T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT MİGREN ATAĞINDA SERUM NEUROGRANİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Maide Şule ŞENDAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

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

AKUT MİGREN ATAĞINDA SERUM NEUROGRANİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Maide Şule ŞENDAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım KALKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde çalışmalarıma ışık tutan, yapıcı katkı ve eleştirileri ile bana yol gösteren, sabırlı ve anlayışlı tutumuyla her türlü desteğini hep omzumda hissettiğim, kendisi ile çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof.Dr.Asım KALKAN'a,

Zorlu asistanlık sürecinde beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, klinikte tanışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Sebahat SAĞLAM'a

Varlıkları ve hep arkamda hissettiğim destekleri ile yoluma ışık olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, benim için hem ilham hem de sevgi kaynağı canımdan çok sevdiğim annem Hüsniye ŞENDAL ve sevgili babam Mahmut ŞENDAL'a

Benim büyük ailem, iyi ki'lerim, ablam Merve ŞENDAL, teyzem Zeynep DEMİR ve ailesine, ailemize gelişi ile hayatımıza renk katan çok kıymetlim bana biraz evlat biraz kardeş sevgisini tattıranım kardeşim Sare'me ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Maide Şule ŞENDAL

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.MİGREN 3
2.1.1.Migren Türleri ve Tanı Kriterleri 5
2.1.2.Migren Evreleri 8
2.1.3.Migren Genetik Temeli 13
2.1.4.Migren Patofizyolojisi 14
2.2.AKUT MİGREN ATAĞI 18
2.2.1.Migren Atağı Nedenleri 19
2.2.2.Migren Atağı Sonuçları 20
2.3.NÖROGRANİN 27
3.GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1 Çalışma Dizaynı 32
3.2. Olguların Seçimi 32
3.2.1.Çalışmaya dahil etme kriterleri: 32
3.2.2.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: 33
3.3.Verilerin Toplanması: 34
3.4.Biyokimyasal Analiz: 34
3.5.İstatistiksel Analiz: 35
4. BULGULAR 36
5.TARTIŞMA 45
6. LİMİTASYONLAR 50
7. SONUÇ 51
KAYNAKLAR 52
ÖZGEÇMİŞ ..... Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

2.stTPG : 2. Saat Tokluk Plazma Glukozu

NG: Nörogranin

HG: Hasta Grubu

KG: Kontrol Grubu

KYD: Kortikal Yayılan Depresyon

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. IHS Sınıflandırma 5
Tablo 2 .Migren Atağı Başlatıcıları (84) 19
Tablo 3. Migren Atağı Tetikleyicileri (71) 20
Tablo 4. Migren Atağı Sonuçları 20
Tablo 5. Tedavi Sürecinde İlaçlar (75).....22
Tablo 6. Tedavi Sürecinde İlaçlar ve Dozları (76; 77).....23
Tablo 7. Migren Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.....25
Tablo 8. Katılımcıların cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.....36
Tablo 9. Katılımcıların yaş ortalamalarının karşılaştırılması 37
Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri.....38
Tablo 11. HG'nun Aura Oranları 39
Tablo 12. Gruplara göre Nörogranin düzeylerinin karşılaştırılması 40
Tablo 13. Hastaların yaşları, atak sıklığı, atak süresi ile Nörogranin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....41
Tablo 14. Sosyodemografik özelliklere göre Nörogranin düzeylerinin karşılaştırılması.....42
Tablo 15. Migren Tanısı Koymada Nörogranin İçin Kesme Değerinin Belirlenmesi 44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Postsinaptik Hadiselerde Nörogranin Mekanizması 29
Şekil 2. Katılımcıların cinsiyet dağılımı 36
Şekil 3. Ek hastalık varlığı 39
Şekil 4. ROC eğrisi analizi 44

ÖZET

Akut Migren atağında serum Nörogranin düzeylerinin değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Migren, şiddetli, zonklayan, tek taraflı baş ağrısıyla karakterize, bulantı, fotofobi, fonofobi ve kusmanın eşlik ettiği, dünya genelinde engellilik ve iş gücü kaybının önemli nedenlerinden olan nörolojik bir hastalıktır. Migren tanısı anamnez ile konulur ve tanıyı acil serviste koymak zordur. Literatürde migren tanısı koymak için kullanılan net bir biyobelirteç yoktur. Atak esnasında oluşan nörobiyobelirteçlerin araştırılması, hastalığın tanı ve tedavisinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Migrenin patogenezinde hem merkezi hem de periferik sinir sistemini içeren karmaşık bir nörobiyoloji rol oynamaktadır. Nörogranin; nöronal uyarım sonrası hücre içi kalsiyum artışına yanıt olarak kalmodulin seviyelerini düzenleyen postsinaptik bir proteindir. Yapılan araştırmalarda Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklar ile, şizofreni ve travmatik beyin hasarı sonrasında da arttığı bulunmuştur. Çalışmamızın amacı, akut migren atağı sırasında serum NG düzeylerinin ölçülerek migren atağı ile olan ilişkisini incelemektir. Bu sayede, migren atağında tanıyı desteklemek için NG biyomarkerının kullanılabilirliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem; Prospektif gözlemsel olarak yapılan bu çalışmada; 03.03.2024- 20.05.2024 tarihleri arasında, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'ne baş ağrısı ile başvuran ve hasta anamnezi ile Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi'nin güncel kriterlerine (üçüncü baskı) göre migren teşhisi konulan hastalar dahil edildi. Acil servise başvuran migren atak tanısı konulan 54 hasta ile 54 adet sağlıklı kontrol grubunun serum Nörogranin düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda migren atağı tanısı almış hastalar (HG) ve kontrol grubundaki (KG) bireylerin çeşitli demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. 33'ü kadın (%61,1), 21'i erkek (%38,9) olmak üzere 54 migren atak tanısı konulan hasta dahil edildi. Kontrol grubunda Nörogranin ortanca değeri 252,52 iken hasta

grubunda da NG düzeyi ortanca değeri 230,85 olarak tespit edilmiştir ve her iki gruptaki Nörogranin seviyeleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,320). Katılımcıların tümünün ortalama Nörogranin düzeylerine bakıldığında 351,36 olduğu bulunmuştur. Demografik verilerin tümüne bakıldığında ise serum Nörogranin seviyelerinin kıyaslanmasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Hasta grubunun Nörogranin düzeyleri ile yaşları (r=-0,213; p=0,122), atak sıklığı (r=0,043; p=0,760) ve ortalama atak süresi (r=-0,059; p=0,674) arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir ilişki bulunmamıştır.

HG'nin %75,9'unda ek hastalık bulunmazken, %7,4'ünde astım, %13'ünde hipertansiyon ve %3,7'sinde KOAH tespit edilmiştir. Ayrıca, HG'deki hastaların %70,4'ünde aura belirtileri görülmezken, %7,4'ünde baş dönmesi, %9,3'ünde bulantı ve diğer kombinasyonlar tespit edilmiştir. Ek hastalık varlığına göre Nörogranin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,144).

Aura varlığı incelendiğinde, hastaların %29,6'sında (n=16) aura varken; %70,4'ünde (n=38) aura bulunmamaktadır. Aura türü dağılımı; %7,4'ünde (n=4) baş dönmesi, %9,3'ünde (n=5) bulantı ve diğer kombinasyonlar tespit edilmiştir. Bunlardan sadece fonofobi olanların olmayanlara göre NG düzeylerinin ortanca değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulunmuştur(p=0,017).

Migren tanısı koymada NG düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değer bulunamamıştır (p=0,320).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bulguların sonucuna dayanarak serum Nörogranin düzeylerinin değerlendirilmesi akut migren atağının tanısını koymada yeterli sonuç vermemiştir. Konu ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Migren, Akut Migren Atağı, Serum Nörogranin, Biyomarker

ABSTRACT

Evaluation of Serum Neurogranin Levels in Acute Migraine Attack

Introduction: Migraine is a neurological disorder characterized by severe, throbbing, unilateral headache, often accompanied by nausea, photophobia, phonophobia, and vomiting. It is a significant cause of disability and loss of productivity worldwide. The diagnosis of migraine is typically made through patient history, and diagnosing it in the emergency department can be challenging. Currently, there is no definitive biomarker in the literature for diagnosing migraine. Investigating neurobiomarkers that emerge during attacks may contribute to the development of diagnostic and therapeutic approaches for the disease. The pathogenesis of migraine involves a complex neurobiology that includes both central and peripheral nervous systems. Neurogranin is a postsynaptic protein that regulates calmodulin levels in response to intracellular calcium increases following neuronal stimulation. Research has shown that neurogranin levels increase in various neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases, as well as in schizophrenia and after traumatic brain injury. "The aim of our study is to examine the relationship between acute migraine attacks and serum NG levels by measuring these levels during an attack. In this way, we explored the potential usability of the NG biomarker to support the diagnosis of a migraine attack."

Materials and Methods: In this prospective observational study, patients who presented with headaches at Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital between March 3, 2024, and May 20, 2024, and were diagnosed with migraine according to the patient history and the current criteria (third edition) of the Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) were included. Serum Neurogranin levels of 54 patients diagnosed with migraine attacks in the emergency department were compared with those of 54 healthy control subjects.

Findings: In our study, various demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with migraine attacks and individuals in the control group were compared. A total of 54 patients diagnosed with migraine attacks were included, consisting of 33 women (61.1%) and 21 men (38.9%). The median value of Neurogranin in the control group was 252.52, while the median NG level in the patient group was found to be 230.85. There was no statistically significant difference between the median values of Neurogranin levels in both groups (p=0.320). The average Neurogranin level of all participants was found to be 351.36. When all demographic data were examined, no significant difference was found in the comparison of serum Neurogranin levels.

No statistically significant relationship was found between Neurogranin levels in the patient group and their age (r=-0.213; p=0.122), attack frequency (r=0.043; p=0.760), and average attack duration (r=-0.059; p=0.674).

While 75.9% of the patient group had no comorbidities, 7.4% had asthma, 13% had hypertension, and 3.7% had COPD. Additionally, 70.4% of the patients in the patient group did not show aura symptoms, while dizziness was detected in 7.4%, nausea in 9.3%, and other combinations were found. There was no statistically significant difference between the median values of Neurogranin levels according to the presence of comorbidities (p=0.144).

When aura presence was examined, 29.6% (n=16) of the patients had aura, while 70.4% (n=38) did not. The distribution of aura types was as follows: 7.4% (n=4) had dizziness, 9.3% (n=5) had nausea, and other combinations were detected. Among these, only the median values of NG levels were found to be significantly higher in those with phonophobia compared to those without (p=0.017).

No statistically significant cutoff value was found for the NG level in diagnosing migraine (p=0.320).

Results: Based on the findings obtained in our study, the evaluation of serum Neurogranin levels did not provide sufficient results for diagnosing acute migraine attacks. Further studies on this subject would be appropriate.

Keywords: Migraine, Acute Migraine Attack, Serum Neurogranin, Biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, şiddetli, zonklayan, tek taraflı baş ağrısıyla karakterize, bulantı, fotofobi, fonofobi ve kusmanın eşlik ettiği, dünya genelinde engellilik ve iş gücü kaybının önemli nedenlerinden olan nörolojik bir hastalıktır. Migren tanısı anamnez ile konulur. Baş ağrısı ile gelen bir hastaya migren atak tanısı koymak için baş ağrısının belirli karakteristik özelliklere sahip olması gerekir. Baş ağrısı atağı 4-72 saatlik bir süreci kapsamalıdır. Baş ağrısı; başın bir tarafını etkileyen yarım baş ağrısı şeklinde, zonklayıcı, şiddetli ve günlük aktivitelerden etkilenen, şiddetlenen bir baş ağrısı olmalıdır. Hasta bu 4 özellikten en az 2'sine sahip olmalıdır. Migren tanısını acil serviste koymak zordur ve literatürde migren tanısı koymak için kullanılan net bir biyobelirteç yoktur. Migrenin patogenezinde hem merkezi hem de periferik sinir sistemini içeren karmaşık bir nörobiyoloji rol oynamaktadır. Migren, primer olarak nöronal bir süreçtir ve altında aşırı uyarılabilen bir korteks vardır. Migren ağrılarının genelde bening baş ağrılar olduğu kabul edilse de son yıllarda migrenli hastalarda nöronal hasar geliştiğine dair radyolojik ve biyokimyasal veriler ortaya konulmaya başlanmıştır (1).

Nörogranin, sinaptik sinyalizasyonda kalmodulin aktivitesini düzenleyen küçük bir proteindir. Temel olarak kalmoduline bağlanarak Protein Kinaz-C için bir substrat görevi görür. NG serebral korteksteki apikal ve bazal bölümde bulunan piramidal nöron dendritlerinde bulunur. NG, nöronal plastisite ve kognitif fonksiyonlar üzerinde etkilidir. Nöronal hasar sonucunda kandaki seviyesinin artmış olması beklenir. Yapılan bir çalışmada travmatik beyin hasarı olan hastaların NG seviyesinin kontrol grubuna kıyasla arttığı saptanmıştır. Travmatik beyin hasarının yanı sıra iskemik inme geçiren hastalarda da NG seviyesinin yükseldiği saptanmıştır. Bu protein, yapı olarak küçük olması nedeniyle, kan beyin bariyerini rahatlıkla geçebilir. Bu nedenle beyin dokusunun hasar gördüğü akut ya da kronik durumlarda serumda veya BOS'taki düzeyi artar. Nörograninin literatürde popüler olarak araştırıldığı alan Alzheimer hastalığı olup, bu hastaların patofizyolojisini açıklamada ya da hastalardaki demansın progresyonunu takipte NG düzeyinin takibi kullanılmaktadır (2; 3). Bu nedenle, migren hastalarında atak dönemde beyinde nöronal etkileniminin bir sonucu olarak, özellikle serebral korteks nöronlarında postsinaptik bir protein olarak görev

alan serum nörogranin düzeylerinin ölçülmesi, migren tanısını koymada rol alacak bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Bu nedenle araştırmamızın amacı, akut migren atağı sırasında serum nörogranin düzeylerinin ölçülerek migren atağı ile olan korelasyonunu incelemektir. Bu sayede, migren atağında tanıyı desteklemek için NG biyomarkerının kullanılabilirliği değerlendirilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MİGREN

Migren tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize, en sık izlenen, multidisipliner ve multifaktöriyel nörolojik hastalık (4; 5) olup bulantı, fotofobi, fonofobi ve kusma ile ilişkili şiddetli zonklayıcı ve tek taraflı baş ağrısı şeklinde tanımlanır (6; 7). Terim Yunanca kökenlidir. "ἡμικρανία" (hemikrania), "yarım kafatası" ya da "başın bir tarafındaki ağrı" anlamına gelir; "ἡμι" (hemi) "yarım" ve "κρανίον" (kranion) ise "kafatası" anlamındadır. İlk kez Bergamalı Galen (Galenus) tarafından kullanılmış ve beyin omurilik zarları ve kafadaki kan damarlarından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Antik Mısır'a ait Ebers Tıp Papirüsü'nde, bulunan ve milattan önce 200 yılında Hipokrat Tıp Okulu'ndaki yazılarda, görsel auranın baş ağrısından önce belirdiği ve kusma yoluyla kısmi rahatlama sağlandığı belirtilmiştir (8). 17. yüzyılda William Harvey, trepanasyon (baş delgi ameliyatı) yöntemini migren tedavisi olarak önermiştir (9).

Orta Çağ Avrupa'sında yapılan anatomik çalışmalar, beynin ikiye ayrılmasını sağlayan falks serebri nedeniyle migrenin tek taraflı olabileceğini öne sürmüştür. Daha sonra fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma gibi migren belirtilerini ve ağrının bazen sağda bazen solda olması tanımlanarak migrenin semptomatolojisini kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır. 18. yüzyılın ikinci yarısında Fothergill, migrenin tipik görsel aurasını tanımlamış, Tissot ise migrenin gastrik etkilerini ve baş ağrısının supraorbital nevralji ile ilişkisini bildirmiştir. 19. yüzyılda, Liveing migrenin nöral teorisini geliştirerek migreni otonom sinir sistemindeki bozukluklara dayalı bir sinir fırtınası olarak tanımlamıştır. 1940'larda Aristides Leao'nun kortikal yayılım gösteren depresyon (KYD) kavramı, migrenin patofizyolojisinde önemli bir gelişme sağlamıştır. KYD, serebral kortekste yayılan bir depolarizasyon dalgası ve sonrasında uzun süreli fonksiyonel baskılanma olarak tanımlanır. 1944'te Leao ve daha sonra Olesen ve Lauritzen, nöronal depresyonun yayılmasını ve aura döneminde bu süreçteki deşarjların bölgesel kan akımını azalttığını bildirmiştir. KYD ile auralı migrenin mekanizması aydınlatılmış ve nöronal aktivasyonun, inflamasyon, oksidatif stres ve arter dilatasyonu gibi süreçlere yol açtığı belirlenmiştir (10).

Daha sonra Sigmund Freud, migreni psikanalitik bir perspektiften incelemiştir. İlk dönem çalışmalarında, migrenin patogenezini fizyolojik bir temele dayandırmış ve meninkslere verilen zararı cinsel uyarımın boşaltılamaması ile ilişkilendirmiştir (11). Histeri üzerine yaptığı çalışmalarda ise migreni, ödipal kompleksle ilgili psişik çatışmaların bir belirtisi olarak değerlendirmiştir. Freud'a göre, psişik çatışmalar bedensel semptomlara dönüşerek bilinçdışında tutulur ve migren, cinsel gerilimin bastırılması ve gerilimlerin yerine getirilmesiyle ilgili bir süreç olarak yorumlanmıştır (12).

Sonraki dönemlerde Freud, migreni daha az detaylı ele almış ve unutma ve parapraksis eğilimleri dışında pek değinmemiştir. Ancak migrenin narsistik eğilimler ve bastırılmış agresif dürtülerle ilgili bir kişilik özelliği olduğunu öne sürmüştür. Baş ağrısının, zekaya yönelik narsistik duyguların ve kıskançlığın bir yansıması olarak ortaya çıktığı iddia edilmiştir. Schnarch (1974) gibi psikanalitik çalışmalar ise düşmanlık, mükemmeliyetçilik ve bastırma gibi konuları ele almış, ancak bu konular üzerinde tutarlı sonuçlara varılamamıştır (13). Son yıllarda, ailevi hemiplejik migrenle (FHM) ilişkili genler (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) ve migren ile bağlantılı beyin sapı merkezleri tespit edilmiştir (10).

Yirminci yüzyılın ilk yıllarında "hipoglisemik baş ağrısı" olarak kabul edilen bu nörolojik bozukluk epizodik veya kronik formda, auralı veya aurasız olarak ortaya çıkar. Çok sayıda geçici motor ve somatosensoriyel rahatsızlık yaygındır (6). Tek taraflı baş ağrısı hastalığın çarpıcı bir özelliğidir, çünkü çoğu birey başın bir yarısında ağrı hisseder. Bununla birlikte, iki taraflı ağrı da yaygındır ve başın önünde ve arkasında ortaya çıkar. Ağrının doğası zonklayıcıdır ve efor veya hareketle kötüleşir. Migren atakları genellikle orta veya şiddetli olur. Migrenin altında yatan mekanizmayı ele alan araştırmalar, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunun ana etken olduğunu ortaya koymuştur. Hem genetik hem de çevresel faktörler migren gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (14).

Literatür, migrenle ilgili çalışmalarda en yüksek katkının ABD'den geldiğini, bunu sırasıyla İtalya, İngiltere, Almanya ve diğer Avrupa ülkelerinin takip ettiğini göstermektedir. Özellikle ABD, migren araştırmalarında %33,3'lük katkı oranı ile öne çıkarken, İtalya ve İngiltere sırasıyla %11,1 ve %7,7 katkı payına sahiptir. Almanya, İspanya, Hollanda, Danimarka, Türkiye, Fransa ve Kanada da önemli katkılarda

bulunmuştur. Bu veriler, migren araştırmalarının büyük ölçüde bu ülkelerde yoğunlaştığını ortaya koymaktadır. Ayrıca erkekleri ve kadınları etkileyen migrenin dünya çapındaki prevalansının %15-18 olduğu tahmin edilmektedir.

Batı Avrupa'da çok sayıda epidemiyolojik çalışma, bireylerin %4,5'inin baş ağrısından muzdarip olduğunu göstermiştir (15). Yakın tarihli bir rapora göre, ABD'de kadınların %18'ini ve erkeklerin %6'sını oluşturan yaklaşık 44,5 milyon yetişkin migren geçirmiştir ve 18-44 yaş grubunda zirve yapmaktadır. Migren birçok insan için rahatsızlık verici bir durum olmaktan öteye geçmezken, Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada engelliliğe neden olan ilk 40 hastalık arasında yer almaktadır (16).

2.1.1.Migren Türleri ve Tanı Kriterleri

Migren temelde dört ana kategoride ele alınmakta olup farklılaşan tanı kriterlerine sahiptir. IHS 2004 ve 2013 yıllarında sınıflandırmada revize gerçekleştirmiştir. Bu durum Tablo 1.1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. IHS Sınıflandırma

2004	2013
1. Aurasız Migren	**1. Aurasız migren**
2. Auralı Migren	**2. Auralı migren**
a. Migren Baş Ağrısı ile Tipik Aura	a. Tipik auralı migren
b. Migren Dışı Baş Ağrısı ile Tipik Aura	Baş ağrısı ile birlikte tipik aura
c. Baş Ağrısız Tipik Aura	Baş ağrısız tipik aura
d. Aile Hemiplejik Migren	b. Beyin sapı auralı migren
e. Sporadik Hemiplejik Migren	c. Hemiplejik migren
f. Baziler Tip Migren	-Familyal hemiplejik m. (Tip 1, 2, 3, diğer)
3. Çocukluk Çağı Migren Öncülü Sendromlar	-Sporadik hemiplejik migren
a. Döngüsel Kusma	d. Retinal migren
b. Abdominal Migren	**3. Kronik migren**
c. Çocukluğun Benign Paroksismal Vertigosu	**4. Migren komplikasyonları**
4. Retinal Migren	a. Migren statüsü
5. Olası Migren	b. İnfarkt olmadan persistan aura
Olası aurasız migren	c. Migrenöz infarkt
Olası auralı migren	d. Migren aurası ile tetiklenen nöbet
Olası kronik migren	**5. Olası migren**
6. Komplikasyonlar	a. Aurasız olası migren

Kronik migren	b. Auralı olası migren
Status migrenozus	**6. Migren ile ilişkili epizodik sendromlar**
Israrlı aura	a. Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık
Migrenöz infarkt	-Siklik kusma sendromu
Migrenin tetiklediği nöbet	-Abdominal migren
	b. Benign paroksismal vertigo
	c. Benign paroksismal tortikollis

Kaynak: (10)

Migreni doğru bir şekilde tanımlamak için IHS tarafından bir dizi tanı kriteri oluşturmuştur. İlk olarak, bir baş ağrısı atağı, etkili bir tedavi olsun ya da olmasın, art arda dört saatten fazla ve üç güne kadar devam etmelidir. Ayrıca, baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisini sergilemelidir: tek taraflı, zonklayıcı, şiddetli veya orta şiddette olmalı veya yürüyüş gibi düzenli egzersizle şiddetlenmelidir. Ayrıca, baş ağrısı bulantı, kusma, fotofobi (ışığa karşı hassasiyet) veya fonofobi (yüksek sesten korkma) ile ortaya çıkmalıdır. Son olarak, baş ağrısı farklı bir bozukluğa atfedilmemelidir (17).

1. Aurasız migren

A. B-D kriterlerini karşılayan en az beş atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmediğinde veya başarısızlıkla sonuçlandığında)

C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisine sahiptir:

1. Tek taraflı yerleşim
2. Zonklayıcı nitelik
3. Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu
4. Rutin fiziksel aktivite (örneğin, yürüme veya merdiven çıkma) ile şiddetlenme veya bunlardan kaçınmaya neden olma

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri:

1. Bulantı ve/veya kusma
2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

2 Auralı migren

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura semptomlarından bir veya daha fazlası:

1. görsel 2. duyusal 3. konuşma ve/veya dil 4. motor 5. beyin sapı 6. retinal

C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

1. En az bir aura semptomu ≥5 dakika içinde kademeli olarak yayılır

2. İki veya daha fazla aura semptomu art arda ortaya çıkar

3. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer

4. En az bir aura semptomu tek taraflıdır

5. En az bir aura semptomu pozitiftir

6. Auraya baş ağrısı eşlik eder veya 60 dakika içinde takip eder

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

2.1 Tipik auralı migren

A. Aura ile birlikte

2. Migren kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. Aşağıdakilerin her ikisini de içeren aura:

1. Tamamen geri dönüşümlü görsel, duyusal ve/veya konuşma/dil semptomları

2. Motor, beyin sapı veya retinal semptomların olmaması.

2.1.1 Baş ağrısı ile birlikte tipik aura

A. Tipik auralı migren 2.1 kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. Migren özellikleri olan veya olmayan baş ağrısı, 60 dakika içinde auraya eşlik eder veya onu takip eder.

2.1.2 Baş ağrısı olmaksızın tipik aura

A. Tipik auralı migren 1.2.1 kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. 60 dakika içinde auraya eşlik eden veya aurayı takip eden baş ağrısı yoktur.

2.2 Beyin sapı auralı migren

A. Aura ile birlikte 2 Migren kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. Aura ile birlikte aşağıdakilerden her ikisi:

1. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü beyin sapı semptomlarından en az ikisi:

a) dizartri b) vertigo c) tinnitus d) hipakuzi e) diplopi f) duyusal defisite atfedilemeyen ataksi g) azalmış bilinç düzeyi (GKS ≤13)

2. motor veya retinal semptom yok.

2.3 Hemiplejik migren

A. Aura ile birlikte 2 Migren kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. Aşağıdakilerin her ikisinden oluşan aura:

1. Tamamen geri döndürülebilir motor güçsüzlük

2. Tamamen geri döndürülebilir görsel, duyusal ve/veya konuşma/dil semptomları.

2.3.1 Ailesel hemiplejik migren

A. Atakların 2.3 Hemiplejik migren kriterlerini karşılaması

B. En az bir birinci veya ikinci derece akrabanın 2.3 Hemiplejik migren kriterlerini karşılayan ataklar geçirmiş olması.

3 Kronik migren

A. Baş ağrısının (migren benzeri veya gerilim tipi benzeri) >3 ay boyunca ayda ≥15 gün olması ve B ve C kriterlerini karşılaması

B. 1.1 Aurasız Migren için B-D kriterlerini ve/veya 1.2 Auralı Migren için B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak geçirmiş bir hastada ortaya çıkması

C. >3 ay boyunca ayda ≥8 gün olması ve aşağıdakilerden herhangi birini karşılaması:

1.1 Aurasız migren için C ve D kriterleri

1.2 Auralı migren için B ve C kriterleri 3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğuna inanılan ve bir triptan veya ergot türevi ile rahatlayan

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamayan.

2.1.2.Migren Evreleri

- Premonitör fazı

Migrenin premonitör fazı, migren ağrısının başlamasından saatler ila birkaç gün önce yaşanan rahatsız edici prodromal semptomları içerir. Bu belirtiler, aurayı kapsamaz; bunun yerine sinirlilik, yorgunluk, tekrarlayan esneme, konsantrasyon güçlükleri, solukluk, bulantı, bulanık görme ve ense sertliği gibi durumlar gözlemlenir (18). Ayrıca, fotofobi ve fonofobi gibi duyusal semptomlarda artış da görülebilir. Çocuklarda, premonitör semptomların üçte ikisinde ortaya çıktığı düşünülmektedir ve bu belirtiler arasında yorgunluk, sinirlilik, yüzde solukluk ve periorbital koyu halkalar yer alır (19). Bu semptomların sayısı, yaştan, aura varlığından veya migren sıklığından etkilenmemektedir. Premonitör semptomlar, doğası gereği bazen tetikleyicilerle karıştırılabilir; ancak, bu semptomlar migren ataklarının güvenilir öngörücüleridir. Premonitör semptomları takip eden hastalar, migren ataklarının %68'ini ağrı başlangıcından altı saat öncesine kadar tahmin edebilmiştir (20).

Hipotalamusun, migren patolojisinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Premonitör faz sırasında ruh hali, iştah ve enerji düzeylerindeki değişiklikler hipotalamik tutuluma işaret eder. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları da premonitör faz sırasında hipotalamusun tutulduğunu göstermektedir (21). Migren hastalarının ataklar arasında [interiktal dönem] yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme değerlendirmeleri, hipotalamus ile ağrı iletimi ve otonomik işlevle ilgili beyin bölgeleri arasında artan fonksiyonel bağlantıları ortaya koymuştur (22). Bu bulgular, hipotalamusun migren atağı sırasında ağrı amplifikasyonunda kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Hipotalamustaki çeşitli nörotransmiterler, migrenin nörobiyolojisine dahil edilmiştir; bunlar arasında oreksinler, kolesistokinin, dopamin, somatostatin, antidiüretik hormon ve melatonin bulunur. Özellikle dopaminin premonitör fazdaki rolü, dopamin reseptör antagonisti olan domperidonun premonitör fazda uygulandığında migren ataklarını durdurabildiğine dair kanıtlarla gösterilmiştir (23). Fonksiyonel nörogörüntüleme, premonitör faz sırasında dopaminerjik nöronların bulunduğu substantia nigra bölgesinin aktivasyonunu da tanımlamıştır (21). Dopamin ve diğer hipotalamik nörotransmitterlerin premonitör fazda varlığı, migren terapötik hedeflerinin geliştirilmesinde önemli bir tıbbi girişim olarak değerlendirilmektedir.

- Aura fazı

Migren aurası, migren hastalarının yaklaşık üçte birini etkileyen yıkıcı ve geri dönüşümlü bir nörolojik fenomendir. En yaygın aura tipi görseldir, ancak duyusal, dil, motor [hemiplejik migren], beyin sapı ve retinal aura gibi diğer varyasyonlar da iyi tanımlanmıştır. Bu varyasyonların her biri için tanı kriterleri, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, üçüncü baskıda [ICHD-3] ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Aura, migren baş ağrısı olmadan da ortaya çıkabilir ve migren baş ağrısı aura olmadan da oluşabilir; dolayısıyla, aura baş ağrısını tetiklemek için gerekli veya yeterli değildir. Aura genellikle beş ila 60 dakika sürer, ancak daha yeni çalışmalar daha uzun süreli aura vakaları göstermiştir. Prospektif baş ağrısı günlüklerinde, hastaların %20'sinden fazlasında bir saatten uzun süren ve eşlik eden yan etkiler veya komorbid hastalıklar olmaksızın dört saate kadar sürebilen aura gözlemlenmiştir (24). Bu durumda, klinik belirti ve semptomlar aksini göstermiyorsa kapsamlı bir hiperkoagülabilite değerlendirmesi genellikle gereksiz olabilir.

Tarihsel olarak, migren aurası ilk olarak 1800'lerin sonlarından itibaren Airy tarafından literatürde iyi bir şekilde tanımlanmıştır (25). 1941 yılında psikolog Karl Lashley, kendi görsel aurasının çizimlerini sıralı zaman aralıklarında belgeleyerek yayınlamıştır (26). Lashley, sintilasyonlu skotomunun görsel korteks boyunca yayılımını dakikada yaklaşık 3 mm olarak tahmin edebilmiştir. Lashley'in gözlemleri, Leao'nun 1944 yılında tavşanlarda yaptığı ve elektroensefalografide yavaş gelişen depresyon dalgalarını kaydettiği çalışmasında desteklenmiştir; bu çalışmada, kortikal yayılma depresyonu terimi icat edilmiştir ve bu terim günümüzde daha doğru bir şekilde kortikal yayılma depolarizasyonu (KYD) olarak anılmaktadır (27). Migren aurası sırasında, bu depolarizasyonun korteks boyunca yaklaşık 3 mm/dak hızla yayıldığı birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır (28). KYD, migren aurasına özgü değildir ve inme, travmatik beyin hasarı ve nöbet sonrası gibi diğer durumlarda da gözlemlenmiştir. KYD sürecinin trigeminoservikal kompleksi aktive edebileceği ve bu mekanizmanın aurasız migrenlerde de meydana gelip gelmeyeceği konusunda bazı tartışmalar vardır (29). KYD, iyon homeostazındaki geçici bozulmalar yoluyla nöronal disfonksiyonun yayılmasına, ardından bölgesel hiperemi ve oligemiye neden olur. Depolarizasyon, aşırı glutamat nedeniyle membran potansiyelinin kaybıdır; bu da büyük bir akım kaymasına ve nitrik oksit [NO] ve araşidonik asit metabolitleri gibi vazoaktif maddelerin salınmasına yol açar. Bu da artan enerji ihtiyacını karşılamak için bölgesel serebral kan akışında bir artışa neden olur. Görsel aura sırasında yapılan fonksiyonel beyin manyetik rezonans görüntülemesi, ekstrastriat kortekste [V3A alanı] kan oksijenasyon seviyesine bağlı sinyal değişikliklerinde bir artış olduğunu ve bu değişimin, görsel kavramın retinotopik haritalarıyla ilişkili olarak oksipital korteks boyunca ilerlediğini göstermektedir (28).

Hiperemiyi, fazla potasyumun iyon dengesizliği ve oluşan asidik ortam nedeniyle göreceli oligemi takip eder. Yaralı dokunun oligemiye duyarlı olduğu ve iskemi ve nöronal hasarın meydana gelebileceği hastalık durumları dışında, oligemi sonunda başlangıçtaki serebral kan akışına döner. Tipik migren aurası süreci, uzun yıllar boyunca tekrarlanan aura ataklarından sonra bile muhtemelen iyi huyludur. Aura ve migren patofizyolojisi daha iyi anlaşıldıkça, akut tedaviler için önceki kontrendikasyonlar yeniden gözden geçirilmiştir. Triptanlar, hemiplejik ve beyin sapı auralarında [baziler migren] ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından kontrendike olarak

kabul edilmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde migrenin akut tedavisine yönelik 2019 Amerikan Nöroloji Akademisi uygulama kılavuzu güncellemesine göre, triptan kontrendikasyonu güncel kabul edilmeyen migren patofizyolojisi görüşüne dayanmaktadır.

- Baş ağrısı fazı

Migren baş ağrısının algısı, ağrı aracıları ve ağrı inhibitörlerinin yanı sıra, önceki ağrı deneyimleri ve duyusal uyaranlara karşı genetik olarak azalmış tolerans tarafından yönlendirilen karmaşık bir süreçtir (30). Migren ağrısının aktivasyon ağı karmaşık olmakla birlikte zamanla daha iyi anlaşılmıştır. Bu ağ, kortikal, otonomik ve vasküler bağlantılara sahip merkezi ağrı yapılarına giden periferik afferentlerden oluşur. Periferik afferentler, CGRP eksprese eden nosiseptif trigeminal ganglion [TG] miyelinsiz C liflerini ve CGRP reseptörünü eksprese eden dural ince miyelinli Ad liflerini içerir. Bu sinirler kraniyal vaskülatürü ve meninksleri innerve eder ve ağrı hissine katkıda bulunur (31).

Afferent TG lifleri, kaudal medulladaki trigeminal nükleus kaudaliste (TNC) C1-C2'den gelen üst servikal afferentlerle birleşir. C1-C2 afferentleri ile TNC, trigeminoservikal kompleks olarak bilinir. Nöropeptidler, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid ve CGRP, migren ağrısının işlenmesinde önemli bir rol oynar ve trigeminal aktivasyonda kilit bir adım olarak kabul edilir (36).

TNC'den gelen ikinci dereceden nosiseptif afferentler, posterior talamusun medial çekirdeğine ve ventroposteromedial talamusa projekte olur (31). Talamustan somatosensoriyel korteks, amigdala, insula ve limbik bölgeler gibi kortikal alanlarla ve hipotalamus ile çift yönlü iletişim vardır. Anterior hipotalamus'un migren atağını başlattığı, posterior hipotalamus'un ise baş ağrısı fazının jeneratörü olduğu düşünülmektedir (32). Bu ağrı matrisi, migrenle ilişkili bilişsel, duygusal, endokrin ve otonomik bozulmalar hakkında bilgi sağlar.

Kronik migrene dönüşüm, ayda en az sekiz migren günü geçirme ve ayın en az yarısında baş ağrısı çekme gibi faktörlerle ilişkilidir ve çok faktörlü bir süreçtir. İlk olarak, inen modülatör ağrı yollarında bozulma olabilir. Bu yolların ana düzenleyici bölgeleri periaqueductal gray, locus coeruleus ve rostral ventromedial medulladır. Bu bölgeler, zararlı sinyali güçlendirebilir veya azaltabilir (33). Ayrıca, artan ağrı durumları, periferik duyarlılık olarak adlandırılan birinci dereceden afferent trigeminal

ganglion nöronlarının artan aktivasyonuyla sonuçlanır. Bu durum, TNC'ye tekrarlayan nosiseptif girdilerin ikinci dereceden TNC nöronlarının ve nihayetinde talamustaki üçüncü dereceden nöronların duyarlılığının artmasına neden olur ve merkezi duyarlılaşma adını alır (33). Son olarak, TNC'de nosisepsiyon için alıcı alanın arttığı ve migren aktivasyonu için girdi eşiğinin düştüğü düşünülmektedir (34). Kronik migrenin dinlenme durumunda fonksiyonel bağlantısında değişiklikler gösterilmiştir (33). İnteriktal olarak, kronik migren, paroksismal bir süreçten daha fazlası olarak kabul edilen kalıcı beyin değişiklikleriyle ilişkilidir. Özellikle, duygusal ağrı işleme bölgeleri olan sol ve sağ amigdala ile sol ve sağ insula, sağlıklı kontrollere kıyasla dinlenme durumu konektivitesinde değişiklikler göstermektedir. Ayrıca, kronik migrenin süresi ile ağrının merkezi modülatörleri olan mediodorsal talamus ve periaqueductal gray ile anterior insula arasındaki bağlantının gücü arasında önemli korelasyonlar bulunmuştur (35).

- Postdrom fazı

Migrenin postdrom fazı, bir migren atağını takiben baş ağrısı semptomlarının çözülmesinden başlangıç seviyesine dönülmesine kadar geçen süredir. Bu dönemde insanlar sıklıkla nöropsikiyatrik, duyusal ve gastrointestinal semptomlar ile genel halsizlik bildirirler. En sık görülen postdrom semptomları arasında ense sertliği, konsantrasyon güçlüğü ve yorgunluk yer alır (36). Diğer semptomlar arasında ışık hassasiyeti, sinirlilik, solukluk ve bulantı da bulunmaktadır. Hastalar genellikle bu semptomları migreni durdurmak için kullanılan ilaçların yan etkilerine atfetmektedir; ancak postdrom semptomlarının sıklığı ile atak sırasında kullanılan farklı akut ilaç türleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (37). Bir çalışmada, migren semptomlarını belgelemek için elektronik günlük kullanan katılımcıların %81'inin postdrom fazında en az bir baş ağrısı dışı semptom bildirdiği saptanmıştır (38).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, migren atağını takip eden saatlerde beynin birçok bölgesinde değişiklikler tespit etmiştir. Premonitör ve postdrom evrelerinde benzer beyin aktivasyonları meydana gelmiştir, bu da her iki evrenin de aynı nöral ağları paylaştığı düşüncesine yol açmaktadır (36). Migren atakları sırasında ve postdrom evresinde beyin kan akışında azalmalar gözlemlenmiştir. Kan akışındaki bu azalmalar semptomatolojiye katkıda bulunuyor olabilir ve aşağıdaki olaylar dizisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır: locus coeruleus gibi belirli beyin sapı

çekirdeklerinin aktivasyonu, alfa-2 adreno reseptörlerinin aktivasyonuna ve bunun sonucunda vazokonstriksiyona yol açar (36). Migren ve postdrom fazı sırasında serebral kan akışındaki azalmalar için öne sürülen bir diğer açıklama da kortikal yayılma depresyonu (KYD)'dir.

KYD, nöronlarda ve glial hücrelerde meydana gelen bir depolarizasyon dalgasını ve ardından spontan nöronal aktivitenin geçici olarak susturulmasını içerir, bu da kan akışını ve enerji metabolizmasını etkiler. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları KYD'yi migren aurasının başlangıcına dahil etmiş olsa da gelecekteki çalışmalar postdrom fazının patofizyolojisini daha iyi anlamada yardımcı olabilir (28). Migren postdromu, migren atağının son aşamasıdır ve dinlenme ve iyileşmenin önemini vurgulamakla birlikte, migrenin önlenmesi için faydalı olabilecek yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçların gerekliliğini de belirtir.

2.1.3.Migren Genetik Temeli

Migrenin mekanizmaları, günümüzde oldukça gelişmiş biçimde tanımlanmaktadır. Bu yaygın ve engelleyici nörolojik bozukluğun biyolojisi, temel sinirbilim araştırmaları ve özellikle fonksiyonel nörogörüntüleme gibi insan fizyolojik araştırmalarıyla derinlemesine incelenmektedir. Işık, ses, kokular ve baş hareketlerine karşı hassasiyet gibi belirli özellikler taşıyan epizodik bir baş ağrısı olarak tanımlanmasının yanı sıra ayrıca, tekrarlayan ve iyi huylu bir bozukluk olarak migrenin genel klinik tablosu, genetik olarak belirlenmiş bir durumu işaret edebilir (39).

Migren, genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki karmaşık bir etkileşimin neden olduğu yaygın, kronik bir nörovasküler bozukluktur. Son yirmi yılda migrenin moleküler genetiği yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birkaç vakada migren monogenik bir bozukluk olarak aktarılır ve hastalık fenotipi CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, KCNK18 ve NOTCH3 gibi farklı genlerdeki mutasyonlarla birlikte ayrışır. Yaygın migren formlarında, aday genler ve genom çapında ilişki çalışmaları, çok sayıda genetik varyantın migren geliştirme riskini artırabileceğini göstermiştir (40).

Poligenik Risk Skoru ve Migrenin Genetik Yapısı: GWAS tarafından tanımlanan 38 varyantın her biri genetik riskin sadece küçük bir kısmını açıklar. Eksik kalıtımın bir kısmı, GWAS'da anlamlılık düzeyinin altında kalan ve migren riskini artıran binlerce varyantla açıklanabilir. Poligenik risk skoru (PRS), migren riskini

artıran tüm SNP ve allellerin toplamını değerlendirir. PRS, farklı baş ağrısı türleri ve migren formları arasındaki genetik bağlantıları analiz etmekte kullanılır (41).

Bir çalışmada, Finlandiya'daki 1589 migren hastasında, ailevi vakaların PRS'sinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Genetik yük, özellikle aura ile migren (MwA) ve ailevi hemiplejik migren (FHM) olanlarda, aura olmayan migrene (MO) göre daha yüksektir (42). Bu, migrenin büyük ölçüde küçük varyantların birikimi ile oluştuğunu gösterir. Ancak, GWAS tarafından tanımlanan yaygın varyantlar migrenin tüm kalıtımını açıklamaz (43).

Yakın tarihli genetik bulgular da mevcuttur.

Mitokondriyal Genom ve Migren: 4,021 migren hastası ve 14,288 baş ağrısı olmayan kontrolü içeren bir mitokondriyal DNA GWAS, migren ile ilişkili varyantlar bulamamıştır, bu da eski çalışmaların önerdiği mitokondriyal hipotezi geçersiz kılmaktadır (44).

Migren ve Komorbiditeler Arasındaki Ortak Genetik Faktörler: Migrenin komorbiditeleri, migren hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında prevalansı artmış hastalıklardır. Büyük çalışmalar, migren ile tip 2 diyabet, hiperlipidemi, otoimmün hastalıklar, hemostatik profil, astım, solunum koşulları, endometriozis, uyku bozuklukları, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, psikiyatrik bozukluklar arasında ortak bir genetik duyarlılık olduğunu göstermiştir (64). Ancak, migren genetik duyarlılığı ile Alzheimer hastalığı, zeka ve beyin boyutu arasında nedensel bir bağlantı bulunmamıştır (45).

Tedaviye Yanıt Üzerindeki Genetik Faktörler: Bir çalışma, migren riskini iki katına çıkaran bir poligenik risk skorunun, triptanlara daha iyi bir yanıt ile ilişkili olduğunu gösterdi. Genetik faktörler, ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımını güçlü bir şekilde etkiler (46).

Baş Ağrısı Genetiği: 2018 yılında yapılan bir İngiliz GWAS çalışması, baş ağrısı olan 74,461 birey ve 149,312 kontrolü inceledi. Bu çalışma, baş ağrısı duyarlılığı ile ilgili 28 lokus tanımladı. Çoğu potansiyel baş ağrısı geni, vasküler değil, nöronal özellikteydi. Ayrıca, baş ağrısı fenotipi ile depresyon ve olumsuz duygulara karşı duyarlılık gibi birçok psikolojik özellik arasında ortak bir genetik altyapı bulundu (47).

2.1.4.Migren Patofizyolojisi

- Talamus

Duyusal işlemde kritik bir rol oynar; ekstrakranial cilt ve dura materden ikinci dereceden trigeminovasküler nöronlardan gelen sinyalleri alır ve otonomik, duygusal ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili kortikal bölgelere projekte eder. Bu, migrenin karmaşıklığını kısmen açıklar. Talamus-kortikal senkronizasyon, beyin sapındaki nörotransmitterler ve nöropeptitler (glutamat, serotonin, noradrenalin), retiküler talamik bölgeler (GABA) ve hipotalamik çekirdeklerle (dopamin, histamin, oreksin ve melanin içeren hormon) etkilenir. Klinik ve preklinik veriler, talamusun merkezi duyarlılaşma, fotofobi ve alodini gelişimi için kritik olduğunu göstermektedir (34).

Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları, talamik çekirdeklerde hacim farkları ve mikroskobik anormallikler göstermiştir. Ancak, son büyük bir çalışmada aura ile migreni olan kadın hastalarda bu tür değişiklikler gözlemlenmemiştir. Fonksiyonel MRI çalışmaları, migren atağı sırasında ve dışında talamusta önemli değişiklikler göstermiştir. Aura olmadan migren durumunda, talamus ile ağrı modülasyon bölgeleri arasındaki bağlantının etkilenmiş olduğu görülmektedir. Dinamik talamus-kortikal ağlardaki anormal düşük frekanslı osilasyonlar, interiktal aşamada etkili olabilir ve pulvinar aktivitesindeki değişiklikler migren hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu ayırt edebilir. Diğer bir çalışma hem episodik hem de kronik migren hastalarının, artan trigeminal somatosensör yolları aktivasyonu ve azalmış üstten-aşağıya ağrı modülasyon devreleri aktivasyonu gösterdiğini belirtmiştir. Bu, interiktal aşamada ağrı modülasyon sisteminin işlev bozukluğunu ve talamus aracılığıyla nociceptif işlemeyin güçlendirilmesini gösterebilir (48).

Talamustaki trigeminovasküler nosiseptif bilgilerin işlenmesi, yönetim hedefi olabilir ve birkaç migren tedavisi, triptanlar, önleyici tedaviler ve invaziv olmayan nöromodülasyon gibi yöntemler talamus-kortikal aktiviteyi modüle edebilir (49).

- Hipotalamus

Migrenin döngüsel bir duyusal eşik bozukluğu olarak değerlendirilmesi, hipotalamusun ağrının merkezi bir kolaylaştırıcısı olarak önemini vurgulamıştır. Hipotalamus, ağrı evresinden önce ve ağrı evresinde devam eden yawning (esneme), susuzluk ve poliüri gibi ön belirtilerle (premonitory semptomlar) ilişkilidir (50). Spontan ve nitrogliserinle tetiklenen migren atakları sırasında yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme, hipotalamusun migrenin başlangıcındaki rolünü pekiştirmiştir (51). Migrenin ön belirtileri sırasında, hipotalamus-brainstem (beyin sapı) bağlantılarında

değişiklikler gözlemlenmiştir; bu değişiklikler ağrı başlangıcından 48 saat öncesine kadar devam edebilir (50; 51). Pozitron emisyon tomografisi hem spontan migren baş ağrısı hem de ön belirtiler sırasında hipotalamus aktivasyonunu göstermiştir (21). Son zamanlarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, hipotalamusun spinal trigeminal çekirdek ve kortikal bölgelerle olan bağlantılarındaki değişikliklerin kronik migrenin gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (32).

Hipotalamusun migren sırasında nasıl 'aşırı aktif' hale geldiği ve trigeminal nosiseptörlerin duyarlılaşmasına neden olduğu henüz net değildir. Anatomik olarak hipotalamus, talamus, trigeminovasküler sistem ve sempatik ile parasempatik beyin sapı nöronları ile doğrudan ve dolaylı bağlantılara sahiptir; bu bağlantılar migrenin nosiseptif ve otonomik düzenlemesini etkiler (49). Stres, migrenin yaygın bir tetikleyicisi olarak kabul edilir ve tuberoinfundibular dopaminergik nöronlardaki kappa opioid reseptörünü aktive ederek, dolaşımdaki prolaktin seviyesini artırarak trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasına yol açabilir (52). Ayrıca, hipotalamusun metabolik değişiklikleri algılayan kimyoreseptör nöronları vardır. Homeostaziyi değiştiren dışsal uyarıcılar ve bu içsel bioritmin migren atağına yol açabilecek şekilde hipotalamusun aktive olmasına neden olabilir.

- Trigeminovasküler Sistem ve Beyin Sapı Çekirdekleri

Trigeminovasküler sistem, meninksleri ve kafa içi kan damarlarını innerve eden trigeminal gangliondan gelen periferal aksonlardan oluşur ve spinal trigeminal nucleus caudalis ile üst servikal omuriliği içeren trigeminosevikal kompleks (TCC) ile merkezi olarak birleşir (53). İkinci derece nöronlar, TCC'den talamokortikal nöronlara yükselir ve locus coeruleus (LC), periaqueductal gri (PAG) ve hipotalamus gibi önemli beyin çekirdeklerine projeksiyon yapar (54). Trigeminovasküler ağrı yollarının aktivasyonu, migren ağrısının özelliklerinin bir kısmını dura mater seviyesinde kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP) ve hipofiz adenilat siklazı aktive eden polipeptid (PACAP) gibi nöropeptidlerin salınımıyla aracılık eder (33). CGRP hem periferal hem de merkezi nöronlarda geniş çapta eksprese edilir ve güçlü dilatör özelliklere sahiptir. Aynı zamanda merkezi ağrı mekanizmalarında modülatör rolünü destekleyen ikinci ve üçüncü derece nöronlar üzerinde düzenleyici bir etki gösterir. CGRP'nin migren hastalarında yükselmesi, aşağı yönlü inhibitör mekanizmalarda

azalmaya bağlanmış ve bu da merkezi nöronal devrelerin duyarlılaşması yoluyla migren hassasiyetine yol açabilir (55).

Başlangıçta periferal trigeminovasküler nöronların duyarlılaşması ve ardından ikinci derece nöronları duyarlı hale getirdiği ve talamik çekirdeklere ve medulla, beyin sapı ve diensefalonun kilit bölgelerine doğru projeksiyon yaptığı öne sürülmüştür (56). Beyin sapı bölgelerinin, migren sırasında kortikal aktivitedeki değişikliklerin tetikleyicisi olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (57; 58). LC, rostral ventral medulla, superior salivatory ve cuneiform nucleus gibi çekirdekler, trigeminovasküler ağrı transmisyonunu ve migren sırasında otonomik yanıtları modüle etmede kilit rol oynar ve triptanlar, ergot türevleri ve yeni CGRP reseptör antagonistleri için etki yeridir.

Son olarak, trigeminovasküler sistemin merkezi duyarlılaşması, özellikle trigeminal nucleus caudalis'in, kronik migren gelişiminde önemli bir rol oynar ve sitokin salınımı ve artan astrosit aktivasyonu tarafından etkilenebilir (59; 60). Beyin sapı aktivasyonlarının, baş ağrısı başlangıcından önceki 24 saat içinde en belirgin olduğu ve atak sırasında azaldığı gösterilmiştir (61).

- Beyin Korteksi

Beyin korteksinin migrenle ilişkisi başlangıçta aura fenomeni ve bu özel semptomlarla bağlantılıdır (62; 63). Auranın kortikal yayılma depresyonu (KYD) tarafından üretildiği düşünülmüş; İnsanlarda fonksiyonel nörogörüntüleme ile dolaylı olarak kanıtlanmıştır (28).

Ağrı işleme ile ilgili ana kortikal alanlarda yapı ve fonksiyon değişiklikleri hem ağrı sırasında hem de ağrı arası dönemde gözlemlenmiştir (64). Aura olan hastalarda görsel yolların ağrı modülasyonunda, kortikal uyarılabilirlikte beyin yapısında ve fonksiyonel bağlantıda farklılıklar gözlemlenmiştir. Özellikle oksipital korteksin katkısı, ışığa duyarlılıktan görsel aura ve görsel kar gibi migrenle ilişkili görsel semptomları açıklayabilir (65). Menstrüel migren, sağ anterior singulat bölgesindeki yapısal ve fonksiyonel bağlantı değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu alan ağrı ile bilişsel işlemede rol oynar ve migren biyolojisi ile daha önce ilişkilendirilmiştir. Ancak, nörogörüntüleme çalışmaları bazen kesin olmayan sonuçlar vermiş; meta-regresyon analizleri migrene özgü değişiklikleri belirleyememiştir (49). Bu nedenle konuyla ilgili daha fazla araştırma gereklidir.

Disfonksiyonel kortikal mekanizmalar, özellikle talamus-kortikal disritmi, migrenin tipik olarak alışkanlık kazanmama mekanizmasında rol oynamaktadır. Bu, tekrar eden duyusal uyarıların duyusal yanıtların genliklerinde artışa neden olduğunu, azalmak yerine ağrıdan bağımsız dönemde alışkanlık kazanma eksikliğinin yaşandığını ve sık saldırılarda veya ağrısız dönemlerde geri döndüğünü göstermektedir (49). Son olarak, geniş ölçekli genetik ilişki çalışmaları (GWAS), çoğunlukla glutamaterjik nörotransmisyonla ilgili migren hastalarında hassasiyet gen varyantlarını tanımlamıştır (66).

2.2.AKUT MİGREN ATAĞI

Akut migren ile başvuran hastalar, acil serviste değerlendirilen primer baş ağrısı vakalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır (67). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre migren, dünyada en sık görülen üçüncü ve engellilik sıklığı açısından en sık görülen ikinci nörolojik bozukluktur (68). Küresel Hastalık Yükü çalışmasında, migrenin 15-49 yaş grubu için engellilik nedeniyle kaybedilen sağlıklı yaşam yıllarının nedenleri arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir (69). Migren baş ağrıları yaşamı tehdit eden bir risk oluşturmadığı için ilk başta masum gibi görünebilir. Ancak hem yaşam kalitesi hem de sağlık kurumlarının hasta yoğunluğu üzerindeki etkileri düşünüldüğünde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturduğu tartışılmazdır. Migrenin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak merkezi sinir sistemindeki, özellikle beyin sapı ve diensefalondaki nöronların işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (70).

Migren ataklarının oluşumunda rol oynayan sinyal moleküllerinin tanımlanmasıyla birlikte hastalığa yönelik mekanizma temelli tedavilerin geliştirilmesi kolaylaşmıştır (6). Ancak akut migren ataklarında bu durum farklıdır. Bu durumlarda migren atağı geçiren hastaların en çok başvurduğu acil servisler, ağrının hızlı ve etkili bir şekilde giderilmesini amaçlamaktadır. Amerikan Nöroloji Akademisi'ne göre; nörolojik muayenede patolojik bulgunun olmadığı ve baş ağrısının tipik olduğu durumlarda görüntüleme gerekli değildir. Ancak sekonder baş ağrısından şüphelenildiğinde santral görüntüleme düşünülmelidir (63).

2.2.1.Migren Atağı Nedenleri

Migren çok sayıda unsurdan etkilenen kompleks bir hastalıktır. Literatürde erişilen başlatıcı ve tetikleyiciler aşağıda paylaşılmıştır.

Tablo 2 .Migren Atağı Başlatıcıları (84)

Mental ve endojen nedenler	**Diyet**
Araba kullanmak	Sigara
Hormonal değişiklikler	Açlık (öğün atlama)
Mental gerginlik	Alkol
Okuma	Yiyecek (özellikle çikolata, peynir, deniz ürünleri, çay kahve)
Yorgunluk	İlaç (dipiridamol, nifedipin, indometazin, ergotamin, östrojen)
Kronobiyolojik Faktörler	**Fiziksel Aktivite**
Uykusuzluk	Fiziksel gayret
Aşırı uyuma	Seksüel aktivite
Seyahat	Öksürme
Çevresel faktörler	**Baş boyun hareketleri**
Koku	Öne eğilmek
Aşırı ışık	Boyun hareketleri
Gürültü	Kafa travması
Hava durumu	Alçak yastıkta yatmak
Menstrüasyon Dönemi	**Yiyecek Tetikleyiciler**
Stres	- Monosodyum Glutamat
Uyku Düzeni Değişiklikleri	- Nitritler
Yemek Düzeni Değişiklikleri	- Tiramin İçerenler
Yüksek Ses	- Feniletilamin İçerenler
Titreşen Işıklar	- Alkol, Tatlandırıcılar, Turunçgiller, Turşular, Sirke

Tablo 3. Migren Atağı Tetikleyicileri (71)

Etkenin Cinsi	Etkenler	Etkenin Cinsi	Etkenler
Besinsel faktörler	Aspartam	Çevresel faktörler	Basınç değişiklikleri
	Aşırı kahve ve sigara tüketimi		Floresan ışığı
	Çikolata		İklim değişimleri(Sıcak, soğuk, nem, rüzgar)
	Monosodyum glutamat		Parlak ışıklar (Güneş ışınları, aşırı aydınlatma, yetersiz aydınlanma)
	Nitritli yiyecekler		
	Öğün atlanması		
	Öğün geciktirilmesi	İlaçlarla İlgili faktörler	Hidralazin
	Sigara ve alkol tüketimi		Histamin
	Tiraminli yiyecekler		Nitrogliserin
	Turunçgiller		Östrojen ve östrojen içeren ilaçlar
Hormanal faktörler	Doğum		Ranitidin
	Doğum kontrol ilaçları		Reserpin
	Gebelik		
	Menarş	Uyku İle İlgili faktörler	Aralıklı uyuma
	Menopoz		Aşırı uyuma
	Menstrüasyon		Uykusuzluk
	Östrojen replasman tedavisi		
Ruhsal faktörler	Anksiyete	Diğer faktörler	Ağır hareket
	Beklenti		Egzersiz
	Coşku		Kafa travması
	Depresyon		Uzun süre ayakta kalmak
	Kaygı ve diğer psikolojik etkenler		Yorgunluk
	Sıkıntı, üzüntü		

2.2.2.Migren Atağı Sonuçları

Tablo 4. Migren Atağı Sonuçları

Günlük Aktivitelerin Etkilenmesi	Migren, günlük aktiviteleri etkiler ve iş ile sosyal yaşamda verimsizliğe neden olur.
Fonksiyon Kaybı	Migren, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen Hastalık Yükü Çalışması'na göre en çok yeti yitimine sebep olan nörolojik hastalıktır.
Yeti Yitimine Sebep Olma	2015 sonuçlarına göre bütün hastalıklar içinde 7. sırada, nörolojik hastalıklar içinde ise 1. sıradadır.
50 Yaş Altı Yeti Yitimi	50 yaş altı grupta yeti yitimine sebep olan 3. hastalıktır.
Prevalans (ABD)	Kadınlarda %18.2, erkeklerde %6.5. Hanelerin %23'ünde en az 1 migren hastası tespit edilmiştir.
Yatak İstirahati İhtiyacı	Migren hastalarının %35'i ağrı esnasında yatak istirahatine ihtiyaç duyar.

İş ve Okul Verimliliği	%31'i son 3 ay içinde en az 1 gün işe veya okula gitmemiştir. %51'inin iş veya okul verimliliği en az yarı yarıya azalmıştır.
Ev ve Aile İşleri	Hastaların %76'sı baş ağrısı nedeniyle son 3 ayda en az 1 gün ev işlerini yapmamıştır. %67'sinin ev işi verimliliği en az yarı yarıya etkilenmiştir.
Sosyal Etkinlikler	Ev ve aile ya da sosyal etkinliklerin kesintiye uğrama olasılığı iş ya da okul etkinliklerinden daha fazladır.
Yıllık Yatak İstirahati (ABD)	Erkeklerde yıllık ortalama 3.8 gün, kadınlarda 5.6 gün yatak istirahatine ihtiyaç duyulur.
Ekonomik Maliyet (ABD)	Migrenin Amerikalı işverenlere yıllık yaklaşık 13 milyar dolar maliyeti vardır, bunun 8 milyar doları doğrudan kaçırılan iş günlerinden kaynaklanır.
Baş Ağrısı Sıklığı	Migren atağının şiddetini ve yeti yitimini en çok etkileyen faktör baş ağrısı sıklığıdır.
Tıbbi Konsültasyonlar	Baş ağrısı, genel pratisyenlikteki tüm tıbbi konsültasyonların %4,4'ünü, hastane başvurularının %5'ini ve nörolojik poliklinik bölümlerindeki konsültasyonların yaklaşık %20'sini oluşturur.
Ekonomik Yük	Migrenin toplum üzerinde yarattığı ekonomik yük oldukça büyüktür. ABD'de migrenle ilgili tahmini doğrudan maliyetler 17 milyar ABD dolarından fazladır.
Üretkenlik ve Çalışma Kabiliyeti	Migren vakalarının yaklaşık yarısında, ataklar sırasında üretkenlik veya çalışma kabiliyeti %50 oranında azalır.
Devamsızlık	Migren hastaları genellikle ortalama her 3 ayda bir okula veya işe devamsızlık yapar.
Migren Sınıflandırmaları	- **Auralı Migren (MA)**: Aura semptomları ile birlikte. - **Aurasız Migren (MO)**: Aura semptomları olmadan. - **Kronik Migren**: Daha sık ve uzun süreli ataklar. - **Epizodik Migren**: Daha nadir ve kısa süreli ataklar. - **Hemiplejik Migren**: MA'nın bir türüdür, vücudun bir tarafını etkileyen ve geçici uyuşukluğa neden olan ciddi ve nadir bir durum.
Eğitim Başarısında Düşüş	Migren, üniversite öğrencilerinin eğitim başarılarında düşüşe neden olur.
Sağlık Sorunları ve Bozukluklar	Migren, çeşitli sağlık sorunlarına ve bozukluklara yol açabilir.
Prevalans (Suudi Arabistan, Cidde)	Tıp öğrencileri arasında %26,3 migren prevalansı ve %41,6 aşırı ağrı prevalansı.

Migren Öngören Faktörler	- Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar- Ailede migren öyküsü- Kadın olmak - Üniversitenin ikinci yılında kayıtlı olmak
Yaygın Tetikleyiciler	- Stres- Uyku bozuklukları
Eğitim Oturumlarına Katılım	Migren atakları boyunca katılımcılar, eğitim oturumlarına katılmakta zorluk ve eğitim başarılarında düşüş bildirmiştir.
Yaşam Tarzının Etkisi	Nörologlar, rutine dayalı bir yaşam tarzı benimsemeyi önerir çünkü yaşam tarzındaki hızlı değişimler migren semptomlarına yol açabilir.
Önerilen Yaşam Tarzı Değişiklikleri	- Dengeli diyet seçimleri- Fiziksel aktivite - Yeterli uyku alma - İş ve dinlenme arasında denge kurma

* (72) (73) (74)'ten yararlanarak yazar tarafından tablolaştırılmıştır.

Migren farmakoterapisinin temel amacı hem atakların hem de sıklığının etkisini ve kısıtlılığını azaltmaktır. Migreni olan kişilerin yaklaşık %97'sinin akut tedavi için ilaç kullandığı, ancak %13'ünün önleyici tedavi aldığı tahmin edilmektedir (90). Migren analjezisi, tek bir tıbbi tedaviyle sınırlandırılamayacak kadar çok yönlü bir klinik durumdur. Akut atakla başvuran her hastanın aynı medikal tedaviden fayda görmesini beklemek, yetersiz analjezi nedeniyle tekrar yatışlara ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle akut atakların tedavisinde farklı stratejiler kullanılmaktadır. Medikal harici tedavi ve farmakolojik tedavilerden yararlanılmaktadır. Medikal harici tedavide hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Düzenli uyku ve beslenme, egzersiz, gevşeme teknikleri ile yaşam tarzı düzenlenmelidir. Tetikleyicilerin farkında olma ve bunlardan kaçınma ayrıca önem taşımaktadır: diyet (alkol, nitritler, aspartam, peynir, tatlandırıcı), çevresel faktörler (parlak ışık, hava değişiklikleri, yükseklik, koku), ilaçlar, hormonal faktörler (menstrüasyon, ovülasyon, oral kontraseptifler) (63)

Farmakolojik tedavilerde ise atakların tedavisi sıklıkla ağrıya yöneliktir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar non-spesifik ve spesifik olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır.

Tablo 5. Tedavi Sürecinde İlaçlar *(75)*

Kategori	İlaçlar	Açıklama
Nonspesifik	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ): ibuprofen, aspirin, asetaminofen	Akut migren ataklarının tedavisinde kullanılan ilk basamak tedavi seçenekleri.

	Eşlik eden semptomları hedefleyen ilaçlar: antiemetikler, antihistaminikler, miyorelaksanlar, antiepileptikler	Migrenle ilişkili semptomların yönetimi için kullanılan ilaçlar.
Spesifik	Triptanlar, dihidroergotamin	Migrene özgü tedavi ajanları olarak kullanılır.
	Sodyum valproat (IV)	Migren profilaksisinde uzun yıllardır kullanılan bir antiepileptik; akut migren tedavisinde kullanılabilir.

Gebelikte atak tedavisinde ikinci trimesterde asetaminofen ve NSAİİ tercih edilebilir. NSAİİ'ler üçüncü trimesterde kullanılırsa doğum eyleminin ve doğumun uzamasına, böbrek üzerine olumsuz etkilere, duktus arteriozusun (DA) erken kapanmasına ve pulmoner hipertansiyona neden olabileceğinden kontrendikedir. Benzer nedenlerle triptanlar ve ergotaminler de gebelikte kontrendikedir. Emziren hastalarda emzirmeye 24 saat ara verilerek kullanılabilirler. Menstrüel migren durumunda NSAİİ'ler, triptanlar ve ergotamin türevleri tercih edilebilir. Profilakside transdermal estradiol kısa süreli hormonal profilaksi tedavisi uygulanabilir. Üç günden uzun süren migren atağına status migren denir. Bu hastalarda sıvı elektrolit replasmanı, ağrı kontrolüne yönelik iv farmakoterapi ve gerektiğinde migren profilaksisi başlanmalıdır (94).

- Triptanlar

Bu tür ajanların koroner arter hastalığı riski yüksek olan hastalarda kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır. En sık kullanılan ajanlar aşağıda paylaşılmıştır (76; 77).

Tablo 6. Tedavi Sürecinde İlaçlar ve Dozları *(76; 77)*

Akut migren atağında kullanılan ajanlar		Migreni rahatlatan triptanlar	
Ajanlar	Dozlar	Ajanlar	Dozlar mg/gün (oral)
Ketorolac	30-60 mg IM	Naratriptan	2.5
Ketoprofen	50-100 mg oral	Frovatriptan	2.5
Diclofenac	50-1000 mg oral/IV	Zolmitriptan	2.5-5
Flurbiprofen	100-300 mg	Rizatriptan	5-10
Tolfenamic Acid	200-400 mg oral		50-100

		Sumatriptan (oral
Ibuprofen	400-800 mg oral	spray, subcutaneous)
Naproxen	550-1100 mg oral	
Acetaminophen	650-1000 mg oral	
Acetyl Salicylic Acid	650-1000 mg oral	
Phenazon	1000 mg oral	
Metamizole	1000 mg oral/IV	

- Basit ve kombine analjezikler, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (77)

Pamukkale Üniversitesi acil servisinde yapılan bir çalışmada aurasız migren tedavisinde IV parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofen tedavileri arasında anlamlı bir fark olmadığı, benzer şekilde güvenli ilaçlar oldukları, bulantı ve kusması olan hastalarda uygulanan metoklopramidin migren tedavisinde kombine olarak kullanılabileceği, ΔVAS skorlarındaki değişime göre anlamlı olmasa da biraz daha hızlı metabolik etkisi nedeniyle ibuprofenin diğerlerine göre daha fazla tercih edilebileceği belirtilmiştir. İbuprofenin etkisi incelendiğinde diğer NSAİİ türü ilaçlara göre tedaviye daha çabuk yanıt verdiği gösterilmiştir (10). Bir çalışmada akut migren atağı ile acil servise başvuran hastalarda intravenöz parasetamol ve deksketoprofenin etkinliği karşılaştırılmıştır. Acil serviste migren atağında IV parasetamol ve deksketoprofenin ağrı kontrolünde eşit etkinlik sağladığı bildirilmiştir (78). Ayrıca ibuprofenin diğer ilaçlara kıyasla ağrı kontrolünde benzer ve eşit etkilere sahip olduğundan bahsedilmiştir. Migren tipi baş ağrısı tedavisinde ibuprofen kullanımı üzerine yapılan bir meta-analizde, ibuprofenin plasebo etkisinden daha baskın bir tedavi yöntemi olduğu bulunmuştur (79; 80).

- Profilaksi

Atakların önlenmesi veya atak sıklığının, şiddetinin ve süresinin azaltılması, akut atak tedavilerinin en aza indirilmesi, sakatlığın ortadan kalkması ile yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve hastanın en az yan etkiye maruz kalmasının sağlanması için profilaktik tedavi düşünülebilir. Özellikle ayda ≥2 atak, ayda ≥4 ağrılı gün, nadir fakat uzun süren ve/veya sakat bırakan ataklar, atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar, atak ilaçlarına kontrendikasyonlar, atak ilaçlarının aşırı kullanımında ciddi yan etkiler veya giderek sıklaşan ataklar ve aşırı ilaç kullanımı sonrası baş ağrısı gelişme riski olanlar, hastanın profilaksi isteği ve bazı özel durumlar

(baziler migren, komplike migren) profilaktik tedavi endikasyonlarıdır. Bu amaçla; - Beta blokerler (Propranolol, Metoprolol) - Antidepresanlar (Amitriptilin, SSRI) - Antiepileptik ilaçlar (Valproik Asit, Topiramat, Gabapentin) - Kalsiyum kanal blokerleri (Flunarizin, Verapamil) gibi ajanlar kullanılabilir (76; 77)

- Opioidler

Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda triptan ve ergotamin kullanımı kontrendike olduğu için kullanılmaktadır. Tedavi etkinliğinin düşük ve bağımlılık olasılığının yüksek olması nedeniyle rutin atak tedavisinde kullanımı tartışmalıdır.

- Antiemetikler

Bulantı ve kusma, atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Mide stazı ve mide içeriğinin boşalmasının gecikmesi; ağızdan alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Metoklopramid, proklorperazin, klorpromazin gibi antidopaminerjik ajanlar ve çok nadiren ondansetron ve granisetron gibi 5-HT3 serotonin reseptör antagonistleri de antiemetik ve oral ilaçların emilimi için pro kinetik olarak kullanılır (81).

- Ergotamin türevleri

Non-selektif 5-HT, alfa adrenerjik ve dopaminerjik aktiviteleri nedeniyle orta ve şiddetli atakların tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok yan etkileri olmasına rağmen etkinlikleri hafif-orta düzeydedir.

Tablo 7. Migren Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Akut Tedaviler	
NSAID'ler, Kombinasyon analjezikleri, Ergotamin preparatları	Klasik migren tedavileri arasında yer alır.
Triptanlar	5-HT1B ve 5-HT1D serotonin reseptör agonistleri. Yedi farklı formülasyonu bulunur. Bazı hastalarda etkinliğini kaybedebilir.
Ditans (Lasmiditan)	Seçici 5-HT1F reseptör agonisti. Trigeminal nükleus caudalis'teki nöronların aktivasyonunu bloke eder. Kardiyovasküler risk taşımayan etkinliği vardır.
Gepants (Ubrogepant, Rimegepant)	Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri. Ubrogepant ve Rimegepant akut migren tedavisinde FDA onaylıdır. Karaciğer

	toksisitesi olmayan, ilaç aşırı kullanım baş ağrısına neden olmayan düşük yan etki profiline sahiptir.
Glutamat reseptör antagonistleri	NMDA, AMPA, iGluR5 ve mGluR5 reseptör antagonistleri migren tedavisinde potansiyel göstermektedir. Hepatotoksisite ve geçici baş dönmesi gibi yan etkiler sorun teşkil etmektedir.
Önleyici Tedaviler	
Klasik Önleyici Tedaviler	Beta blokerler, Antikonvülzanlar, Trisiklik antidepresanlar ve Kalsiyum kanal modülatörleri. Tolere edilebilirlik sorunları ve düşük uyum oranları vardır.
CGRP Monoklonal Antikorları (mABs)	Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab ve Erenumab gibi antikorlar. Hızlı etki, hafif-orta derecede yan etkiler ile etkinlik gösterir.
Gepants (Atogepant, Rimegepant)	Kısa yarı ömürleri sayesinde önleyici tedavide kullanılır. Yan etki profili diğer tedavilere göre daha azdır.
Diğer Önleyici Tedaviler	OnabotulinumtoxinA, propranolol ve topiramat gibi ilaçlar. Melatonin ve memantin gibi ilaçlar da iyi tolere edilebilirlik ve etkinlik göstermiştir.
Nöromodülasyon	
Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (sTMS)	ABD ve Avrupa'da akut ve önleyici migren tedavisinde onaylıdır. Baş ağrısı günlerini azaltma ve %50 yanıt oranı gösterir.
Supraorbital Sinir Stimülasyonu (SNS)	Migren tedavisinde umut vaat eden yöntemdir. Akut tedavi ve önleyici tedavide etkili olduğu gösterilmiştir.
Non-invaziv Vagus Sinir Stimülasyonu (nVNS)	Akut migren tedavisinde etkili, ancak önleyici tedavide etkisizdir
Transkraniyal Doğrudan Akım Stimülasyonu (tDCS)	Migren tedavisinde karışık sonuçlar göstermiştir. Daha fazla araştırma gereklidir.
Uzak Nonsefalik Elektriksel Nörostimülasyon	Üst kol cildine non-invaziv olarak uygulanır. Akut migren tedavisinde etkinlik göstermiştir.
Tekrarlayan Periferik Manyetik Stimülasyon (rPMS)	Boyun ve omuz kaslarını hedef alır. Yüksek kas katılımı olan hastalarda episodik migren önleyici tedavisinde etkilidir.

Not: Yazar tarafından tablolaştırılmıştır.

2.3.NÖROGRANİN

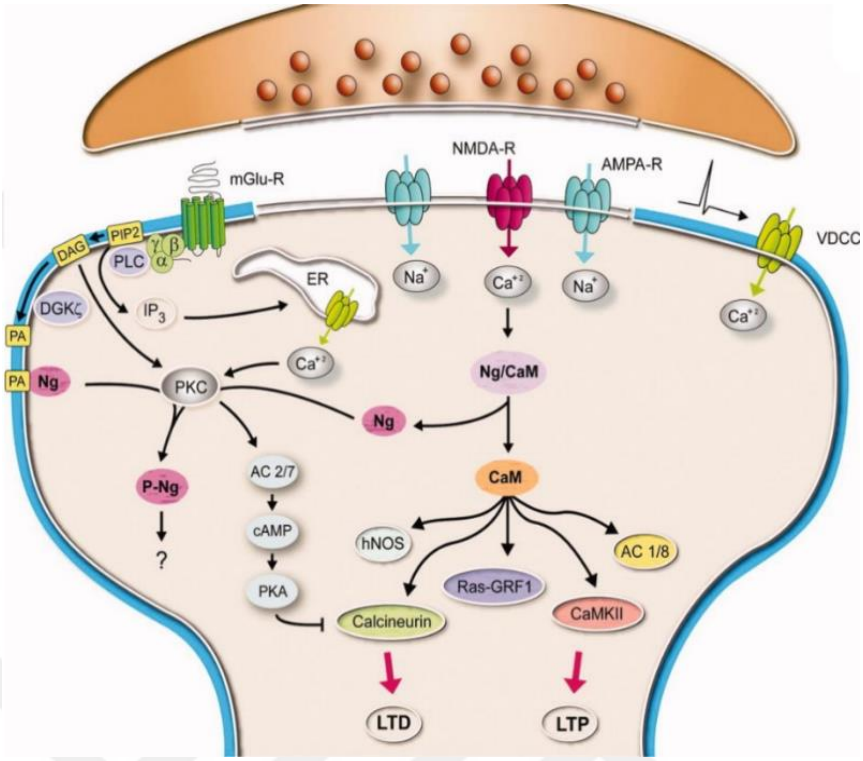
BICKS, p17, RC3 olarak da bilinen Nörogranin (Ng), 78 amino asitten oluşan ve 7.5 kD moleküler ağırlığa sahip, aside ve ısıya dayanaklı, memeli türleri arasında yüksek oranda korunmuş (%96 homoloji) bir proteindir. Düşük düzeyde akciğer, dalak ve kemik iliği gibi dokularda eksprese edilse de nöronlara özgü bir protein olup glial hücrelerde bulunmaz. İsmini, immünohistokimyasal çalışmalardaki granüler görünümünden alan; ilk olarak serebellum dışındaki ön beyinde eksprese edilen mRNA'ları arayan bir tarama sırasında keşfedilen nöronal uyarım sonrası hücre içi kalsiyum artışına yanıt olarak kalmodulin seviyelerini düzenleyen postsinaptik bir proteindir (82). Neurograninin sekanslanması, protein dizisinin nöromodulin ile birçok homolog bölgeyi paylaştığını ortaya koymuştur. Her iki proteinin de N-terminal kısımları ve IQ domaini çevresinde yüksek derecede homoloji gösterir. Ayrıca, her iki proteinde de serin fosforilasyon bölgeleri bulunur ve bu bölgeler etkin ve spesifik bir PKC substratı olan IQ motifini oluşturur. Özellikle beyinde dentritik uzantılarda salgılanan Ng, protein kinaz C sinyalizasyonuna katılan calmodulin (CaM) bağlı bir yapıya sahiptir. Neurogranin, kalmodulinin kullanılabilirliğini düzenleyen ana postsinaptik proteindir ve kalsiyum olmadığı durumlarda kalmoduline bağlanır. Kalmodulin hormon ve nörotransmitter, hücre iskeleti fonksiyonu, kalsiyum transportu, iyon transportu, protein fosforilasyon-defosforilasyon kaskatları, hücresel motilite, gen ekspresyonu, hücre büyümesi etkilerini kalsiyum iyonlarına bağlanma kabiliyeti ile düzenler (83).

Çeşitli sinaptik plastisite formları, hücre içi kalsiyum (Ca+2) konsantrasyonlarındaki lokal değişikliklerle başlatılır ve bu değişiklikler, kalsiyum-bağlayıcı protein olan CaM aracılığıyla iletilir. CaM, kalsiyum sinyallerini protein kinazlar, fosfatazlar, adenilat siklazlar (AC) veya nitrik oksit (NO) sentez gibi çeşitli efektörlere dağıtan bir sinyalleme merkezi olarak işlev görür. Bu sinyalleme yapısını ve karmaşıklığını etkileyen başlıca faktörler arasında Ca+2 kaynağının kesin lokalizasyonu, CaM ve efektörlerinin lokal olarak ulaşılabilirliği bulunur. Diğer önemli faktörler arasında efektörlerin Ca+2/CaM'e göreceli afinitesi, sitoplazmada Ca+2 temizleme mekanizmalarının etkinliği ve Parvalbumin gibi Ca+2 sekestrasyon proteinlerinin rolü vardır. CaM'ın hücre içi kalsiyum sinyalizasyonuna yeterli

miktarlarda bulunduğuna inanılmasına rağmen, birçok efektörün toplam CaM yakalama kapasitesi genellikle hücre içi konsantrasyonu aşar. Bu durum, CaM mevcudiyetinin kalsiyum sinyalizasyonu için sınırlayıcı bir faktör olma olasılığını artırır (84).

CaM, dört kalsiyum bağlanma bölgesine sahiptir ve hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere yanıt olarak çeşitli proteinlerin aktivitesini düzenler. CaM'ı Ca+2'ye bağlı (Ca+2/CaM) veya Ca+2 içermeyen (apo-CaM) formlarda tutan proteinler de bulunmaktadır (85). Bunlar CaM efektörleri olarak işlev görmezler, ancak serbest CaM'nin mevcudiyetini kontrol ederek aşırı hücre içi Ca+2 durumlarında hücresel hasarı sınırlayabilirler. Beyinde yüksek oranda eksprese edilen iki ana protein vardır: somatodendritik bölgede ve dendritik uzantılarda bulunan Ng ve aksonlar ile büyüme konilerinde lokalize olan GAP-43 (B50, nöromodulin). Bu proteinlerin her ikisi de sinaptik plastisite ile ilişkilidir. Ca2+/CaM kompleksi, hücre içi sinyal yolaklarını aktif hale getirir ve kalsiyum sinyallerini nitrik oksit (NO), adenilat siklaz (AC), protein kinaz C ve fosfataz gibi çeşitli efektörlere dağıtır.

Anlaşılacağı üzere CaM, kalsiyum bağlayıcı bir protein olup hücresel sinyal iletimi ve işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Neurogranin, CaM mevcudiyetini düzenler, protein kinaz C (PKC) için substrat görevi görür ve kalsiyum yokluğunda CaM'a bağlanır, böylece nöronların sinyalleri daha verimli iletmesine yardımcı olur.



Şekil 1. Postsinaptik Hadiselerde Nörogranin Mekanizması

Genetik araştırmalarda, substraktif hibridizasyon yöntemiyle izole edilen rat neurogranin cDNA'sı, 78 amino asit uzunluğunda bir ürün kodlamaktadır. İmmünohistokimyasal analizlerle rat ön beyninde neurogranin proteinleri tespit edilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalar, neurogranin geninin 9. kromozomun proksimalinde yer aldığını ve bu lokusun Pss1 (Post sinaptik spine 1) olarak adlandırıldığını göstermiştir (86). İnsan neurogranin geni ise kromozom 11q24 üzerinde haritalandırılmış olup, farelerdeki Pss1 lokusu ile sinteniktir.

Protein kinaz C (PKC) ile fosforilasyonu, CaM bağlanma kabiliyetini azaltan Ng'nin gen ekspresyonu tiroid hormonları ile kontrol edilmektedir (87). mRNA'ları, talamik ve hipotalamik nükleuslarda, olfaktör bulbus ve tüberkülün çeşitli bölgelerinde, medial amigdaloid nükleusta, pontin nükleusta, kaudat-putamende, hipokampüsün CA1 ve CA3 bölgelerinde, dentat girusta, primer olfaktör kortekste, somatomotor kortekste ve frontal kortekste bolca bulunur. Protein ekspresyonu ise daha çok fronto-parietal korteks, dentat girustaki granüler hücreler, CA1 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerin apikal dendritleri ve striatal kortekste sınırlıdır ve

bu bölgelerde yoğundur. Neurogranin proteininin pik düzeyde ekspresyonu, kortikal sinapsların %80'inin oluştuğu postnatal 14.-20. günlerde gerçekleşir ((88).

Ng başlangıçta sığır beyninde perklorik asit ile çözünebilen ve protein kinaz C (PKC) substratı olarak tanımlanmış bir protein olarak keşfedilmiştir (89) Bölgesel dağılım çalışmalarında kaudat-putamen, amigdala, hipokampus, serebral korteks gibi çok sayıda telensefalik alanda yüksek oranda bulunduğu; omurilik, beyin sapı, serebellum ve talamusta ise mevcut olmadığı görülmüştür (88).

Ng'nin ekspresyonu nöronlarla sınırlıdır ve glial hücrelerde bulunmaz. Ancak, nöron spesifik bir protein olarak kabul edilmesine rağmen, akciğer, dalak ve kemik iliğinde düşük seviyelerde bulunur. Trombositlerde yüksek, B lenfositte ise orta düzeyde ekspresyon gösterir (90). Neokorteks ve hipokampüste Ng, yalnızca ana uyarıcı nöronlar tarafından eksprese edilir (91). Spesifik antikor aracılığıyla yürütülen araştırmalar neticesinde nöronal soma ve dendritlere (88) yerleşmesine rağmen oldukça nadir oranda aksonlarda görülebildiği bildirilmiştir (92). Ayrıca Ng, GABAerjik Golgi hücrelerinin bir alt kümesinde ve gelişim sırasında Purkinje nöronlarının bir alt popülasyonunda geçici şekilde eksprese edilir (93).

Ng, birkaç patolojiyle ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Ng'nin antisens nükleotidlerle inhibe edilmesinin opioid toleransını zayıflattığı ve farelerde akut opioid bağımlılığını bozduğuna dair sonuçlar, Ng'nin ilaç bağımlılığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (94). Genetik çalışmalar, Ng'nin hastalıklarla olan ilişkisini daha güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Ng, 11. kromozom uzun kolundaki delesyonların yol açtığı Jacobsen sendromundaki bilişsel işlevdeki azalmalarla ilişkilidir (95). Farklı bir çalışmada Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (96). Ayrıca şizofreni ile ilişkisine yönelik kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada, Ng'nin erkeklerde şizofreni risk artışıyla potansiyel bağlantısı olduğu öne sürülmüştür (97). Farklı bir araştırmada serebrospinal sıvıdaki neurogranin düzeylerinin Alzheimer hastalığında sinaptik dejenerasyonu ve kognitif bozulmayı değerlendirmede faydalı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (98). Bir diğerinde hipokampustaki postsinaptik neurogranin düzeylerinde yaşa bağlı değişikliklerin Ca2+/CaM sinyalizasyon yolaklarını etkileyerek sinaptik plastisitede bozulmalara ve kognitif gerilemeye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (99).

Dolayısıyla Ng düzeyleri ile bilişsel işlev arasında açık bir ilişki vardır. Yaşlanma ve hipotiroidizm, bilişsel eksikliklerle ve piramidal nöronlarda azalmış Ng düzeyleriyle ilişkilidir (100). Ng eksikliği olan fareler normal şekilde büyür ve görünüşte normal fenotipler gösterir, ancak görsel-uzamsal öğrenmede belirgin zorluklar yaşar ve stres ile kaygıya karşı hassasiyet gösterirler. Morris'in su labirenti testinde, Ng eksikliği bulunan fareler, su altındaki platformu bulmakta zorluk çeker ve net bir yön bulma yeteneği gösteremezler (101).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Tek merkezli planlanan prospektif gözlemsel çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıooğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne migren atağı nedeniyle başvuran hastalarda serum Nörogranin düzeylerinin ölçülerek migren atağı ile olan korelasyonunu değerlendirmek amacıyla; 3 Mart 2024 - 20 Mayıs 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız; İstanbul S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29/02/2024 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 93 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesine sıkıca bağlı kalınmıştır.

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

3.2. Olguların Seçimi

Çalışmaya; 03.03.2024-20.05.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran, , hasta anamnezi ile Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi'nin güncel kriterlerine (üçüncü baskı) göre migren teşhisi konulan, 18 yaşından büyük, çalışma için gönüllü onayı veren hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu olarak Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne non-spesifik şikayetlerle ayaktan başvuran, ciddi hastalık kliniği olmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan; dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışma için gönüllü onayı veren bireyler dahil edildi.

3.2.1.Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Kliniği'ne 03.03.2024-20.05.2024 tarihleri arasında baş ağrısı ile başvuran, 18 yaş ve üzerindeki erişkin bireylerden; hasta öyküsüne ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi'nin güncel kriterlerine (üçüncü baskı) göre migren teşhisi konulan hastalar
- Gebe olmayan hastalar

- Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar
- Şizofreni, Parkinson vb. nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalığı olmayan hastalar
- Travmaya sekonder kafa içi lezyonu olmayan hastalar
- Son 3 ay içinde kafa travması olmayan hastalar
- Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunmayan hastalar
- Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanmayan hastalar
- Epilepsi tanısı olmayan ve epilepsi nöbeti ile başvurmayan hastalar
- Serebrovasküler olay (iskemik/hemorajik) kliniği/ öyküsü olmayan hastalar
- Kranial metastaz/girişim öyküsü olmayan hastalar
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu olmayan hastalar

3.2.2.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya katılma konusunda onam alınamayan hastalar
- Kontrol grubu olarak acil servise non-spesifik şikayetlerle ayaktan başvuran fakat ciddi hastalık kliniği olanlar, sistemik hastalık öyküsü olan, dahil edilme kriterlerini karşılamayan; nörolojik semptomu, intrakraniyal kanama/kitle/girişim öyküsü, SSS etkileyen ilaç kullanımı, epilepsi/nörodejeneratif hastalık öyküsü, kafa travması öyküsü, kafa içi yer kaplayıcı lezyonu, SVO öyküsü/kliniği olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebe olan hastalar
- Şizofreni, Parkinson vb. nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalığı olan hastalar
- Travmaya sekonder kafa içi lezyonu olan hastalar
- Son 3 ay içinde kafa travması olan hastalar
- Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunan hastalar
- Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanımı olan hastalar
- Epilepsi tanısı olan ve/veya epilepsi nöbeti ile başvuran hastalar

- Serebrovasküler olay (iskemik/hemorajik) kliniği/ öyküsü olan hastalar
- Kranial metastaz/girişim öyküsü olan hastalar
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalar

3.3.Verilerin Toplanması:

Çalışma için 03.03.2024-20.05.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne baş ağrısı şikayeti ile başvuran, hasta anamnezi ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi'nin güncel kriterlerine (üçüncü baskı) göre migren teşhisi konulan hastalar dahil edildi. Olgu Rapor Formu'na hastaların; müracaat numarası, tarih, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı, aura varlığı kayıt altına alındı. Ardından bu forma daha sonra saptanan serum Nörogranin seviyeleri yazıldı.

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

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

3.4.Biyokimyasal Analiz:

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

Verilerin toplanması bitiminde örneklerin hepsi, kitlerin temin edildiği firma tarafından soğuk zincir kurallarına uygun olarak örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara taşındı ve burada oda sıcaklığında serumların çözünmesi beklendi.

Laboratuvar çalışanlarına hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi verilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapıldı.

Örneklerde Nörogranin düzeyleri; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasına ait 96 kuyucuklu "Nörogranin Elisa Kiti" kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri) ve DIALAB® DIAWasher ELX5O/8 (Viyana, Avusturya) cihazları ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının düzeyleri karşılaştırıldı ve Neurogranin için (pg/ml) cinsinden kaydedildi.

3.5.İstatistiksel Analiz:

Çalışma önsel (priori) güç analizi G*Power 3.1 programı kullanılarak yapılmıştır. %5 hata payı, %80 güç ile erişilen standart etki büyüklüğü için gerekli minimum örneklem sayısı her iki grupta 54 hasta olmak üzere 108 olarak hesaplanmıştır. İstatiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmada değerlendirilen gebelerin demografik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu vakaların yaş ortalamaları Bağımsız Gruplar t testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların aura ve ek hastalık durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasında ve gruplar arasında nörogranin medyan değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyetler arasında ek hastalık ve aura oranları, ek hastalık durumuna göre aura oranları Ki-Kare Testi ile analiz edilmiştir. Hastaların nörogranin değeri ile yaş, atak sıklığı ve ortalama atak süreleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. Yaş ve cinsiyetin etkisi kontrol edildiğinde Nörogranin değerlerindeki artışın hastalık riski üzerindeki etkisi Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (±1,5) kontrol edilmiştir. Analizler IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

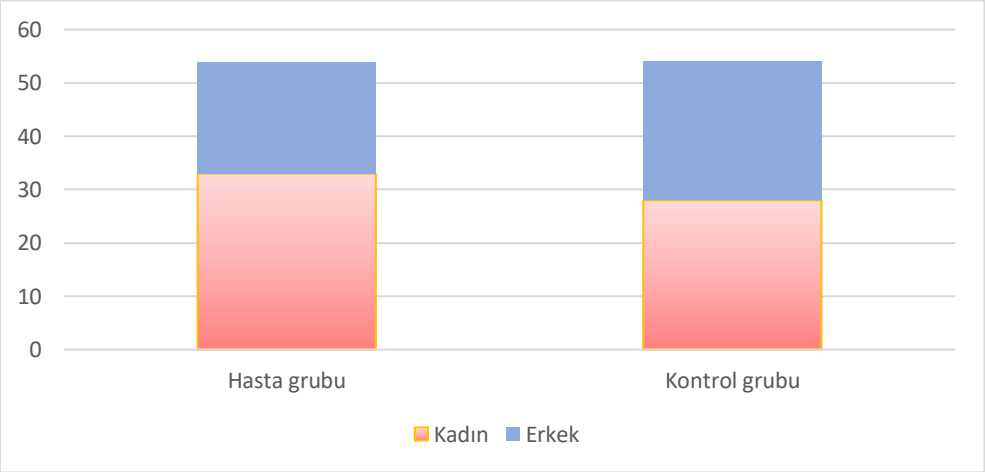
Çalışmamıza 54 ü hasta ve 54 ‘ü kontrol grubu olmak üzere toplam 108 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların cinsiyet dağılımı şu şekildedir: Erkeklerden oluşan hasta sayısı 21 (%38,9) iken kadın hasta sayısı 33 (%61,1)'tür. Bu dağılım kontrol grubunda ise 26 erkek (%48,1) ve 28 kadın (%51,9) olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu vakaları arasında cinsiyet oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği (p=0,332) tespit edilmiştir.(Tablo 8)

Tablo 8. Katılımcıların cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

		HG		KG		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	21	38,9	26	48,1	0,332
	Kadın	33	61,1	28	51,9	

Ki-Kare Testi.

Katılımcıların cinsiyet dağılımı şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Katılımcıların cinsiyet dağılımı

Çalışmamızda değerlendirilen hasta grubu vakaların yaş ortalamalarının 34,46±8,60, kontrol grubu vakaların yaş ortalamalarının ise 31,70±6,03 olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği (p=0,056) bulundu. (Tablo 9)

Tablo 9. Katılımcıların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	HG			KG			P
	Ort.	±	SS.	Ort.	±	SS.	
Yaş	34,46		8,60	31,70		6,03	0,056

Ort.=Ortalama, SS=Standart Sapma,

Çalışmamızda hasta grubuna dahil ettiğimiz 54 hasta, yıllık migren atak sıklığı, her bir atağın süresi, ek hastalık varlığı, aura varlığı sorgulanmıştır. Bu değişkenler Tablo 10'da gösterilmiştir.

	Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)
Atak sıklığı/yıl	4,20 ± 2,00	4 (1 -10)
Ortalama atak süresi(saat)	13,17 ± 11,42	10 (3 - 48)

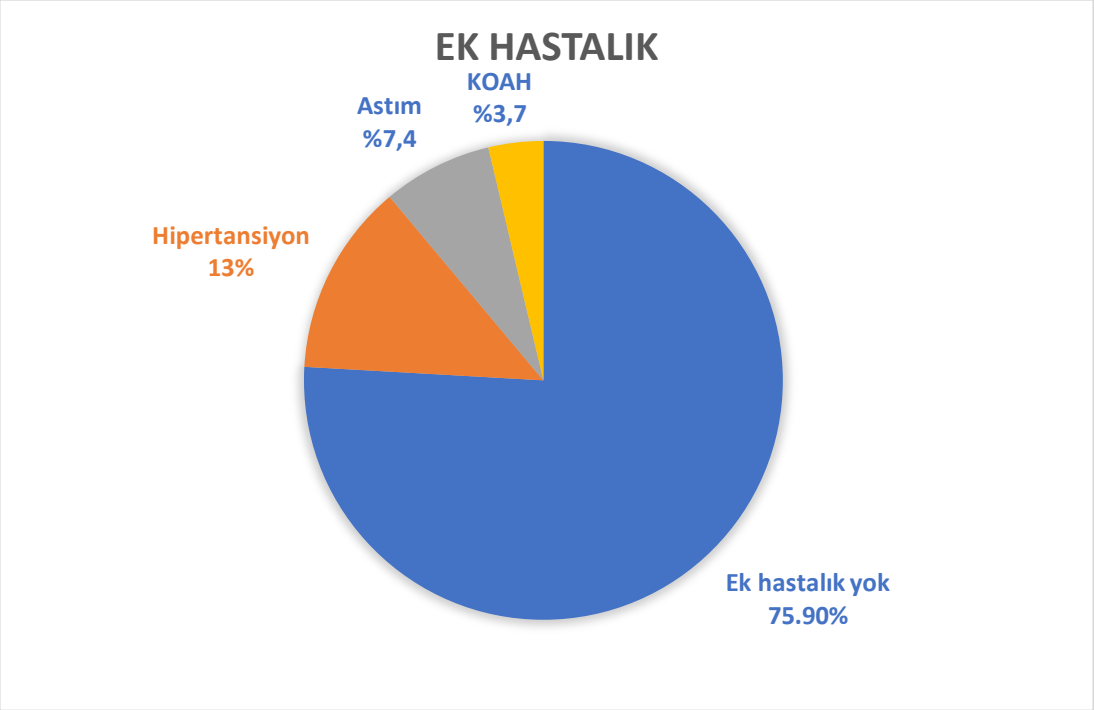
	hasta (n)	(%)
Cinsiyet		
Erkek	21	38,9
Kadın	33	61,1
Aura Varlığı		
Var	16	29,6
Yok	38	70,4
Ek Hastalık Varlığı		
Yok	41	75,9
Var	13	24,1
Ek Hastalık Türü		
Hipertansiyon	7	13,0
Astım	4	7,4
KOAH	2	3,7

Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri

Atak sıklığı yılda ortalama 4,20 olup standart sapma ±2'dir. Medyan atak sıklığı 4/ yıl (minimum 1- maksimum 10) olarak belirlenmiştir. Ortalama atak süresi 13,17 saat olup standart sapma ± 11,42'dir. Medyan ortalama atak süresi 10 saat (minimum 3- maksimum 48) olarak belirlenmiştir.

Ek hastalık varlığına bakıldığında, hastaların %75,9'unda (n=41) ek hastalık bulunmazken %24,1'inde (n=13) ek hastalık mevcuttur. Ek hastalık türü dağılımı

incelendiğinde, hastaların %12.9'u (n=7) hipertansiyon, %7,4'ü (n=4) astım ve %3,7'si (n=2) KOAH ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Ek hastalık varlığı

Tablo 11. HG'nun Aura Oranları

	n	%
Baş dönmesi	4	7,4
Baş dönmesi/ışık çakması	1	1,9
Bulantı	5	9,3
Bulantı/baş dönmesi	1	1,9
Bulanttı/baş dönmesi/fotofobi	1	1,9
Fotofobi/bulantı	1	1,9
Fotofobi/fonofobi	1	1,9
Fotofobi/fonofobi/bulantı	1	1,9
Halüsinasyon/bulantı	1	1,9
Yok	38	70,4

Aura varlığı incelendiğinde, hastaların %29,6'sında (n=16) aura varken; %70,3'ünde (n=38) aura bulunmamaktadır. Aura türü dağılımı şu şekildedir: Baş dönmesi %7,4 (n=4), baş dönmesi ve ışık çakması %1,9 (n=1), bulantı %9,3 (n=5), bulantı ve baş dönmesi %1,9 (n=1), bulantı/baş dönmesi ve fotofobi %1,9(n=1), fotofobi ve bulantı %1,9(n=1), fotofobi ve fonofobi %1,9 (n=1), fotofobi/fonofobi ve bulantı %1,9 (n=1), halusülasyon ve bulantı %1,9 (n=1).

Katılımcılarının tümünün Nörogranin düzeyi ortalaması ise 351,36 (pg/ml)'dır. Hasta grubunda Nörogranin ortanca değeri 230,85(pg/ml) iken kontrol grubunda da NG düzeyi ortanca değeri 252,52(pg/ml) olarak elde edilmiştir ve gruplara göre NG düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,320). (Tablo 12)

Tablo 12. Gruplara göre Nörogranin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup		Toplam	p*
	Kontrol	Hasta		
Nörogranin Düzeyi (pg/ml)	377,79 ± 280,42 252,52 (137,83 – 1337,45)	324,93 ± 233,96 230,85 (134,12 – 1446,13)	351,36 ± 258,40 237,09 (134,12 – 1446,13)	0,320

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

Hasta grubunun Nörogranin düzeyleri ile yaşları (r=-0,213; p=0,122), atak sıklığı (r=0,043; p=0,760) ve ortalama atak süresi (r=-0,059; p=0,674) arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların yaşları, atak sıklığı, atak süresi ile Nörogranin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nörogranin	
	r	P
Yaş	-0,213	0,122
Atak Sıklığı	0,043	0,760
Ortalama Atak Süresi	-0,059	0,674

r: Spearman's rho Korelasyon katsayısı

Cinsiyete göre Nörogranin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,103). Erkeklerde Nörogranin ortanca değeri 213,73(pg/ml) iken kadınlarda 241,18(pg/ml) olarak bulunmuştur. Aura varlığına göre Nörogranin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,170). Aura varlığı olmayanlarda Nörogranin ortanca değeri 228,11(pg/ml) iken olanlarda bu değer 242,56 (pg/ml) olarak bulunmuştur.

Auralarına göre NG düzeyine bakıldığında; fonofobi olanların olmayanlara göre NG düzeyleri ortanca değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (p=0,017). Baş dönmesi olanlarda Nörogranin ortanca değeri 343,52(pg/ml), bulantısı olanlarda 234,98(pg/ml), halüsinasyon olanlarda 213,73(pg/ml), fotofobi olanlarda 501,74(pg/ml), fonofobi olanlarda bu değer 755,04(pg/ml) olarak bulunmuştur. Ek hastalık varlığına göre Nörogranin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,144). Ek hastalığı olmayanlarda Nörogranin ortanca değeri 241,18(pg/ml) iken ek hastalığı olanlarda bu değer 200,09(pg/ml) olarak bulunmuştur. Ek hastalık türüne göre Nörogranin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Hipertansiyonu olanlarda Nörogranin ortanca

değeri 173,07(pg/ml), astımı olanlarda 213,73(pg/ml) iken KOAH olanlarda bu değer 211,04 (pg/ml)olarak bulunmuştur. (Tablo 14)

Tablo 14. Sosyodemografik özelliklere göre Nörogranin düzeylerinin karşılaştırılması

		Nörogranin Düzeyi (pg/ml)		p
		Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)	
Cinsiyet				
Erkek		265,80 ±129,52	213,73 (156,85 -640,72)	0,103*
Kadın		362,55 ±276,45	241,18(134,12 - 1446,13)	
Aura Varlığı				
Yok		282,19 ±136,33	228,11 (151,49 - 677,40)	0,170*
Var		426,42 ±363,25	242,56 (134,12 - 1446,13)	
Aura Türü				
Baş Dönmesi	Yok	293,93 ±162,40	228,79 (151,49 - 930,45)	0,232*
	Var	533,06 ±472,51	343,52 (134,12 - 1446,13)	
Bulantı	Yok	318,55 ±238,18	230,85 (134,12 - 1446,13)	0,344*
	Var	352,98 ±224,14	234,98 (213,73 - 867,34)	
Halüsinasyon	Yok	327,02 ±235,69	232,92 (134,12 - 1446,13)	0,667*
	Var	213,73	213,73 (213,73 - 213,73)	

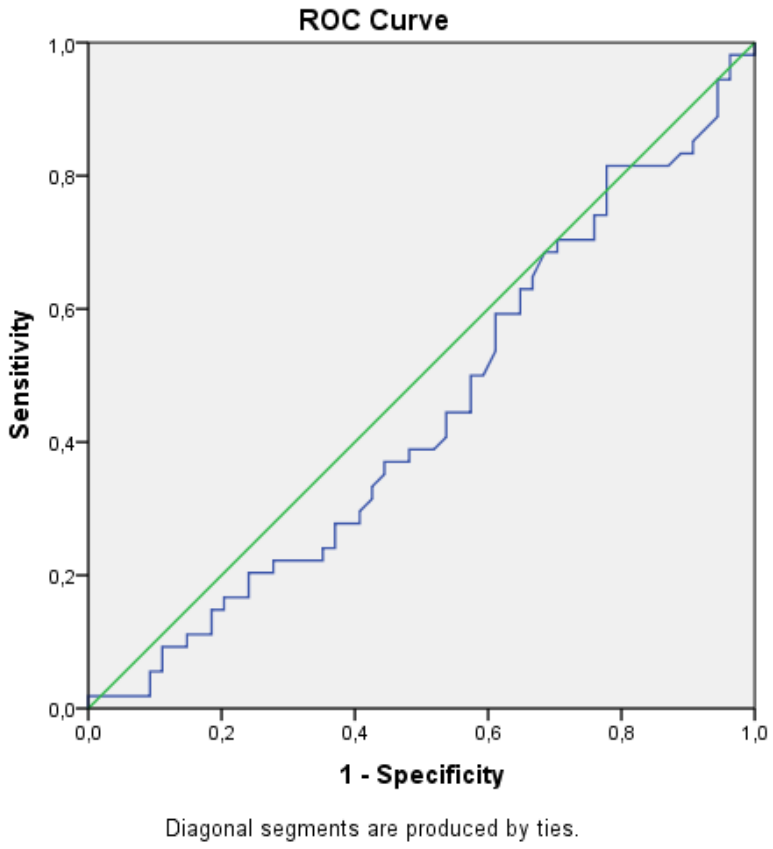
Fotofobi	Yok	308,55 ±223,48	228,79 (134,12 - 1446,13)	0,185*
	Var	485,41 ±300,78	501,74 (194,65 - 930,45)	
Fonofobi	Yok	308,38 ±219,42	228,79 (134,12 - 1446,13)	**0,017****
	Var	755,04 ±248,07	755,04 (579,63 - 930,45)	
Ek Hastalık Varlığı				
Yok		313,76 ±167,68	241,18 (156,85 - 930,45)	0,144*
Var		368,58 ±411,58	200,09 (134,12 - 1446,13)	
Ek Hastalık Türü~				
Hipertansiyon		336,90 ±354,54	173,07 (134,12 - 867,34)	>0,050**
Astım		386,69 ±467,37	213,73 (194,65 - 1446,13)	
KOAH		211,04 ±23,17	211,04 (194,65 - 227,42)	

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

Migren tanısı koymada Nörogranin düzeyi için istatistiksel açıdan anlamlı bir kesme değer bulunamamıştır(p=0,320). Doğru bir kesme puanı belirleyebilmek için AUC değerinin 0,50'nin üzerinde olması gerektiği, buna ek olarak özgüllük ve duyarlık değerlerinin toplamının 1,70'in üzerinde olması gerektiği bilinmektedir (Tablo 15).

Tablo 15. Migren Tanısı Koymada Nörogranin İçin Kesme Değerinin Belirlenmesi

	Cut off	AUC (%95 CI)	P	Duyarlık-Özgüllük
Nörogranin	---	0,444(0,336-0,553)	0,320	0,50-0,43



Şekil 4. ROC eğrisi analizi

5.TARTIŞMA

Çalışmamız migren atağı ile serum Nörogranin arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucunda migren atağı ile serum NG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Migren kronik ataklar ile seyreden ve toplumda sık rastlanan primer baş ağrısı türüdür. DSÖ'nün 2022 yılında yayınlanmış olan Dünya Sağlık İstatistikleri Raporu'nda yer alan kronik hastalıklar sıralamasında migren, 50 yaş altında en fazla engelliliğe ve yeti yitimine neden olan nörovasküler hastalık olarak yer almıştır (102). Akut migren ile başvuran hastalar, acil serviste değerlendirilen primer baş ağrısı vakalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Migren baş ağrıları yaşamı tehdit eden bir risk oluşturmadığı için ilk başta masum gibi görünse de yaşam kalitesini etkilemesi sağlık kurumlarının hasta yoğunluğu üzerindeki etkileri düşünüldüğünde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Kortikal yayılan depresyon olarak da bilinen 'Nöral Teori'de ; irritatif bir uyaran sonucunda oluşan iyon değişimleri ile eksitatuar proteinlerin oluşumu sonucunda Trigeminal sistemde beyin ve meninks damar sistemlerinde oluşan değişim sonucunda migren atağını oluşturduğu ileri sürülmüştür(39). Migrenin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olan, karmaşık bir nörovasküler hastalıktır. Merkezi sinir sistemindeki, özellikle beyin sapı ve diensefalondaki nöronların işlev bozukluğundan kaynaklandığı da düşünülmektedir.(70).

NG; BOS'u kolaylıkla geçebılen küçük yapılı proteındır. Nöronal uyarım sonrası kalmodulin seviyelerini düzenleyen postsinaptik bir protein olmasından dolayı sınaptık plastısite, sınaptık rejenerasyon gibi olaylarda rol oynar. Bu yuzden sinaptik bütünlük hem de işlev nedeniyle çok çeşitli nörolojik ve ruhsal hastalıkların patogenezinde görev almaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, nöro-HIV, nörosifiliz, şizofreni, depresyon, travmatik beyin hasarı ve akut iskemik inme dahil olmak üzere bazı nörolojık ve ruhsal hastalalıklarda BOS ve serumdan üretılen NG ile ilişkilendirilmiştir (3).

Ng boyut olarak küçük bir protein olmasından dolayı KBB' ni rahatlıkla geçebilmektedir. Bu yüzden beyin dokusunun hasarlandığı durumda BOS'takı

seviyeleri artmış olarak bulunur (3). 2021 yılında Yeşilyurt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum Ng düzeylerine karbonmonoksit zehirlenmelerindeki beyin hasarını tespit etme deki rolü amacı ile bakmışlardır kontrol grubuna göre hasta grubunun duzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu durumu hasarlanan beyin dokusundaki bozulan KBB' nin NG' e karsı geçirgen olmasına yormuşlardır (2).

Yine Kalkan ve ark.tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda NG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuş, nöbet ayırıcı tanısında biyomarker olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiş, yüksekliğin sebebinin yine nörolojik hasara bağlı KBB'ni geçen Ng'nin seruma karışması sonucu olduğu düşünülmüştür (103).

Biyomarkerlar;bir patolojinin veya doğal süreçlerin ölçülülebilen göstergeleridir. Hastalıkların tanısını koymada, hastalığın prognoz ve şiddetini belirlemede bizlere yardımcı olabilirler (104). Yapılan çalışmalarda Nörograninin çeşitli nörolojik hastalıklarda değişken derecede artıp azalması; tanıyı destekleyici veya prognoz öngörmede araştırılan biyomarker haline getirmiştir (3). Bu yüzden akut migren atağında nörolojik etkilenime bağlı hasar sonucunda serum Nörogranin düzeyinin artacağını düşünerek bu çalışmayı yaptık. Elde ettiğimiz bulgular akut migren atağının patofizyolojisinde serum NG düzeylerinin tek başına rol oynamadığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda akut migren atağındaki hastalarda demografik özellikler ile (yaş,cinsiyet) klinik özellikleri (aura varlığı, auranın çeşidi , kronik hastalık varlığı ve çeşidi gibi) ile serum NG arasındaki ilişki incelenmiştir. Bunlardan sadece aura çeşidi olarak incelenen fonofobisi olan hastaların olmayan hastalara göre NG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,017$). Diğer bileşenler ile serum NG arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu bulgu bize akut migren atağının serum NG düzeyini etkilemediğini düşündürmüştür.

Demografik özelliklerin (yaş, cinsiyet) ve klinik özelliklerin (aura varlığı, auranın çeşidi, kronik hastalık varlığı ve çeşidi) NG seviyesindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, akut migren atağının Ng düzeylerini etkilemediğini gösterebilir. Migren patofizyolojisinin çeşitliliği ve tetikleyici durumların varlığı da bu durumda etken olabilir (105). Migren çok yönlü ve karmaşık yapıda bir hastalık olduğundan migreni daha geniş çerçeveden bakarak değerlendirmek gerekebilir.

Örneğin migren alt türleri kategorize edilerek(auralı-aurasız) veya tetikleyici ajanlar göz önüne alınarak daha ileri incelemeler gerekebilir. NG migren atak tanısını koymada tek başına yeterli olmayabilir bu yüzden hastanın anamnezi, semptomların değerlendirilmesi de ek olarak gereklidir. Örneğin migren tetikleyici durum veya ajanların varlığı daha ayrıntılı incelenebilir.

Çalışmamıza acil servise akut migren atağı ile başvuran 54 hasta dahil edildi. Bunların 21'i erkek (%38,9) iken kadın hasta sayısı 33 (%61,1)'tür. Ülkemizde yapılan migren çalışmalarında kadınların daha fazla migren atağı geçirdiği gözlemlenmiştir (106).Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak kadın bireyler oransal olarak çoğunlukta saptanmıştır. Çalışmamızda cinsiyete göre NG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgu, çalışmanın demografik uyumu ve sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir. Cinsiyet oranları arasında anlamlı bir fark bulunmaması, her iki grubun benzer demografik özelliklere sahip olduğunu ve çalışmanın sonuçlarının cinsiyet faktöründen bağımsız olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda vakaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir(p=0,056). Hasta grubunun yaş ortalaması 34,46iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 31,70 olarak bulunmuştur.Bu sonuç yine ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer yaş ortalamasına sahiptir.(106). Çalışmamızda kontrol grubu ve hasta grubunun yaş ortalamalarının birbirine yakın olması, yaşın migren atağı sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkisini izole etmekte yardımcı olmuştur. Ayrıca, yaş faktörünün Nörogranin düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Yaş ortalamalarının benzerliği, çalışmanın demografik uyumu ve sonuçların güvenilirliği açısından da önemlidir. Bu durum, her ne kadar Nörogranin düzeyi açısından anlamlı olmasa da çalışmamızın demografik olarak ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, yaş ortalamaları arasındaki bu küçük farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, çalışmanın metodolojik sağlamlığını ve elde edilen bulguların geçerliliğini desteklemektedir. Bu bulgu, migrenin özellikle 30-35 yaş aralığında daha yaygın olduğunu ve bu yaş grubunun migren atağı riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koyabilir. Ayrıca, bu yaş ortalamasının, çalışmanın gerçekleştirildiği dönemde

hastanemize başvuran bireylerin demografik özelliklerini yansıtıyor olması da mümkündür.

Çalışmamızda, akut migren atağı sırasında serum Nörogranin düzeylerinin değerlendirildiği hasta grubunun atak sıklığı ve ortalama atak süresi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, hasta grubu vakalarının yıllık atak sıklığının ortalama 4,2 defa ve ortalama atak süresinin 13,17 saat olduğunu göstermiştir. Bu veriler, migrenin hastalar üzerindeki etkisinin çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yıllık atak sıklığının bireyler arasında geniş bir aralıkta değişmesi, migrenin her hastada farklı derecelerde şiddet ve sıklıkta seyredebileceğini göstermektedir. Ortalama atak süresinin 13,17 saat olması, migren ataklarının hastalar için oldukça uzun ve rahatsız edici olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bir çalışmada Migren atakların sıklığının bazı diğer faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir.Bu çalışmaya göre; atak süresi uzun olanların, kusma, fotofobi ve fonofobi aurası yaşayanların atak sıklığı daha fazla olduğu görülmüştür (107). Atak sıklığı ve süresindeki bu farklılık bize atak sıklığının çeşitli kişisel faktörlerden etkilendiğini, migren tedavisinde standart bir yaklaşımın her zaman yeterli olmayacağını ve tedavi planlarının bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanması gerektiğini göstermektedir. Yıllık atak sıklığı ve ortalama atak süresi verileri, migrenin klinik yönetiminde önemli birer parametre olarak değerlendirilmeli ve bu bulgular, migren tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda ayrıca akut migren atağı sırasında serum Nörogranin düzeylerinin değerlendirildiği hasta grubunun aura belirtileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, hasta grubu vakalarının %7,4'ünde baş dönmesi, %1,9'unda baş dönmesi/ışık çakması, %9,3'ünde bulantı, %1,9'unda bulantı/baş dönmesi, %1,9'unda bulantı/baş dönmesi/fotofobi, %1,9'unda fotofobi/bulantı, %1,9'unda fotofobi/fonofobi, %1,9'unda fotofobi/fonofobi/bulantı ve %1,9'unda halüsinasyon/bulantı olduğunu, %70,4'ünde ise aura belirtisinin bulunmadığını göstermektedir. Bu bulgular, migren hastalarının büyük çoğunluğunun (%70,4) aura belirtileri yaşamadan migren atağı geçirdiğini ortaya koymaktadır.

C.Lucas'ın 2021'deki migren ve aura ilişkisini ortaya koyduğu çalışmasında; yine migren tanısını IHS-3 kriterlerine göre koymuş ve bunlardan sadece %15-30'unun

arası olduğunu göstermiştir (108). Hastaların çoğunun aura yaşamadığı bu sonuç ile bizim sonuçlarımız benzerdir. Ancak aura çeşitliği olarak bizim sonucumuzdan farklı olarak görsel auraların hastaların% 90'ından fazlasında meydana gelen en yaygın aura türü olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda ise aura belirtileri yaşayan hastalar arasında en yaygın semptom bulantı (%9,3) ve baş dönmesi (%7,4) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda, Nörogranin düzeylerinin migren atağı sırasında anlamlı bir değişiklik göstermediğini ve bu biyomarkerın migren tanısında kullanışlı olmadığını ortaya koymaktadır. Migrenin biyokimyasal ve nörolojik mekanizmaları çok çeşitli olduğu için, tek bir biyomarkerın tüm migren vakalarını doğru bir şekilde tanımlaması zor olabilir. Bununla birlikte, Nörogranin düzeylerinin migren hastalarında diğer klinik ve biyokimyasal değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Migren tanısı koymada kullanılacak biyomarkerların, hastalığın karmaşıklığını ve bireysel farklılıkları yansıtacak şekilde daha kapsamlı değerlendirilmesi gerekmektedir. Nörogranin düzeylerinin yanı sıra, diğer nörolojik ve biyokimyasal belirteçlerin de dahil edilmesi, migren tanısının doğruluğunu artırabilir.

Çalışmamızda akut migren atağı sırasında serum Nörogranin düzeylerinin değerlendirildiği hasta grubunda cinsiyete göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması yapılmıştır. Kadın hastaların aura yaşama oranlarının erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, yaş, ek hastalıklar, atak sıklığı, ortalama atak süresi ve Nörogranin düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, migrenin bazı klinik özelliklerinin cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini, ancak Nörogranin düzeylerinin bu farklılıkları yansıtamadığını göstermektedir. Auranın cinsiyete bağlı farklılıklarını daha iyi anlamak ve Nörogranin biyomarkerının migren tanısındaki rolünü değerlendirmek için daha geniş ve kapsamlı çalışmalar gereklidir.

6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli yapılan bir çalışma olduğu ve farklı merkezler, popülasyonlar arasında varyasyonlar olabildiği için bulguların genellenebilirliğini sınırlıdır.

Nörogranin seviyeleri yalnızca ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Bu tek yöntem, farklı laboratuvarlar arasında farklılıklar gösterebileceğinden, sonuçların doğruluğunu etkileyebilir. Ek olarak migren hastalarında sadece serum Nörogranin düzeylerine bakılmış olup beyin omurilik sıvısındaki değerler değerlendirilmemiştir. Bunun en önemli sebebi ise lomber ponksiyon işleminin invaziv olması ve hasta onamı alınsa dahi etik açıdan uygun olmamasıdır.

Çalışmamız sadece 3 ay süresince gerçekleştirilmiştir. Daha uzun bir takip süresi, migren atağı ve nörogranin düzeyleri arasındaki ilişkileri daha kapsamlı inceleme fırsatı sunabilir.

Çalışmamızda Nörogranin gibi biyomarkerların tanı koymada tek başına kullanılması, migren gibi karmaşık bir hastalığın tüm yönlerini değerlendirmede yetersiz olabilir. Diğer biyomarkerlar veya klinik değerlendirme kriterlerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

7. SONUÇ

Çalışmamız neticesinde migren atağında tanıyı desteklemek için Nörogranin biyomarkerının kullanılabilirliği değerlendirilmiş ancak migren atağında tanıyı destekleyici bir belirteç olarak kullanılabilirliği konusunda mevcut verilerle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, uzun süreli takip çalışmaları yapılmış olsaydık migren atağının Nörogranin düzeyleri üzerindeki etkilerini zaman içinde değerlendirilecek belki de anlamlı sonuç bulacaktık.

Çalışmamız literatürdeki ilk çalışma olduğundan daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. Tfelt-Hansen, P.C. 7, 2010, Cephalalgia, Cilt 30, s. 780-792.

2. The diagnostic value of neurogranin in patients with carbon monoxide poisoning: Can it show early neurological damage? Yeşilyurt, Ö., ve diğerleri. 2021, Am J Emerg Med., Cilt 50, s. 191-195.

3. Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases. Xiang, X., ve diğerleri. 2020, Front Aging Neurosci., Cilt 12.

4. Acute migraine headache: treatment strategies. Mayans, L. ve Walling, A. 2018, Am. Fam. Physician, Cilt 97, s. 243–251.

5. The metabolic face of migraine-from pathophysiology to treatment. Gross, E.C., ve diğerleri. 2019, Nat. Rev. Neurol, Cilt 15, s. 627-643.

6. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Charles, A. 2018, Lancet Neurol., Cilt 17, s. 174-182.

7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. IHS. 1, 2018, Cephalalgia, Cilt 38, s. 1-211.

8. Borsook, D. The migraine brain : imaging, structure, and function. New York : Oxford University Press, 2012.

9. Daniel, B.T. Migraine. Bloomington : Author House, 2010.

10. Örnek, Ş. Akut migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde intravenöz parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofenin etkinliği. Denizli : Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2020.

11. Freud and migraine: the beginning of a psychodynamically oriented view of headache a hundred years ago. Karwautz, A., Wöber-Bingöl, C. ve Wöber, C. 1, 1996, Cephalalgia, Cilt 16, s. 22-26.

12. Breuer, J. ve Freud, S. Studies on hysteria (1895). London : Hogarth Press, 1955.

13. Sökmen, D. Mıgraıne and unconscıous: personal and relatıonal experıences of mıgraıne patıents. Ankara : Master's Thesis, The Graduate School Of Socıal Scıences Of Mıddle East Technıcal Unıversıty, 2022.

14. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. Burstein, R., Noseda, R. ve Borsook, D. 2015, J. Neurosci., Cilt 35, s. 6619-29.

15. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. Welch, K.M.A. ve Goadsby, P.J. 2002, Curr. Opin. Neurol., Cilt 15, s. 287-295.

16. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. Mayans, L. ve Walling, A. 4, 2018, Am Fam Physician., Cilt 97, s. 243-51.

17. Olesen, J. Internatıonal Headache Socıety: The International Classification of Headache Disorders 3 Rd Edition (ICHD-3). Abbreviated Pocket Version for Reference by Professional Users Only Prepared by the Headache Classification Committee of the International Headache Society Introduction to Abbreviated Pocket Version : https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/ICHD-3-Pocket-version.pdf, 2017.

18. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory Processing. Goadsby, P.J., ve diğerleri. 2017, Physiol Rev., Cilt 97, s. 553-622.

19. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. Cuvellier, J.C., Mars, A. ve Vallee, L. 2009, Cephalalgia, Cilt 29, s. 1197-1201.

20. Premonitory symptoms in migraine an electronic diary study. Giffin, N.J., ve diğerleri. 2003, Neurology, Cilt 60, s. 935-40.

21. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Maniyar, F.H., ve diğerleri. 2014, Brain, Cilt 137, s. 232-41.

22. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. Moulton, E.A., ve diğerleri. 2014, PLoS One, Cilt 9, s. 95508.

23. Dopamine blockade with domperidone: bridge between Prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-Finding study. Waelkens, J. 1984, Cephalalgia, Cilt 4, s. 85-90.

24. Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relationship to headache. Viana, M., ve diğerleri. 2016, Cephalalgia, Cilt 36, s. 413-21.

25. On a distinct form of transient hemiopsia. Airy, H. 1870, Philos Trans R Soc Lond., Cilt 160, s. 247-64.

26. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. Lashley, K.S. 1941, Arch NeurPsych., Cilt 46, s. 331-9.

27. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. Cao, Y., ve diğerleri. 1999, Arch Neurol., Cilt 56, s. 548-554.

28. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Hadjikhani, N., ve diğerleri. 2001, Proc Natl Acad Sci USA., Cilt 98, s. 4687-92.

29. Aura and other neurologic dysfunction in or with migraine. Kissoon, N.R. ve Cutrer, F.M. 2017, Headache, Cilt 57, s. 1179-94.

30. Low heat pain thresholds in migraineurs between attacks. Schwedt, T.J., Zuniga, L. ve Chong, C.D. 2015, Cephalalgia, Cilt 35, s. 593-9.

31. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Noseda, R. ve Burstein, R. 1, 2013, Pain, Cilt 154.

32. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine evidence from high-resolution fMRI. Schulte, L.H., Allers, A. ve May, A. 2017, Neurology, Cilt 88, s. 2011-6.

33. CGRP and the trigeminal system in migraine. Iyengar, S., ve diğerleri. 2019, Headache, Cilt 59, s. 659-81.

34. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. Burstein, R., ve diğerleri. 2010, Ann Neurol., Cilt 68, s. 81-91.

35. Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. Schwedt, T.J., ve diğerleri. 2013, Headache, Cilt 53, s. 137-51.

36. The migraine postdrome. Bose, P., Karsan, N. ve Goadsby, P.J. 2018, Continuum, Cilt 24, s. 1023-31.

37. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Quintela, E., ve diğerleri. 2006, Cephalalgia, Cilt 26, s. 1051-60.

38. The migraine postdrome: An electronic diary study. Giffin, N.J., ve diğerleri. 2016, Neurology, Cilt 87, s. 309-13.

39. Migraine pathophysiology. Goadsby, P.J. 1, 2005, Headache, Cilt 45, s. 14-24.

40. Migraine: Genetic Variants and Clinical Phenotypes. Rainero, I., ve diğerleri. 34, 2019, Curr Med Chem., Cilt 26, s. 6207-21.

41. The genetics of migraine and the path to precision medicine. Cader, M.Z. 2020, Prog Brain Res, Cilt 255, s. 403-18.

42. Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1589 families. Gormley, P., ve diğerleri. 5, 2018, Neuron, Cilt 99, s. 1098.

43. Familial analysis reveals rare risk variants for migraine in regulatory regions. Techlo, T.R., ve diğerleri. 3, 2020, Neurogenetics, Cilt 21, s. 149-57.

44. Mitochondrial genome-wide association study of migraine-the HUNT study. Borte, S., ve diğerleri. 6, 2020, Cephalalgia, Cilt 40, s. 625-34.

45. Effect of genetic liability to migraine on cognition and brain volume: a Mendelian randomization study. Daghlas, I., Rist, P.M. ve Chasman, D.I. 9, 2020, Cephalalgia, Cilt 40, s. 998-1002.

46. Migraine polygenic risk score associates with efficacy of migraine-specific drugs. Kogelman, L.J.A., ve diğerleri. 6, 2019, Neurol Genet, Cilt 5, s. 364.

47. Meng, W., ve diğerleri. 2018, EBioMedicine, Cilt 28, s. 180-6.

48. Diferential alteration of fMRI signal variability in the ascending trigeminal somatosensory and pain modulatory pathways in migraine. Lim, M., ve diğerleri. 1, 2021, J Headache Pain, Cilt 22.

49. Migraine: from pathophysiology to treatment. Puledda, F., ve diğerleri. 7, 2023, J Neurol., Cilt 270, s. 3654-66.

50. Migraine understood as a sensory threshold disease. Peng, K.P. ve May, A. 7, 2019, Pain, Cilt 160, s. 1494-1501.

51. Hypothalamic regulation of headache and migraine. May, A. ve Burstein, R. 13, 2019, Cephalalgia Int J Headache, Cilt 39, s. 1710-19.

52. Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine. Watanabe, M., ve diğerleri. 8, 2022, Brain, Cilt 145, s. 2894-2909.

53. The distribution of trigeminovascular aferents in the nonhuman primate brain Macaca nemestrina: a c-fos immunocytochemical study. Goadsby, P.J. ve Hoskin, K.L. 3, 1997, J Anat., Cilt 190, s. 367-75.

54. An update: pathophysiology of migraine. Goadsby, P.J. ve Holland, P.R. 4, 2019, Neurol Clin., Cilt 37, s. 651-71.

55. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Ho, T.W., Edvinsson, L. ve Goadsby, P.J. 10, 2010, Nat Rev Neurol., Cilt 6, s. 573-82.

56. Anatomy and physiology of headache. Harriott, A.M. ve Orlova, Y. 4, 2022, Semin Neurol., Cilt 42, s. 459-73.

57. Comparative potency of sensory-induced brainstem activation to trigger spreading depression and seizures in the cortex of awake rats: implications for the pathophysiology of migraine aura. Vinogradova, L.V. 11, 2015, Cephalalgia, Cilt 35, s. 79-86.

58. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. Stankewitz, A., ve diğerleri. 6, 2011, J Neurosci., Cilt 31, s. 1937-43.

59. Temporal characteristics of astrocytic activation in the TNC in a mice model of pain induced by recurrent dural infusion of infammatory soup. Zhang, L., ve diğerleri. 1, 2022, J Headache Pain, Cilt 23, s. 8.

60. Does infammation have a role in migraine? Edvinsson, L., Haanes, K.A. ve Warfvinge, K. 8, 2019, Nat Rev Neurol., Cilt 15, s. 483-90.

61. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Schulte, L.H. ve May, A. 2016, Brain, Cilt 139, s. 1987-93.

62. Diagnostics, s. 252.

63. Acute migraine management in the emergency department. Beyoğlu, R. 4, 2022, Pamukkale Medical Journal, Cilt 15, s. 860-6.

64. Recent advances in headache neuroimaging. Messina, R., Filippi, M. ve Goadsby, P.J. 4, 2018, Curr Opin Neurol, Cilt 31, s. 379-85.

65. Imaging the visual network in the migraine spectrum. Puledda, F., ve diğerleri. 2019, Front Neurol, Cilt 10, s. 1325.

66. Genome-wide association analysis identifes susceptibility loci for migraine without aura. Freilinger, T., ve diğerleri. 7, 2012, Nat Genet, Cilt 44, s. 772-82.

67. Migren Atak ile Acil Servise Başvuran Hastaların İlk Değerlendirilmesinde C-Reaktif Protein/Albumin Oranı. Bari, O., ve diğerleri. 1, 2021, Anadolu Klin., Cilt 26, s. 80-7.

68. Migren Baş Ağrısında Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları. Yücel, Y. 4, 2008, Dicle Tıp Dergisi, Cilt 35, s. 281-6.

69. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? Steiner, T.J., ve diğerleri. 1, 2018, J Headache Pain, Cilt 19, s. 17.

70. Migraine. Ashina, M. 19, 2020, N Engl J Med., Cilt 383, s. 1866-76.

71. Öntürk, H. Akut migren ataklarında aromatik yağlarla yapılan masajın ağrının şiddeti ve yaşam kalitesine etkisi. basım yeri bilinmiyor : Doktora Tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.

72. Sunay, E. Migren hastalarında duygu düzenleme güçlüğünün, ağrının şiddeti, ağrının süresi ve yeti yitimi ile ilişkisinin incelenmesi. basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2022.

73. Khafaf, D.T.A. Epidemiology of migraines in females, with an emphasis on dietary influence in Iraq. basım yeri bilinmiyor : Master's Thesis, Bahçeşehir University Graduate School of Education, 2023.

74. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. Gazerani, P. 2021, Neuropsychiatric Disease and Treatment, Cilt 17, s. 435-51.

75. Intravenous ibuprofen versus sodium valproate in acute migraine attacks in the emergency department: A randomized clinical trial. Doğruyol, S., ve diğerleri. 2022, Am J Emerg Med., Cilt 55, s. 126-32.

76. International headache society clinical trials subcommittee members: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Tfelt Hansen, P., Pascual, J. ve Ramadan, N. 2012, Cephalalgia, Cilt 32, s. 6-38.

77. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Silberstein, S.D., ve diğerleri. 2012, Neurology, Cilt 78, s. 1337-45.

78. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. Türkçüer, İ., ve diğerleri. 3, 2014, Emerg Med J., Cilt 31, s. 182-5.

79. Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches. Peck, J., ve diğerleri. 5, 2020, Curr Pain Headache Rep., Cilt 24, s. 19.

80. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. Xu, H., ve diğerleri. 2016, The Journal of Headache and Pain, Cilt 17, s. 113.

81. Treatment of acute migraine headache. Gilmore, B. ve Michael, M. 2011, Am fam physician, Cilt 83, s. 271-80.

82. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. Kvartsberg, H., ve diğerleri. 10, 2015, Alzheimer's & Dementia, Cilt 11, s. 1180-90.

83. Apoptosis of T cells mediated by Ca2+- induced release of the transcription factor MEF2. Youn, H.D., ve diğerleri. 5440, 1999, Science, Cilt 286, s. 790-793.

84. Calmodulin is a limiting factor in the cell. Persechini, A. ve Stemmer, P.M. 1, 2002, Trends in cardiovascular medicine, Cilt 12, s. 32-37.

85. Small proteins that modulate calmodulin-dependent signal transduction. Slemmon, J.R., Feng, B. ve Erhardt, J.A. 1, 2000, Molecular neurobiology, Cilt 22, s. 99-113.

86. Chromosomal mapping of mouse genes expressed selectively within the centra! nervous system. Danielson, P.E., ve diğerleri. 3, 1994, Genomics, Cilt 19, s. 454-461.

87. The human RC3 gene homolog, NRGN contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. de Arrieta, C.M., ve diğerleri. 1, 1999, Endocrinology, Cilt 140, s. 335-343.

88. Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. Represa, A., ve diğerleri. 12, 1990, Journal of Neuroscience, Cilt 10, s. 3782-92.

89. Baudier, J., ve diğerleri. 3, 1989, Journal of Biological Chemistry, Cilt 264, s. 1824-8.

90. B-lymphocyte quiescence, tolerance and activation as viewed by global gene expression profiling on microarrays. Glynne, R., ve diğerleri. 2000, Immunological reviews, Cilt 176, s. 216-46.

91. ‚RC3/neurogranin is expressed in pyramidal neurons of motor and somatosensory cortex in normal and denervated monkey's. Guadaño-Ferraz, A., ve diğerleri. 4, 2005, Journal of Comparative Neurology, Cilt 493, s. 554-570.

92. Pre- and postsynaptic localization of RC3/neurogranin in the adult rat spinal cord: an immunohistochemical study. Houben, M.P., ve diğerleri. 6, 2000, J Neurosci Res., Cilt 59, s. 750-9.

93. Neurogranin expression identifies a novel array of Purkinje cell parasagittal stripes during mouse cerebellar development. Larouche, M., Che, P.M. ve Hawkes, R. 2, 2006, Journal of Comparative Neurology, Cilt 494, s. 215-27.

94. Disruption of acute opioid dependence by antisense oligodeoxynucleotides targeting neurogranin. Tang, L., Shukla, .K. ve Wang, Z.J. 2007, Brain research, Cilt 1143, s. 78-82.

95. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the llq terminal deletion. Coldren, C.D., ve diğerleri. 2, 2009, Neurogenetics, Cilt 10, s. 89.

96. Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases. Xiang, Y., ve diğerleri. 2020, Front Aging Neurosci, Cilt 12, s. 584743.

97. Association of the gene encoding neurogranin with schizophrenia in males. Ruano, D., ve diğerleri. 2, 2008, Journal of psychiatric research, Cilt 42, s. 125-33.

98. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. Kvartsberg, H., ve diğerleri. 2015, Alzheimer's & Dementia.

99. Selective age- related changes in the PKC- sensitive, calmodulin- binding protein, neurogranin, in the mouse brain. Mons, N., ve diğerleri. 4, 2001, Journal of neurochemistry, Cilt 79, s. 859-67.

100. Thyroid hormone regulation of RC3, a brain-specific gene encoding a protein kinase-Csubstrate. Iniguez, M.A., ve diğerleri. 2, 1993, Endocrinology, Cilt 133, s. 467-73.

101. Neurogranin null mutant mice display performance deficits on spatial learning tasks with anxiety related components. Miyakawa, T., ve diğerleri. 6, 2001, Hippocampus, Cilt 11, s. 763-75.

102. Organization(WHO), World Health. Headache disorders retrieved January 12,2022. 2022.

103. KALKAN, Asım, vd. Epileptik nöbetin ayırıcı tanısında yeni bir biyobelirteç: Nörogranin. The American Journal of Emergency Medicine , 2022, 54: 147-150.

104. BİYOMARKER TANIMLARI ÇALIŞMA GRUBU, ve diğerleri. Biyomarkerlar ve vekil uç noktalar: tercih edilen tanımlar ve kavramsal çerçeve. Klinik farmakoloji ve terapötikler , 2001, 69.3: 89-95.

105. CHARLES, Andrew. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. The Lancet Neurology, 2018, 17.2: 174-182.

106. ERUVAR, Esra. Migrenli hastalarda vertigo, gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi ve migrenöz vertigo prevalansı. 2010.

107. DOMAÇ, Füsun MAYDA, ÖZGÖBEK, Fzt Hatice Reyhan ve ULUDÜZ, Derya (ed.). Başağrısında Biyopsikososyal Yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitabevi, 2022.

108. LUCAS, Christian. Migraine with aura. Revue neurologique, 2021, 177.7: 779-784.