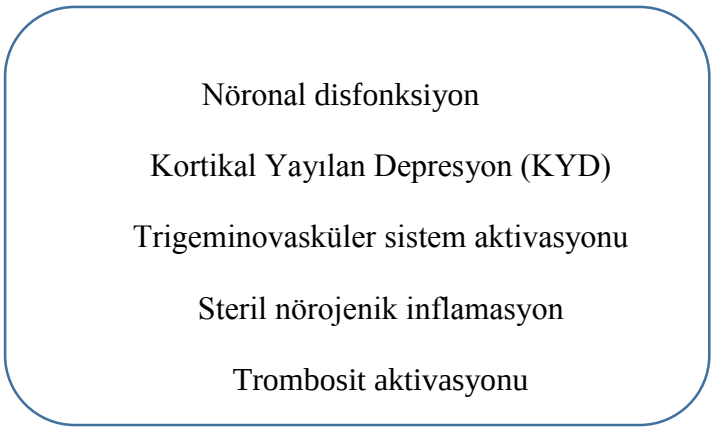
2.1.3 Migren Patofizyolojisi

Primer baş ağrısı türü olan "migren" çok eski çağlardan beri tanımlanmış olsa da nedeni günümüzde kesin olarak bulunamamıştır. Bununla birlikte migren patofizyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve önemli veriler elde edilmiştir. Migren birçok faktörün etkisi ile genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkan bir

hastalıktır. Familyal hemiplejik migren tiplerinde gen mutasyonlarının saptanması genetik yatkınlık için önemli bir işarettir. Migren hastalığına sahip bireyin ailesindeki diğer bireylerde de migrenin görülmesi, genetik yatkınlığı düşündürür iken bu bütün migren tipleri için kural olarak görülmemelidir. Son zamanlarda yapılan genom araştırmaları da bu hipotezi desteklemektedir (44). Ailevi hemiplejik migren vakalarının yaklaşık üçte ikisinde, 19p13 kromozomunda defekt bulunmuştur. Kromozomdaki defekt, voltaja bağlı bir P/Q kalsiyum kanalının α1 alt birimini kodlayan CACNA1A genindeki en az on farklı missense mutasyonundan kaynaklanır. P-tipi nöronal kalsiyum kanallarının görevi 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve diğer uyarıcı nöromedyatörlerin salınımına aracılık etmektir. Bu kanaldaki disfonksiyon 5-HT salınımını bozarak hastaların migren eşiğini daha düşük hale getirebilir. Voltaj kapılı P/Q tipi kalsiyum kanallarının diğer bir fonksiyonu da glutamat salınımıdır bu özelliğiyle kortikal yayılan depresyonda yer alarak migren aurasını başlatmada görev alabilir (45).

Migren patogenezini açıklamak için çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Migrenin patofizyolojisini açıklamak için ilk oluşturulan hipotez 1930'lu yıllarda Graham ve Wolff tarafından ortaya atılan klasik vasküler teoridir. Bu teoriye göre bir migren atağının başlangıcına intrakranial arterlerdeki vazokonstriksiyon neden olur ve daha sonrasında bu süreci uzun süren vazodilatasyon izler. Vazodilatasyon sonucunda perivasküler sinirlerdeki nöropeptid seviyesi artar, nöropeptid artışıyla birlikte ağrı ve ağrı ile ilgili bazı semptomlar ortaya çıkar (28).

Daha sonra yapılan çalışmalarda migren patogenezinde nörovasküler disfonksiyon, steril nörojenik inflamasyon ve kortikal yayılımlı depresyon mekanizmalarının birlikte rol oynayabileceği nörovasküler teori ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre oluşan nöronal disfonksiyonu vasküler değişiklikler takip etmektedir. Bunun sonucunda ağrı meydana gelmekte ve diğer nöronların da aktifleşmesi ile nöromedyatör salınımı gerçekleşmektedir (Şekil 2.1). Bu teoride serebral damarlarda vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu ve hiperpıhtılaşmaya neden olabilen endotel disfonksiyonu da yer almaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu gelişebilecek miyokard enfarktüsü, iskemik inme gibi vasküler olaylar ile ilişki daha çok auralı migreni olanlarda araştırılmıştır ve daha çok auralı migren ile ilişkilendirilmiştir (46).



Şekil 2.1: Nörovasküler teori bileşenleri

Migren patogenezinde; fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte migren atağında kortikal-oksipital yapılar kadar beyin sapı yapılarının da aktivite gösterdiği ve patogenezinde damar dilatasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda oksipital korteks, periakuaduktal gri cevher, mezensefalik retiküler formasyon, pons ve lokus seruleus gibi bölgelerde genetik yatkınlıkla ilişkili hipereksitabl nöronların bulunduğu ve herhangi bir tetikleyici ile KYD oluşturdukları gösterilmiştir (44).

Migren atağındaki en belirgin semptom olan başağrısı göz önüne alındığında, trigeminoservikal ağrı sisteminin tekrarlayan aktivasyonu patogenezin temelini oluşturmaktadır. Ancak bu aktivasyon gerçekleşmeden önce ve gerçekleştikten sonra patogeneze başka yolaklar da katkı sağlamaktadır. Migren kliniği prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom evresi olarak 4'e ayrılmaktadır. Migren atağının farklı evrelerinde farklı mekanizmaların rol oynaması ile birlikte, bir mekanizma birden fazla evrede rol oynayabilir (44).

Migren prodromu, atağın başlangıcından birkaç gün öncesine kadar ortaya çıkabilen konsantrasyon güçlüğü, duygu durum değişiklikleri, halsizlik, ışık, ses ve koku hassasiyeti yanısıra aşırı yeme isteği gibi belirtilerle karakterizedir. Bu belirtiler kortikal/subkortikal fonksiyonlar ve hipotalamik/otonomik sinir sistemi ile ilgili belirtilerdir. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında da prodromal dönemde, talamokortikal devrelerde ve hipotalamusta meydana gelen aktivite değişikliklerinin migren atağının başlamasından günler önce ortaya çıktığı saptanmıştır. Fakat bu

aktivite değişikliklerinin hangi mekanizma ile oluştuğu kesin olarak bilinmemektedir (44).

Migren hastalığına sahip bireylerin yaklaşık %15'i ile üçte birinde, genellikle baş ağrısı evresinden önce, fokal nörolojik semptomlar ile seyreden ve semptomların geçici olduğu aura fazı görülür. Migren aurasının insan korteksinde kendiliğinden oluşan KYD sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Oluşumuna yatkınlık muhtemelen, anormal uyarıcı/inhibitör dengesi yoluyla serebral korteksi hipereksitabl hale getiren genetik faktörlere bağlıdır (47). KYD, korteksin tüm bölgelerini etkileyen, dakikada 2-6 mm hızla ilerleyen; bir depolarizasyon dalgası ile başlayan bir süreçtir. Bu depolarizasyon dalgasını nöronal aktivitede depresyon takip etmektedir. KYD tüm kortikal bölgeleri etkileyebilmekle birlikte tuttuğu kortikal bölgeye göre çeşitli aura semptomlarına neden olmaktadır (44). KYD sırasında öncelikle serebral kan akımında geçici bir artış (hiperemi), takiben daha uzun süreli bir kan akımı azalması (oligemi) gerçekleşir. Serebral kan damarlarının vazodilatasyonu ve kan akımı artışı KYD'nin depolarizasyon dalgası ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar ve yaklaşık 90-120 saniye sürer. Bu geçici hiperemi sonrasında ise bir saat boyunca posterior, parietal ve oksipital loblarda bölgesel serebral kan akışının %17 ile %35 oranında azaldığı bununla birlikte frontal kortekste de hipoperfüzyonun görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İskemiye neden olacak kadar büyük olmayan kan akışındaki bu azalmalar "oligemi" olarak adlandırılmıştır (48). Auranın oluşması sırasında kan akımında azalma oksipital korteksde başlamakta ve bu azalma 2-3 mm/dk öne doğru hızla ilerlemektedir. Oksipital lobdan tetiklenen KYD dalgası ile tipik görsel auranın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tipik görsel aurada görülen parıldayan zikzak şekillerin ön kenarını içeren pozitif fenomen depolarizasyon dalgası sırasında meydana gelirken daha sonra gelişen skotom ve görme bulanıklığının baskılanmış nöronal aktiviteye bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (49). Aynı zamanda KYD sürecinde hücre dışı potasyumda büyük miktarda artış olurken, nitrik oksit (NO), araşidonik asit (AA), serotonin, glutamat ve diğer nörotransmitterlerde de artışlar gözlenir. Bu maddelerin ağrının ortaya çıkmasında etkili olan trigeminovasküler sistem aktivasyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Trigeminal ve üst servikal sinirlerde meydana gelen aktivasyon; aurasız olarak veya aura sonrasında oluşan başağrısının nedeni olarak belirtilmektedir. Migren atağının baş ağrısı evresinin, büyük serebral arterler ve sinüslerin yanı sıra pial, araknoid ve dural kan damarlarını innerve eden trigeminal nosiseptörlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yapılar mekanik, elektriksel veya kimyasal yol ile uyarılarak aktive olduğunda, migren ağrısına ve mide bulantısı, fotofobi, fonofobi gibi migren semptomlarına neden olduğu gösterilmiştir (47). Bu aktivasyon nosiseptif nöronların periferik terminalleri depolarize olduğunda ve daha sonra depolarizasyonu merkezi terminallere ileterek medulla ve servikal omurilikte ikinci sıra nöronların transsinaptik aktivasyonuna neden olduğunda meydana gelir. Yapılan çalışmalarda trigeminal ganglion uyarımı sonrasında mast hücre degranülasyonunu ve trombosit agregasyonu dahil postkapiller venüllerdeki değişiklikler gibi dura materde yapısal değişikliklerin gözlendiği bildirilmiştir. Trigeminal ganglionun elektrikle uyarılmasının, ekstraserebral kan akışında artışa neden olduğu; kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), P maddesi, vazoaktif intestinal polipeptit gibi vazodilatör nöromedyatörlerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (50). Bunun sonucunda dural ve pial damarlarda dilatasyon, plazma proteinlerinin ekstravazasyonu ve dural mast hücrelerinin degranülasyonu ile karakterize steril nörojenik inflamasyon tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu da trombositlerin aktive olmasına yol açar (51). Migrende trombosit agregasyonunun da arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Trombosit agregasyonu sonunda vazoaktif aminler, serotonin, adenozin difosfat (ADP), katekolaminler ve tiraminin açığa çıktığı, migren hastalarının trombositlerinin atak aralarında bile normalden daha az monoaminooksidaz içerdiği bildirilmiştir (52).

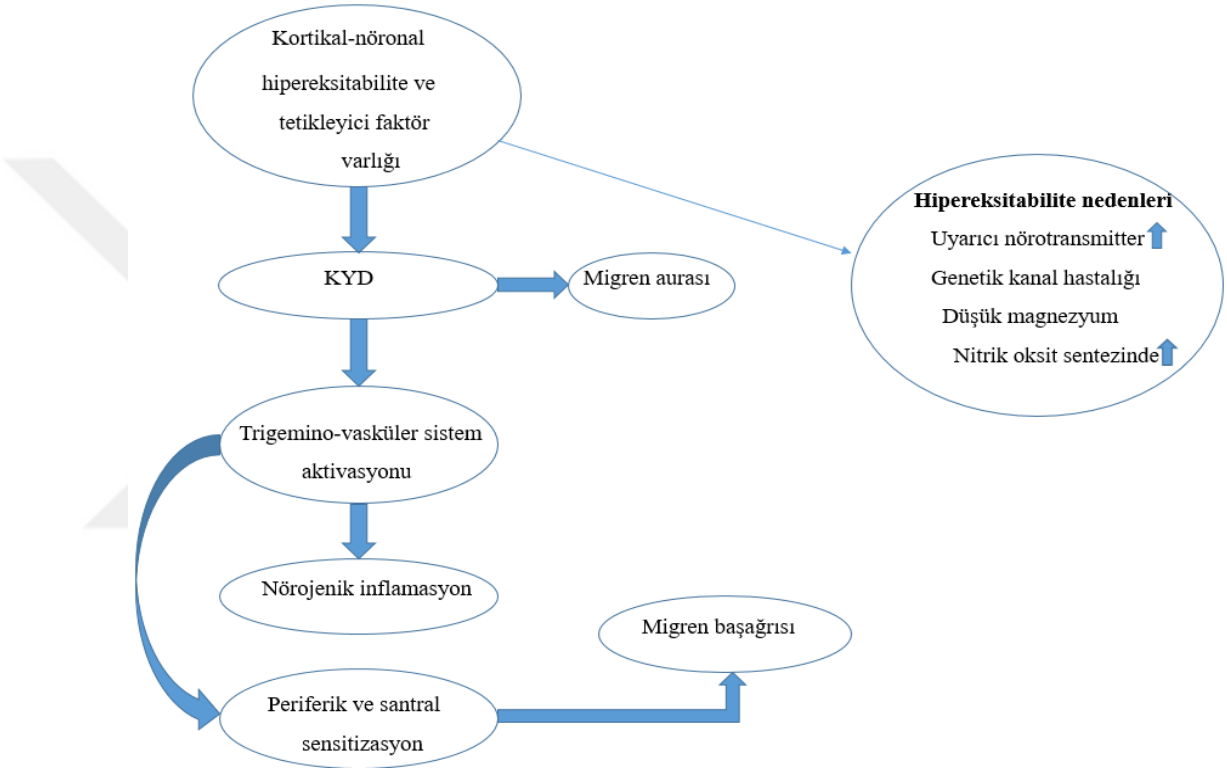
Trigeminal nosiseptif nöronların; periferik aksonları pia, dura ve büyük serebral arterlere ulaşıp inerve ederken, merkezi aksonları trigeminal nükleus kaudalisde bulunan ikinci sıra nöronlara ulaşır. Trigeminal nükleus caudalisde bulunan nosiseptörler, periorbital deri ve perikraniyal kaslardan uyarı alan nöronlarla birleşir. Bu nöronların yükselen aksonal projeksiyonları, nosiseptif sinyalleri; ventrolateral periaqueduktal gri cevher, retiküler formasyon, süperior salivatör nükleus gibi beyin sapı çekirdeklerine; anterior, lateral, dorsomedial suprakiazmatik ve supraoptik gibi

hipotalamik çekirdeklere; kaudat-putamen, globus pallidus ve substantia innominata gibi bazal ganglion çekirdeklerine iletir. Bu projeksiyonlar, baş ağrısı ile birlikte oluşan bulantı, kusma, esneme, gözyaşı dökme, idrara çıkma, iştahsızlık, yorgunluk, anksiyete, sinirlilik ve depresyon gibi belirtilerin nedeni olarak gösterilebilmektedir. Trigeminal nükleus kaudalisteki nöronların ek projeksiyonları, talamik ventral posteromedial, posterior ve parafasiküler çekirdeklerde de bulunur. Bu projeksiyonlar da başağrısı ile birlikte meydana gelen otonom semptomlara neden olmaktadır (53).

Trigeminal gangliyonda bulunan nöronlar intrakraniyal damar sisteminin ve meninkslerin nosiseptif innervasyonunu sağlayan miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli A lifleri ile yakın yerleşim göstermektedirler. Trigeminovasküler sistem aktive olduğunda gangliyonda salınan CGRP, hem C-liflerin hem de A tipi liflerin presinaptik terminallerindeki reseptörlerine bağlanarak sinaptik boşluğa glutamat salınımını arttırır. Bu da hem birincil nöronlardaki aktivasyonu arttırır hem de trigeminal nükleus kaudalis'de bulunan ikincil nöronlara da uyarıcı etki göstererek daha düşük bir uyarı ile bile uyarılmasını sağlar. Hatta birincil nöron uyarısından bağımsız olarak da uyarılma başlayabilir; bu şekilde santral sensitizasyon ortaya çıkar. Santral sensitizasyon, baş bölgesinde allodini, yani normalde ağrılı olmaması gereken dokunma duyusunun ağrı oluşturması ile sonuçlanır (44).

Trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu tam olarak neyin başlattığı kesin olarak bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, KYD'nin, periferik ve merkezi trigeminovasküler nöronların gecikmeli ya da ani aktivasyonunu başlatabileceği gösterilmiştir. Meningeal nosiseptörlerin KYD tarafından aktivasyonu sonucunda gelişen vasküler, hücresel ve moleküler olaylar iyi anlaşılmamış olsa da çok sayıda veri, pial arterlerde geçici daralma ve dilatasyon olduğunu ve dural plazma protein ekstravazasyonu, nörojenik inflamasyon, trombosit agregasyonu, mast hücre degranülasyonu geliştiğini göstermiş ve bunların çoğunun KYD'ye bağlı periferik CGRP salınımı tarafından yönlendirildiği belirtilmiştir. KYD'ye benzer şekilde, yetersiz glikojen döngüsü nedeniyle ortaya çıkan sinaptik metabolik stresin de nöronal inflamatuvar süreçleri başlatabileceği gösterilmiştir. Bu veriler, aurasız migrende de dural nörojenik inflamasyonun görülebileceğini desteklemesi ve açlık, uykusuzluk gibi faktörlerin neden tetikleyici olduğunu açıklayabilmesi açısından önemlidir (44).

Özetle; meningeal damarlarda nörojenik inflamasyon ile birlikte periferik ve santral trigeminal afferentlerin aktivasyonu migren ağrısının oluşumundan sorumlu esas iki mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu süreç ise genetik duyarlılığı olan bireylerde bazı tetikleyiciler ile ortaya çıkabilmektedir. Migren patofizyolojisi Şekil 2.2'de kısa bir özet şeklinde gösterilmiştir (44).



Şekil 2.2: Migren patogenezine şematik yaklaşım (44)

2.1.4. Migren Baş Ağrısı Sınıflama ve Tanı Kriterleri

Baş ağrısı ile ilgili sınıflama yapılmadan önce; hastalara tanı koymada güçlükler yaşanmış, aynı hasta farklı tanılar almıştır. Bu nedenle hastalar farklı hekimler tarafından farklı tanı ile tedavi edilmiştir. Tıbbın diğer dallarında olduğu gibi hastalıkları global olarak değerlendirmek için sınıflandırma önem kazanmaktadır. İlk olarak 1962 yılında "Ad Hoc Committee of the National Institute of Health" baş ağrılarının sınıflaması ile ilgili önemli bir adım atmıştır. Ancak yapılan araştırmaların artmasıyla yeni bulguların elde edilmesinden dolayı bu sınıflama geçerliliğini kaybetmiştir. 1985'te üyeleri tüm dünyadaki klinisyenlerden ve araştırmacılardan oluşan Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society; IHS) kurulmuştur. Bu dernek ilkini 1988'de olmak üzere Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (The International Classification of Headach Disorders; ICHD) adında tüm baş ağrılarını ve bunların tanı kriterlerini içeren sınıflama yayınlamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarla yeni elde edilen bilgiler ile bazı baş ağrılarının farklı kategoride yer alması gerektiğinden veya yeni baş ağrıları ortaya çıktığından 2004 ve 2013 yıllarında revizyona gidilmiştir. 2013'te The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version, ICHD-3) ve 2018'de ICHD-3 yayımlanmıştır (44).

Tablo 2.1. ICHD -3'e göre Migren Sınıflaması

1. Migren
1.1 Aurasız migren
1.2 Auralı migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Baş ağrılı tipik aura
1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3. Hemiplejik migren
1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren (AHM)
1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren tip 1 (AHM 1)
1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren tip 2 (AHM 2)
1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren tip 3 (AHM3)
1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren
1.2.4. Retinal migren
1.3. Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.4.1. Migren statusu
1.4.2. Enfarktsız kalıcı aura
1.4.3. Migrenöz infarkt
1.4.4. Migren aurasının tetiklediği nöbet
1.5. Olası migren
1.5.1 Aurasız olası migren
1.5.2. Auralı olası migren
1.6. Migrenle ilişkili olabilecek diğer epizodik sendromlar
1.6.1 Rekküren gastrointestinal bozukluk
1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2. Benign paroksismal vertigo
1.6.3. Benign paroksismal tortikollis

2.1.4.1 Aurasız Migren

Migren baş ağrılarının yaklaşık %80- 85'i aurasız migrendir. Aurasız migren; 4- 72 saat süren, tekrarlayan ataklar şeklinde meydana gelen, genellikle başın tek tarafına yerleşen kişinin günlük aktivitelerini engelleyen, zonklayıcı, orta şiddette veya şiddetli ağrının olduğu migren türüdür. Bu ağrıya bulantı ve/veya kusma, fotofobi, fonofobi, osmofobi eşlik edebilmektedir (44). Ataklar sırasında, serebral ya da beyin sapı kaynaklı herhangi bir fokal nörolojik belirti izlenmez. Aurasız migren tanı kriterleri Tablo 2.2'de yer almaktadır.

Tablo 2.2. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Aurasız Migren Tanı Kriterleri

A. B- D kriterlerine uyan en az 5 atak
B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat devam etmesi (tedavi almadan veya tedaviye yanıt alınamayan)
C. Baş ağrısı esnasında aşağıdaki özelliklerden minimum 2 tanesini varlığı ▪ Tek taraflı olma ▪ Zonklayıcı özellik ▪ Ağrının orta veya şiddetli olması ▪ Yürümek, merdiven çıkmak gibi rutin fiziksel aktiviteler ile şiddetlenme
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az bir tanesinin görülmesi ▪ Bulantı ve/ veya kusma ▪ Fotofobi ve fonofobi
E. Altta yatan farklı bir sebebin olmaması

2.1.4.2 Auralı Migren

Migren baş ağrılarının yaklaşık %15-20'si ise auralı migrendir. Aura semptomları; görsel, duysal, santral sinir sistemi ile ilgili diğer bozuklukları içerir. Genellikle aura döneminden sonra baş ağrısı dönemi başlar. Aura 5- 20 dakika içerisinde kademeli olarak gelişir ve 60 dakikadan daha kısa bir sürede kaybolur. Auralı migren tanı kriterleri Tablo 2.3'te yer almaktadır.

Tablo 2.3. ICHD-III Beta Sınıflamasına Göre Auralı Migren Tanı Kriterleri

A. B ve D kriterlerini dolduran en az 2 atak olması
B. Tamamı geri dönüşüm sergileyen aşağıdaki aura özelliklerinden en az birinin olması: ▪ Görsel ▪ Sensör (Duyusal) ▪ Konuşma ve/veya dil bozuklukları ▪ Motor ▪ Beyin sapı
C. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin bulunması ▪ En az bir aura belirtisi ≥ 5 dakika içerisinde yavaşça ortaya çıkar ve/veya iki veya daha fazla belirti birbirini izleyerek olarak oluşur ▪ Ortaya çıkan her bir auranın 5-60 dakika sürmesi ▪ En az bir aura belirtisinin tek taraflı olması ▪ Baş ağrısının auraya beraber veya 60 dakika içinde görülmesi
D. ICHD-3 sınıflandırılmasında diğer tanılara uymama ve Geçici İskemi Atak (TİA)'ın dışlanmış olması

2.1.5. Migren kliniği

Migren kliniği 4 evreye ayrılmaktadır. Öncelikle prodrom yani haberci belirtilerin olduğu evre ile başlar ve eğer ağrı auralı tipte ise auranın görüldüğü faz ile devam eder. Auranın ardından veya bazen aurayla beraber baş ağrısı evresi başlar. Postdrom evre ise ağrıdan sonra olan dönemdir. Bu evreler arasındaki geçiş net olmayabilir ve bu evrelerin hepsi her atakta bulunmayabilir. Bu evreler, kişiden kişiye ve ataktan atağa farklılıklar gösterebilir (44).

Prodromal Evre

Migren sadece baş ağrısı atakları ile seyreden bir hastalık değil, zamanla gelişen duyusal süreçleri içermektedir. Auralı migrende auradan önce ve aurasız migrende ağrının başlangıcından 2-48 saat kadar önce ortaya çıkan semptomların

varlığı migren atağının habercisidir. Eğer dikkatli bir anamnez alınırsa migren hastalarının birçoğunda prodrom semptomlarının olduğu görülebilir (54). Prodromal evre belirtileri; konsantrasyon güçlüğü, depresyon, hiperaktivite, huzursuzluk, yorgunluk gibi bilişsel değişiklikleri; aşırı yeme isteği, sık idrara çıkma, susama hissinde artış, uykuya eğilim, sık esneme gibi homeostatik değişiklikleri ve fotofobi, fonofobi, osmofobi, kas gerginliği gibi duyusal değişiklikleri içermektedir. Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda en sık bildirilen prodromal semptomlar yorgunluk, duygudurum değişikliği ve esnemedir. Konsantrasyon değişiklikleri ve duygudurum değişiklikleri ise sonraki en yaygın semptomlardır (55).

Hastaların prodromal semptomlara dayalı olarak migren ataklarında ağrıyı tahmin etme yeteneklerine ilişkin 2003 yılında Giffin ve 3 arkadaşı tarafından bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre hastaların %72'si en az bir atağını, hastaların %82'si ataklarının yarısından fazlasını tahmin etmiştir. Hastaların %68'i ise atağı ağrının başlamasından 6 saatten fazla bir süre önce tahmin etmiştir (56).

Yapılan çalışmalarda prodrom dönemi belirtilerinin ortaya çıkmasında etkili olan anatomik bölgeler tespit edilmiştir. Bunlar frontal loblar, serebral hemisferler, santral nöradrenerjik sistemler ve hipotalamustur (57).

Aura Evresi

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'ne (IHS) göre migren aurası, genelde 5-20 dakika içinde başlayıp 60 dakikadan daha az süren, geri dönüşümlü fokal nörolojik semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Migren aurası, baş ağrısıyla birlikte veya baş ağrısı olmaksızın ortaya çıkabilir (32). Migrenli hastaların %15-30'unda görülmektedir. Aura, görsel, duyusal ve santral sinir sistemi ile ilgili diğer bozuklukları içerebilir (44).

Görsel aura en sık görülen aura türüdür ve auralı migrenli bireylerin %98-99' unda görülür. Duyu ve dil bozuklukları ise sırasıyla auraların %36'sında ve %10'unda görülür. Görsel auralar semptomlarına göre pozitif ve negatif olarak değerlendirilebilir. Pozitif auralara C harfi şeklinde fortifikasyon spektrumları, ışık çakmaları, görme alanında renkli veya kırık çizgiler örnek verilebilir. Görme alanı

kaybının olduğu negatif semptomlarda ise görme alanı hemianopik veya bazen de altitudinal olarak etkilenmektedir. Skotomlar sık görülmektedir (58).

İkinci sıklıkla görülen aura tipi olan duyusal aura, el- kol ve aynı yüz ve dil yarımında ağız ve burun çevresinde uyuşukluk, karıncalanma şeklinde başlar. Bunların dışında daha nadiren, aura sırasında korteksin tutulum yerine bağlı olarak motor kuvvetsizlik, disartri, baş dönmesi, düşüncede yavaşlama, kâbus deliryum gibi mental durum değişiklikleri görülebilir bu semptomlar tamamen geri dönüşümlüdür (59).

Auralı migren atağının ayırıcı tanısında; karotis diseksiyonu, epilepsi, geçici iskemik atak düşünülmelidir. Aurada görülebilen ekstremitelerde ve yüzde uyuşukluk, karıncalanma, lisan bozuklukları ve baş dönmesi gibi belirtiler bazen iskemik atak veya epileptik belirtilerle karıştırılabilmektedir. Aurada görülen parestezilerde uyuşukluk elden başlar ve yukarı doğru önce kola daha sonra yüze, dudaklara yayılır. Aurada görülen parestezi 10-30 dakika içinde yavaş bir şekilde meydana gelmektedir bu da epileptik bir fenomenden ayrılmasını sağlamaktadır. Düzelmenin ilk tutulan bölgeden başlaması ile de iskemik bir ataktan ayrılabilmektedir. Bununla birlikte migren aurası, nöbetler ve psikiyatrik bozuklukların ardından üçüncü en yaygın inmeyi taklit eden durumdur ve tüm uygun olmayan trombolitik tedavilerin %18'ini oluşturur (60).

Baş ağrısı Evresi

Migren baş ağrısı 4- 72 saat süren, tekrarlayan ataklar şeklinde meydana gelen, genellikle başın tek tarafına yerleşen, kişinin günlük aktivitelerini engelleyen, çocukluk, ergenlik veya erken erişkinlik döneminde başlayan zonklayıcı, orta şiddette veya şiddetli ağrıdır. Migren, genellikle başın tek tarafında lokalize olmakla birlikte yetişkinlerin %40'ında, çocukların ise %60'ında başın iki tarafında da lokalize olabilir. Ağrının yerleşimi çoğunlukla frontotemporal bölgede ve göz etrafında olsa da başın ve ensenin herhangi bir bölgesinde de olabilir. Baş ağrısının şiddeti hapşırma, öksürme, öne eğilme gibi kafa içi basıncını arttıran durumlarda artar. Atak sırasında fiziksel aktivite ile baş ağrısı arttığı için hastalar sessiz ve karanlık bir ortam arayışı içerisnde olmaktadır. Bulantı (%80), kusma (%50), ışığa, sese, kokuya karşı artmış duyarlılık, duygu durum değişiklikleri, iştahsızlık, lisan bozuklukları başağrısı ile

birlikte görülebilmektedir. Depresyon belirtileri, yorgunluk, anksiyete ve gerginlik sıklıkla görülmektedir (61).

Ağrı Sonrası (Postdrom) Evre

Baş ağrısının olmadığı fakat bazı semptomların devam ettiği evredir. Postdrom evrede kişide yorgunluk, iştahsızlık, duygudurum değişiklikleri görilebilir. Migren ataklarından sonra bazı hastalar kendilerini kötü hissetmesine rağmen bazıları ise çok iyi hissedebilir, hatta öforik bile olabilirler (61).

2.1.6. Tetikleyici Faktörler

Migren çoğu hastada iç (hormonal değişimler gibi) veya dış (koku, parlak ışık, bazı gıdalar gibi) tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Her tetikleyici migrenli bireylerin hepsinin aynı düzeyde etkilemeyebilir. Bazı migren hastalarında bir tane tetikleyici bile migren atağına neden olurken bazı hastalarda birkaç tane tetikleyici bir araya geldiğinde atağa neden olabilir.

Tetikleyiciler arasında çikolata, alkol, çay, kahve gibi diyet ile alınan gıdalar, parlak ışık, sıcak hava, keskin kokular gibi çevresel faktörler, adet dönemleri, oral kontraseptif gibi hormonal faktörler sık görülmektedir. Migrenin diğer tetikleyici faktörleri Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Migrenin tetikleyici faktörleri (44)

•Stres •Açlık •Yüksek ses •Yorgunluk •Parlak ışık •Mens dönemleri •Keskin kokular •Uykusuzluk	**Gıdalar** • Yağlı yiyecekler • Çay, kahve • Alkol • Çiğ soğan, sarımsak • Çikolata • Fındık, fıstık • Vanilya • Kırmızı şarap

2.1.7. Migren Tedavisi

Migren tedavisi ikiye ayrılmaktadır. Bunlar ilaç ve ilaç dışı tedavilerdir.

İlaç dışı tedavi

İlaç dışı tedavi; hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesini içerir. Hastaya hastalığın klinik seyri, semptomları ve tedavisi hakkında bilgi verilebilir. Bununla birlikte ilaç dışı tedavide yaşam şeklinin düzenli bir hale getirilmesi (beslenme ve uykunun düzenlenmesi, egzersiz yapma), tetikleyen faktörlerin farkında olma ve bunlardan kaçınma, bilişsel-davranışsal tedaviler yer alır (44).

İlaç tedavisi

İlaç ile yapılan tedavi, atak anında ve profilakside kullanılmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Akut Atak Tedavisi

Akut tedavi ile, migren atağın süresinin kısaltması ve şiddetinin azalması hedeflenmektedir. Tedavi ile sadece baş ağrısının değil, baş ağrısı ile birlikte görülen diğer klinik belirtilerinde sonlanması amaçlanır. Uluslararası Başağrısı Birliği'nin akut tedavi için başarı kriteri, baş ağrısının 2 saat içerinde sonlanmasıdır. Ayrıca 24-48 saat boyunca baş ağrısının ve diğer belirtilerin tekrar etmemesidir (44).

Akut farmakolojik tedaviler, baş ağrısı evresinde verildiğinde başarılı olma ihtimali daha yüksektir. Bu evrede tedavi verilmeyip allodini/santral sensitizasyon ortaya çıktıktan sonra tedavi verilirse başarı şansı daha düşüktür (44).

Genel olarak, şiddeti hafif-orta olan ataklarda non-spesifik olan non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) grubu gibi ilaçlar tercih edilebilir. Bu tedavi ile sonuç alınamazsa migrene spesifik olan triptanlar tercih edilebilir. Spesifik olmayan ilaçlar migren ağrısı ile birlikte diğer ağrılara da etkili iken, migrene spesifik ilaçlar sadece migren ataklarındaki baş ağrısında etkilidir. Şiddetli bir atak için NSAİİ basamağı atlanıp direkt olarak triptanlar kullanılabilir (44).

Migrene sıklıkla eşlik eden bulantı ve kusmanın tedavisi de önemlidir. Bulantı için kullanılan ilaçlar atağın sonlanmasına yardımcı olabileceği gibi bulantı ve kusmayı önleyerek ağrı kesicilerin emilimini artırıp etkisini artırabilmektedir. Bulantı semptomuna yönelik tedavi için NSAİİ veya triptan grubu ilaçların yanına metoklopramid (10 mg) veya domperidon (10 mg) eklenmektedir (44).

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. Basit ve kombine analjezikler, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
2. Migrene özgü ilaçlar (triptanlar, ergot türevleri)
3. Anti-emetikler
4. Opioidler
5. Nöroleptikler
6. Diğerleri

1. Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ

Şiddeti hafif-orta olan ataklarda etkilidirler. Atak şiddeti ağır olan migren hastalarında ise etkinlikleri daha düşüktür. NSAİİ grubu ilaçlar deneysel modellerde durada nörojenik inflamasyonu, meningeal nosiseptör sensitizasyonunu ve kan-beyin bariyerini de geçebiliyorlarsa santral trigeminal sensitizasyonu baskılamaktadır. İlk basamak olarak basit analjezikler ikinci basamakta NSAİİ ve kombine preparatlar kullanılabilir. Bu grup ilaçlar arasında yer alan asetilsalisilik asit, naproksen, ibuprofen ve diklofenağın migrenin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (44).

NSAİİ grubu ilaçlar genellikle tek olarak ya da kafein ve bulantı-kuma semptomuna da yönelik anti-emetik ilaçla birlikte verilirler. Son yapılan çalışmalarda naproksen ve triptanların kombine kullanımının daha fazla etkinlik gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (44).

Bu grup ilaçlar kolay ulaşılabildiği ve öforik bir durum oluşturabileceği için hastalar tarafından sık kullanılabilir ve tolerans gelişebilir. Etkinlikleri de kısıtlı

olduğu için ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmelidir. Bununla birlikte fazla sürede ilaç kullanıldığında ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı meydana gelebilir (44).

2. Migrene özgü ilaçlar (triptanlar, ergotamin ve türevleri)

Triptan (selektif 5HT1B/1D agonistleri)

Triptanlar, serotoninin kan damarlarında bulunan 5-HT1B ve presinaptik duysal sinirlerde bulunan 5- HT1D reseptörlerinin agonistleridir. Orta-şiddetli migren (auralı veya aurasız) akut ataklarında, özellikle ağrıları analjezikler/NSAİİ ile azalmayan hastalarda triptanlar en etkili tedavidir. Etki mekanizması; trigeminal nosiseptif afferentlerden CGRP ve P maddesi gibi nöromedyatörlerin salınımının periferik inhibisyonu; trigeminal nükleus kaudalis, periakuaduktal gri cevher ve talamus dahil olmak üzere trigeminoservikal yoldaki ikinci sıra nöronların modülasyonu ve son olarak vazokonstriksiyon olmak üzere üç şekilde olabilmektedir. Kranial damar vazokonstriksiyonunu 5-HT1B reseptörleri üzerinden meydana getirirken, trigeminal afferentlerden nöropeptidlerin salınımının inhibisyonu 5-HT1D reseptörleri üzerinden meydana gelir (62).

Triptanların farmakolojik benzerliklerine rağmen, farmakokinetik ve uygulama yolları farklılık göstermektedir. Bu da etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından farklılıklar ortaya çıkarmaktadır. En uygun triptan ve uygulama yolu ağrının ve hastanın durumu gözönüne alınarak seçilir. Triptanlar oral olarak alındığında etkileri genellikle 2 saat içinde başlar. Triptanlar subkutan olarak uygulandığında ise etkin plazma konsantrasyonuna dakikalar içinde çok hızlı bir şekilde ulaşmaktadır. Bu özelliği ile bulantı-kusmanın da eşlik ettiği migren ataklarında acil tedavi için kullanılabilir (62).

Triptanlar; 5-HT1B/1D reseptörlerine özgü olduğundan daha az yan etki gösterse de kardiyovasküler riskleri mevcuttur. Hipertansiyonu olanlarda, koroner arter hastalığı riski yüksek olanlarda kullanılmamalıdır (44).

Ergotamin ve türevleri (ergotamin tartarat ve dihidroergotamin (DHE))

Migrene spesifik tedaviler arasında tarihte ilk kullanılan ilaçlar ergot

alkaloitleridir. Ergot alkaloitleri etkilerini sadece 5-HT1B/1D reseptörleri üzerinden değil, serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik reseptörler üzerinden de göstermektedir. Bundan dolayı triptanlara göre yan etkileri de daha fazla olmaktadır. İlaç aşırı kullanım baş ağrısı sık görülmektedir (44).

Ergotamin tartarat oral olarak kullanılabilir. Sadece kafein ya da kafein ve aseminofen ile kombine preperatları bulunmaktadır. Dihidroergotamin intravenöz, intramusküler, intranazal olarak kullanılabilmektedir. Dihidroergotaminin tedavi için subkutan, intramüsküler veya intravenöz olarak tek başına veridiğinde ne kadar etkin ve güvenilir olduğunu gösteren çalışma henüz bulunmamaktadır (45).

Anti-emetik ilaçlar

Migren atağına bulantı ve kusma eşlik ediyorsa antiemetik ilaçlar kullanılır. Ayrıca mideden geçiş süresini kısaltarak ve barsak hareketlerindeki yavaşlamayı önleyerek ilaç emilimini artırıcı özellik gösterir. Bu da ağrı kesicilerin etkisini arttırmaktadır. Antiemetik olarak kullanılan ilaçlar arasında metoklopromid ve trimetobenzamid yer almaktadır (44).

2. Nöroleptikler

Nöroleptikler ilaçlar (klorpromazin, proklorperazin gibi); serotonerjik, dopaminerjik ve alfa adrenerjik reseptörler üzerine antagonist etki gösterdiği için akut migren tedavisinde etkilidirler. Bu grup ilaçlar ağrı ile birlikte bulantı üzerinde de etkili oldukları için tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (44).

3. Opioidler

Migrenin rutin tedavisinde yer almaz. Triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanılamadığı migren hastalarında atak tedavisi için kullanılabilir. Migren statusu veya basit analjeziklere cevap alınamayan ağrı ataklarında da kullanılabilirler. Bunun yanısıra, ilacın aşırı kullanımı riski nedeniyle hastalarda haftada ikiden az kullanılmalıdır. Bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksektir (44,45).

Profilaktik Tedavi

Migren profilaksi tedavisinin amacı, atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak ve akut atak tedavisinin etkinliğini artırmaktır. Daha geniş olarak, önlemenin nihai hedefleri sağlıkla ilgili yaşam kalitesini artırmak, hastanın fonksiyon düzeyini iyileştirmek ve hastalığın ilerlemesini önlemektir (44).

Profilaktik tedavi endikasyonları arasında; ayda 4 veya daha fazla atağa sahip olma veya ayın 8 veya daha fazla gününde baş ağrısının olması, akut atak tedavinin başarısız olması veya akut tedaviye kontrendikasyonun bulunması, hemiplejik migren, beyinsapı auralı migren veya migrenöz enfarkt varlığı gibi bazı migren alt tipleri, aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı yer almaktadır (63).

Profilaksinin birincil amacı, atak sıklığını ≥%50 azaltmaktır. Ayrıca baş ağrısı yoğunluğunu, süresini ve baş ağrısına bağlı özürlülük durumunu azaltabilir ve akut ilaçlara yanıtı iyileştirebilir. Profilaksi, aşırı ilaç kullanımı, migren ilerlemesi ve varsayımsal olarak beyin hasarı riskini azaltır. Epidemiyolojik çalışmalar migren hastalarının yaklaşık %25'inde profilaksi gerektiğini gösterse de koruyucu ilaç tedavileri hastaların küçük bir yüzdesi tarafından kullanılmaktadır (64).

Profilaktik migren tedavisi için başlıca ilaç grupları arasında antiepileptik ilaçlar, antidepresanlar, β-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal antagonistleri, botulinum nörotoksinleri ve diğerleri (riboflavin, magnezyum ve petasitler dahil) bulunur. Tipik olarak, tedavi seçilen ilacın düşük bir dozunda başlatılır ve istenen terapötik sonuca veya maksimum doza ulaşılana veya yan etkiler gelişene kadar artırılır (62).

Beta- blokerler

Migren profilaksisinde en fazla kullanılan ilaçlardır. Beta 1 aracılı etkilerin bloke edilmesi ve bunun sonucunda Na^+ salınımının ve tirozin hidroksilaz aktivitesinin inhibisyonu, ana etki mekanizmaları olarak kabul edilir. Beta blokerler, lokus seruleusun noradrenerjik nöronlarının nöronal ateşleme hızını azaltır, periaquaduktal

gri madde nöronlarının ateşleme hızını düzenler ve muhtemelen 5-HT2C ve 5-HT2B reseptörlerini bloke ederek serotonerjik sistemle etkileşime girer. Beta blokerlerin migrende profilaktik etkilerinin bir kısmını ventroposteromedial talamik çekirdekte bir etki ve KYD inhibisyonu yoluyla uyguladıkları varsayılmıştır (64). Propranolol, timolol, nadolol, atenolol ve metoprolol profilakside etkili olan beta blokerlerdir (44). Beta blokerler, anjina veya hipertansiyonu olan hastalarda faydalıdır. Konjestif kalp yetmezliği, astım, Raynaud hastalığı ve insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda kontrendikedirler (45).

Kalsiyum kanal blokerleri

Flunarizin, verapamil ve diltiazem kulanılmaktadır. Flunarizin, nöronal uyarılabilirliği düzenler ve muhtemelen L-tipi Ca^{2+} ve Na^{+} kanallarını bloke ederek ve NO sentezini azaltarak dural vazodilatasyonu hafifletir. Bu grup ilaçlar bazı migren alt tiplerinde (hemiplejik migren, baziler tip migren), hipertansiyonu ve astımı olan hastalarda kullanılabilmektedir. Somnolans ve kilo alımı en sık görülen yan etkidir. Parkinsonizm riski nedeniyle yaşlılarda flunarizinden kaçınılmalıdır (64).

Anti-epileptik ilaçlar

Epilepsi, anksiyete, bipolar hastalığı ve nöropatik ağrısı olanlarda antiepileptik ilaçlar ilk tercih edilecek olanlardır. Bu grup ilaçlardan valproik asit ve topiramat en sık kullanılanlardır. Valproik asit, GABA aracılı nörotransmisyonu arttırarak, voltaja bağlı Na^{+} kanallarının bloke ederek ve plazma ekstravazasyonunu azaltarak etki gösterir. Topiramat, glutamatı bloke eden, karbonik anhidrazı inhibe eden ve GABA üretimini uyaran bir Ca^{2+} ve Na^{+} kanal blokeridir. Kortikal hipereksitabiliteyi modüle eder, trigeminal afferentlerde glutamat sinyalini inhibe eder ve trigeminal nükleus kaudalis ve inen beyin sapı yollarındaki GABA-A reseptörleri yoluyla nosiseptif iletimi modüle eder (64).

Antidepresanlar

Migrenin önleyici tedavisinde en sık tercih edilen ve yapılan çalışmalarda etkinliği en iyi gösterilmiş antidepresan amitriptilindir. Amitriptilin, noradrenalin ve

serotoninin geri alınımını inhibe eder. Bu etkisini antidepresan etkisinden bağımsız göstermektedir (65).

Diğer antidepresanların migren profilaksisindeki etkinlikleri ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır (44).

Botulinum nörotoksini-A

Botulinum nörotoksin tip A (BoNTA), nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını önleyerek güçlü bir şekilde kas kasılmasını inhibe etmektedir. Fokal kas aşırı aktivitesinde, özellikle blefarospazm ve şaşılık ile karakterize oküler durumların tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda Botulinum toksini tip A (BTA)'nın, trigeminal gangliondan CGRP ve P maddesinin salınımını inhibe ederek, trigeminal/servikal sistem üzerinde ağrı ile ilgili yolaklarda baskılayıcı etkiler gösterdiği bulunmuştur. Migrende etki mekanizmasının periferik sensitizasyonu inhibe ederek merkezi sensitizasyonda dolaylı bir azalmaya yol açarak olduğu düşünülmektedir (64).

Yeni nesil yaklaşımlar

Lasmiditan

5-HT1F reseptörlerinin selektif agonistidir. 5-HT1F için 5-HT1B ve 5- HT1D reseptörlerine göre 440 kattan fazla güçlü bağlanma afinitesine sahip bir 5-HT agonistidir ve trigeminal gangliyondaki elektriksel stimülasyon belirteçlerini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu, CGRP ve glutamat gibi nöropeptitlerin ve nörotransmiterlerin salınımını engeller, böylece bunların lokal aktivitelerini ve migren atak ağrı yollarını inhibe eder. Lasmiditanın migren ataklarını durdurmadaki etkinliği ve güvenliği, randomize faz III klinik çalışmalarda plaseboya karşı gösterilmiştir. 5-HT1F reseptörü, 5- HT1B ve 5- HT1D reseptörleri gibi vasküler kasta değil esas olarak trigeminal sinirde bulunduğundan, lasmiditan, triptanların aksine bir vazokonstriksiyon etkisine sahip değildir. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda kullanılabileceğine inanılmaktadır (66).

CGRP reseptör antagonistleri

CGRP reseptör antagonistleri, auralı veya aurasız bir akut baş ağrısı atağında rahatlama sağlar. CGRP güçlü bir vazodilatördür ve reseptörleri, insan kraniyal damar yapısındaki ve trigeminal gangliondaki düz kas hücrelerinde bol miktarda bulunur. CGRP veya reseptörüne karşı monoklonal antikorlar, epizodik veya kronik migrenin önlenmesinde özellikle etkilidir. Çeşitli küçük moleküllü antagonistlerin hem deneysel hem de klinik çalışmalarda CGRP yanıtlarını güçlü ve seçici bir şekilde bloke ettiği gösterilmiştir. Bu moleküller kimyasal olarak birbirleriyle ilgisiz olmalarına rağmen, ortak bir hareket tarzına sahiptirler, bu nedenle topluca gepantlar olarak adlandırılırlar. Bugüne kadar test edilen tüm gepantlar migren hastalarında etkilidir (67).

CGRP reseptör antagonisti olcegepant, intravenöz kullanılma zorunluluğu nedeniyle, telcegepant ise karaciğer toksisitesi nedeniyle, etkili bulunmalarına rağmen klinik pratiğe geçememiştir. Yakın zamanda geliştirilen iki gepant; ubrogepant ve rimegepanttır, bu ilaçların da migrende etkili olduğu gösterilmiştir (67).

Bilinen tüm gepantlar, migrenin akut tedavisi için geliştirilmiştir. Bununla birlikte, atogepant adı verilen başka bir gepant, migren önleyici bir profilaktik ajan olarak geliştirilmiştir. Atogepant, ubrogepant ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir etkiye sahiptir ve daha uzun plazma yarı ömrü, migren profilaksisi için kullanılmasına izin verir. Atogepant'ın epizodik migrenin önlenmesi için etkinliği ve güvenliğine ilişkin bir faz IIb/III klinik deneyi tamamlanmış ve plaseboya kıyasla aylık ortalama migren günlerinin sayısını önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Çalışmada hepatotoksisite gözlenmemiştir, epizodik ve kronik migren hastalarında üç faz III çalışması devam etmektedir (68).

Anti-CGRP monoklonal antikorları

CGRP'nin etkisini inhibe etmek için CGRP reseptör antagonistlerinin yanısıra CGRP veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikorlar kullanılmaya başlanılmıştır. Monoklonal antikorların yarılanma ömrü uzun olduğu için üç ayda bir uygulamanın yeterli olması önemli avantajlarıdır. Galcanezumab, eptinezumab ve fremanezumab gibi birkaç hümanize monoklonal anti-CGRP antikoru şu anda klinik deney

aşamasındadır. CGRP reseptörüne karşı kalsitonin reseptör ailesindeki diğer ilgili reseptörlere göre 5.000 kat daha seçici olan monoklonal antikor erenumab CGRP reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır ve CGRP yanıtlarını in vitro ve in vivo tamamen antagonize eder. Klinik araştırmalar, erenumabın epizodik ve kronik migren için etkili bir profilaktik tedavi olduğunu göstermiştir (67).

2.2. Signal Peptide CUB-EGF Domain-Containing Protein-1 (SCUBE-1)

Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE), epidermal büyüme faktörü (EGF) süper ailesine ait bir protein grubu olup, EGF gibi çeşitli ve tekrar eden yapılarla karakterizedir ve sisteinden zengin parçalar içerir. SCUBE genlerinin, fare embriyogenezisi sırasında gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve ekstremite tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan ekspresyonu gösterilmiştir (69,70).

Şu ana kadar SCUBE gen ailesinin 3 farklı izoformu çoğaltılmıştır. Keşfedilme sırasına göre SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olarak isimlendirilmiştir (19,71). SCUBE'nin 3 izoformu da fare, zebra balıkları ve insanlarda gösterilmiştir. Bu izoformlar yaklaşık 1000 aminoasitten oluşan glikoprotein yapısındadırlar. SCUBE izoformları en az 5 ortak protein yapısı içerir. Bunlar; N-terminal sinyal peptit dizisi (22 aminoasitlik), 9 adet birbiri ardına dizilen EGF 3 benzeri tekrarlar, N-glikolize ara bölge, üç adet altı sistein rezidüsünün düzenli tekrarı ve C terminalinde Cub alanıdır (Şekil 2.3). Sinyal peptid dizisinin SCUBE-1 proteinin sekretuar yolağa girmesinde, salınmasında ve yüzey ilişkili bir protein olmak üzere eksprese edilmesinde doğrudan rol aldığı gösterilmiştir. Buna rağmen diğer dört bölgenin fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir (20).



Şekil 2.3. SCUBE-1 glikoprotein molekül yapısı (20)

SCUBE-1, SCUBE gen ailesi içerisinde son zamanlarda yapılan çalışmalarla tanımlanmış bir hücre yüzey proteinidir. EGF benzeri tekrar eden yapıların, trombosit -matriks ve trombosit-trombosit etkileşimlerine aracılık etmede adeziv bir modül olarak görev yaptığı gösterilmiştir (20). SCUBE-1'in bu çözünür EGF benzeri bölümleri, tek başına trombosit agregasyonunu tetiklemese de ristosetin ile indüklenen trombosit aglütinasyonunu güçlendirebilir. Ristosetin, von Willebrand faktörünün konformasyonel değişikliğine neden olur ve bu faktörün trombosit glikoprotein Ib'ye bağlanmasını başlatır. Ardından trombosit aglütinasyonunu indükler (72).

SCUBE-1 önce vasküler endotel hücrelerinden izole edilmiş olmasına rağmen, yapılan çalışmalarla insanlarda ağırlıklı olarak inaktif plateletlerin alfa granüllerinde depolandığı gösterilmiştir (20,73). Platelet aktivasyonu sonrası, ekspresyonu artan SCUBE-1 hücre yüzeyine doğru yer değiştirirerek dolaşıma küçük çözünür parçacıklar olarak salınır. Dolaşımdaki bu parçacıklar, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır (20).

SCUBE-1'in insanlarda aterosklerotik lezyonların subendotelyal matrikslerinde gösterilmesi, EGF glikoproteinindeki gibi aglütinasyona yatkınlık yaratan dizilimlerinin olması, tromboz olaylarında ve kardiyovasküler olaylarda rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda SCUBE-1'in aterotrombotik durumlar, endotelyal disfonksiyon ve vasküler hasarda kritik rolü olduğu ve bu durumlar ile ilişkisi gösterilmiştir. Dai ve ark.'ın yaptığı çalışmada SCUBE-1 proteinin ortalama tromboz semptomlarının başlangıcından 6 saat sonra tespit edildiği bu yüzden sensitivitesinin düşük olduğu fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir biyobelirteç olacağı belirtilmiştir (21). Bunun yanı sıra platelet aktivasyonunun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (21,74). SCUBE-1, akut koroner sendrom, akut iskemik inme ve akut mezenterik iskemi, pulmoner emboli dâhil olmak üzere platelet aktivasyonunu içeren bir dizi hastalıkta araştırılmıştır (75-77). Yapılan çalışmalarda SCUBE-1'in iskemik durumlar, hipoksi ve oksidatif stresle (akut koroner sendrom, over torsiyonu, iskemik inme ve iskemi reperfüzyon hasarı gibi) olan ilişkisi de bildirilmiştir (21,78,79). Turedi ve ark. SCUBE-1 düzeylerinde, deneysel testis torsiyon çalışmasında iskemiden 4 saat sonra diğer gruplara göre anlamlı bir yükseklik saptandığını ve histopatolojik skor ile SCUBE-1 seviyeleri

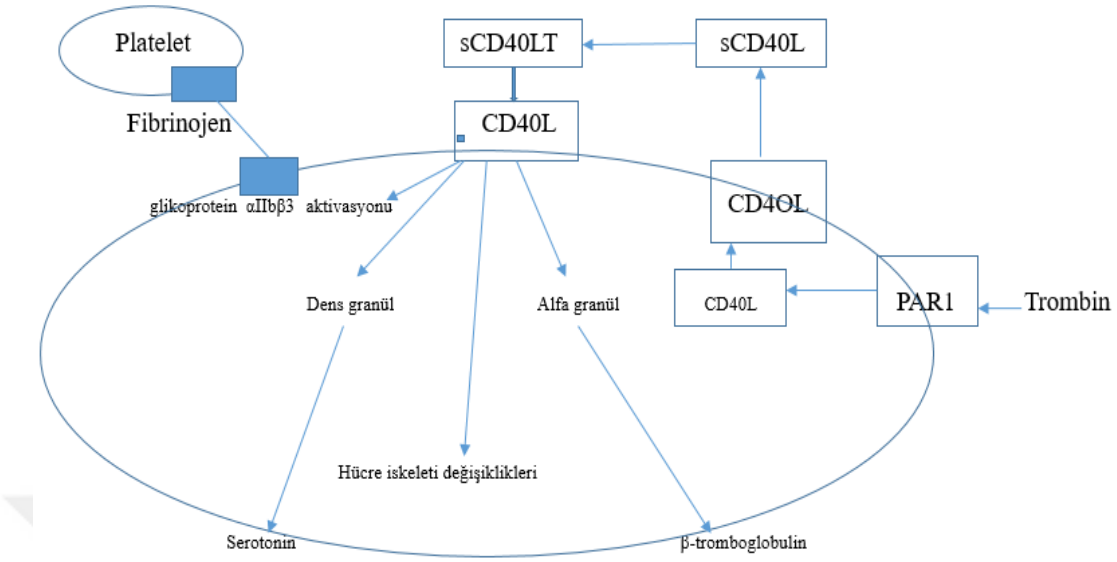
arasında belirgin bir korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir (80).

Umbilikal ven endotelyal hücre kültürleri ile yapılan bir çalışmada interlökin 1 beta (IL-1β) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlerle uyarım sonrasında SCUBE-1 seviyelerinin arttığı ve sonrasında düştüğü gösterilmiştir. Bu açıdan bakıldığında ise SCUBE proteininin inflamatuar olaylarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (19).

2.3. CD40 Ligand

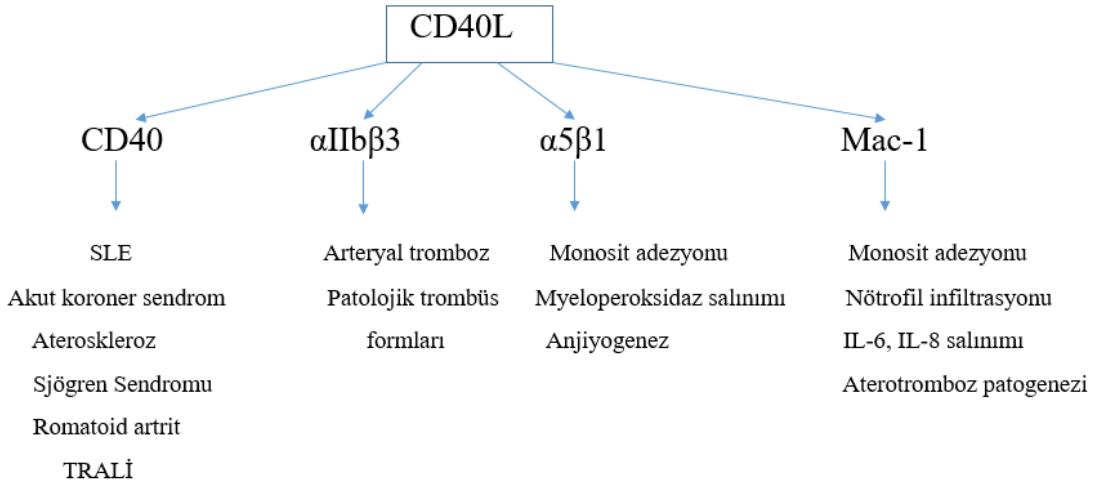
Eskiden CD154, gp39, TBAM veya TRAP olarak adlandırılan CD40L, tümör nekroz faktör süper ailesinin (TNF) üyesi olan bir immünomodülatör 33 kDa tip II transmembran glikoproteinidir. Kodlama geni (CD40G), X kromozomunun uzun kolunda q26.3-q27.1 konumunda bulunur (81,82).

CD40L, çeşitli hücre grupları tarafından yapısal olarak yüksek oranda eksprese edilir. CD40L, en karakteristik olarak aktive edilmiş ve/veya farklılaşmış T hücreleri tarafından eksprese edilir. TNF ailesinin diğer üyeleri gibi, hücre yüzeyindeki veya çözünür formundaki aktif CD40L de homotrimerlerden oluşur. CD40L'nin bu multimerik yapısı, CD40 ile etkili etkileşim ve ardından hücre içi sinyalleşme için çok önemlidir. T hücrelerindeki ekspresyona ek olarak trombositlerin aktive olması ile birlikte trombosit yüzeylerinde de CD40L'nin birçok kopyasının eksprese edildiği gösterilmiştir. CD40L'ın megakaryositler tarafından sentezlendiği ve trombosit uyarılmasına kadar alfa granüllerde depolandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (83). Trombosit uyarılmasından sonra, CD40L trombosit yüzeyine doğru yer değiştirir. Yüzeyde eksprese edilen CD40L bölünür ve trimerik kalan çözünür CD40L (sCD40L) olarak adlandırılan çözünür bir fragman oluşturur. Çözünür CD40L daha sonra daha fazla trombosit aktivasyonuna neden olarak inflamatuar veya trombotik yanıtı teşvik eder (84). CD40L'nin hücresel dağılımı ile ilgili çalışmalar, dolaşımdaki CD40L'nin %95'inin plateletlerde bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgu plateletlerin rol oynadığı durumlarda CD40L fonksiyonunun biyolojik ve patolojik bağlamda değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (23).



Şekil 2.4. Platelet aktivasyonu sonrası meydana gelen durumlar (84)

CD40L için ana reseptör, B hücreleri, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından yapısal olarak eksprese edilen CD40'tır. CD40 ayrıca trombositler, nötrofiller, endotel hücreleri ve T hücreleri tarafından da eksprese edilir. CD40L ayrıca üç integrine de bağlanabilir. Bu üç integrin; fibrinojen ve von Willebrand faktörü için de reseptör olarak bilinen trombosit glikoproteini glikoprotein IIb/IIIa (αIIbβ3); matriks makromoleküllerine ve proteinazlara bağlanarak anjiyogenezi uyaran bir integrin olan α5β1 (CD49e/CD29); nötrofiller, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar tarafından bir transdüksiyon sinyalini tetiklemek ve inflamasyona aracılık etmek için uyarılan Mac-1 veya αMβ2'dir. CD40L'nin CD40, αIIbβ3, α5β1 veya Mac-1'e (αMβ2) bağlanması, farklı inflamatuar patolojileri indükler (83). CD40L ve reseptörlerinin indüklediği inflamatuar durumlar Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. CD40L ve reseptörleri, ilgili inflamatuar durumlar (83)

CD40-CD40L sistemi hem protrombotik hem de proinflamatuar etkilerle ilişkilidir. Çözünür CD40L, ateroskleroz ve aterotrombozun patofizyolojisine katkıda bulunur (85). Otokrin, parakrin ve endokrin aktiviteleri nedeniyle, sCD40L trombosit aktivasyonunu, agregasyonunu ve aterotromboza yol açabilen trombosit-lökosit konjugasyonunu artırır. CD40L'nin endotelyal ve diğer vasküler hücreler üzerinde CD40 ile etkileşimi, E-selektin, VCAM-1, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerininin ve aktive olmuş T hücrelerden salgılanan interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), matriks metalloproteinaz (MMP)-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını arttırır (86). CD40L ve CD40 endotel yüzeyinde etkileşime girdikten sonra, trombomodulin ekspresyonu azalır ve trombin oluşumu kolaylaşır (87).

sCD40L'nin aktive trombositler üzerindeki αIIbβ3 integrine bağlanabildiği, böylece trombosit yayılmasını indüklediği ve trombosit agregasyonunu desteklediği ve ayrıca arteriyel trombüs stabilitesine izin verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88). Ayrıca CD40L'nin trombosit aktivasyonunu, fibrinojen bağlanmasının indüklenmesini ve αIIbβ3 reseptörüne bağlanarak ve dıştan içe sinyalleşmeyi tetikleyerek trombosit mikropartiküllerinin oluşumunu indükleyebilen bir birincil trombosit agonist olduğu bildirilmiştir (23).

Mac-1, inflamasyon sırasında aktive edilmiş endotelyuma nötrofil ve monosit adezyonunun önemli bir aracısıdır. Mac-1'e CD40L ligasyonu, aterosklerotik lezyon

bölgesinde CD40L/Mac-1'e bağımlı monosit ve nötrofil adezyonu ve göçüne ve ayrıca aterogenez sırasında neointimal oluşuma aracılık etmede rol oynar (89, 90). Bununla birlikte CD40L ve Mac etkileşimi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına da neden olur (83).

α5β1 integrini endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monositler/makrofajlar ve trombositler tarafından eksprese edilir. Hücre adezyonu, göçü ve çoğalmasının yanı sıra birçok hücre tipinin hayatta kalmasında rol oynar. CD40L'nin α5β1 integrin eksprese eden bir monositik hücre hattına bağlanması, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların 1/2 (ERK-1/2) fosforilasyonuna ve bu hücrelerde IL-8 mRNA ekspresyonuna yol açar (82).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Vaka Seçimi

Vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (25.02.2021 tarih, 108 sayılı karar) onay alındı ve çalışmanın tümü Helsinki Bildirgesi kurallarına göre gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilere (hasta ve sağlıklı kontrol grubu), çalışmayı anlatan bilgilendirilmiş onam formu verildi ve çalışmaya katılımları için sözlü ve yazılı katılım onayı alındı.

Bu çalışmaya 01 Kasım 2021-30 Eylül 2022 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başağrısı şikâyeti ile başvuran 18-60 yaş aralığında, daha önce Uluslararası Başağrısı Derneği-Migren Kriterlerine (2018) göre migren tanısı almış, atak döneminde olan 85 migren hastası dahil edilmiştir. Acil Tıp Hekimi tarafından gönüllülerin fizik muayeneleri yapılarak; yaşları, cinsiyetleri, migrene eşlik edebilen bulantı, kusma, foto/fonofobi semptomları, tetkileyici faktör varlığı ve özgeçmişleri kayıt altına alınmıştır. Migren dışında ek nörolojik hastalığı, kafa içi yer kaplayıcı lezyonu, karaciğer ve böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği, akciğer hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, malignite öyküsü, kronik ilaç kullanım öyküsü, gebelik durumu olan ve oral kontraseptif kullanımı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm bu kriterleri karşılayan ve ataklar arası dönemde de kan vermeyi kabul eden 50 migren hastası ve yaş ve cinsiyetleri benzer 50 sağlıklı kontrol ile çalışma tamamlanmıştır.

3.1.2. Kan Numunelerin Alınması

Akut migren atağı ile Acil Servis'e başvuran hastalara analjezi ve diğer semptomlarına yönelik tedavi verilmeden önce hastalardan antekübital venden venöz kan örnekleri alındı. Glikoz, alanin transaminaz (ALT), kreatinin, total kolesterol (TK), trigliserid, (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K), high sensitif CRP (hsCRP), albümin, ürik asit parametreleri için jelli serum ayrıştırıcılı kan alma tüpüne; tam kan sayımı, SCUBE-1, sCD40L

parametreleri için etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) içeren kan alma tüpüne, fibrinojen ölçümü için sitrat içeren kan alma tüpüne kan alındı.

Acil Servise migren atağı ile başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar ilk başvuru tarihinden en az 7 gün sonra telefon ile arandı. Ulaşılabilen hastalar ataksız dönemlerinde tekrar kan vermek üzere çağrıldı. 50 hasta ataksız dönemde kan vermek için tekrar başvuruda bulundu.

Tüm biyokimyasal parametrelerin ölçümü Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Rutin parametrelerin ölçümü aynı gün yapılırken, SCUBE-1 ve sCD40L düzeylerini ölçmek üzere rutin analizler sonrasında kalan plazma örnekleri, iki porsiyon halinde ependorf tüplerinde, -80°C derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı.

3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Jelli, serum ayrıştırıcılı kan alma tüpleri (BD Vacutainer, SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm, ABD)
2. EDTA içeren kan alma tüpleri (BD Vacutainer, K2EDTA Blood Collection Tubes, 2 mL, 13 x 75 mm, ABD)
3. Sitrat içeren koagulasyon tüpleri (VACUSERA 1.8 ml Koagulasyon %3.2 Sodyum Sitrat (0.109M), Türkiye)
4. Santrifüj cihazı (Nüve NF 1200 R, Türkiye)
5. Derin dondurucu (-80°C) (Kirsch, Bosch, Almanya)
6. Buzdolabı (+4°C) ,(Bosch, Almanya)
7. Otomatik pipetler (20-20 ul, 100-1000 ul; Eppendorf, ABD)
8. Vorteks cihazı (Nüve NM 110, Türkiye)
9. Biyokimya otoanalizörü (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD)
10. Tam kan sayım cihazı (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD)
11. Koagulasyon cihazı (ACL TOP 700, Instrumentation Laboratory, Bedford, ABD)
12. ELİSA plate yıkayıcı (Bio-tek, ELx 50, Biotek Instruments, ABD)

13. ELİSA okuyucusu (Rayto RT-6000 Microplate Reader, Çin)

3.1.4. Kullanılan Kitler

1. SCUBE-1 ELİSA kiti (Elabscience Human Signal Peptide, CUB and EGF-like Domain Containing Protein 1 ELISA Kit, Catalog no: E-EL-H5405, Lot no: B4VTASW38Y, Wuhan, Çin)
2. sCD40L ELİSA kiti (Elabscience Human Soluble Cluster of Differentiation 40 Ligand ELISA Kit, Catalog no: E-EL-H0035, Lot no: J6M7FL66B, Wuhan, Çin)
3. Glikoz reaktifi (Beckman Coulter Glucose, REF no: OSR6221)
4. ALT reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: ORS6107)
5. Kreatinin reaktifi (Beckman Coulter Creatinine, REF no: ORS6178, İrlanda)
6. Total kolesterol reaktifi (Beckman Coulter Total Cholesterol, REF no: ORS6116)
7. Trigliserid reaktifi (Beckman Coulter Triglyceride, REF no: ORS61118)
8. HDL kolesterol reaktifi (Beckman Coulter HDL Cholesterol, REF no: ORS6287, Japonya)
9. Ürik asit reaktifi (Beckman Coulter Uric Acid, REF no: ORS6198, İrlanda)
10. Albümin reaktifi (Beckman Coulter Albumin, REF no: ORS6102, İrlanda)
11. High sensitif CRP reaktifi (Beckman Coulter hsCRP, REF no: ORS6199, Japonya)
12. Glukoz, ALT, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, ürik asit, albümin testleri için kullanılan kalibratör ve kontroller (Beckman Coulter, System Calibrator, System Control 1, Control 2)
13. HDL kolesterol için kalibratör ve kontrol (Beckman Coulter, HDL-Cholesterol calibrator, HDL/LDL-Cholesterol Control Serum)
14. Yüksek sensitif CRP kalibratör ve kontrol (Beckman Coulter, CRP Latex calibrator set, ABD; ITA control serum level 1-2, İrlanda)
15. Tam kan sayımı ölçümü reaktifleri, kontrolleri (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Tam Kan Sayım reaktifleri)
16. Fibrinojen reaktifi (Q.F.A Trombin Kiti Bedford, ABD)

17. Fibrinojen için kalibratör (Hemosıl calibration plasma, Bedford, ABD)

18. Fibrinojen için kontrol (Hemosıl normal ve low abnormal control, Bedford, ABD)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Rutin Parametrelerin Analizi ve Hesaplanması

Jelli serum ayrıştırıcı kan alma tüpüne alınan kan numuneleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, santrifüj cihazı ile 3000 rpm'de (revolutions per minute/dakikadaki dönme sayısı) 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serum kısmı elde edildi. Glikoz, ALT, kreatinin, TG, TK, HDL-K, hsCRP, ürik asit, albümin ölçümleri biyokimya analizöründe spektrofotometrik yöntemle, fibrinojen düzeyi koagulasyon analizöründe Clauss metodu ile, tam kan sayımı ise otomatize tam kan sayım cihazında aynı gün içinde gerçekleştirildi. LDL-K; Fridewald formülü [(LDL-K) =TK-(HDL-K) + (Trigliserid/5)] kullanılarak hesaplandı. CAR; hsCRP/albümin formülü, MHR; monosit sayısı/HDL-K formülü ile hesaplandı.

3.2.1.1. Glikoz Ölçüm Yöntemi:

Glikoz, enzimatik UV (hekzokinaz yöntemi) yöntemi ile çalışılmıştır. Glikoz, hekzokinaz tarafından glukoz-6-fosfat ve ADP açığa çıkaracak şekilde fosforile edilir. Glikoz-6-fosfat, G6PD tarafından oksidize edilir ve eş zamanlı olarak NADH ortaya çıkar. Glikoz konsantrasyonu, NADH absorbansının 340nm'deki artışı ile orantılıdır.

3.2.1.2. ALT Ölçüm Yöntemi

ALT ölçümü IFCC'nin önerilerine dayanan yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde ALT, alaninin amino grubunu 2-oksoglutarata transfer eder ve bunun sonucunda glutamat ve pirüvat oluşur. Oluşan pirüvat LDH enzimi ile laktata dönüşür aynı zamanda NADH yükseltgenerek NAD^+ oluşur. NADH'ın 340 nm'de absorbans azalması, numunedeki ALT aktivitesiyle orantılıdır.

3.2.1.3. Kreatinin Ölçüm Yöntemi

Kreatinin ölçümü kinetik Jaffe (kompanse yöntem) ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde kreatinin alkali ortamda pikrik asit ile reaksiyona girdiğinde turuncu-sarı renkte bir bileşik oluşumuna neden olur. 520/800 nm'deki renk değişiminin hızı, numunenin kreatinin konsantrasyonuyla orantılıdır.

3.2.1.4. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolize uğratılır. Açığa çıkan serbest kolesterol kolesterol oksidaz tarafından oksidasyona uğrayarak koleston-3-one ve H_2O_2 oluşur. H_2O_2, peroksidaz mevcudiyetinde 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanarak kırmızı renkli kinonim oluşturur. Bu boyanın 540/600 nm deki absorbansta yaptığı artış miktarı kolesterol düzeyi ile orantılıdır.

3.2.1.5. Trigliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliserid ölçümü enzimatik kolorimetrik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde numunede bulunan trigliseridler mikrobiyal lipaz ile hidroksilasyona uğrayarak gliserin ve yağ asitlerini oluşturur. Gliserin ATP varlığında gliserol kinaz enzimi ile fosforillenerek gliserol-3-P oluşturur. Oluşan gliserol-3-fosfatın gliserol fosfat oksidaz enzimi ile okside edilmesinin sonucunda H_2O_2 ve dihidroksiaseton-fosfat oluşur. Meydana gelen H_2O_2, peroksidaz bulunan ortamda 4-aminofenazon N, N-bis (4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzuyla (MADB) reaksiyona girer, 660/800 nm'de absorbans veren bir kromofor (mavi renk) üretir.

3.2.1.6. HDL-Kolesterol Ölçüm Yöntemi

HDL-K ölçümü enzimatik kolorimetrik yöntem ile gerçekleştirildi. Reaktif 1'de bulunan anti insan-β-lipoprotein antikorları, HDL-K dışı lipoproteinlere (LDL, VLDL ve şilomikronlara) bağlanarak antikor-antijen kompleksleri oluşturur. Bu kompleksler reaktif 2 eklendiğinde kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzim

reaksiyonlarını bloke eder. HDL-kolesterol miktarı, bir enzim kromojen sisteminin mevcudiyetinde belirlenir.

3.2.1.7. Albümin Ölçüm Yöntemi

Albümin ölçüm yönteminde, albümin bromkresol yeşili ile reaksiyona girerek renkli bir bileşik oluşturur. Bu renkli bileşiğin 600/800 nm'de yaptığı absorbans değişikliği ölçülerek albümin konsantrasyonu bulunur.

3.2.1.8. High Sensitif CRP Ölçüm Yöntemi

High sensitif CRP ölçümü immünotürbidimetrik yöntemle gerçekleştirildi. Bu yöntemde numune reaktif 1 tamponu ve lateks partiküllerinin üzerini kaplamış anti-insan CRP antikorları içeren reaktif 2 lateks süspansiyonu ile karıştırıldığında CRP ve anti-insan CRP antikorları çözünmeyen agregatlar oluşturur. Bu agregatların absorbansı numunedeki CRP konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.2.1.9. Tam Kan Sayımı Ölçüm Yöntemi

EDTA antikoagülan içeren mor tüpe alınmış olan kanlardan Beckman Coulter DXH 800 tam kan sayım analiz cihazında flow sitometri yöntemi ile ölçüm yapıldı.

3.2.1.10. Fibrinojen Ölçüm Yöntemi

Fibrinojen ölçümü "Clauss pıhtılaşma metodu" ile yapılmaktadır. Test örneğindeki fibrinojenden, trombin eklenmesi sonucu fibrin oluşur ve sonuçta oluşan pıhtılaşma zamanı değeri ölçülür. Pıhtılaşma zamanı değerinin logaritması, fibrinojen konsantrasyonunun logaritması ile ters orantılıdır. Bilinen farklı fibrinojen değerlerine sahip referans plazmaların pıhtılaşma zamanlarından yararlanılarak bir fibrinojen referans eğrisi çizilir. Referans eğri üzerinde pıhtılaşma zamanı değerlerini karşılaştırarak hastanın plazma fibrinojen konsantrasyonu belirlenir.

3.2.2. ELİSA yöntemi ile ölçülen parametreler

3.2.2.1. Plazma SCUBE-1 Düzeyi Ölçüm Yöntemi

Plazma SCUBE-1 düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin çalışma prosedürüne uyularak yapıldı. Kitin 40 ng/ml konsantrasyonundaki referans standardından 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,625 ng/ml konsantrasyonlara sahip standartlar hazırlandı. Bu standartlar çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite- konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır. Kit 0,63-40 ng/ml saptama aralığına ve 0,38 ng/ml duyarlılığına sahipti.

3.2.2.2. Plazma sCD40L Düzeyi Ölçüm Yöntemi:

Plazma sCD40L düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin çalışma prosedürüne uyularak yapıldı. Kitin 4000 pg/ml konsantrasyonundaki referans standardından 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml konsantrasyonlara sahip standartlar hazırlandı. Bu standartlar çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır. Kit 62,5-4000 pg/ml saptama aralığına ve 37,5 pg/ml duyarlılığına sahipti.

3.2.3. İstatistiksel Analizler

Örneklem büyüklüğü hesabı için GPower3.1.9.7 (Almanya) programı kullanıldı. Orta etki büyüklüğünde (%25) tip I hata payı 0,05, (1-β) değeri %95 alındığında üç grup (migren atak ve ataklararası grubu, kontrol grubu) için 141 vaka gerektiği hesaplandı.

Tüm istatistiksel analizler için SPSS istatistik paket programı (SPSS 25.0 for Windows, Chicago, ABD) ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin (cinsiyet)

karşılaştırılması amacıyla ki-kare testi kullanıldı. Sürekli veriler Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak normal dağılım için test edildi. Sonuçlar verilerin dağılımına göre ortalama ± standart sapma (SD) ve median (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Migren atak, migren ataklar arası gruplarının ile sağlıklı kontrol grubu ile iki grup karşılaştırmasında; normal dağılan sürekli verilerin analizi için Student t-testi, normal dağılmayan sürekli verilerin analizi için Mann-Whitney U testi uygulandı. Migren atak (auralı/aurasız) ve migren ataklar arası grubun karşılaştırılmasında; normal dağılan sürekli verilerin analizi için eşleştirilmiş t-testi (paired samples t-testi), normal dağılmayan sürekli veriler için Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi (Wilcoxon signed rank test) kullanıldı. Plazma SCUBE-1 düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisini değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistikler için $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Serum fibrinojen düzeyleri ile monosit HDL oranının migren hastalarını (ataklararası ve atak) öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerin (cut-off) sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında ($p<0,05$) olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Çalışmaya dahil olan 100 katılımcı (50 migren hastası ve 50 sağlıklı kontrol) 19-58 yaş aralığında olup; %25'i erkek ve %75'i kadındı. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0,916; p=0,488). Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 34,7±12,1, migren grubunun yaş ortalaması 34,2±12,2 olarak belirlendi (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Migren ve sağlıklı kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları

	Sağlıklı Kontrol n=50	Migren n=50	P
Yaş (yıl)			0,916
Ortalama	34,7±12,1	34,2±12,2	
Medyan	33,5	32,5	
Min-max	19-58	19-58	
Çeyreklerarası aralık	22	22	
Cinsiyet (E/K)	14/36	11/39	0,488

4.2. Migren Atak, Migren Ataklar Arası ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Ortalama ve Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubu ile migren ataklar arası grubuna ait biyokimyasal ve hematolojik parametreler karşılaştırıldığında; trigliserid, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, fibrinojen, MHR parametreleri migren ataklar arası grupta sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p1 <0,001; <0,001; 0,002; 0,001; 0,003; 0,001; <0,001). HDL-K düzeyi migren ataklar arası grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p1=0,001). Tablo 4.2'de belirtilen SCUBE-1, sCD40L ve diğer parametreler açısından sağlıklı kontrol ve migren ataklar arası grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.2. Migren ataklar arası, migren atak ve sağlıklı kontrol grubunda biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

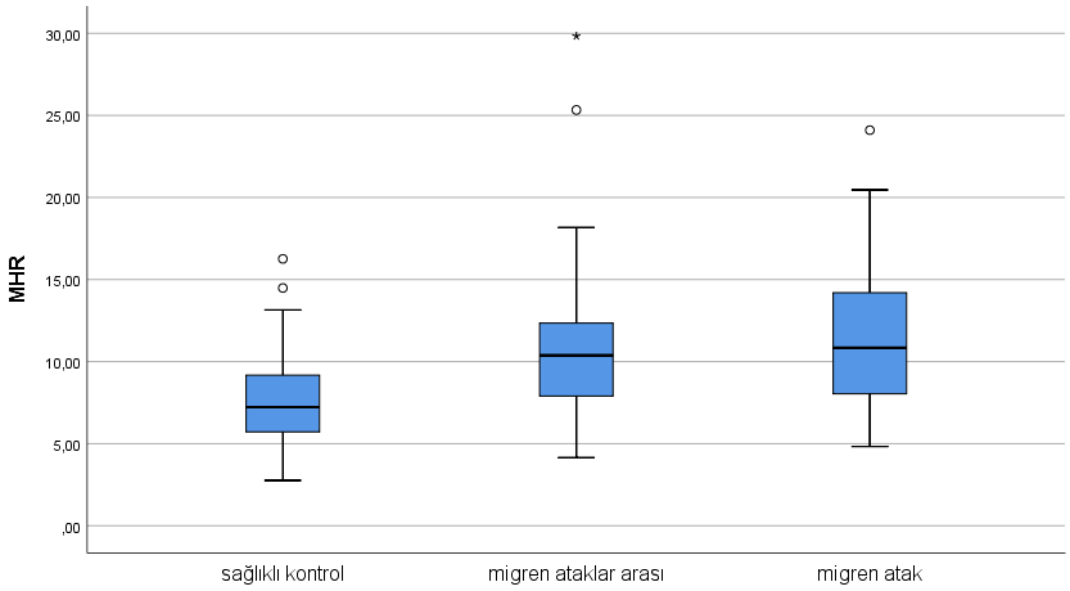
	Sağlıklı Kontrol	**Migren Ataklar arası**	**Migren Atak**	**p1**	**p2**	**p3**
Glukoz (mg/dl)	95,5 (15,2)	89,8 (10,2)	93,2 (17,6)	0,100	0,690	0,263
ALT (U/L)	14,7 (10,3)	16,3 (14,8)	15,6 (14,1)	0,348	0,511	0,340
Kreatinin (mg/dl)	0,72 (0,16)	0,72 (0,25)	0,69 (0,24)	0,972	0,526	0,146
Albümin (g/dl)	4,44±0,26	4,38±0,28	4,38±0,28	0,313	0,313	0,602
TK (mg/dl)	189,4±35,2	195,4±38,7	199,1±41,6	0,415	0,211	0,330
TG (mg/dl)	82,6 (43,38)	130,7 (201,5)	129,9 (131,7)	**<0,001**	**0,001**	**0,007**
HDL-K (mg/dl)	60,4±11,5	52,8±11,4	51,5±12,0	**0,001**	**<0,001**	0,504
LDL-K (mg/dl)	102,1 (48,2)	104,4 (38,6)	118,2 (43,1)	0,499	0,198	**0,004**
Hb (g/dl)	13,8±1,4	13,6±1,7	13,8±1,7	0,365	0,944	0,128
MCV (fl)	84,5 (5,9)	84,8 (6,3)	86,4 (5,8)	0,544	0,407	**0,041**
RDW (%)	13,9 (1,2)	13,9 (1,5)	13,8 (2,0)	0,728	0,817	0,411
Lökosit (10^3/µL)	5,85 (1,80)	7,60 (2,10)	7,50 (2,30)	**<0,001**	**<0,001**	0,992
Nötrofil (10^3/µL)	3,4 (1,3)	4,2 (1,9)	4,6 (1,9)	**0,002**	**<0,001**	0,545
Lenfosit(10^3/µL)	1,9 (0,7)	2,25 (0,8)	2,0 (0,9)	**0,001**	0,176	0,083
Monosit (10^3/µL)	0,4 (0,1)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)	**0,003**	**0,002**	0,866
Platelet (10^3/µL)	254,3±53,8	275,7±62,7	264,0±64,9	0,147	0,661	0,132
MPV (fl)	8,9 (1,1)	8,95 (1,7)	8,5 (1,4)	0,131	0,281	0,056
hsCRP (mg/L)	1,03 (1,58)	1,08 (3,26)	0,93 (1,70)	0,326	0,944	0,456
Fibrinojen (mg/dl)	238,1±35,9	268,8±48,6	271,7±51,2	**0,001**	**<0,001**	0,800
MHR	7,23 (3,55)	10,37 (4,63)	10,79 (6,33)	**<0,001**	**<0,001**	0,547
CAR	0,24 (0,34)	0,24 (0,71)	0,21 (0,39)	0,321	0,905	0,465
SCUBE-1 (ng/ml)	1,10 (1,07)	1,00 (0,80)	0,96 (0,77)	0,222	0,121	0,991
sCD40L (pg/ml)	110,6 (54,5)	116,4 (73,5)	113,36 (78,0)	0,432	0,393	0,777

p1: Sağlıklı kontrol ve migren ataklar arası grubu karşılaştırılması için
p2: Sağlıklı kontrol ve migren atak grubu karşılaştırılması için
p3: Migren ataklar arası grubu ile migren atak grubu karşılaştırılması için
Normal dağılıma uyan veriler mean±SD, normal dağılama uymayan veriler median (çeyreklerarası aralık) olarak verilmiştir.
ALT: Alanin transaminaz; TK: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL-K: HDL kolesterol; LDL-K: LDL kolesterol, Hb: Hemoglobin; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği; MPV: Ortalama Platelet Hacmi; hsCRP: High sensitif C-reaktif protein; MHR: Monosit HDL kolesterol oranı; CAR: C-reaktif protein albümin oranı

Sağlıklı kontrol grubu ile migren atak grubuna ait biyokimyasal ve hematolojik parametreler karşılaştırıldığında; trigliserid, lökosit, nötrofil, monosit, fibrinojen, MHR parametreleri migren atak grubunda sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p2=0,001; <0,001; <0,001; 0,002; <0,001; <0,001). Tablo 4.2'de belirtilen SCUBE-1, sCD40L ve diğer parametreler açısından sağlıklı kontrol ve migren atak grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Migren ataklar arası grubu ile migren atak grubuna ait biyokimyasal ve hematolojik parametreler karşılaştırıldığında; trigliserid, LDL-K, MCV parametreleri migren atak grubunda migren ataklar arası gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p3; 0,007; 0,004; 0,041). Tablo 4.2'de belirtilen SCUBE-1, sCD40L ve diğer parametreler açısından migren ataklar arası grubu ile migren atak grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Sağlıklı kontrol ve migren hastalarının ataklar arası ve atak dönemi için MHR değerleri Şekil 4.1'de box-plot grafiği ile gösterilmiştir. Migren atağındaki ve ataklar arası dönemdeki MHR değerleri her iki dönem için de sağlıklı kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.001). Migren atak ve migren ataklar arası dönemdeki MHR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,547).



Şekil 4.1. Sağlıklı kontrol ve migren hastalarında (ataklar arası ve atak) MHR değerleri

4.3. Migren Hastalarında Parametrelerin Aura Varlığına Göre Atak/Ataklar Arası Dönemde Değerlendirilmesi

Migren hastaları aura varlığına göre auralı (n=39) ve aurasız (n=11) olarak iki gruba ayrılıp, hsCRP, fibrinojen, MHR, CAR, platelet, MPV, SCUBE-1 ve sCD40L parametreleri incelenmiş sonuçlar Tablo 4.3'te sunulmuştur. Auralı migren hastalarında aurasız migren hastalarına göre ataklar arası dönemde ve atak döneminde ölçülen hsCRP (sırasıyla p = 0,015; 0,002) ve CAR düzeyleri (sırasıyla p = 0,014; 0,003) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. hsCRP ve CAR haricinde diğer parametreler açısından auralı ve aurasız migren hastalarında ataklar arası dönem ve atak döneminde ölçülen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05). Tablo 4.3'te belirtildiği üzere aurasız ve auralı migren hastalarının kendi içlerinde atak ve ataklar arası dönem verileri (bağımlı grup istatistiği ile) incelendiğinde ise Tablo 4.3'te yer alan tüm parametreler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.3. Aurasız ve auralı migren hastalarının atak ve ataklararası dönemde biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzeylerinin karşılaştırılması

	Migren (n=50)		**p1**
	Aurasız (n=39)	**Auralı (n=11)**	
hsCRP (ataklar arası)	0,67 (2,21)	3,72 (4,59)	**0,015**
hsCRP (atak)	0,81 (1,46)	4,48 (8,47)	**0,002**
p2	0,798	0,959	
Fibrinojen (ataklar arası)	266,8±47,6	275,1±55,8	0,590
Fibrinojen (atak)	264,0±44,0	297,3±70,8	0,138
p2	0,976	0,374	
MHR (ataklar arası)	10,06 (4,34)	11,48 (7,72)	0,632
MHR (atak)	10,97 (6,20)	10,84 (8,29)	0,917
p2	0,301	0,799	
CAR (ataklar arası)	0,159 (0,51)	0,86 (0,96)	**0,014**
CAR (atak)	0,180 (0,32)	1,05 (2,15)	**0,003**
p2	0,839	0,959	
Platelet (ataklar arası)	276,5±65,0	271,6±59,3	0,952
Platelet (atak)	268,5±88,0	251,7±64,2	0,524
p2	0,469	0,241	
MPV (ataklar arası)	8,9 (1,9)	9,3 (1,3)	0,565
MPV (atak)	8,5 (1,35)	8,35 (1,15)	0,342
p2	0,084	0,126	
SCUBE-1 (ataklar arası)	0,99 (0,97)	0,97 (0,64)	0,337
SCUBE-1 (atak)	0,93 (0,92)	1,09 (0,66)	0,886
p2	0,664	0,374	
sCD40L (ataklar arası)	125,6 (63,7)	99,4 (83,1)	0,314
sCD40L (atak)	97,3 (64,7)	120,3 (133,8)	0,222
p2	0,309	0,646	

p1: Aurasız ve auralı migren hastalarının karşılaştırması için p değeri
p2: Ataklar arası ve atak dönemi karşılaştırması için p değeri

4.4. Migren Atak Döneminde SCUBE-1 Düzeyleri ile İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi

Migren atak döneminde ölçülen parametreler arasındaki ilişki analizi için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Spearman korelasyon analizi sonuçları rho değeri (p değeri) olarak Tablo 4.4'te ifade edilmiştir. Migren hastalarında atak döneminde fibrinojen düzeyleri ile hsCRP ve CAR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (sırasıyla rho: 0,315; 0,319, p<0,001) bulunmaktadır. SCUBE-1, sCD40L,

MPV ve MHR düzeylerinin diğer parametreler ile herhangi bir korelasyonu bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.4. SCUBE-1 ve diğer parametrelerin Spearman korelasyon analizi

	sCD40L	**Fibrinojen**	**hsCRP**	**MHR**	**CAR**	**MPV**	**Platelet**
SCUBE-1	-0,171 (<0,305)	-0,027 (0,746)	-0,016 (0,849)	-0,180 (0,127)	-0,003 (0,972)	-0,031 (0,705)	0,105 (0,200)
sCD40L	-	0,019 (0,911)	0,018 (0,916)	-0,120 (0,474)	-0,006 (0,971)	-0,262 (0,112)	-0,250 (0,130)
Fibrinojen		-	**0,315 (<0,001)**	0,121 (0,143)	**0,319 (<0,001)**	0,026 (0,749)	**0,257 (0,002)**
hsCRP			-	0,153 0,063	**0,997 (<0,001)**	0,055 0,503	0,115 (0,255)
MHR				-	0,152 (0,065)	0,026 (0,754)	0,026 (0,754)
CAR					-	0,059 0,477	0,056 (0,500)
MPV						-	0,062 0,450
Platelet							-

Parametrelerin ikili korelasyon sonuçları rho değeri (p değeri) olarak verilmiştir.

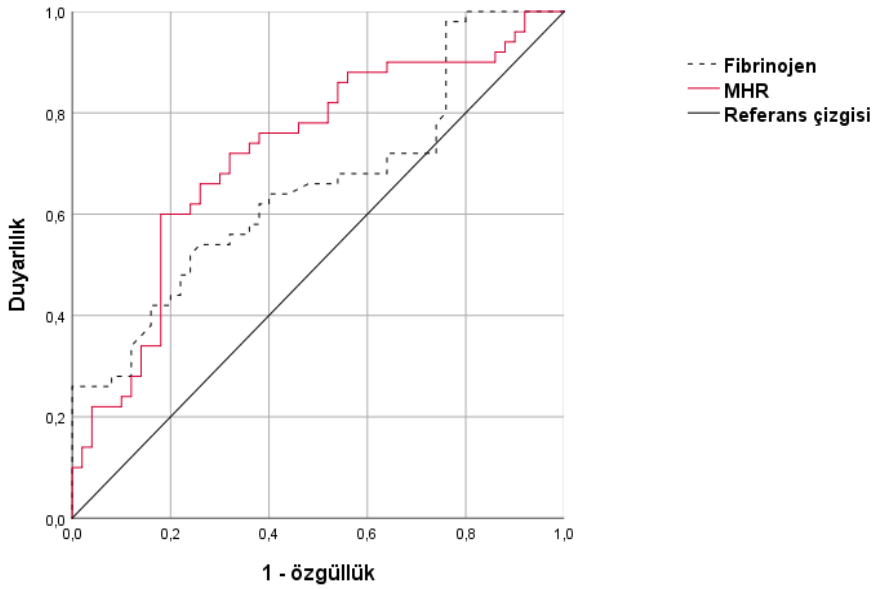
4.5. ROC Analizi ile Migren Hastalığının Öngörülmesinde MHR ve Fibrinojen Parametreleri

MHR ve fibrinojen için AUC (eğri altındaki alan) değerleri sırasıyla 0,720 (%95 GA: 0,618-0,822) p<0,001 ve 0,657 (%95 GA: 0,550-0,765) p=0,007 olarak saptandı. MHR 9,827 değeri için duyarlılık %60, özgüllük %82, fibrinojen için ise 276,5 mg/dl için duyarlılık %42, özgüllük %84 olarak belirlenmiştir. Migren hastalarında MHR ve fibrinojen parametreleri için AUC değeri ve istatistiksel olarak anlamlığı Tablo 4.5'te, ROC eğrisi ise Şekil 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. MHR ve fibrinojen migren hastalığını öngörmede tanısal değeri

	AUC (%95 GA)	**p**
MHR	0,720 (0,618-0,822)	<0,001
Fibrinojen (mg/dl)	0,657 (0,550-0,765)	0,007

GA: Güven aralığı



Şekil 4.2. Migren hastalarında MHR ve fibrinojen parametreleri için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Baş ağrısı, günümüzde birçok kişinin sağlığını etkileyen acil servise ve polikliniğe sık başvuru nedeni olan bir sağlık sorunudur. Baş ağrısı şikâyeti olan hastaların büyük kısmını migren, küme baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrıları oluşturmaktadır (1). Migren %15 gibi bir prevalans ile toplumda çok sık görüldüğü ve en sık görüldüğü yaşlar bireylerin genellikle en üretken dönemleri olduğundan; kalıcı sakatlığa neden olmasa bile bireylerin sağlığını ve yaşam kalitesini bozduğu ve küresel ekonomide büyük kayıplara neden olduğu için üzerinde önemle durulması gereken bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (91).

Önemli bir halk sağlığı problemi olan migrenin patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış ve klinik olarak tanı koydurucu bir biyobelirteç bulunamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla birlikte artan kanıtlar patogenezde, intrakranial meninkslerde trigeminal meningeal afferent nosiseptörlerin aktivasyonu ile sonuçlanan bir nörojenik inflamasyonun rol oynadığını göstermektedir. Nörojenik inflamasyonda, trigeminal innervasyondan nörokinin A, substans P, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) gibi nöropeptitler salınır ve vazodilatasyon, sekonder ekstravazasyon, ödem ve mast hücre degranülasyonu, trombosit aktivasyonu gibi bir dizi olay meydana gelir. Bu olası patogenez mekanizmasından dolayı son zamanlarda migren ile inflamasyon biyobelirteçlerinin ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır (92).

Bu çalışmada migren patogenezinde nörojenik inflamasyon ve trombosit aktivasyonundan yola çıkarak migren hastalarının atak ve ataklar arası dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda plazma SCUBE-1 ve sCD40L düzeylerinin yanısıra inflamasyon belirteçleri (hsCRP, fibrinojen düzeyleri, MHR, CAR ve MPV) değerlendirildi.

Çalışma 50 migren hastası ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer olan 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmamıza dahil olan migren hastalarının çoğunluğunu %78 oran ile kadınlar oluştururken, %22'sini erkekler oluşturmaktadır. Literatürde yapılan prevalans çalışmalarında da migrenin kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (erkek: kadın oranı 1:3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık sağlık araştırmaları için yapılan bir anket sonucunda erkeklerin %9,7'sinde ve kadınların %20,7'sinde olmak üzere, genel olarak Amerikalıların %15,3'ünde migren tipi başağrısı varlığı gösterilmiştir (93). İngiltere de yapılan bir çalışmada auralı veya aurasız migrenin bir yıllık prevalansı %14,3 olarak saptanmış ve cinsiyetlere göre prevalans erkeklerde %7,6 ve kadınlarda %18,3 olarak belirlenmiştir. Kadınların sayısının erkeklerin sayısına oranı 2,4:1 olarak belirlenmiş ve net bir kadın üstünlüğü gösterilmiştir (94). Ülkemizde Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise migren hastalarının %73,5'ini kadınların, %26,5'ini erkeklerin oluşturduğu gözlenmiştir (95). Çalışmamızda migren atağında Acil Servis'e başvuran hastaların büyük oranında kadın olması literatürde verilen cinsiyet oranları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Bigal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada migren prevalansının çocukluk ve erken yetişkinlik yaşamı boyunca yaklaşık 40 yaşına kadar arttığını ve sonrasında azaldığını; bununla birlikte en sık 25 ile 55 yaşları arasında görüldüğünü belirtmişlerdir (96). Steiner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada migren prevalansının yaş ile değiştiğini, 30-40 yaşlarında zirveye ulaşıp 40'ların sonlarında ve 50 yaşından sonra hem erkeklerde hem de kadınlarda düştüğünü saptamışlardır (94). Sarıçam tarafından 2019' da yapılan çalışmada migren hastalarının yaş ortalaması 36,37±8,68 olarak bulunmuştur (92). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 34,2±12,2 (medyan 32,5)'dir. Bu bulgu da diğer çalışmalarda verilen yaş aralıkları ile uyumludur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 50 migren hastasının 39'u aurasız (%78), 11'i auralı (%22) migrene sahipti. Yapılan çalışmalarda migren baş ağrılarının yaklaşık %80- 85'inin aurasız migren olduğu gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda auralı migren hasta sayısı aurasız hasta sayısının yaklaşık üçte biri idi.

Yaptığımız çalışmada migren hastalarında hem akut migren atağında hem de ataklararası dönemde platelet aktivasyonunu incelemek amacıyla plazma SCUBE-1 ve sCD40L düzeyleri ile ortalama trombosit hacmini (MPV) değerlendirdik. Bildiğimiz kadarıyla literatürde migren hastalarında SCUBE-1 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte SCUBE-1 düzeyi; akut koroner sendrom, pulmoner emboli, diyabetik retinopati gibi patogenezinde inflamasyon içeren hastalıklarda ve testis torsiyonu, iskemik inme gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda araştırılmıştır (75,77,80,97,98). Dai ve arkadaşları akut koroner sendrom ve akut iskemik inme hastalarında SCUBE-1 konsantrasyonunu araştırdıkları çalışmada; akut koroner sendrom ve akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre SCUBE-1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu fakat kronik arter hastalığında kontrol grubuna göre fark olmadığını tespit etmişlerdir (21). Günaydın ve arkadaşlarının akut iskemik inme hastalarında SCUBE-1 düzeylerinin tanısal değerini araştırdığı çalışmada; akut iskemik inme hastaları ile kontrol grubunun plazma SCUBE-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (98). Çapkın ve arkadaşlarının psöriazis hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, SCUBE-1 düzeyleri psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (99). İçel ve arkadaşlarının diyabetik retinopatili hastalarda serum SCUBE-1 düzeylerini araştırdığı çalışmada, diyabetik retinopatili hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek SCUBE-1 düzeyleri tespit edilmiştir (97). Gündüz ve arkadaşlarının sistemik skleroz hastalarında serum SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerinin klinik bulgular ile ilişkisini araştırdığı çalışmada, sistemik skleroz hastalarının serum SCUBE düzeyleri ile kontrol grubunun serum SCUBE düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (100). Çalışmamızda migren hastaları (atak ve ataklar arası dönem) ile sağlıklı kontrollerin plazma SCUBE-1 düzeylerini karşılaştırdık. Sağlıklı kontrol plazma SCUBE-1 düzeyleri ile migren hastalarının atak ve ataklar arası dönemdeki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı şekilde migren hastaları auralı ve aurasız olarak incelendiğinde; auralı migren hastaları ve aurasız migren hastalarında hem atak döneminde hem de ataklar arası dönemde plazma SCUBE-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Bu durumlara ek olarak SCUBE-1 düzeyleri

ile sCD40L, MPV, fibrinojen, hsCRP, CAR ve MHR parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Platelet aktivasyonu ile ilişkilendirilen bir diğer parametre de sCD40L'dir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde migren hastalarında sCD40L düzeylerinin araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır (24). Bununla birlikte patogenezinde platelet aktivasyonu veya inflamasyon içeren kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, santral sinir sisteminin çeşitli hastalıkları gibi çeşitli patolojilerde sCD40L düzeyleri araştırılmıştır (101-105). Zhong ve arkadaşları santral sinir sisteminin inflamatuvar demyelinizan hastalığı olan nöromiyelitis optika ve multipl skleroz hastalarında CD40L seviyesini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda her iki demiyelinizan hastalık grubunda da kontrol grubuna göre CD40L seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Bu iki demiyelinizan hastalık grubunu kendi aralarında karşılaştırdıklarında ise nöromiyelitis optika hastalarında multipl skleroz hastalarına göre daha yüksek CD40L düzeyleri olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (106). Perazzio ve arkadaşları Behçet hastalarında CD40L düzeyini değerlendirdiği çalışmada sCD40L düzeylerini; inaktif ve aktif Behçet hastalığına sahip hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (107). Gateva ve arkadaşları prediyabet ve glisemik bozukluğu olmayan obez hastalar arasında sCD40L düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır; fakat insülin direnci olan hastalarda insülin direnci olmayanlara göre yükseklik saptamışlardır (108). Baena-Fustegueras ve arkadaşları son yıllarda kronik inflamatuvar hastalık olarak tanımlanan morbid obeziteye sahip hastalarda gastrik bypass ameliyatı öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda sCD40L düzeylerini ölçmüşlerdir. Ameliyat öncesi ve sonrasında sCD40L düzeylerinde anlamlı bir fark bulmamışlardır. Cinsiyete göre değerlendirdiklerinde ise erkeklerde ameliyat sonrası sCD40L düzeylerinde düşme eğilimi görülürken kadınlarda değişiklik görülmemiştir (109). Güldiken ve arkadaşları migren hastası 50 kadın (23 auralı ve 27 aurasız; ortalama yaş 38±9 yıl) ve yaş olarak benzer 25 kadın kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında sCD40L düzeylerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda migren hastalarında kontrol grubuna göre sCD40L düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır.

Auralı ve aurasız grup arasında ise sCD40L düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (24). Çalışmamızda migren atak ve ataklarası dönemlerdeki plazma sCD40L düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin sCD40L düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Önceki çalışma ile farklı sonuç elde etmemizin nedeni çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerinin ve yaş ortalamalarının farklı olması olabilir. Çalışmamızda migren hastaları auralı ve aurasız olarak gruplandırıldığında ise auralı aurasız migren hastaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), hematolojik analizörler tarafından hacim dağılımından hesaplanan trombosit boyutlarının ölçümüdür (110). Ortalama trombosit hacmi 7,5 ile 12,0 femtolitre (fl) arasında değişirken, büyük trombositlerin yüzdesi, tüm trombosit popülasyonunun %0,2 ile %5'i kadar olmalıdır. Trombositlerin boyutu fonksiyonlarını etkileyebilir (111,112), MPV değeri fonksiyonel değişiklikleri ve trombosit aktivasyonunu tahmin etmede yararlı olabilir (113-115). Büyük trombositler daha fazla reaktiviteye ve daha büyük protrombotik potansiyele sahip olmakla birlikte büyük trombositlerin olgunlaşmamış olduğu varsayılır ve trombosit döngüsünü arttıran durumlarda sayıları artar. Patogenezinde platelet aktivasyonunun da yer aldığı kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi bazı hastalıklarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir (115-119). Bunun aksine, romatoid artrit ve ülseratif kolit gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda düşük MPV seviyeleri gösterilmiştir (114,120,121). Bir meta-analiz çalışmasında, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlarda MPV'nin faydalı bir prognostik belirteç olabileceği ve akut miyokard infarktüsü (MI) ve/veya koroner anjiyoplasti uygulaması olan hastalarda MPV'nin istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandığı bildirilmiştir (118). Literatürde MPV ile migren ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmakta ve sonuçları farklılıklar göstermektedir. Güldiken ve arkadaşları migren hastalarının MPV düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır aynı çalışmada sCD40L düzeyleri de yüksek bulunmuştur (24). Evrin ve arkadaşları Acil Servis'e migren atağı ile başvuran hastalarda hematolojik parametreleri değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 55 migren hastası (39 kadın ve 16 erkek, 28 auralı ve 27 aurasız, yaş ortalaması; 34,40±10,52) ve 29 sağlıklı kontrol (17

kadın ve 12 erkek, yaş ortalaması; 32,59±10,18) dahil edilmiş ve çalışma sonucunda migren grubu ile kontrol grubu arasında MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (122). Ban ve arkadaşlarının 46'sı auralı ve 77'si aurasız olmak üzere 123 migren hastasında MPV farklılığını araştırdıkları çalışmada auralı migreni olanlarda aurasız migrene göre MPV düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (123). Varol ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında migren tanısı alan 21'i auralı 172'si aurasız 193 hasta (kadın/erkek: 128/65, ortalama yaş: 31,66±9,01) ve 119 sağlıklı kontrolün (kadın/erkek: 73/46, ortalama yaş: 32,27±9,88) MPV düzeyleri araştırılmıştır. Migren hastalarının MPV değerinde kontrol grubuna göre hafif artış saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (124). Sarıçam ve arkadaşlarının migren hastalarında hematolojik parametreleri değerlendirdiği retrospektif çalışmada, auralı ve aurasız migren grubunda kontrol grubuna göre MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik saptamıştır (92). Çalışmamızda MPV değerleri için sağlıklı kontrol grubu ile migren hastaları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum atak dönemi ve ataklararası dönem için de geçerli olup aura varlığında da değişmemektedir.

Migren patogenezinde yer alan mekanizmalardan biri nörojenik inflamasyon teorisidir (125). Bu teoriden yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada inflamatuvar belirteçler olan hsCRP ve fibrinojen düzeyleri ile CAR ve MHR'yi değerlendirdik. C-reaktif protein başta IL-6 olmak üzere artan inflamatuvar sitokin seviyelerine yanıt olarak hepatositlerde sentezlenir. Karaciğere ek olarak düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositlerde de sentezlenmektedir (126). C-reaktif proteinin konsantrasyonu romatoid artrit, bazı kardiyovasküler hastalıklar ve inflamatuvar durumlarda artış göstermektedir (127). Yapılan çalışmalarda migren hastalarında iskemik inme, miyokard enfarktüsü ve beyaz cevher lezyonu riskinde bir artış olduğu gösterilmiştir (128-131). Migren ile ilişkisi olduğu düşünülen bu üç iskemik hastalıkta CRP düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (130-132). Aynı zamanda migren patogenezinde inflamatuvar süreçlerin yer aldığı düşünüldüğü için son yıllarda, literatürde migren ve CRP ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sayısında artış görülmüştür. Bu çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Vanmolkot ve arkadaşları 50 migren hastası (32 auralı ve 18 aurasız;

39 kadın ve 11 erkek; ortalama yaş 24±6) ve 50 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu arasında CRP düzeylerini karşılaştırmışlar ve migren grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Auralı ve aurasız grubu karşılaştırdıklarında ise aurasız grupta daha yüksek CRP düzeyleri bulmuşlardır (133). Güldiken ve arkadaşları migren ile kontrol grubu arasında hsCRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Ek olarak auralı ve aurasız grup arasında da hsCRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (24). Martami ve arkadaşları 43 migren hastasında (23 kronik ve 20 epizodik migren, 34 kadın ve 11 erkek; ortalama yaş 36,98±9,91) ve başağrısı olmayan 40 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda (31 kadın ve 9 erkek; ortalama yaş 34,84±9,75) serumdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyini ölçmüşlerdir. Migren hastaları ile kontrol grubu arasında CRP düzeyleri arasında bir fark bulunmamıştır (134). Ceylan ve arkadaşları 30 migren hastası (19 kadın ve 11 erkek, 10 auralı ve 20 aurasız) ve yaş cinsiyet olarak uyumlu 30 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada; migren hastalarında atak dönemi ve interiktal (ataklar arası) dönem arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (135). Domínguez-Vivero ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 102 kronik migren hastası ile 28 kişiden oluşan kontrol grubu arasında hsCRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir (136). Sarıçam 2018 yılında 250 migren hastası (52 auralı ve 198 aurasız, 214 kadın ve 36 erkek; yaş ortalaması 36,37 ± 8,68) ve 215 sağlıklı kontrolü (180 kadın ve 35 erkek; yaş ortalaması 38,26 ± 12,31) retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğunu belirtmiştir (92). Hagen ve arkadaşları hs-CRP'nin 11 yıl sonra migren gelişme riski üzerindeki etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, başlangıçta hs-CRP düzeyleri daha yüksek olan hastalarda kronik migren gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (137). Yapılan çalışmalarda hsCRP yüksekliğinin risk faktörü olarak kabul edildiği miyokard enfarktüsü ve iskemik inmenin, auralı migren hastalarında artış gösterdiği belirtilmiştir (128,129). hsCRP inflamatuvar belirteç olmasının yanısıra endotel disfonksiyonun da biyobelirtecidir. Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonunun daha çok auralı migrenle ilişkili olduğunu belirtilmiştir (46). Çalışmamızda migren hastaları (atak ve ataklar arası

dönem) ile sağlıklı kontrollerin hsCRP düzeylerini karşılaştırdık. Sağlıklı kontrol hsCRP düzeyleri ile migren hastalarının atak ve ataklar arası dönemdeki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil olan hastaların çoğunluğunu aurasız grubun oluşturması migren ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamasının nedeni olabilir. Bununla beraber auralı grup ile aurasız grubu kendi arasında değerlendirdiğimizde auralı grubun hsCRP düzeyleri aurasız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Albümin karaciğer tarafından sentezlenen inflamasyon durumlarında düzeyi azalan bir negatif akut faz reaktanıdır. Yapılan bazı çalışmalarda albüminin enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (138,139). Bununla birlikte son zamanlarda inflamasyonun diğer bir belirteci olan CRP ile birlikte CRP/albümin oranı (CAR) da enfeksiyon, malignite, inflamatuvar hastalık gibi sistemik inflamasyon içeren durumlarda bir belirteç olarak çalışılmıştır (139-142). Kemeriz ve arkadaşlarının 2019' da psöriazisli hastalarda yaptığı çalışmada CAR değeri hasta grubunda kontol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (143). Şirin ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı çalışmada bruselloz hastalarında sağlıklı kontrollere göre CAR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (144). Yazar ve arkadaşları 235 migren hastası (54 erkek ve 181 kadın; 156 ataksız, 79 atak; 68 auralı ve 167 aurasız) ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 166 sağlıklı kontrol (53 erkek,113 kadın) üzerinde yaptığı çalışmada ataklı migren hastalarında ataksız migren hastalarına göre CAR değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuştur. Auralı ve aurasız grup arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (145). Çalışmamızda CAR değerleri için sağlıklı kontrol grubu ile migren hastaları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır, bu durum atak dönemi ve ataklararası dönem için de geçerlidir. Bununla beraber auralı grup ile aurasız grubu kendi arasında değerlendirdiğimizde auralı grubun CAR değerleri aurasız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

İnflamasyon durumunu gösteren diğer bir parametre de MHR'dır. İnflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili durumlarda monosit sayısında artış olduğu, HDL-K düzeylerinde ise düşme görüldüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (146-148). Monositler doğuştan gelen bağışıklığın önemli aracılarıdır (149). Monositler, kemik

iliğindeki prekürsörlerinden dolaşıma salınır ve periferik kandaki lökositlerin %3 ile %8'ini oluşturmaktadır. İnflamasyon durumunda artan miktarlarda dokulara göç ederler ve inflamasyon bölgelerinde proinflamatuar sitokinler salınmasında önemli rol oynayarak inflamatuvar sürecin tüm aşamalarında yer alırlar (150). HDL kolesterolün ise anti-apoptotik, antioksidan, antiinflamatuar ve anti-trombotik etkileri olduğu ve endotel disfonksiyonunu önlediği bilinmektedir (151). HDL kolesterol, monositlerin aktivasyonunu, monosit öncü hücrelerinin proliferasyonunu kontrol etmenin yanısıra makrofajların göçünü ve LDL-K'ün oksidasyonunu inhibe ederek endotel hücrelerini inflamasyon ve oksidatif stresten korumada rol oynar (152). İnflamatuvar ve antiinflamatuvar özellik gösteren bu iki parametrenin maliyet olarak da uygun olması nedeniyle tek bir indekste (MHR) birleştirilerek inflamatuvar belirteç olarak kullanımı son zamanlarda artmıştır. Sistemik inflamatuvar durumlarda MHR' nin arttığı ve kardiyovasküler hastalıklarda prognostik bir belirteç olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (153-156). Uslu ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarda, metabolik sendromun varlığı ve şiddeti ile MHR düzeylerinin ilişkisini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada metabolik sendromu olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre MHR düzeylerinin artmış olduğunu ve metabolik sendromun şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (157). Açıkgöz ve arkadaşları Behçet hastalığında endotel disfonksiyonu ile MHR düzeylerinin ilişkisini değerlendirdiği çalışmada, endotel disfonksiyonunun yüksek MHR düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (158). Diyabetes mellitusun komplikasyonları ile MHR düzeylerinin ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda nefropati ve nöropati olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek MHR düzeyleri olduğu bildirilmiş ve bu komplikasyonların öngörücüsü olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (156,159). Şirin ve arkadaşlarının psöriazisli hastalarda MHR ve diğer inflamatuvar belirteçleri değerlendirdikleri çalışmada MHR değerlerini psöriazisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (154). Bildiğimiz kadarıyla literatürde migren ve MHR düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma 2019 yılında 201 migren hastası (141 aurasız ve 60 auralı) ve 150 sağlıklı kontrol ile yapılmış olup MHR değerleri migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Auralı ve aurasız grupta MHR

değerleri karşılaştırıldığında ise auralı grupta MHR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. (160). Çalışmamızda MHR değerleri migren hastalarında hem atak hem de ataklar arası dönemde sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fakat migren hastalarının atak ve ataklarası dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Atak hastaları auralı ve aurasız olarak değerlendirildiğinde ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. MHR değerleri ile diğer parmetreler arasında korelasyon saptanmamıştır. MHR değerleri ROC eğrisi analizi ile tanısal değer açısından incelendiğinde AUC değeri 0,720 (GA 0,618-0,822) olup, p değeri <0,001 olarak bulunmuştur. MHR 9,827 değeri için duyarlılık %60, özgüllük %82 olarak hesaplanmıştır. Ulusoy EK'nın yaptığı çalışmada duyarlılık %64,7, özgüllük %93,3 için belirlediği cut off değeri 12,9 olup (160), bu farklılık çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özelliklerinden (migren şiddeti, süre, aura varlığı gibi) kaynaklanabileceği düşünüldü.

Fibrinojen 340 kDa'lık bir hekzamerik plazma glikoproteinidir ve birbiri ile aynı olmayan üç çift α, β ve γ polipeptit zincirinden oluşur. Hemostazda merkezi bir role sahiptir (161). Primer olarak karaciğerde sentezlenen fibrinojenin plazma konsantrasyonları fizyolojik koşullar altında 2 ile 4 g/L (200-400 mg/dl) arasında değişir ve yarı ömrü yaklaşık 4 gündür (162). Plazma fibrinojen konsantrasyonları travma, vasküler hasar, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında normalin birkaç katına çıkabilir (163). Fibrinojen ligand-reseptör etkileşimi yoluyla trombosit agregasyonu etkisini trombositler üzerinde yer alan glikoprotein IIa-IIIb reseptörü aracılığı ile gerçekleştirirken, proinflamatuvar etkisini dolaşımdaki monositler, dokuya özgü makrofajlar ve merkezi sinir sisteminde mikroglialar tarafından eksprese edilen CD11b/CD18 integrin reseptörü aracılığıyla gerçekleşmektedir (163, 164). Birçok çalışmada, fibrinojenin β ve γ-zincirinde yer alan C-terminal bölgelerinin CD11b/CD18 integrin reseptörüne karşı bağlanma afinitesi olduğu (165-167) ve CD11b/CD18 aracılığıyla fibrinojen sinyalinin, çeşitli proinflamatuvar yolakları aktive ederek ve TNF-α ve IL-1β gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı gösterilmiştir (168-170). Fibrinojenin, sistemik inflamatuvar yanıtta ve protrombotik durumlarda güçlü rol oynadığı (171,172) ve migrenin patofizyolojisi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (173,174). Yücel ve arkadaşları 59 migren hastası (10 auralı ve 49 aurasız, yaş ortalaması; 33,4±7,9) ve 30 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması; 35±8,7) üzerinde yaptıkları çalışmada fibrinojen düzeylerini migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Aura varlığına göre değerlendirdiklerinde; auralı ve aurasız migren hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (173). Ceylan ve arkadaşları 30 migren hastası (19 kadın ve 11 erkek, 10 auralı ve 20 aurasız) ve yaş cinsiyet olarak uyumlu 30 sağlıklı kontrol üzerinde serumdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada migren hastalarını hem atak döneminde hem de atak döneminden bir hafta sonra interiktal dönemde değerlendirmişlerdir. İnteriktal dönemdeki migren hastaları ve kontrol grubu arasında fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen, atak dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek fibrinojen seviyeleri olduğunu göstermişlerdir (135). Yılmaz ve arkadaşlarının, 33'ü atak ve 27'si interiktal dönemde olan 60 migren hastası (45 kadın ve15 erkek; 30 auralı ve 30 aurasız; yaş ortalaması 34,84) ve 30 sağlıklı kontrol (20 kadın ve 10 erkek; yaş ortalaması 38,2) üzerinde yaptığı çalışmada migren hastalarında fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Migren hastaları aura-aurasız ve atak-interiktal dönem olarak alt gruplara ayrılarak fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (175). Tietjen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek fibrinojen düzeyleri olduğunu göstermişler; auralı ve aurasız migren hastaları kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında ise auralı migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek fibrinojen düzeyleri olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte auralı ve aurasız migren hastalarının fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (176). Çalışmamızda plazma fibrinojen düzeyleri migren hastalarında hem atak hem de ataklar arası dönemde sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fakat migren hastalarının atak ve ataklarası dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Atak hastaları auralı ve aurasız olarak değerlendirildiğinde ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla beraber fibrinojen düzeyleri ile CRP ve CAR arasında migren hastalarında

atak ve ataklararası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak fibrinojen düzeyleri ROC eğrisi analizi ile tanısal değer açısından incelendiğinde her ne kadar AUC değeri 0,657 (GA 0,550-0,765) olup, p değeri 0,007 olsa da hem sağlıklı kontrol hem de migren hastalarındaki fibrinojen değerleri ve belirlediğimiz cut off değeri 276,5 mg/dl (duyarlılık %42, özgüllük %84 için) referans aralıklar içinde olup, migren hastalarını ayırt edebilecek bir değer değildir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Migren hastalarında atak ve ataklar arası dönemdeki SCUBE-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerin düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde auralı migren hastaları ve aurasız migren hastalarında hem atak döneminde hem de ataklar arası dönemde SCUBE-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Bu durumlara ek olarak SCUBE-1 düzeyleri ile sCD40L, MPV, fibrinojen, hsCRP, CAR ve MHR parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmaya dahil ettiğimiz bu parametreler ataklı ve ataksız migren dönemlerini ayırt edememektedir. Sadece fibrinojen düzeyleri ve MHR değerleri migren hastalarında atak ve ataksız dönemde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ve migren hastalığında zayıf tanısal değerleri vardır. Bu durum migren hastalarında platelet aktivasyonundan daha çok kronik inflamasyonu ve endotel disfonksiyon varlığını destekler niteliktedir.

Çalışmamızın önemli kısıtlıklarından biri migren atak döneminde başvuran başta çalışmaya dahil ettiğimiz 85 hastanın tamamından ataklar arası dönemlerinde kan örneği alınamamıştır. Çalışma atak ve ataklar arası kan veren 50 migren hastası ile tamamlanmak zorunda kalınmıştır. Bu çalışmanın SARS-CoV2 pandemisi sırasında gerçekleştirilmiş olması bu durumun altta yatan nedenidir. Diğer kısıtlılıklar ise çalışmaya dahil ettiğimiz auralı hasta sayısının az olması, migren atağının bireysel farklılıklar göstermesi (şiddeti, sıklığı vb), migren semptomlarının çıkış zamanı ile acile başvurma sürelerindeki farklılıklar olabilir.

Atak ve ataklar arası dönemde daha fazla katılımcıyla ve ek olarak migrenin yanı sıra diğer başağrısı çeşitlerinin de dahil edildiği kapsamlı çalışmalar MHR'nin migren tanı ve takibindeki yerini açıklığı kavuşturacaktır.

ÖZET

Migren Hastalarında Atak Sırasında ve Ataklar Arası Dönemde SCUBE-1 Düzeylerinin İnflamatuvar Belirteçlerle İlişkisi

Migren hastalığı trigeminovasküler sistemde değişikliklerin neden olduğu bir başağrısı türüdür. Altta yatan patofizyolojik mekanizma net olmamakla birlikte platelet aktivasyonu, nöroinflamasyon ve endotel disfonksiyonun etken olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada migren hastalarının atak ve ataklar arası dönemlerinde trombosit aktivasyonu belirteçleri SCUBE-1, sCD40L, MPV düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri olan yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) ve fibrinojen düzeyleri, monosit HDL kolesterol oranı ve CRP albümin oranı değerlendirilerek, birbirleri ile ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır. Prospektif vaka kontrol çalışmamıza 19-58 yaş aralığında, 50 migren hastası ve yaş, cinsiyet benzer 50 sağlıklı kişi dahil edildi. Sağlıklı kontrollerden ve migren hastalarından (acil servise migren atağıyla başvuran hastaların atak dönemlerinde ve ataktan en az yedi gün sonra ataksız dönemlerinde) venöz kan örnekleri alındı. Sağlıklı kontrol grubu ile migren hastalarının atak ve ataklar arası döneminde ölçülen SCUBE-1, sCD40L, MPV, CRP, CAR düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Migren hastalarının atak ve ataklar arası döneminde MHR ve fibrinojen düzeyleri sağlıklı kontrollerin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Fakat migren atak ve ataklar arası dönemdeki MHR ($p=0,547$) ve fibrinojen düzeyleri ($p=0,800$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Migren hastalarından auralı atak geçirenlerin hem atak döneminde hem de ataklar arası dönemde hsCRP (sırasıyla $p=0,002$; 0,015) ve CAR (sırasıyla $p=0,003$; 0,014) aurasız olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır). Migren atak hastalarında fibrinojen ile hsCRP ($r=0,315$; $p<0,001$) ve CAR ($r=0,319$ $p<0,001$) arasında ikili korelasyon saptanmıştır. SCUBE-1 düzeylerinin migren atak ve ataklararası dönemde hsCRP, CAR, MHR ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerle korelasyonu bulunmamaktadır. Bu çalışma migren hastalığında atak ve ataklararası dönemde SCUBE-1 düzeylerini araştıran ilk çalışma olup, SCUBE-1'in migren hastalığında umut vadeden bir biyobelirteç olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: inflamasyon, MHR, migren, SCUBE-1, sCD40L

ABSTRACT

SCUBE-1 levels during migraine attack and interictal period and its relationship with inflammatory markers

Migraine is a type of headache caused by alterations in the trigeminovascular system. Although the underlying pathophysiological mechanism is not clear, it is thought that platelet activation, neuroinflammation, and endothelial dysfunction may be the factors. In this study, it is aimed to evaluate the levels of SCUBE-1, sCD40L, and MPV levels as platelet activation markers and the levels of high sensitive C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen level, monocyte HDL cholesterol ratio (MHR) and CRP albumin ratio (CAR) as inflammation markers in migraine patients during the attack and interictal period. Fifty migraine patients and 50 age- and sex-matched healthy individuals aged between 19 and 58 were enrolled in this prospective case-control study. Venous blood samples were taken from healthy controls and migraine patients (who applied to the emergency department with a migraine attack and at least seven days after the attack in the attack-free period). There was no statistically significant difference between the levels of SCUBE-1, sCD40L, MPV, hsCRP, and CAR between migraine attack and healthy control group, and also between attack and interictal period ($p>0.05$). MHR and fibrinogen levels were found to be statistically significantly higher in migraine patients during attack and interictal period compared to the levels of healthy controls ($p<0.001$). However, there was no statistically significant difference between MHR and fibrinogen levels during migraine attack ($p=0.547$) and interictal period ($p=0,800$). The hsCRP and CAR levels of migraine patients who had an attack with aura were found to be statistically significantly higher both during the attack and interictal period compared to those without aura (for CRP $p=0.002$; 0.015, for CAR $p=0,003$; 0,014 respectively). Fibrinogen levels were correlated with hsCRP ($r=0,315$; $p<0,001$) and CAR ($r=0,319$ $p<0,001$) in migraine attack patients but there were no correlation between the levels of SCUBE-1 and hsCRP, CAR, MHR, fibrinogen in both of the attack and interictal period. This is the first study to investigate SCUBE-1 levels during migraine attacks and interictal period, and we think that SCUBE-1 is not a promising biomarker in migraine disease.

Keywords: inflammation, MHR, migraine, SCUBE-1, sCD40L

KAYNAKLAR

1. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. J Headache Pain 2019; 20: 35.

2. Arulmozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current therapeutic targets and future avenues. Curr Vasc Pharmacol 2006; 4(2): 117-128.

3. Victor M, Ropper AH. Headache and other craniofacial pains. In: Victor M, Ropper AH (Eds). Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th Edition. New York: McGraw-Hill; 2001, p.182.

4. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. Psychiatry Research 1991; 37 (1): 11-23.

5. Silberstein, SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine: diagnosis and treatment. In: Headache in Clinical Practice. 2nd Edition. Oxford: Martin Dunitz Ltd; 2002, p.61-82.

6. Ertaş M. Migren. Türkiye Klinikleri J Neur. 2003; 1: 116-123.

7. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Isis Medical Media, Oxford, England, 1988, 1-7.

8. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology 1994; 44: 6-16.

9. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. Curr Opin Pediatr. 2004; 16: 628-636.

10. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. Atherosclerosis 2009; 205(1): 15-22.

11. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature medicine 20028(2): 136-142.

12. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. Neurology 2005; 64: 9-15.

13. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol Sci. 1992; 13: 307–311.

14. Hanington E, Jones, RJ, Amess JA, Wachowicz B. Migraine, a platelet disorder. Lancet 1981; 720-723.

15. Couch JR, Hassanein RS. Platelet aggregability in migraine. Neurology 1977; 27: 843-848.

16. D'Andrea G, Cananzi AR, Toldo M, Ferro-Milone F. Platelet activation and migraine: a study with flunarizine. Headache The Journal of Head and Face Pain 1986; 26(7): 339-342.

17. Lechner H, Ott E, Fazekas, F, Pilger E. Evidence of enhanced platelet aggregation and platelet sensitivity in migraine patients. Cephalalgia 1985; 5(2): 89-91.

18. Sarchielli P, Alberti A, Coppola F, Baldi A, Gallai B, Floridi A et al. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks Cephalalgia 2004; 24: 623-630.

19. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. J Biol Chem. 2002;277(48): 46364-46373.

20. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. Cardiovasc Res. 2006; 71: 486–495.

21. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. Am College Cardiol. 2008; 51(22): 2173-2180.

22. Henn V, Steinbach S, Büchner K, Presek P, Kroczek RA. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. Blood 2001: 98: 1047-1054.

23. Prasad KS, Andre P, He M, Bao M, Manganello J, Phillips DR. Soluble CD40 ligand induces β3 integrin tyrosine phosphorylation and triggers platelet activation by outside-in signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. 2003; 100: 12367-12371.

24. Guldiken S, Guldiken B, Demir M, Kabayel L, Ozkan H, Turgut N et al. Soluble CD40 ligand and prolactin levels in migraine patients during interictal period. J Headache Pain 2011; 12(3): 355-360.

25. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. Cephalalgia 2010; 30(7): 780-792.

26. Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikostas DD, Androutsos G. Headaches in antiquity and during the early scientific era. Journal of Neurology 2009; 256(8): 1215-1220.

27. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. Background to migraine. London: Heineman Medical Books Ltd, 1967.

28. Rowland LP. Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995.

29. Alemdar M, Selekler M. Migraine and cortical spreading depression. Agri. 2006; 18(4): 24-30.

30. Headache and Other Craniofacial Pains in editorial Principles of Neurology, Allan H. Ropper, Robert H. Brown, 7th edition, USA, Mc Graw Hill İnternational editions, 2005, p.144-154.

31. Swanson WJ, Dodick WD, Capoblanco JD. Headache and Other Craniofacial Pain. In: Neurology in Clinical Practice (third ed.), Bradley GW, Daroff BR, FenichelMG, Marsden DC, Butterworth-Heinemann. 2000; 73: 1829-1878.

32. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33(9): 629-808.

33. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. J Headache Pain 2015; 16: 58.

34. World Health Organization. A Collaborative Project of World Health Organization and Lifting the Burden. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011.

35. Silberstein SD. Migraine. Lancet 2004; 363: 381-391.

36. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM et al (GBD 2016 Headache Collaborators). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018; 17: 954-976

37. Bigal ME, Lipton RB, Winner P, Reed ML, Diamond S, Stewart WF. Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history. Neurology 2007; 69: 16-25.

38. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007; 68: 343-349.

39. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007; 27: 193-210.

40. Buse DC, Manack AN, Fanning KM Serrano D, Reed ML, Turkel CC et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache 2012; 52: 1456-1470.

41. Liption RB, Bigal M. The epidemiology of migraine. Am J Med, 2005; 118: 3-10.

42. Zarifoglu M, Siva A, Hayran O. The Turkish headache epidemiology study group. An epidemiological study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology 1998; 50(4): 80-85.

43. Baykan B, Ertas M, Karli N, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. J Headache Pain 2015; 16: 103.

44. Bıçakcı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Başağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. 2018; 34-103.

45. Silberstein SD. Migraine. Lancet 2004; 363(9406): 381-391.

46. Heshmat-Ghahdarijani K, Javanmard SH, Sonbolestan SA, Saadatnia M, Sonbolestan SA. Endothelial function in patients with migraine without aura during the ınterictal period. Int J Prev Med. 2015; 6: 2.

47. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain. 2013; (1): 44-53.

48. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. Semin Neurol. 2010; (2):120-30.

49. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. Nat Rev Neurol. 2013; 9(11): 637-644.

50. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. Headache 2005; (1): 14-24.

51. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headaches. Neurology 1992; 42 (2): 6-10.

52. Haningtoh E. The platelet and migraine. Headache 1986; 26: 411-415.

53. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015; 35(17): 6619-6629.

54. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri. Nöroloji. Baykan B, Öge EA Ed. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2011, s.373-393.

55. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The migraine premonitory phase. Headache 2018; 24(4): 996-1008.

56. Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. The premonitory phase: A crucial stage in migraine. Neurologia 2021; 36(4): 298-304.

57. Saip S, Siva A. Migren Kliniği ve Tedavisi. Emre M (Editör). Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2013, s.138-148.

58. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M et al. Clinical features of migraine aura: results from a prospective diary-aided study. Cephalalgia 2017; 37(10): 979–989.

59. Ropper AH, Samuels MA. Headache and Other Craniofacial Pains. In: Adam's and Victor's Principles of Neurology. Ropper AH Ed, 9th Ed, 2009, p.162-188.

60. Terrin A, Toldo G, Ermani M, Mainardi F, Maggioni F. When migraine mimics stroke: a systematic review. Cephalalgia 2018; 38(14): 2068–2078.

61. Berktaş F, Ekemen E, Kıroğlu O, Aksu F. Migren tedavisinde antidepresan ilaçların rolü. Cukurova Medical Journal 2019; 44: 555-566.

62. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. Drugs 2010; 70: 1505-1518.

63. Ha H, Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis. Am Fam Physician. 2019; 99(1): 17-24.

64. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Migraine prophylaxis: what is new and what we need? Neurol Sci. 2011; 32: 111-115.

65. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. Trends Pharmacol Sci. 2007; 28: 188-195.

66. Szkutnik-Fiedler D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug-drug interactions of new anti-migraine drugs-lasmiditan, gepants, and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibodies. Pharmaceutics 2020; 12(12): 1180.

67. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol. 2018: 14(6): 338-350.

68. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacol Ther. 2020; 211: 107528.

69. Haworth K, Smith F, Zoupa M. Expression of the Scube-3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. Elsevier 2007; 25.

70. Wu BT, Su YH, Tsai MT, Wasserman SM, Topper JN, Yang RB. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. J Biol Chem 2004; 279(36): 37485-37490.

71. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Hulsebos TJ, Arkell R et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). Genomics 2000; 70(1): 74-81.

72. Berndt MC, Ward CM, Booth WJ, Castaldi PA, Mazurov AV, Andrews RK. Identification of aspartic acid 514 through glutamic acid 542 as a glycoprotein Ib-IX complex receptor recognition sequence in von Willebrand factor. Mechanism of modulation of von Willebrand factor by ristocetin and botrocetin. Biochemistry 1992; 31: 11144 –11151.

73. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1-a new scoop in vascular biology? 2019; 25.

74. Bronze L. SCUBE 1: a novel biomarker related to platelet activation and atherothrombosis. Rev Port Cardiol. 2018; 37(5): 383-385.

75. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, Sahin S, Mentese A, Turedi S et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE 1) in the diagnosis of pulmonary embolism: a preliminary study. Acad Emerg Med. 2015; 22(8): 922-926.

76. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. Acad Emerg Med. 2013; 20(3): 257-264.

77. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE 1) in an experimental model of acute ischemic stroke. Am J Emerg Med. 2015; 33(2): 262-265.

78. Uyanikoglu H, Hilali NG, Yardimciel M, Koyuncu I. A new biomarker for the early diagnosis of ovarian torsion: SCUBE-1. Clin Exp Reprod Med. 2018; 45(2): 94-99.

79. Zhuang J, Deane JA, Yang RB, Li J, Ricardo SD. SCUBE1, a novel developmental gene involved in renal regeneration and repair. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(5): 1421-1428.

80. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S et al. The diagnostic value of plasma Scube-1, a novel biomarker of platelet activation in testicular torsion: A randomized, controlled, experimental study. Urology 2015; 86(3): 516-520.

81. van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. J Leukoc Biol. 2000; 67: 2–17.

82. Alaaeddine N, Hassan GS, Yacoub D, Mourad W. CD154: an immunoinflammatory mediator in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Clin Dev Immunol. 2012; 490148.

83. Aloui C, Prigent A, Sut C, Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B et al. The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. Int J Mol Sci. 2014; 15(12): 22342-22364.

84. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. Circ Res. 2003; 92(9): 944-946.

85. Nagy B, Miszti-Blasius K, Kerenyi A, Clemetson KJ, Kappelmayer J. Potential therapeutic targeting of platelet-mediated cellular interactions in atherosclerosis and inflammation. Curr Med Chem. 2012; 19: 518–531.

86. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thromb Haemost. 2011; 105(1): 13-33.

87. Miller DL, Yaron R, Yellin MJ. CD40L-CD40 interactions regulate endothelial cell surface tissue factor and thrombomodulin expression. J Leukoc Biol. 1998; 63: 373–379

88. André P, Prasad KSS, Denis CV, He M, Papalia JM., Hynes RO et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. Nat Med. 2002; 8: 247-252.

89. Zirlik A, Maier C, Gerdes N, MacFarlane L, Soosairajah J, Bavendiek U et al. CD40 ligand mediates inflammation independently of CD40 by interaction with Mac-1. Circulation 2007; 115: 1571-1580.

90. Li G, Sanders JM, Bevard MH, Sun Z, Chumley JW, Galkina EV et al. CD40 ligand promotes Mac-1 expression, leukocyte recruitment, and neointima formation after vascular injury. Am J Pathol. 2008; 172: 1141-1152.

91. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate, and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. Cephalalgia 2021; 41(11-12): 1222-1239.

92. Sarıcam G. Relationship between migraine headache and hematological parameters. Acta Neurol Belg. 2021; 121(4): 899-905.

93. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. Neurol Clin. 2019; 37(4): 631-649.

94. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. Cephalalgia 2003; 23(7): 519-527.

95. Akarsu EO, Baykan B, Ertaş M, Zarifoğlu M, Kocasoy Orhan E, Saip S et al. Sex differences of migraine: results of a nationwide home-based study in Turkey. Noro Psikiyatr Ars. 2019; 57(2): 126-130.

96. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. Neurol Clin. 2009; 27(2): 321-334.

97. Icel E, Icel A, Mertoglu C, Tasli NG, Karakurt Y, Ucak T et al. Serum SCUBE-1 levels in patients with diabetic retinopathy. Int Ophthalmol. 2020; 40(4): 859-865.

98. Günaydın M, Türkmen S, Sahin A, Sümer A, Menteşe A, Türedi S et al. The diagnostic value of SCUBE1 levels in acute ischemic stroke. Turkish Journal of Biochemistry 2014; 39(1): 107-112.

99. Capkin AA, Demir S, Mentese A, Bulut Ç, Ayar A. Can signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) levels be a marker of angiogenesis in patients with psoriasis? Arch Dermatol Res. 2017; 309(3): 203-207.

100. Gündüz İ, Batmaz İ, Bozan T, Ekinci A, Cevik R. The relationship of serum SCUBE-1, -2 and -3 levels with clinical findings and ultrasonographic skin thickness in systemic sclerosis patients. Int J Rheum Dis. 2020; 23(4): 526-531.

101. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. Circulation 2001; 104: 2266-2268.

102. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2003; 348: 1104-1111.

103. Novo S, Basili S, Tantillo R, Falco A, Davì V, Novo G, Corrado E, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic low-grade carotid stenosis. Stroke 2005; 36: 673-675

104. Ferroni P, Guagnano MT, Falco A, Paoletti V, Manigrasso MR, Michetti N et al. Association of low-grade inflammation and platelet activation in patients with hypertension with microalbuminuria. Clin Sci. 2008; 114: 449-455.

105. Varo N, Libby P, Nuzzo R, Italiano J, Doria A, Schönbeck U et al. Elevated release of sCD40L from platelets of diabetic patients by thrombin, glucose and advanced glycation end products. Diab Vasc Dis Res. 2005; 2: 81-87.

106. Zhong X, Wang H, Ye Z, Qiu W, Lu Z, Li R et al. Serum concentration of CD40L is elevated in inflammatory demyelinating diseases. J Neuroimmunol. 2016; 299: 66-69.

107. Perazzio SF, Soeiro-Pereira PV, Dos Santos VC, de Brito MV, Salu B, Oliva MLV et al. Soluble CD40L is associated with increased oxidative burst and neutrophil extracellular trap release in Behçet's disease. Arthritis Res Ther. 2017; 19(1): 235.

108. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Soluble CD40L is associated with insulin resistance, but not with glucose tolerance in obese nondiabetic patients. Arch Physiol Biochem. 2016; 122(3): 161-165.

109. Baena-Fustegueras JA, Pardina E, Balada E, Ferrer R, Catalán R, Rivero J et al. Soluble CD40 ligand in morbidly obese patients: effect of body mass index on recovery to normal levels after gastric bypass surgery. JAMA surgery 2013; 148(2): 151-156.

110. Sikora J, Kostka B. Blood platelets as a pharmacological model. Postępy Biologii Komórki 2005; 3(32), 561-569.

111. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda SJ. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. J Thromb Thrombolysis 2010; 30: 251-262.

112. Honisch S, Gu S, Vom Hagen JM, Alkahtani S, Al Kahtane AA, Tsapara A et al. Sensitive arrangement of cytoskeletal architecture. Cell Physiol Biochem. 2015; 37: 399-408.

113. Kai H, Kitadai Y, Kodama M, Cho S, Kuroda T, Ito M et al. Involvement of proinflammatory cytokines IL-1beta and IL-6 in the progression of human gastric carcinoma. Anticancer Res. 2005; 25: 709-713.

114. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011; 17: 47-58.

115. Mutlu H, Artis TA, Erden A, Akca Z: Alteration in mean platelet volume and platecrit values in patients with cancer that developed thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2013; 19: 331-333.

116. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. Thromb Res. 2009; 123: 587-591.

117. Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler ER. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. Atherosclerosis 2010; 213: 586-591.

118. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8:148-156.

119. Xia W, Li Y, Wang B, Chen J, Wang X, Sun Q et al. Enhanced store-operated calcium entry in platelets is associated with peripheral artery disease in type 2 diabetes. Cell Physiol Biochem. 2015; 37: 1945-1955.

120. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008; 75: 291-294.

121. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvaci N et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. Platelets 2009; 20: 277-281.

122. Evrin T, Katipoglu B. Evaluation of hematological parameters in migraine attack in emergency room. Annals of Medical Research. 2021; 26: 1384-1387.

123. Ban SJ, Lee JB, Jin GH, Kim WY. Difference in mean platelet volume between migraine patients with and without aura. Korean Journal of Family Practice 2019; 389-393.

124. Varol S, Akıl E, Çevik MU, Çelepkolu T, Yücel Y, Tanrıverdi MH et al. Investigation of mean platelet volume and platelet count in the blood of patients with migraine. Turkish Journal of Neurology 2013; 19(3): 90-92.

125. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. Semin Immunopathol. 2018; 40(3): 301-314.

126. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of ınflammation and ınfection. Front Immunol. 2018; 9: 754.

127. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. Immunol Res. 2004; 30(3): 261-277.

128. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. Neurology 2005; 64(6): 1020–1026.

129. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. JAMA 2006; 296(3): 283-291.

130. Agassandian M, Shurin GV, Ma Y, Shurin MR. C-reactive protein and lung diseases. Int J Biochem Cell Biol. 2014; 53: 77-88.

131. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004; 291(4): 427-434.

132. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP pooling project members. Stroke 2005; 36(6): 1316-1329.

133. Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia 2007; 27(7): 843-846.

134. Martami F, Razeghi Jahromi S, Togha M, Ghorbani Z, Seifishahpar M, Saidpour A. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. Neurol Sci. 2018; 39(10): 1741-1749.

135. Ceylan M, Bayraktutan OF, Becel S, Atis Ö, Yalcin A, Kotan D. Serum levels of pentraxin-3 and other inflammatory biomarkers in migraine: Association with migraine characteristics. Cephalalgia 2016; 36(6): 518-525.

136. Domínguez-Vivero C, Leira Y, López-Ferreiro A, Saavedra M, Rodríguez-Osorio X, Sobrino T. Pentraxin 3 (PTX3): A molecular marker of endothelial dysfunction in chronic migraine. J Clin Med. 2020; 9(3): 849.

137. Hagen K, Stovner LJ, Zwart JA. High sensitivity C-reactive protein and risk of migraine in an 11-year follow-up with data from the Nord-Trøndelag health surveys 2006-2008 and 2017-2019. J Headache Pain 2020; 21(1): 67.

138. Don BR, Kaysen GS. Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition. Dial. 2004; 17: 432‐437.

139. Kayabası S, Hızlı O, Çayır S. A novel predictor parameter for active recurrent aphthous stomatitis: C‐reactive protein to albumin ratio. Cureus. 2019; 11: e5965.

140. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C‐reactive protein/albumin ratio predicts 90‐day mortality of septic patients. PLoSOne 2013; 8: e59321.

141. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of C‐reactive protein to albumin and neutrophil‐lymphocyte ratio in gastric cancer patients. World J Surg. 2018; 42: 1819‐1825.

142. Povoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A et al. C‐reactive protein as an indicator of sepsis. Intensiv Care Med. 1998; 24: 1052‐1056.

143. Kemeriz F, Tuğrul B, Tuncer SÇ. C-reactive protein to albumin ratio: Is a new parameter for the disease severity in patients with psoriasis vulgaris? 2020; 38(4): 199-204

144. Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B, Sesli Çetin E, Şirin FB, Nurlu Temel E, Ünal O. Predictive Value of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio and monocyte to high-density lipoprotein ratio in patients with brucellosis. Jundishapur J Microbiol. 2022; 15(2): e120764.

145. Yazar HO, Yazar T, Aygün A, Kaygısız Ş, Kırbaş D. Evaluation of simple inflammatory blood parameters in patients with migraine. Ir J Med Sci. 2020; 189(2): 677-683.

146. Bolayır A, Gökçe SF, Çigdem B, Bolayır HA, Yıldız OK, Bolayır E et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients Neurol. Neurochir Pol. 2018; 52(2): 150-155.

147. Kundi H, Gok M, Kızıltunç E, Çetin M, Çicekçioğlu H, Çetin ZG et al. Relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio with presence and severity of isolated coronary artery ectasia. Am J Cardiol. 2015; 116(11): 1685-1689.

148. Açıkgöz SK, Açıkgöz E, Şensoy B, Topal S, Aydoğdu S. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. Cardiology 2016; 23(5): 505-512.

149. Vlacil AK, Schuett J, Schieffer B, Grote K. Variety matters: diverse functions of monocyte subtypes in vascular inflammation and atherogenesis. Vascul Pharmacol. 2019; 113: 9-19.

150. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res. 2002; 91:281-291.

151. Eren E, Ellidag HY, Aydin O, Yilmaz N. HDL functionality and crystal-based sterile inflammation in atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2015; 439 :18-23.

152. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. J Clin Lipidol. 2012; 6:524-533.

153. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. J Cell Physiol. (2018) 233:9237-9246.

154. Sirin MC, Korkmaz S, Erturan I, Filiz B, Aridogan BC, Cetin ES, Yildirim M. Evaluation of monocyte to HDL cholesterol ratio and other inflammatory markers in patients with psoriasis. An Bras Dermatol. 2020; 95(5): 575-582.

155. Çetin MS, Özcan Çetin EH, Kalender E, Aydın D, Topaloğlu S, Kısacık HL et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome Heart Lung Circ. 2016; 5: 1077-1086.

156. Karatas A, Turkmen E, Erdem E, Dugeroglu H, Kaya Y. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Biomarkers Med. 2018; 12: 953-959.

157. Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, Çanakçı N, Gündüz M, Karagulle M. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2018; 24(5): 828-833.

158. Acikgoz N, Kurtoğlu E, Yagmur J, Kapicioglu Y, Cansel M, Ermis, N. Elevated monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and endothelial dysfunction in Behçet disease. Angiology 2018; 69(1): 65-70.

159. Vural G, Gümüsyayla Ş. Monocyte-to-high density lipoprotein ratio is associated with a decreased compound muscle action potential amplitude in patients with diabetic axonal polyneuropathy. Medicine 2018; 97(42).

160. Ulusoy EK. Correlations between the monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and white matter hyperintensities in migraine. Neurological Research 2020; 42(2): 126-132.

161. Shafer JA, Higgins DL. Human-fibrinogen. Crit Rev Clin Lab Sci. 1988; 26(1): 1–41.

162. Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O'Grady J, Hawkins PN, Pepys MB. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. Blood 2007; 109(5): 1971-1974.

163. Adams RA, Passino M, Sachs BD, Nuriel T, Akassoglou K. Fibrin mechanisms and functions in nervous system pathology. Mol Interv. 2004; 4(3): 163-176.

164. Solovjov DA, Pluskota E, Plow EF. Distinct roles for the alpha and beta subunits in the functions of integrin alphaMbeta2. J Biol Chem. 2005; 280(2): 1336-1345.

165. Ugarova TP, Yakubenko VP. Recognition of fibrinogen by leukocyte integrins. Ann N Y Acad Sci. 2001; 936: 368-385.

166. Lishko VK, Podolnikova NP, Yakubenko VP, Yakovlev S, Medved L, Yadav SP et al. (2004) Multiple binding sites in fibrinogen for integrin alpha Mbeta 2 (Mac-1). J Biol Chem. 2004; 279 (43): 44897-44906.

167. Lishko VK, Yakubenko VP, Hertzberg KM, Grieninger G, Ugarova TP. The alternatively spliced alpha (E) C domain of human fibrinogen-420 is a novel ligand for leukocyte integrins alpha (M) beta (2) and alpha (X) beta (2). Blood 2001; 98(8): 2448-2455.

168. Fan ST, Edgington TS. Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes. J Immunol. 1993; 150(7): 2972-2980.

169. Perez RL, Roman J. Fibrin enhances the expression of IL1 beta by human peripheral blood mononuclear cells. Implications in pulmonary inflammation. J Immunol. 1995; 154 (4): 1879-1887.

170. Perez RL, Ritzenthaler JD, Roman J. Transcriptional regulation of the interleukin-1beta promoter via fibrinogen engagement of the CD18 integrin receptor. Am J Respir Cell Mol Biol. 1999; 20(5):1059-1066.

171. Stoppa-Vaucher S, Dirlewanger MA, Meier CA, de Moerloose P, Reber G, Roux-Lombard P et al. Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 166.

172. Hirano K, Takashima S, Dougu N, Aguchi Y, Nukui T, Konishi H et al. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012; 21: 404-410.

173. Yucel Y, Tanriverdi H, Arıkanoglu A, Varol S, Kaplan İ, Akil E et al. Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. Neurol Sci. 2014; 35: 545-549.

174. Walkowiak B, Kozubski W, Pawlowska Z, Prusinski A, Cierniewski CS. Expression of fibrinogen receptors in platelets of migraine patients correlation with platelet GPIIb content and plasma cholesterol. Thromb Haemost. 1989; 61: 419-422.

175. Yılmaz N, Yılmaz M, Sirin B, Yılmaztekin S, Kutlu G. The relationship between levels of plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) and presence of migraine attack and aura. J Recept Signal Transduct Res. 2017; 37(5): 447-452.

176. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Migraine and vascular disease biomarkers: A population-based case-control study. Cephalalgia 2018; 38(3): 511-518.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04- 37033
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Dr.Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Migren Hastalarında Atak Sırasında ve Ataklar Arası Dönemde SCUBE-1 Düzeylerinin İnflamatuvar Belirteçlerle İlişkisi" isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 25.02.2021 tarih ve 108 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Başkan

Eki :Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampüsü 32260-ISPARTA
Tel : 0(246)211 37 04 Faks : 0(246)237 71 65
e-Posta :tipetik@sdu.edu.tr İnternet Adresi :www.tip.sdu.edu.tr

Bilgi İçin : Dilek TOLA OLGUN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0(246)211 32 30

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu	Migren Hastalarında Atak Sırasında ve Ataklar Arası Dönemde SCUBE-1 Düzeylerinin İnflamatuvar Belirteçlerle İlişkisi (**25.02.2021 tarih ve 6 /108 sayılı karar)**

ETİK KURULUN BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA
	TELEFON	246 211 37 04
	FAKS	246 237 11 65
	FAKS	tipetik@sdu.edu.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	SDÜ BAP Destek Birimine veya TÜBİTAK ARDEP'e müracaat
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Dr.Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ1 FAZ2 FAZ3 FAZ4
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Diğer ise belirtiniz : Prospektif Araştırma
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez Çok Merkez ☒ Ulusal Uluslararası

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

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Araştırma Bütçe Formu
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☒	Ana Bilim Dalı Akademik Kurul Kararı

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı