

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİGRENLİ HASTALARDA COPEPTİN DÜZEYİNİN
HASTALIĞIN TANI VE PROGNOZUNDAKİ YERİ**

Dr. Derya YALÇIN YILMAZ

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hamit Hakan ARMAĞAN**

ISPARTA - 2019

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak; uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Önder Tomruk'a saygılarımı sunarım ve teşekkür ederim.

Öncelikle asistanlık eğitimim süresince, bir abi gibi karşılaştığım sıkıntılarda desteğini esirgemeyen bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ayrıca tezimin tasarlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamasında da bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve katkı sağlayan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hamit Hakan Armağan'a yürekten teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, karşılaştığım sıkıntılarda desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Doç. Dr. Nesrin Gökben Beceren, Dr. Öğr. Üyesi Alten Oskay ve Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç Karaman'a saygılarımı sunar ve teşekkür ederim.

Hekimlik hayatı için girdiğim bu yolun benim için bir olgunlaşma süreci olduğunu öncelikle belirtmek ister ve bu yolda acı tatlı birçok duyguyu paylaştığım, uzmanlığa giden bu yolda yanımda olan pek çok zorlukları birlikte aştığım ve gerçek anlamda hayat kurtarmanın hazzına birlikte ulaştığım birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, ayrıca veri toplama sürecimde yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma, pek çok deneyiminden faydalandığım saygıdeğer hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin laboratuvarında uygun koşullarda saklanması hususunda, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde ve tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı hocam Dr. Öğr. Üyesi Fevziye Burcu Şirin'e ve Arş. Gör. Dr. Mustafa Bozkurt'a ve onların şahsında Biyokimya laboratuvarının tüm personeline teşekkür ederim.

Verilerimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen ve parametrelerin değerlendirilmesinde ve ayrıca yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi bilişimi Anabilim Dalı hocam Dr. Öğr. Üyesi Adnan Karaibrahimoğlu'na teşekkür ederim.

Sadece uzmanlık eğitim sürecimde değil, bütün hayatım boyunca kederime ve neşeme ortak olacağına sonsuz inancım olan hayat arkadaşım Nuh Yılmaz'a ve bana annelik duygusunu tattıran, yaşama sevincim biricik oğlum gülen yüzüm Yalın Alp Yılmaz'a, bana çalışma disiplini, bütün zorluklarla başedebilmeyi aşıl原因an, her zaman ellerini omzumda hissettiğim ve dualarını eksik etmeyen kızları olmaktan gurur duyduğum anneme ve babama, sonradan dâhil olduğum ama özevlatlarından ayırt olmadığımı inandığım, dualarını eksik etmeyen eşimin anne ve babasına, ablası olmaktan onurlandığım biricik kızkardeşim Süheyla Tümkaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin son aşamasında karşılaştığım büyük zorlukta gece gündüz büyük bir özveri ile çabalayan bana destek ve yardımlarını esirgemeyen Acil Servis Anabilim Dalı Hasta Kabul Personeli Cem Bakan'a yürekten çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: TTU-2018-6803)

Dr. Derya YALÇIN YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Migren	4
2.1.1. Migren Tarihçesi.....	4
2.1.2. Migren Epidemiyolojisi	6
2.1.3. Migren Genetiği.....	8
2.2. Primer Baş Ağrıları Sınıflaması	10
2.2.1. Migren Baş ağrılarının Sınıflaması ve Tanı Kriterleri.....	12
2.2.1.1. Aurasız Migren.....	12
2.2.1.2. Auralı Migren.....	13
2.2.1.2.1. Tipik Auralı Migren	13
2.2.1.2.2. Beyinsapı Auralı Migren	14
2.2.1.2.3. Hemiplejik Migren	15
2.2.1.2.4. Retinal Migren.....	15
2.2.1.3. Kronik Migren.....	16
2.2.1.4. Bazı Özel Migren Tipleri	18
2.2.1.4.1. Vestibüler Migren (Migrenöz Vertigo)	18
2.2.1.4.2. Menstrüel Migren	19
2.3. Migren Baş ağrısının Kliniği	19
2.3.1. Prodromal Dönem.....	19
2.3.2. Aura Dönemi	20
2.3.3. Baş Ağrısı Dönemi	22
2.3.4. Postdrom Dönemi	23
2.4. Migren Komplikasyonları	23
2.4.1. Migren Statusu.....	23
2.4.2. Enfarkt Olmadan Persistan Aura	23
2.4.3. Migrenöz Enfarkt.....	23

2.4.4. Migren Aurasının Tetiklediği Nöbet	23
2.5. Migren Patofizyolojisi	24
2.5.1. Kortikal Yayılan Depresyon	25
2.5.2. Trigeminovasküler Sistemin Aktivasyonu	27
2.6. Migrenle Komorbidite Gösteren Hastalıklar	31
2.6.1. Migren ve İnme.....	31
2.6.2. Migren ve Epilepsi.....	33
2.6.3. Migren ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	33
2.6.4. Migren ve Uyku Bozukluğu	34
2.6.5. Migren ve İnflamatuar Barsak Hastalıkları	34
2.6.6. Migren ve Fibromiyalji	35
2.7. Migren Tedavisi	35
2.7.1. Nonfarmakolojik Tedavi.....	36
2.7.2. Farmakolojik Tedavi.....	36
2.7.2.1. Atak Tedavisi	36
2.7.2.1.1. Analjezikler	37
2.7.2.1.2. Triptanlar (5-HT1B/1D-agonistler).....	37
2.7.2.1.3. Ergot Alkoloidleri.....	37
2.7.2.1.4. Antiemetikler	38
2.7.2.2. Profilaktik Tedavi.....	38
2.7.2.2.1. Profilaktik Tedavide Kullanılabilecek İlaçlar	40
2.7.2.3. Yeni Geliştirilen Tedaviler.....	42
2.7.2.4. Girişimsel Tedaviler.....	43
2.7.2.5. Migren Statusu Tedavisi	44
2.8. Arginin Vazopressin.....	44
2.8.1. Arginin Vazopressin İşlevi	44
2.8.2. Arginin Vazopressinin Ölçümü	45
2.9. Copeptin	46
3. MATERYAL METOD	52
İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR.....	55
4.1. Bulgular	55
5. TARTIŞMA	63
SONUÇ.....	71

ÖZET	72
ABSTRACT	74
KAYNAKLAR	76
EKLER	92
Ek 1. Tezin Güç Analizi	92



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (seratonin)
ACTH	:Adrenokortikotropin hormon
AHM	:Ailesel Hemiplejik Migren
AVP	: Arginin Vasopressin
BNP	:Beyin Natriüretikpeptit
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CGRP	:Kalsitonin Gen-related Peptid
CRH	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
EEG	:Elektroensefalografi
fMRI	:Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gamma-aminobutirik Asit
GON	: Great Occipital Nevre
HPA	: Hipotalamus-pitüiter-adrenal
ICD	:International Statistical Classificatin of Diseases and Related Health Problems (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)
ICH	: İntraserebral Kanama
ICHD	:The International Classification of Headache Disorders (Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması)
IHS	:International Headache Society (Uluslararası Baş Ağrısı Derneği)
IMA	: İskemik Modifiye Albümin
İAKB	: İlaç Aşırı Kullanımı Baş ağrısı
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
MELAS	: Mitokondrial Ensefalopati, Laktik Asidoz, Stroke
MR	:Manyetik Rezonans
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
NSAİ	:Nonsteroidal Anti-inflamatuvar
NIHSS	:National Institutes of Health Stroke Skoru
PACAP-38	:Pitüiter Adenilat Siklaz Aktivatör Polipeptid-38
PAG	:Periakvaduktal Gri Madde

PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
REM	: Rapid Eye Movement (hızlı göz hareketi)
SHM	:Sporadik Hemiplejik Migren
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
SPECT	:Single Photon Emission Computed Tomography
SSRI	:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVH	:Serebrovasküler Hastalık
VSS	:Vagal Sinir Stimülasyonu
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Primer baş ağrısı.....	11
Tablo 2. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	52
Tablo 3. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.....	52
Tablo 4. Çalışma gruplarına göre yaş ve copeptin değerleri karşılaştırması.....	58
Tablo 5. Migren ve kontrol gruplarına göre yapılan ROC analiz sonuçları.....	60



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonu	27
Şekil 2. Trigeminoasküler sistem ve reseptörler	31
Şekil 3. AVP molekülünün şematik gösterimi	45
Şekil 4. Copeptinin aminoasit dizilimi	48
Şekil 5. Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet oranları	56
Şekil 6. Ataklı dönem migren ve kontrol gruplarına göre Copeptin değerleri	58
Şekil 7. Ataksız dönem migren ve kontrol gruplarına göre Copeptin değerleri	59
Şekil 8. Ataklı ve ataksız dönem migren dönemlerine göre Copeptin değerleri	59
Şekil 9. Kontrol grubuna göre ataklı migren dönemi hastalarına ait Copeptin (pg/mL) ROC eğrisi	61
Şekil 10. Ataksız döneme göre ataklı dönem migren hastalarına ait Copeptin (pg/mL) ROC eğrisi	61
Şekil 11. Ataklı migren dönemi copeptin ile yaş arasındaki korelasyon	62

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm ağrıların içerisinde insanları en çok etkileyen ve en sık şikayet edeni olan ağrı baş ağrısıdır. Primer nörolojik bir hastalık olarak görülen migren sadece bir baş ağrısı değil aynı zamanda yüksek prevalansı, yaşam kalitesine ve iş gücüne olumsuz etkisi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin belirli kombinasyonlarının eşlik ettiği birincil bir baş ağrısıdır. Baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlarla birlikte değerlendirilince migren tanısı retrospektif olarak konur. Kesin bir tanı yönetimi yoktur. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri sıklıkla diğer ciddi baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır. Nörolojik muayene genellikle normal saptanır. Migrenin en önemli özelliği tekrarlayıcı olmasıdır. Yaşamın değişik dönemlerinde tekrarlama sıklığı değişmektedir. Genellikle ailesel özellik göstermesi, ilaçsız dört saatten uzun sürmesi, tek taraflı, zonklayıcı orta şiddette veya şiddetli bir ağrı olmasına rağmen görülme şekli kişiden kişiye farklılık göstermektedir.

Migrenin fizyopatoloji tam olarak netleşmemiştir. Bugün için genetik ve çevresel faktörler, nörotransmitterler, sitokinler, kranial vasküler yapılarıdaki değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun ortak rolü olduğu kabul edilmekle beraber günümüzde en dikkat çekici tetikleyici sebep olarak migrenin nörojenik kökenli olduğu, atakların ortaya çıkışının serebral korteksin aşırı duyarlılığı (kortikal hipereksitabilite) yani uyarılma eşiğindeki düşme ile ilişkili olabileceği ve beyin sapındaki bazı yapıların atak sürecini başlattığı teorisi kabul görmektedir (1).

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP (arjinin vazopressin) en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır. ADH (antidüretik hormon) olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir. Ancak

pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan preprovasopressinden copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır. Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki varlığından dolayı hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (2). Plazma copeptin seviyelerinin, travmatik beyin hasarı, intraserebral kanama ve iskemik inme hastalarında yüksek olarak belirlendiği, yine bu hasta gruplarında, yüksek copeptin seviyelerinin kötü prognoz için son derece belirleyici olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (3).

Bazı hastalıklar için tanı ve prognoz hala çok zorlu ve zaman alıcı olabilmektedir. Bu nedenle klinisyenlere daha hızlı tedavi kararları vermede ve daha doğru prognostik değerlendirme yapmada yardımcı olmak için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Migren tanısının konulması için mutlaka yapılması gereken bir tetkik yoktur. Migren hastalarında gerek klinik gerek laboratuvar bulguları özellikleri açısından stabil dönem ve alevlenmeyi ayırmak zordur. Atakları belirleyen altın standart tanı yöntemi mevcut değildir. Baş ağrısı olan hastada nörolojik görüntüleme isterken bilgisayarlı tomografinin (BT) radyasyona maruz bırakıcı etkisi, kullanılan iyonik kontrast maddeye karşı allerjik reaksiyon geliştirme riski, yanlış negatif ve yanlış pozitif çalışmalar gibi hesaba katılması gereken bazı riskler de mevcuttur.

Buradan yola çıkarak copeptin düzeyi migren tanısının konmasında ve tedavisi için umut verici yeni stratejiler oluşturabilir.

Bu çalışmada acil servise migren atakla başvuran hastaların ataklı dönemde ve ataktan en az yedi gün sonra ağrısız dönemde kanları alınarak serum bazal copeptin seviyesi ölçüldü. Yaş, cinsiyet olarak benzer sağlıklı kişilerin de kanları alınarak kan copeptin seviyesi arasında fark olup olmadığına bakılması fark varsa bu farkın hastanın klinik görünümü ilgisi olup olmadığına bakılması hedeflendi. Amaç, migren hastalarında klasik laboratuvar testlerine, bilgisayarlı tomografi (BT) veya

manyetik rezonans(MR) gibi görüntüleme yöntemlerine başvurmadan hastalığa tanı koymak, stabil dönem ve atak dönemlerini ayırmak ve böylelikle radyasyon, kontrast madde yan etkisi gibi dezavantajların ve gereksiz tetkiklerin önüne geçmektir. Böylelikle copeptinin migren hastalarında tanı ve tedavide rol oynayabilecek bir madde olup olmadığını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Migren Tarihçesi

Baş ağrısına ilişkin kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Migren ve baş ağrıları ile ilgili ilk bilgilere Mezopotamya’da bulunan Leyden papirüslerinde rastlanmakta olup o dönemlerde tedavi için doğaüstü güçlerden yararlanıldığı öğrenilmektedir. Yine Mezopotamya’da keşfedilen M.Ö. 2500 yıllarındaki eski Mısır uygarlığına ait “Ebers Papirusu” migren, saplanıcı baş ağrısı ve nevrалjiyi tanımlamıştır (4).

M.Ö.5. yüzyılda Hipokrat görsel aurayı ve sonrasında göz çevresinde başlayan ve başın arka tarafına doğru yayılan ve kusma ile azalan migren baş ağrısını tanımlamıştır (5). M.S. 2. yüzyılda migrenin kaşifi olarak kabul edilenKapadokyalı Aretaeus, çoğunlukla başın tek bir tarafında hissedilen ve bulantı ile birlikte olan ağrılı dönemlerin haricinde tamamen normal zamanların bulunduğu baş ağrısını tanımlamıştır. O zamana kadar migreni en iyi şekilde tanımlamış olması migrenin kaşifi olarak anılmasına yol açmıştır (6). M.S. yaklaşık 200 yılında Galen tarafından kullanılan “hemicrania” kavramı zamanla evrimleşerek Fransızca kökenli “migraine” kelimesinde kullanım birliğine varılmıştır (7).

İbni- Sina ise 10.yüzyılda baş ağrılarının değişik nedenleri olabileceğini, bazı duyuların patolojik nedenler ile tıkanmadığını, tersine algıların daha fazla arttığını ve bu nedenle koku, ses ve ışığın migren oluşumuna neden olabileceğini ifade etmiş olup bir bakıma beyindeki aşırı duyarlılığı işaret etmiştir. Avrupa’da orta çağın sonunda yapılan anatomik çalışmalarda falks serebri tarafından beyin ikiye ayrıldığı görülüp buna bağlı olarak migrenin tek taraflı olabileceği düşünülmüştür. Willis bayan bir hastasında fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi ağrılı dönem belirtileri, ağrının bazen sağ bazen sol taraflı olması, ağrısız dönemlerde hastanın tamamen normal olması, tetikleyen faktörler gibi migrenin neredeyse bütün semptomatolojisini tariflemiştir (8).

18.yüzyılın ikinci yarısında Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlamıştır (9). Yine 18. yüzyıl sonlarında Tissot migrenin gastrik etkilenmelerini bildirmiş olup baş ağrısı için supraorbital nevralji tanımlamasını yapmıştır. İzleyen yüzyılda migren için farklı vasküler teoriler ileri sürülmüştür. Liveing 1873’de migren hakkında “Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı.” Başlıklı yazısı ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuş olup migreni otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlı gelişen bir sinir fırtınası olarak tariflemiştir (10).

20. yüzyıl başlarında “vasküler teori” sık sık tartışılmıştır. Vasküler teoriye göre aura intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterlerinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluştuğuna inanılmaktadır (11).

Aristides Leao’nun 1940’lı yıllarda kortikal yayılım gösteren depresyon (KYD) kavramını oluşturmasından sonra migren patofizyolojisinde büyük gelişmeler olmuştur. Bu teoriye göre KYD, bir hemisferde veya bir serebral girusta yayılan bir depolarizasyon dalgası ve sonrasında gelişen uzun süreli fonksiyonel baskılanma şeklinde seyreden serebral korteksin irritatif uyarılara karşılık olarak verdiği jeneralize ve stereotipik bir yanıt olarak tanımlanmıştır (12). Nörojenik teori 1944’de Leao ve günümüzde de Olesen ve Lauritzen tarafından öne çıkarılmıştır. Rafe nükleusunda ve lokus seruleusda aura döneminde başlayan deşarjların bölgesel kan akımını azalttığı, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bunun da yayılan depresyon dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (13). KYD’nun öne sürülmesiyle migrenin alt türlerinden auralı migrenin mekanizmasına ışık tutulmuş, atak esnasında KYD mekanizmasına nöronal aktivasyonun eşlik ettiği sonucuna varılmıştır. Nöronal aktivasyon; nöronal sinir uçlarından proinflamatuvar peptitlerin salgılanmasına bağlı olarak inflamasyona, oksidatif strese, lökosit aktivasyonuna, intrakranial ve ekstrakranial arterlerde dilatasyona neden olur (14,15).

Son yıllarda migren ile ilişkili bazı genler tespit edilmiş ve ağrıdan sorumlu olabilecek anatomik yapılar belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ailevi hemiplejik migrenin (Familial hemiplegic migraine (FHM)) genleri (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) bulunmuş; aynı zamanda migren ve küme baş ağrısı ile bağlantılı olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir (16,17).

2.1.2. Migren Epidemiyolojisi

Migren, tüm başağrısı tipleri içinde doktora en fazla başvuru nedeni olan durumdur. Tanısı için özel laboratuvar testi veya radyolojik inceleme yoktur. İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan migren toplum için oldukça önemli sağlık sorunudur (18).

Primer baş ağrıları içinde en fazla hayat kalitesini azaltan ve iş gücü kaybına neden olan baş ağrısı türü olmakla beraber, çoğunlukla genç ve orta yaşlı bireyler etkileyen bir hastalıktır. Kadınların yaklaşık % 20'sinin, erkeklerin ise %8'nin migrenli olduğu bilinmektedir (18).

Migrenin karakteristik özellikleri tekrarlayıcı olması, atağın ilaçsız olarak 4 saatten fazla sürmesi (ve 3 günden az), tek yanlı oluşu (%80 hastada), zonklayıcı olması, atak sırasında sıklıkla ışıktan ve sestten rahatsızlık, merdiven çıkma gibi fiziksel eylemlerle ağrıda artış, ağrıya sıklıkla bulantı veya kusmanın eşlik etmesi, ağrının orta şiddette veya şiddetli olmasıdır (19).

Migren çoğu kez öncesinde bir nörolojik defisit olmaksızın ortaya çıkarken (aurasız migren), migrenli hastaların %10–15 kadarında ağrıların hemen öncesinde 5–60 dakika arası süren, geçici nörolojik belirtiler görülebilir (auralı migren) (18). En sık görülen aurasız migrendir ve hastaların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Aurasız migrenin atak sıklığı daha fazladır ve genellikle auralı migrene göre daha fazla engellilik oluşturur (19).

Prevalans, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin; insidans ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanmaktadır Migren prevalansı yaş ve cinse göre değişmektedir. Migren çocukluk çağı başlangıçlı olabilir ama sıklıkla adolesan dönemde başlar; ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir veya yaklaşık aynı olduğu kabul edilebilir; ergenlik yaklaştıkça, kızlardaki prevalans erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır.(20) Hastaların %80'inden fazlasında başlangıç 30 yaşından öncedir, tipik olarak ikinci veya üçüncü dekatta başlangıç göstermektedir (21,22). Prevelans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, sonrasında her iki cinste de azalmaya başlar (23). 50 yaş üzerinde ilk kez migren ataklarının başlamasına %2 oranında rastlanmaktadır (24,25,26).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının %15'i geçtiği bulunmuştur. Gebelik sırasında kadınların %75-80'inde atakların hafiflediği diğerlerinde ise azaldığı saptanmıştır (27,28).

Yapılan çalışmalara baktığımızda migren prevalansının genel nüfusta erkeklerde %3.5, kadınlarda %7.4 olarak saptandığı görülmektedir. Stewart ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada yıllık migren prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda %15-17; yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (29).

Türkiye' de ülke genelinde yapılan toplum tabanlı çalışmada bir yıllık migren prevalansı %16.4 saptanmıştır (30). Baykan ve ark.'nın yaptığı 5 yıllık prospektif çalışma sonucunda Türkiye'de migren insidansının % 2.38 olduğu görülmüştür (31). Ülkemiz verilerine göre migren prevalansı erkeklerde yaklaşık %9, kadınlarda %25'tir. Ülkemizde migren sıklığının 35-40 arası kadınlarda diğer yaş gruplarına ve erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu (yaklaşık %36) görülmüştür (30). Yine ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, migren prevalansı, Akdeniz Bölgesi'nde %20,9, Güneydoğu Bölgesi'nde %24, Ege Bölgesi'nde %20,6, Orta Anadolu'da %11,7, Marmara Bölgesi'nde %11,4 ve Karadeniz Bölgesi'nde %14,7 olarak bulunmuştur (32).

Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat büyük olasılıkla kadınlardaki hormonların farklılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir (27). Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değişiklikler migren prevalans oranlarının bazı yönlerinden sorumlu olarak düşünülmektedir. Bununla beraber, sadece hormonal faktörler bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürülmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70'li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir. Migrenin orta ve ileri derecede işlevsellik kaybına yol açtığı vakaların oranı cinsiyet, yaş, gelir, kentsel-kırsal yerleşim veya yaşanan bölge ile ilişkili bulunmamıştır. Eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi iyi olan kişilerde yüksek oranda tespit edilmiştir (33).

Kadınlarda aurasız migrenin, auralı migrene oranı 2/1 olup, erkeklerde bu oran tersinedir. Aurasız migrende ağrının daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (34).

Stewart ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, migren prevalansının Amerika'da yaşayan Kafkas kökenli kadınlarda (%20.4), Afrikalı (%16.2) ya da Asyalı (%9.2) kadınlardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (35). Erkeklerde de benzer bulgular elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ırksal özelliklere dikkat çekilmiş ve genetik yatkınlık desteklenmiştir. Migren prevalansı büyük oranda yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Kadın erkek oranı da yaşla değişir. Adet başlangıcından 42 yaşına kadar artar ve sonra azalır. 40 yaşından sonra migren prevalansı kadınlarda %12.9- 17.6, erkeklerde %3.4-6.1; cinsiyet oranı 2.5-3.8 olarak tespit edilmiştir (29,36). Bu yönüyle, esas olarak kişinin üretken dönemini etkileyen bir hastalık olduğu için hayat kalitesini önemli ölçüde düşürmekte, işgücü kaybına ve sosyoekonomik sorunlara sebep olmaktadır.

2.1.3. Migren Genetiği

Son yıllarda başağrısı, özellikle migren genetiği konusunda önemli gelişmeler olmuştur (18). Uzun yıllardır yapılan birçok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir (37). 17. Yüzyılda migren genetiği üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmış, 18. yüzyılda Tissot'un migrenin kalıtsal olabileceğini ileri sürmesi ve 19. yüzyılda Liveing ve Govvers'in kalıtsal bir yatkınlıktan söz etmesi ile migren ve kalıtım üzerine dikkatler yoğunlaşmıştır (38).

Bugün için migren, genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim gösterdiği kompleks çok genli (poligenik) bir hastalık olarak kabul edilmektedir (18). Aurasız migrende hem genetik hem de çevresel faktörlerin auralı migrenin ise daha çok genetik faktörlerin etkili olduğu ve auralı ve aurasız migrenin iki farklı genetik antite olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (39).

Migrenli bireylerin akrabaları arasında ailesel migren riskinin %10-90 arasında artmış olduğu bildirilmiştir. Migrenlilerin yakınlarında göreceli risk 1,4-13,1 kadardır ve ortalama olarak migrenlilerin yakınlarında migren riskinin 6 kat fazla olduğunu göstermektedir (40-44). Russell ve Olesen'in yaptıkları kontrollü çalışmada kontrol grubuna göre auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin dört kat artmış, aurasız migreni bulunan

bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren bulunma riskinin 1,9 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (45).

Migrenin genetiği üzerine yapılan ikiz incelemelerinin tümünde monozigotlarda migren birlikteliği dizogotlardakine göre daha yüksek saptanmıştır. Monozigotlarda birliktelik %22-60 arasında değişen değerlerde saptanırken, dizigotlarda bu oran %5-40 arasında değişmektedir (46,47). Hiç bir çalışmada monozigotlarda tam bir birliktelik saptanmamıştır.

Moleküler genetikteki gelişmelere paralel olarak migrenin genetiği ile ilgili çalışmalar son yirmi yılda ivme kazanmıştır. Migrenin oldukça nadir bir formu olan ailesel hemiplejik migrenlilerde (AHM) yapılan çalışmada hastalık kromozom 19p13 üzerine lokalize edilmiştir (49). AHM hastalarında 3 farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır. Otozomal dominant tipte genetik geçiş gösteren tek genli (monogenik) auralı migren formu AHM tip 1'de kalsiyum kanalı ile ilişkili mutasyona uğrayan CACNA1A genidir (18-49). AHM tip 2'de Na-K-ATPaz'la ilişkili ATP1A2 geninde mutasyon gösterilmiştir (18-50). AHM tip 3'te ise Na kanalı ile ilişkili SCN1A geninde mutasyon saptanmıştır (18-51). Bu veriler de migrenin bir kanülopati, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir (18). Ailesel hemiplejik migren grubunda ortak özellik sinaptik glutamat ve ekstraselüler potasyum artışı ile gelişen ve kortikal yayılan depresyona öncülük eden hipereksitabilite halidir (52).

Migren prevalansının kadınlarda daha yüksek oluşunun genetik bir temeli olabileceği ve bundan X kromozomunun sorumlu olabileceği hipotezinden yola çıkılarak yapılan bir araştırmada auralı ve aurasız migren ayrımı yapılmaksızın üç büyük migren ailesinde X kromozomu polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmiştir. Bu üç aileden ikisinde X'e bağlı dominant geçiş özellikleri saptanmış ve migren Xq28'e lokalize edilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları X kromozomunun migren kalıtımında bir rolünün olduğunu doğrulayarak, kadınlardaki migren prevalansındaki yüksekliğin hormonal faktörlere bağlanması dışında genetik temeli de olduğunu göstererek migren etiyojisinde genetik heterojeniteyi doğrulamıştır (53,54).

Son genetik veriler, CSNK1D, MEF2D, TGFB2, PHACTR1, ASTN1, TRPM8, LRP1 gibi birçok farklı genle ilişkinin bulunduğu yönündedir. Bu genlerin

çoğu glutamaterjik iletimde görevlidir ve migrende saptanmış olan artmış kortikal eksitabiliteyle bağlantılı olabilir (18).

Migren genetiğinde araştırmalar, spesifik tanı ve tedavi beklentileri açısından önem taşımaktadır.

2.2. Primer Baş Ağrıları Sınıflaması

Baş ağrısı ve migrenle ilgili elde edilen gelişmeler, ortak bir terminoloji ihtiyacını doğurmuş ve baş ağrılarının ilk modern sınıflaması 1962'deki Ad-Hoc Komitesi'nce yapılmıştır (55). Bugün tüm dünyada Uluslararası Başağrısı Derneği (International Headache Society (IHS))'nin sınıflaması kullanılmaktadır. Bu dernek The International Classification of Headache Disorders (ICHD) adında tüm baş ağrılarını ve bunların tanı kriterlerini içeren sınıflama yayınlamaktadır. İlki 1988'de, ikincisini 2004'te yayınlanmıştır. Sonrasında artan bilgi akışı ve yayınlanan öneriler doğrultusunda 2004 kriterleri gözden geçirilmiş yeni tanımlanan baş ağrıları da dahil edilerek ICHD-3 beta versiyon adında 2013 yılında güncellenmiştir (13,56). Son sınıflama 2018 yılında yayınlanmıştır (18). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul görmüş ve bu sistemin ana hatları Uluslararası Hastalık Sınıflaması'na (ICD-10) da alınmıştır.

Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) 2018 Sınıflama sisteminde primer başağrısı bozuklukları ;

Tablo 1. Primer baş ağrısı

1. Migren
1.1 Aurasız migren
1.2 Auralı migren
1.2.1. Tipik auralı migren
1.2.1.1. Başağrılı tipik aura
1.2.1.2. Başağrısız tipik aura
1.2.2. Beyinsapı auralı migren
1.2.3. Hemiplejik migren
1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren
1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren (AHM1)
1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren (AHM2)
1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren (AHM3)
1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren (AHM4)
1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)
1.2.4. Retinal migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.4.1. Status migrenozus
1.4.2. İnfarkt olmaksızın kalıcı aura
1.4.3. Migrenöz infarkt
1.4.4. Migren aurasıyla tetiklenen nöbet
1.5 Olası migren
1.5.1. Aurasız olası migren
1.5.2. Auralı olası migren
1.6 Migrenle ilişkili epizodik sendromlar
1.6.1. Yineleyen gastrointestinal rahatsızlık
1.6.1.1. Siklik kusma sendromu
1.6.1.2. Abdominal migren
1.6.2. Selim paroksizmal vertigo
1.6.3. Selim paroksizmal tortikolis
2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.1. Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
2.1.1. Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
2.1.2. Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
2.2 Sık epizodik gerilim tipi başağrısı
2.2.1. Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği sık epizodik gerilim tipi başağrısı
2.2.2. Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
2.3 Kronik gerilim tipi başağrısı
2.3.1. Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği kronik gerilim tipi başağrısı
2.3.2. Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği kronik gerilim tipi başağrısı
2.4 Olası gerilim tipi başağrısı
2.4.1. Olası seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
2.4.2. Olası sık epizodik gerilim tipi başağrısı
2.4.3. Olası kronik epizodik gerilim tipi başağrısı

3. Trigeminal Otonomik Sefaljiler
3.1 Küme Tipi Başağrısı 3.1.1.Epizodik küme başağrısı 3.1.2.Kronik küme başağrısı 3.2 Paroksizmal hemikrania 3.2.1.Epizodikparoksizmal hemikrania 3.2.2.Kronik paroksizmal hemikrania 3.3.Kısa süreli tek yanlı nevraljiform başağrısı atakları 3.3.1.Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevraljiform başağrısı (SUNCT) 3.3.1.1.Epizodik SUNCT 3.3.1.2.Kronik SUNCT 3.3.2.Kranyal otonomik semptomların eşlik ettiği kısa süreli tek yanlı nevraljiform başağrısı (SUNA) 3.4 Hemikraniya kontünia 3.4.1. Hemikraniya kontünia, remisyonlu alt tip 3.4.2. Hemikraniya kontünia, remisyonuz alt tip 3.5 Olası trigeminal otonomik başağrısı 3.5.1.Olası küme başağrıları 3.5.2.Olası paroksizmal hemikranya 3.5.3.Olası kısa süreli tek yanlı nevraljiform başağrısı atakları 3.5.4.Olası hemikranya kontinua
4. Diğer Primer Başağrıları
4.1 Primer öksürük başağrısı 4.2 Primer egzersiz başağrısı 4.3 Cinsel etkinlikle ilişkili primer başağrısı 4.4 Primer gökgürültüsü başağrısı 4.5 Soğuşun tetiklediği primer başağrısı 4.6 Dışardan basınç ile ilişkili primer başağrısı 4.7 Primer saplanıcı başağrısı 4.8 Numülar başağrıları 4.9 Hipnik başağrısı 4.10Yeni gün ısrarlı başağrısı

2.2.1. Migren Başağrılarının Sınıflaması ve Tanı Kriterleri

Uluslararası Başağrısı Derneği: Migren Kriterleri (2018)

2.2.1.1. Aurasız Migren

Tanım: 4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan başağrısıdır. Başağrısının tipik özellikleri: Tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir (18).

Tanısal kriterler:

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

2.2.1.2. Auralı Migren

Tanım: Tam düzelen tek yanlı, görsel, duysal veya merkezi sinir sistemi ile ilişkili diğer belirtilerle kendini gösteren, genellikle basamaksı şekilde gelişen dakikalar süren yineleyici ataklar. Aura semptomlarını sıklıkla başağrısı ve migrenle ilişkili belirtiler izler (18).

2.2.1.2.1. Tipik Auralı Migren

Tanısal kriterler:

- A.B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
- B.i. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından en az biri görülür:
 - 1. Görsel
 - 2. Duysal

3. Konuşma ve/veya lisan bozukluğu

ii. Motor, beyinsapı ve retinal semptomlar görülmez

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaklı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde başağrısı başlar

D. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır

2.2.1.2.2. Beyinsapı Auralı Migren

Daha önce kullanılmış terimler: Baziler arter migreni, baziler migren, baziler tip migren (18).

Tanısal kriterler:

A.B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B.i. Tam düzelen aşağıdaki beyinsapı semptomlarından en az ikisi görülür:

1. Dizartri
2. Vertigo
3. Tinnitus
4. Hipoakuzi
5. Diplopi
6. Duysal defisit ile ilişkilendirilmeyen ataksi
7. Uyanıklık düzeyinde azalma (GKS ≤ 13)

ii. Motor ve retinal semptomlar görülmez

C.Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksız ilerleme gösteren en az bir aura semptomu ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde baş ağrısı başlar

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

2.2.1.2.3. Hemiplejik Migren

Tanısal kriterler (18) :

A.B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B.i. Tam düzelen motor güçsüzlük görülür

ii.Tam düzelen görsel, duysal bulgular ve/veya konuşma/lisan bozukluğu görülür

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksız ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır.
4. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde baş ağrısı başlar

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

2.2.1.2.4. Retinal Migren

Tanısal kriterler (18) :

A.B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B.i. Tam düzelen mono-oküler, pozitif ve/veya negatif görsel belirtiler (sintilasyonlar, skotom veya körlük), atak sırasında aşağıdakilerden en az biri ile doğrulanmış olmalı:

1.Klinik görme alanı muayenesi

2.Hastanın çizerek ifade ettiği mono-oküler görme alanı bozukluğu

ii. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1.5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme görülür

2.Semptomlar 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer

3.Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde başağrısı başlar

C.Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır ve diğer amarozis fugaks nedenleri dışlanmıştır

2.2.1.3. Kronik Migren

Tanım: Üç aydan daha fazla süre boyunca ve ayda 15 veya daha çok gün olan; ayda en az 8 gün migren özelliklerini taşıyan başağrısı (18).

Tanısal kriterler:

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

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

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

1. Aurasız migren kriterleri

2. Auralı migren kriterleri

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

D.Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır

Son çalışmalarla tahmin edilen prevalansının %1.4 -2.2 arasında değiştiği bu oranın kadınlarda (%1.7-4) erkeklere (%0.6-0.7) göre 2.5-6.5 kat daha fazla olduğu gösterilmektedir (57). Türkiyede yapılan bir çalışmada kronik migren insidansı %0.066 olarak bulunmuştur (31).

Migrenin epizodik formdan kronik forma ilerlemesinin çeşitli karakteristik özellikleri vardır. Dönüşüm birdenbire olmaz. Basamaklı bir seyir izler. Baş ağrısı sıklığının frekansı aşamalı olarak artar. Bu dönemde müdahale ile kronikleşme sürecinin önüne geçilebilir fakat tekrar remisyon olabilir. Epizodik migrenin kronikleşmesinde birçok risk faktörü vardır. Kadın cinsiyet, boşanma, ayrılık ya da ölüm nedeniyle bekar kalmak, beyaz ırk, düşük sosyoekonomik düzey, horlama, kahve kullanımı, obezite bunlardan bazılarıdır (58).

Scher ve arkadaşları tarafından kronik migren başlangıcında tahmin edilen olası risk faktörlerini belirlemek için tasarlanmış bir çalışmada 1 yıl boyunca epizodik migrene sahip bireylerin %3'nde takipte kronik migren geliştirdiği görülmüştür (59). Bigal ve arkadaşlarının 8.219 bireyin katıldığı epizodik migren çalışmasında 1 yıl içerisinde bu hastaların %2.5'unun kronik migrene ilerlediği görülmüştür (60). İlaç aşırısı kullanımının kronik migren ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunun bir neden mi sonuç mu olduğu halen tartışılmaktadır. Castillo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %31, kronik gerilim tipi başağrısı olan hastalarda ise %17 oranında ilaç aşırısı kullanımı saptanmıştır (57). Her ne kadar kronik migrenin tanı kriterleri ilaç aşırısı kullanımı olan kronik başağrılı hastaların kötü ilaç kullanımı başağrısı olarak sınıflandırılmasını önermekte ise de, kronik migrenlilere yönelik çalışmalarda ilaç aşırısı kullanım prevalansının da %31 ile %61 arasında değiştiği kaydedilmekte ve ayın en az 15 günü başağrısı olan bunun da %50'den fazlası migrenle uyumlu bulunan tüm hastaların kronik migren olarak kabul edilmesi eğilimi giderek g kazanmaktadır (61).

Hemen hergün başağrısından yakınan bu hastaların klinik tablolarını anlayabilmek ve ayırıcı tanı yapabilmek için başağrısı günlüğü mutlaka gereklidir. Ayırıcı tanıda sekonder başağrılarının yanı sıra kronik gerilim tipi başağrısı, yeni başlangıçlı günlük ısrarcı başağrısı ve ilaç aşırısı kullanımı başağrısı (İAKB) da dikkatle sorgulanmalıdır. Kronik migrenli hastaların bir kısmında hem kronik migren

hem de İAKB birlikte olabilir. Ama ilaç aşırı alımı engellendiğinde epizodik migren atakları geri dönüyorsa esas tanının İAKB olduğu düşünülmelidir. Oysa ilaçların düzenlenmesine rağmen kronik süreç devam ediyorsa altta yatan nedenin kronik migren olduğu anlaşılır. Kronik migren tanılı hastalar genellikle analjezik tedavilere dirençlidirler. Kronik migren grubunda botulinum toksin uygulama endikasyonu olan olgular yer alır (18).

2.2.1.4. Bazı Özel Migren Tipleri

2.2.1.4.1. Vestibüler Migren (Migrenöz Vertigo)

Migren ve vertigo birlikteliği 19. yüzyıldan beri üzerinde durulan bir konudur. Daha sonra yapılan nörootolojik çalışmalarda bu birlikteliği işaret etmiştir (62). Çocukluk çağıının tekrarlayan iyi huylu paroksizmal vertigosunun ileride başlayacak bir migren öncülü olması da bu konuda ipucu vermektedir (63). Vestibüler migren ise migren baş ağrısı ve migren eşlikçi belirtilerinin vertigo ile birlikte görülmesi olarak özetlenebilir (64).

Migren tanılı hastaların yaklaşık %10'unda vestibüler migren tanısı için yeterli bulgular olduğu bildirilmektedir. Baş dönmesinin özelliklerini gözden geçirdiğimizde gerçek vertigo olabileceği gibi, "dizzines" şeklinde nonspesifik ya da sadece pozisyonel olarak ortaya çıkabilmektedir. Vertigo süresi ise oldukça değişkendir, dakikalar ya da günler boyunca sürebilir. Migren ile ilişkili semptomların vertigo ile ilişkisi de değişkendir. Bu semptomlar vertigodan önce, sonra ya da eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir (18).

Migren tanılı bir olguda vestibüler migren tanısı için vertigo ataklarına baş ağrısının eşlik etmesi zorunlu değildir. Geçici işitsel semptomlar, bulantı, kusma ve araç tutması sıklıkla vestibüler semptomlara eşlik eder. Bu klinik tablonun tanısının anlaşılması kadar olası eşlik edebilecek santral ve periferik vestibüler sistem hastalıklarının dışlanması da önemlidir. Vestibüler migren tanısı ile hastaya tedavi seçeneklerini sunmadan önce ayrıntılı olarak kulak burun boğaz muayenesi ve işitme testlerinin yapılmış olması gereklidir (18).

2.2.1.4.2. Menstrüel Migren

Kesin tanımlamalar değişmekle birlikte menstrüel migren tanımı perimenstrüel dönemde oluşan migren ataklarını tanımlamaktadır. Klinik gözlemler, migren baş ağrılarının menstrüel dönem öncesinde daha sık ve daha şiddetli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu baş ağrıları diğer migren baş ağrılarının cevap verdiği tedavilere dirençli kalabilir, uzayabilir ve çok daha şiddetli olabilir. Menstrüasyonsırasında migren atakları sık görülmesine karşın, eğer atakların %90'ı menstrüasyon sırasında oluyorsa bu menstrüel migren adını alır. Baş ağrısının menstrüel migren olarak tanımlanabilmesi için atakların %90'ının adetten önceki 2 gün ve adetin son günü arasında olması gerekmektedir. Migren riski adetin ilk 3 günü daha fazladır. Bu tablonun altında östrojene ilişkin döngülerin yattığı düşünülmele birlikte net olarak kanıtlanmış bir mekanizma yoktur (18).

2.3. Migren Baş ağrısının Kliniği

Migrenden söz edildiği zaman çoğunlukla baş ağrısı sadece şiddetli ağrı boyutu ile değerlendirilmektedir. Oysa ağrı, migrenin sadece bir dönemi olup, migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha uygundur. Migrenin bu dönemlerini, ağrı öncesinde ortaya çıkan ve kişinin duygu durumunda veya kognitif işlevlerinde değişikliklerle şekillenen, kimi zaman da otonom ve sistemik belirtilerinin eşlik ettiği premonitör semptomları içeren prodrom dönemi, varsa aura dönemi, ardından ağrının başlaması, ağrının yaşandığı dönem ve ağrının sonlanması ile şekillenen baş ağrısı dönemi ve son olarak da postdrom dönemi olarak sıralayabiliriz (18). Her ne kadar tüm bu evreler arasındaki geçiş net olmadığı gibi insanların çoğunda birden fazla dönem görülse de migren tanısı için zorunlu olarak bulunması gereken herhangi bir dönem yoktur (65). Bu evreler, kişiden kişiye ve ataktan atağa farklılıklar gösterebilir.

2.3.1. Prodromal Dönem

Migren hastalarının yaklaşık olarak %20-60'ında baş ağrısından önceki saatler ve günler içerisinde öncü fenomenler görülür. Bunlar kişiden kişiye değişkenlik

gösterebilirken hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani olarak ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösterebilen tipik bir değişiklikten yakınmaktadır (23).

Depresyon, hiperaktivite, konsantrasyon ve dikkat azalması, öfori, huzursuzluk, uykuya eğilim gibi mental durum değişiklikleri prodrom fazında görülebilir (66). Yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) en sık görülen prodromal belirtilerdir (65). Fotofobi, fonofobi, disfazi, esneme, aşırı uyku, sık görülen nörolojik yakınmalardır. Bunlar dışında sık idrara çıkma, diyare, konstipasyon, üşüme hissi, aşırı yeme, sakarlık gibi genel yakınmalarda söz konusudur (67).

Prodrom döneminden, frontal lob ve hipotalamus başta olmak üzere serebral hemisferler, santral noradrenerjik sistemler ve "loqus ceruleus'un, periyodisiteden ise hipotalamus suprakiazmatik nukleusun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (65). Prodromal belirtiler, migrenin başlangıç evresinde santral sinir sisteminin tutulumuna işaret etmektedir (67).

2.3.2. Aura Dönemi

Aura bir atağın öncesinde, beraberinde ya da nadiren sonrasında gelişen bazen de tek başına görülebilen kortikal ve beyinsapı disfonksiyonu ile uyumlu fokal nörolojik defisitlerdir. Auralı migren atakları migrenlilerin %10-30 kadarında görülür. Auralı migreni olanlarda her atağın auralı olması şartı yoktur aynı zamanda başağrısız aura atakları da görülebilmektedir. Aura semptomlarının çoğu 5 ile 20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürmesi beklense de daha uzun olduğu durumlar da mevcuttur. Baş ağrısı sıklıkla aura bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıksa da bazen birkaç saat gecikebilir veya hiç ortaya çıkmayabilir (68).

Aura, görsel, motor, duyuşal fenomenler şeklinde olmakla birlikte, dil ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir (69).

Aura, korteks boyunca hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile açıklanabilmektedir (70).

Görsel aura, en sık görülen aura tipidir. Görsel semptomlar çoğunlukla hemianopik özellikte olup, pozitif ve negatif semptomlar olarak değerlendirilmektedirler. Pozitif semptomlar, yanıp sönen ışık parlamaları şeklinde olan basit tip olarak kabul edilen "photopsia" (fotopsi) ya da şekilsel özellikler taşıyan ve "scintillating scotoma" (takopsiya veya fortifikasyon spektrumu) olarak adlandırılan komplike tipte görsel hallüsinasyonlar şeklinde ayrılmaktadır. Titreşen ışıklardan oluşan bir yay, genişleyerek görme alanına yayılmakta, görme alanında kırık çizgiler, ışık çakmaları, renkli çizgiler görülmektedir. Negatif semptomlar ise görme alanının hemianopik olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklindedir (69).

Görsel aura semptomlarının oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği ve migren atakları sırasında ortaya çıktığı kabul edilen kortikal yayılan depresyonun başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (71).

İkinci sıklıkla görülen aura tipi olan duyuşsal aura, el- kol ve aynı yüz ve dil yarımında ağız ve burun çevresinde uyuşukluk, karıncalanma şeklinde başlar. Bunların dışında daha nadiren, aura sırasında korteksin tutulum yerine bağlı olarak motor kuvvetsizlik, disartri, baş dönmesi, düşüncede yavaşlama, kâbus deliryum gibi mental durum değişiklikleri görülebilir bu semptomlar tamamen geri dönüşümlüdür (70).

Auralı migren atağının karotis diseksiyonu, epilepsi, geçici iskemik atak, arteriovenöz malformasyondan ayırımı için anamnez önemlidir. Uzamış auralarda sekonder nedenler ekarte edilmelidir. Hemiparastezi, konuşma bozuklukları ve vertigo gibi aura belirtileri bazen iskemik atak veya epileptik belirtilerle karıştırılabilmektedir (55,72). Paretezilerde uyuşukluk elden başlayıp, yukarı kola yayılır, ardından yüze, dudaklara ve nadiren bacağına yayılır. Genelde 10-30 dakika içinde yavaşça yayılması nedeniyle epileptik bir fenomenden ayrılırken, düzelmenin ilk tutulan bölgeden başlaması ile iskemik bir ataktan ayrılabilir. Motor belirtiler genelde duyuşsal yakınmalarla birlikte görülür, gerçek bir parezi nadirdir ve genelde tek taraflıdır. Motor aura %18 oranında tanımlanmıştır. Bunun dışında afazi ve duyuşsal ataksi gibi auralar da bildirilmiştir (73,74).

2.3.3. Baş Ağrısı Dönemi

Baş ağrısının şekli, süresi, şiddeti ve eşlik eden bulguları hastadan hastaya, ataktan atağa, hatta aynı atak içerisinde dalgalanmalar ve değişiklikler gösterebilir. Bununla birlikte migrenöz baş ağrısı tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen bir ağrı şeklinde bildirilmektedir. Baş ağrısı genelde oksipital bölgeden enseden başlar, frontotemporal ve oküler bölgeye yerleşmektedir. Bu süreç atak tedavisi için uygun bir dönemdir. Eforla aktivasyon gösterir. Öksürmek, hapşırma, öne eğilmek gibi kafa içi basıncını arttıran durumlarda baş ağrısı şiddetlenir. Ağrı sıklıkla 2-12 saat içinde maksimum şiddetine ulaşır. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir. Ortalama zaman aralığı erişkinlerde 4-72 saattir (75).

Baş ağrısına en sık eşlik eden bulgular; bulantı ve kusmadır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma %50'sinde görülmektedir. Ayrıca; hastalarda ishal, iştahsızlık, tenezm gibi gastrointestinal bozukluklar; bulanık görme, fotofobi gibi görsel bozukluklar; yorgunluk, depresyon, öfke, mental küntlük, hipomani, huzursuzluk gibi emosyonel bozukluklar; baş dönmesi, ataksi, çift görme gibi beyin sapı bozuklukları; motor bozukluklar; terleme hipertansiyon, hipotansiyon, nazal konjesyon, taşikardi ya da bradikardi gibi otonomik bozukluklar eşlik edebilir (23,24). Ekstremiteler soğuk ve nemlidir. Baş ağrısı sırasında migren hastalarında kutanöz allodini görülmektedir. Allodini kafatası derisinde veya ekstremiteler gibi ekstrasefalik bölgelerde olabilmektedir. Allodini, normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı ya da rahatsız edici algılanma hissidir. Trigeminal yolakların santral duyarılılaşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Ağrı, günün herhangi bir saatinde olabileceği gibi sabahları daha sık gözlenmektedir. Hastalar ağrı sırasında karanlık ve sessiz bir yerde yatmak isterler, efordan kaçınırlar (76).

Bir süre sonra giderek hafifler ve şekil değiştirip künt bir ağrıya dönüşerek sonlanır (77). Migren atağı dışında ataklar arası dönemde hastalarda %40 oranında atipik saplanıcı baş ağrıları görülmektedir (76).

2.3.4. Postdrom Dönemi

Ağrının azalarak kaybolduğu dönemdir. Ancak yerini yorgunluk, kayıtsızlık, konsantrasyon güçlüğü, duyu durum değişikliği, iştahsızlık, mental zorluk gibi yakınmalar alabilmektedir (78). Baş ağrısı geçtikten sonra fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda depresif bulgular ve yorgunluk görülürken, bazı hastalarda öfori görülebilir, hastalar kendilerini tazelenmiş hissedebilirler (79).

2.4. Migren Komplikasyonları

2.4.1. Migren Statusu

Tedavi verilsin veya verilmesin 72 saatten uzun süren migren atağıdır. Şiddetli ve sürekli bir baş ağrısına sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı ve kusma ile karakterizedir. Baş ağrısı başka bir bozukluğa bağlanamaz. Migren statusunu tetikleyen faktörler arasında depresyon, emosyonel stres, ilaç aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet ve hormonal faktörler sayılabilmektedir (80).

2.4.2. Enfarkt Olmadan Persistan Aura

Aura belirtisi bir haftadan uzun sürmekte ve radyolojik olarak herhangi bir anormallik saptanmamaktadır (81).

2.4.3. Migrenöz Enfarkt

Beyin görüntülemesi ile gösterilmiş ilgili bölgedeki iskemik bir beyin lezyonu ile 60 dakikadan daha uzun süren aura semptomları ve kalıcı nörolojik defisit ile ilişkili auralı migren atağı olarak tanımlanmaktadır (80).

2.4.4. Migren Aurasının Tetiklediği Nöbet

Migren aurası sırasında veya aurayı takip eden 1 saat içinde tetiklenen epileptik nöbet olarak tanımlanmaktadır. Auralı migren atağı tarafından tetiklenen bir nöbet görülmesidir (82).

2.5. Migren Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisi, uzun ve yoğun çalışmalar sonrasında ve son dönemlerde eklenen genetik çalışma verilerine rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Migren patofizyolojisini tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir (18).

Migrenin patofizyolojisini açıklamak için ilk oluşturulan bilimsel hipotez klasik vasküler teoridir. Bu teoriye göre bir migren atağı intrakranial arterlerdeki vazokonstriksiyon ile başlar ve bunu takip eden ve uzun süren vazodilatasyonla birlikte perivasküler sinirlerdeki nöropeptid seviyesinin artacağı, nöropeptid artışının ağrıya ve ağrı ile ilgili bazı semptomlara neden olabileceği ortaya konulmuştur (83).

Başlangıçta geniş çevreler tarafından kabul gören bu teorinin zayıf noktası, migrende baş ağrısına eşlik eden prodromal belirtileri açıklamaması, aynı zamanda yapılan fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI), pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi yeni tekniklerle yapılan görüntüleme çalışmaları ile insanlarda baş ağrısına eşlik eden bir vazokonstriksiyon –vazodilatasyon modelinin aura ve baş ağrısı dönemini tutarlı olarak gösterilememiş olmasıdır (84).

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) gibi yeni görüntüleme yöntemlerinden önce primer baş ağrılarının yapısal kaynaklı olmadığını göstermek imkansızdı. Bu yöntemlerle birlikte migren ve küme baş ağrılarının nöronal yapılarla ilgili olduğunu ve damar dilatasyonu ile ilgisini gösteren artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır (61).

Hipotalamusun oreksin sisteminin migren ve küme baş ağrısındaki otonom belirtilerin gelişmesinde potansiyel rolü üzerinde de durulmaktadır (18).

Yapılan çalışmalara göre migren; nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayımlı depresyon mekanizmalarının birlikte oluşturduğu, trigeminal sinir ağrı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin rol oynadığı, kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır (85). Ayrıca nöroinflamatuvar ajanlar, sitokinler, bazı nöropeptidler ve vazomotor değişiklikler de migren patogenezinden sorumlu tutulmuştur (85,86).

Günümüzde birçok bilim adamı migren patofizyolojisinde nörojenik inflamasyonun rol oynadığı nörovasküler teoriyi kabul etmiştir. Bu teoriye göre nöronal mekanizmalar meningeal kan damarlarında aktivasyona neden olur bu da ağrıya ve diğer sinirlerin aktivasyonuna yol açar. Migrenin anormal nöronal ateşleme ve nöronlardan vazoaaktif nörotransmitter salınımına bağlı olarak meydana geldiğini ileri sürmektedir. Bu teori esas olarak migren atağı öncesinde görülen öncül semptomlarının açıklanmasına odaklanmaktadır (87). Uyarılma süreci, hastaların serebral korteksinin aşırı uyarılabilir konuma gelmesine ve sonuç olarak tekrarlayan ağrılara neden olur. Sonunda epizodik migren kronik migren formuna da dönüşebilir (88).

Nörovasküler teoriye göre migren atağının altında iki önemli mekanizma yatar:

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

2.5.1. Kortikal Yayılan Depresyon

Kortikal yayılan depresyon (KYD), ilk olarak Leão tarafından 1944 yılında tanımlanmış elektrofizyolojik ve elektrokimyasal bir olaydır.

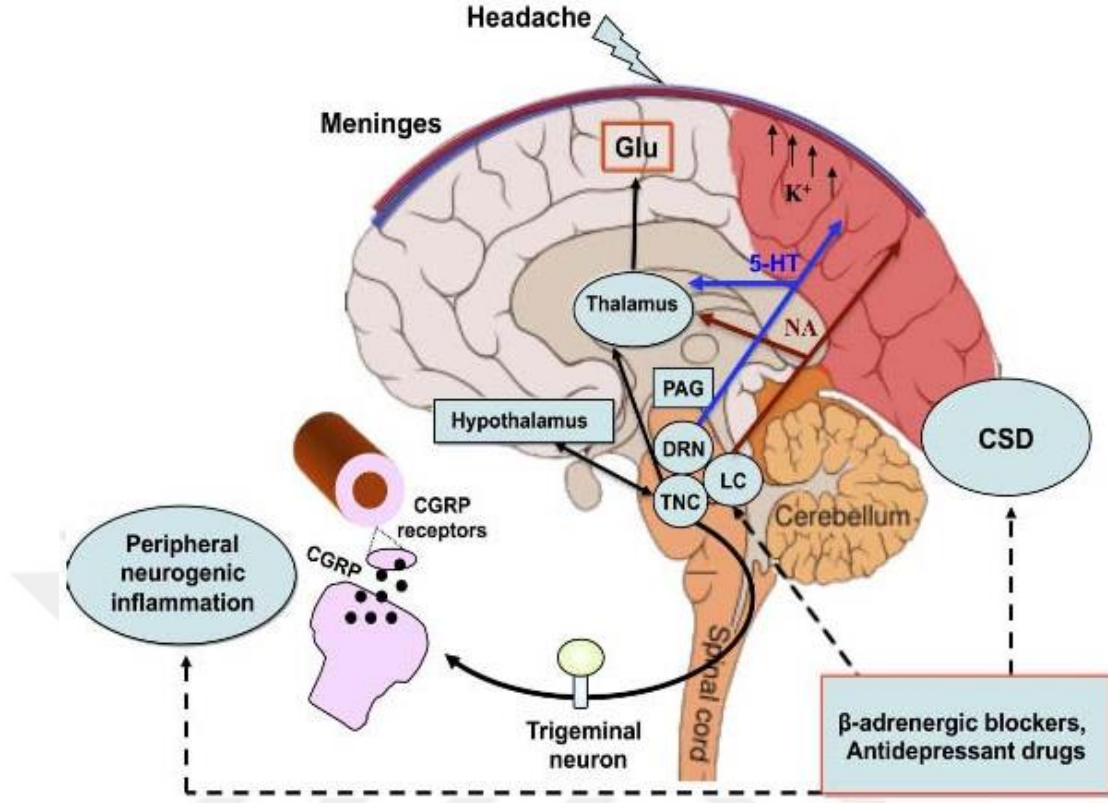
Bu olay sırasında nöron ve glia hücrelerinde, 2-5 mm/dk hızla ipsilateral hemisfer boyunca ilerleyen devamlı bir depolarizasyon dalgası ve sonrasında nöronal elektriksel aktivitede baskılanma şeklinde olan bir dalga mevcuttur. KYD, santral sinir sisteminde kortikal ve subkortikal hemen hemen bütün alanlarda gözlenebilmektedir (89).

Migren oluşumunda kortikal aktivite varlığı bugün kabul gören bir görüştür. Kortikal yayılan depresyon glial ve nöronal membranlarda aşırı bir depolarizasyon ile iyonik akımların bozulması, hücre dışı potasyumun artması, glutamat salınımı ve bunu izleyen geçici artışı izleyen serebral kan akımı azalması ile karakterizedir. Kortikal yayılan depresyonun auranın altında yatan temel mekanizma olduğu kanıtlanmıştır ancak hala tam açıklığa kavuşmamış sorular vardır. Anahtar rolü olan glutamat salınımının hücre içine Ca^{2+} girişine neden olması voltaj kapılı

Ca²⁺ kanalları ile ilişkili mutasyonların rol oynadığını gösterirken, sinaptik aralıktan transporter aracılı taşınma için ise sodyum-potasyum-ATPaz (Na⁺-K⁺-ATPaz) pompasının devreye girdiği bilinmektedir (18).

KYD sırasında öncelikle serebral kan akımında geçici bir artış (hiperemi), takiben daha uzun süreli bir kan akımı azalması (oligemi) gerçekleşir. Serebral kan damarlarının vazodilatasyonu ve kan akımı artışı KYD'nin depolarizasyon dalgası ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar ve yaklaşık 90-120 saniye sürer (90). Yayılan oligeminin, migren skotomunun ve yayılan depresyonun ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (23).

Lashley, 1944 yılında kendi migren aurası sırasında fortifikasyon spektrumunun gelişim hızını hesaplamış ve KYD'nun, migren aurasının patofizyolojisinden sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (69). Aura gelişirken kan akımı occipital korteksten başlayan ve öne doğru 2-3 mm/dk hızla ilerleyen bir 'spreading oligemi' dalgası olarak progresif bir şekilde azalır. Günümüzde tipik görsel auranın oksipital lobdan tetiklenen KYD dalgasının etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tipik görsel auranın kenarları parıldayan bir skotom şeklinde olduğu ve yer değiştirdiği düşünüldüğünde, parıldamanın artmış kortikal uyarılabilirliğe, skotomun ise baskılanmış nöronal aktiviteye bağlı olduğu düşünülebilir (91,92).



Şekil 1. Kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonu

2.5.2. Trigeminovasküler Sistemin Aktivasyonu

Wolf'un ilk çalışmaları ağrıya duyarlı intrakraniyal yapıları göstermiştir. Beyin zarlarından pia, araknoid ve duramaterdeki damarlar ile intrakranial damarların proksimal bölgelerini trigeminal sinirin oftalmik dalı innerve etmektedir. Trigeminal sinirin bu şekildeki dağılımı perivasküler yerleşimi meninklerin ve büyük damarların ağrıya duyarlı olmasına sebep olur. Buna karşın beyin parankiminin ağrıya duyarlı olmadığı cerrahların yaptığı araştırmalar sonucunda görülmüştür (18).

Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ve sensitizasyonu başağrısına ve migrene eşlik eden semptomlardan sorumludur. Nörovasküler bileşkede iki değişiklik meydana gelir:

1. Dural kan damarlarının vazodilatasyonu
2. Nörojenik inflamatuvar reaksiyon

Kan damarlarının vazodilatasyonu sinir sonlanımlarını uyararak kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), P maddesi ve nörokinin A gibi nöropeptidlerinin salınımına yol açar. Bunlar vazoaktif peptidlerdir ve vasküler permeabilite artışı, vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve platelet hasarının meydana geldiği hızlı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar (80).

Bu değişiklikler genişlemiş, şişmiş, inflamasyona uğramış ve trigeminal sinir lifleri yoluyla ağrı ileten kan damarları oluşmasına neden olur. Ağrı daha sonra trigeminal sinir (ilk sıra nöronları) yoluyla ikinci sıra nöronların bulunduğu beyinsapına iletilir. Nörojenik inflamasyon ve kan damarlarının genişlemesi ilk sıra nöronlarını genellikle 30 dakika içinde duyarlı hale getirerek arterlerin pulsasyonu, fiziksel egzersiz, öne eğilme, öksürme ve hapsirme gibi intrakranyal basıncı artırıcı nosiseptif olmayan uyarılarla artan vasküler karakterdeki ağrıya neden olur (86).

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) denen serebral otoregülasyonda önemli rolü olan nöropeptidin migren atağı sırasında arttığı ve bu sistemin aktivasyonunda rol oynadığının gösterilmesi son yıllardaki önemli gelişmelerdendir ve erenumab, fremanezumab gibi yeni tedavi stratejilerine yön vermiştir (18).

Periferik trigeminal duysal yapılardan ikincil nöronlara nosiseptif duysal iletim, başta CGRP olmak üzere pituiter adenilat siklaz aktivatör polipeptid-38 (PACAP-38), glutamat ve nitrik oksid yoluyla olmaktadır (18).

Aktive olmuş ikinci sıra nöronlarının beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel bağlantıları vardır. Bu merkezlerin aktivasyonu bulantı ve kusmaya neden olur (80).

Trigeminal sistemin daha ileri aktivasyonu talamustan kortekse giden üçüncü sıra nöronlarının uyarılması ile oluşur. Bu durum migrenin fotofobi, fonofobi, osmofobi, venosiseptif olmayan uyarının ağrı yaratması anlamına gelen allodiniden sorumludur. Yapılan PET çalışmaları ile aurasız migren atağında dorsolateral ponsta nöradrenerjik nöronları barındıran lokus ceruleus civarında, seratonerjik nöronları barındıran dorsal raphe nukleus bölgesinde ve preiaquaduktal gri maddede aktivasyon gösterilmiştir (94). Bu alanlar baş ağrısının tedavi edilmesinden hemen sonra da aktif kalmaktadırcak baş ağrısı atakları arasında aktif değildir (95). Atak sırasında görülen konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar

beyinsapının lokus seruleus ve rafhe nukleusun gibi dikkatten sorumlu bu merkezlerinin etkilenmesi sonucu olabilir (96).

Her iki tarafta bulunan lokus seruleuslar normalde birbirlerini inhibisyon altında tutarlar. Resiprokal etkileşim sonucu üst yapılardan gelen uyarılar genelde tek bir taraf lokus seruleusunda etkili olmakta böylece patofizyolojik olaylar tek taraflı olarak gelişmektedir. Yine bu özelliklerden dolayı atakların farklı taraflardan başlaması mümkün olmaktadır. Bu durum migren ağrısının genelde tek taraflı başlamasında da lokus seruleusun rolünü göstermektedir (97).

İnen ve çıkan ağrı kontrol sistemleri, beyinsapı kan damarlarını inerve eden çıkan serotoninerjik sistemi içerir ve talamusa, hipotalamus ve kortekse doğru yayılır. Bu sistem hem uyku hem de nöroendokrin kontrolü sağlar. İnen ağrıyı modüle eden serotoninerjik sistem, beyinsapının periaquaduktal gri madde (PAG) kısmından başlar, medullanın rafe magnusuna ulaşır ve medulla spinalisin dorsal boynuzunda sonlanır. PAG'nın stimülasyonu insanda potent analjeziyi ortaya çıkarır. Noradrenerjik ağrı kontrol sistemi ponsun lokus seruleusundan kaynaklanır. İnen nöronlar medulla spinaliste sonlanır. Çıkan noradrenerjik sistem, lokus seruleustan başlar, mikrosirkülasyonu inerve eder ve serebral kortekse yayılır. Merkezi sinir sistemi periferik ağrı reseptörlerinden gelen ağrıyı modüle eden sistemler yoluyla gelen uyarıları kontrol eder. Primer duysal nöronlardan uyarılar yalnızca MSS'ne değil periferik de gider. Periferik trigeminal nöronlar da sensitizasyon fenomeni gösterirler, aljezik bir uyarana maruz kalınca aynı veya farklı uyaran için cevap eşiği düşmektedir. Çeşitli yöntemlerle yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, uyarılmış potansiyellerin kullanıldığı araştırmalar migrende MSS uyarılabilirliğinin arttığını kanıtlamaktadır. Migrenlilerde kontrollere kıyasla "habitüasyon" yanıtının yani tekrarlanan uyarılara verilmesi beklenen azalmış yanıtın kaybolduğu hatta yanıtılığın arttığı görülmektedir. Bu habitüasyon kaybı ataklar arasında saptanırken hemen atak öncesinde ve atak sırasında normale dönmektedir (18).

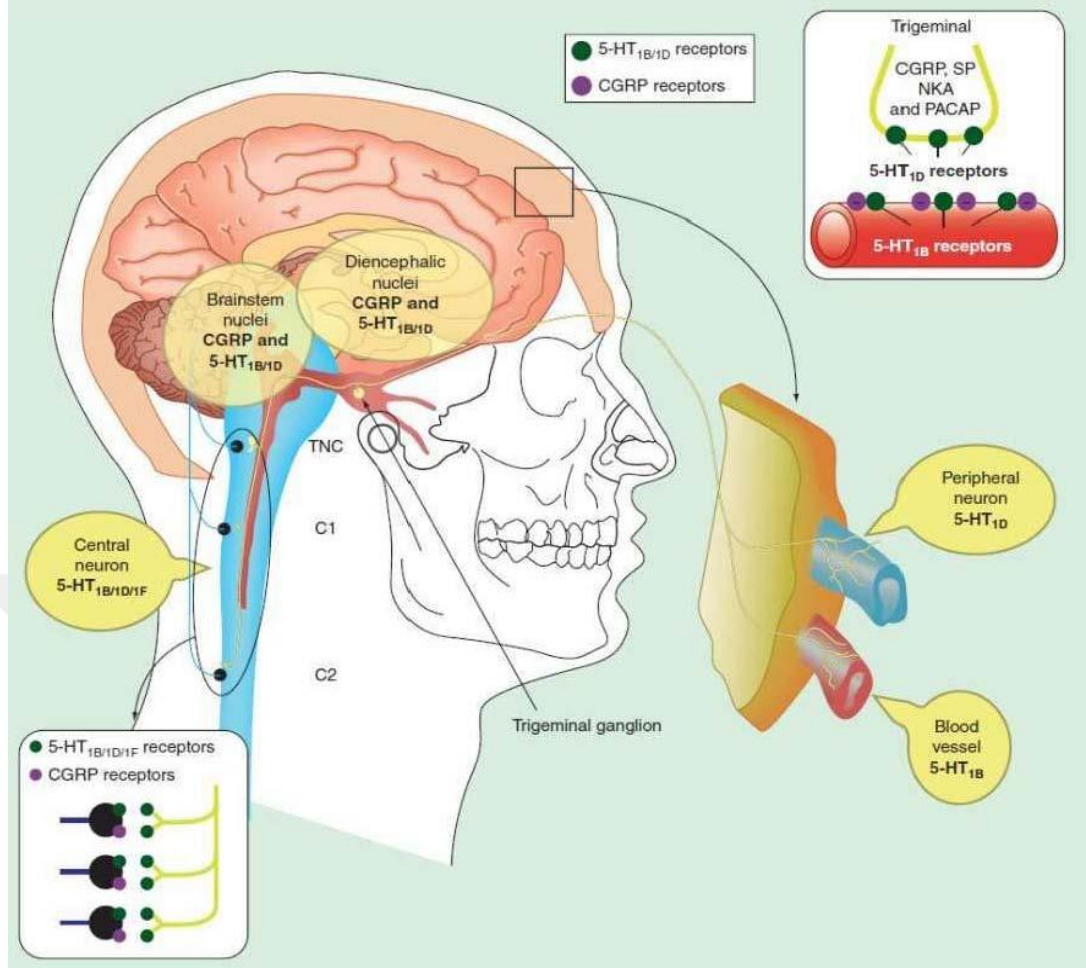
Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da migrenli beynin interiktal dönemde bile aşırı yanıtılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca devamlı hale gelmiş sensitizasyon sonrası, benzer tetiklerle daha düşük eşiklerde ağrı gelişimi yani bir çeşit ağrı belleğinin oluşması da nöral plastisite olarak yorumlanmaktadır. Fonksiyonel MRG

çalışmalarında ağrı sıklığı arttıkça ağrıyı kolaylaştıran matrikste dinlenme durumu ağrıda artmış konnektivite saptanmaktadır (18).

Bazı migren hastalarında, sistemik ve beyin magnezyum defektleri bildirilmiştir. Beyin magnezyum konsantrasyonunda azalma iyon dengesinin bozulmasına ve nöronal polarizasyonda karasızlığa neden olduğu, sonuç olarak nöronal hipereksitabilite gelişmekte ve spontan depolarizasyon için eşik düşmektedir (91).

Ayrıca klinik ve farmakolojik çalışmalar migren patogenezinde dopaminerjik sistemin de normal fonksiyonunu yerine getiremediğini göstermektedir. Migrenlilerdeki anormal dopamin metabolizmasıyla dopaminin noradrenalin dönüşümü olamamakta; bu da hem kan hem de BOS'da noradrenalin seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır (99).

Görüldüğü üzere migren patogenezinin açıklayacak tek bir hipotez henüz mümkün değildir. Yapılan nöroradyolojik çalışmalar migrene yatkınlığın kalıtsal olduğu, migren hastalarında nöronların uyarılmasının arttığı, nöronal inflamasyonun ortaya çıktığı, bazı nöropeptid düzeylerinin artıp azaldığından yola çıkarak migrenin tek başına vasküler bir hastalık olmasından uzaklaşarak daha çok nörolovasküler kökenli olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 2. Trigeminoasküler sistem ve reseptörler

2.6. Migrenle Komorbidite Gösteren Hastalıklar

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma migren ile damarsal sorunların birlikteliğini göstermiştir. Migren inme, subklinik beyin cevher lezyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, patent foramen ovale, mitral kapak prolapsusu ile beraberlik göstermektedir. Ayrıca Reynold sendromu, epilepsi, vertigo, esansiyel tremor, astım, huzursuz bacak sendromu, depresyon ve aksiyete başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluk migrenle beraber sık görülmektedir (23,100).

2.6.1. Migren ve İnme

Migren ve iskemik inme arasındaki ilişki bu konuda yapılan pek çok çalışma sonuçlarına dayanılarak, uzun yıllardır bilinmektedir. Her iki hastalık da fokal

nörolojik defisitlerle, beyin kan akımında bozulmayla ilişkili kronik nörolojik bozukluklardır. Migreni olmayanlara kıyasla migrenlilerde inme riski belirgin artmıştır (101).

Welch migrenle ilişkili inmeyi 4 alt gruba ayırmıştır (102):

1. İnme ve migrenin birlikte bulunması: Tanısı kesin olarak konulmuş bir inme, tipik bir migren atağından uzun bir süre sonra ortaya çıkmalıdır.
2. Migrenin klinik özellikleri ile birlikte inme: Migren patogenezi ile bağlantısı olmayan ve migrenin klinik özellikleri ile ortaya çıkan yapısal lezyona verilen isimdir.
3. Migrene bağlı inme:
 - a. İnme, tipik bir migren atağının seyri sırasında ortaya çıkmalıdır.
 - b. İnme nedeni olabilecek risk faktörlerinin bulunmasına rağmen, gelişen inmeye bu faktörlerin neden olmadığı kanıtlanmalıdır.
 - c. Gelişen defisit, daha önceki migren semptomlarını aynen taklit etmelidir.

4. Tanımlanamayan grup

İnmenin, genelde auralı migren hastalarında ortaya çıktığı ve sıklıkla da posterior serebral arter dağılımında meydana geldiği ve tipik olarak kama şeklinde görüldüğü belirtilmiştir (103).

Bugün için migren aurası 1 saatten uzun 1 haftadan kısa sürerse uzamış auralı migren, bir haftadan daha uzun sürerse ve görüntüleme ile auraya uyan serebral bölgede enfarkt tanımlanırsa migrenöz inme olarak adlandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada eğer inme migren atağı sırasında gerçekleşiyse % 9'unda bir arter lezyonu olduğunu, migren atağı dışında gerçekleşiyse % 91'inde bir arter lezyonu olduğu gösterilmiştir (103).

Migren, özellikle inme ve miyokard infarktüsü gibi vasküler patolojiler için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte, altta yatan olası mekanizmalar arasında endotelial işlev bozukluğu, hiperkoagülabilité, vazospazm, yayılan kortikal depresyon, genetik özellikler veya immobilizasyon gibi faktörler sıralanmaktadır.

2.6.2. Migren ve Epilepsi

Migren ve epilepsi sık görülen tekrarlayıcı özelliği olan nörolojik hastalıklardır. Vaka raporlarında migren hastalarında epilepsi prevalansının %5,9 (sağlıklı toplumda (%0,5)) , epilepsi hastalarında migren görülme prevalansının %8-23 olması (sağlıklı toplumda(%1-17)) olması, migrenlilerin EEG'lerinde epileptiform deşarjların görülebilmesi, migren ve epilepsi arasında patogenetik ortak bir sürecin olduğu görüşünü desteklemektedir (23). Benign rolandik epilepsi, benign oksipital epilepsi, absans nöbetli primer jeneralize epilepsili hasta gruplarında migren insidansı daha yüksektir.

Migren ve epilepsi birlikteliği komorbid bir hastalıkla beraber ya da altta yatan bir hastalık olmadan olabilir. Altta yatan en sık hastalıklar Mitokondrial Ensefalopati, Laktik Asidoz, Stroke (MELAS) gibi mitokondriyal hastalıklar, SLE gibi kollojen doku hastalıklarıdır (104).

Migren aurası sırasında veya hemen sonrasında olan epileptik nöbetler %11,3- 16,5 olarak belirlenmiş ve bu nöbetlere migralepsi denilmektedir (105). Özellikle baziller migren atağı sonrasında olan ataksik yürüme ve konuşma, vertigo, dizartri ve hatta beyin sapı retiküler formasyonunun etkilenmesine bağlı bilinç bozukluğu migren aurası sonrası olan epileptik nöbet mi yoksa migren atağı mı ayrımının yapılmasını kimi zaman güçleştirmektedir (104).

Epilepsi ve migren komorbiditesi olan durumlarda migren atakları daha şiddetli seyretmektedir. Altta yatan mekanizmaya bakılarak her iki hastalıkta da görülen nöronal hipereksitabilitenin kortikal yayılan depresyonu tetikleyerek nosiseptif trigeminal liflerin aktivasyonunun artmasına, dolayısıyla şiddetli migren ataklarına sebep olduğu düşünülmektedir (106).

2.6.3. Migren ve Psikiyatrik Bozukluklar

Psikiyatrik hastalıklar sık olarak migrenle birliktelik göstermektedir. Bu birliktelik özellikle majör depresyon ve anksiyete bozuklukları söz konusu olduğunda daha güçlüdür (107). Bir yıldan daha uzun takip süresi ile yapılan bir araştırmada migren öyküsü olan kişilerde depresyon ve panik bozukluğu riski sağlıklı

kontrollerden daha fazla bulunmuştur (108). Son yıllarda baş ağrısı ve psikiyatrik komorbidite üzerine yapılan kapsamlı bir araştırmada, araştırmaya alınan 374 hastadan 49'unda psikiyatrik bozukluk bildirilmiştir. Psikolojik stres komorbiditesi varlığında migrenli hastalarda hayat kalitesinde ciddi bozulma saptanmıştır. Özellikle kronik strese maruz kalmanın migren ve majör depresyon birlikteliğinde önem taşıdığı belirtilmektedir (108,109). Yapılan başka bir çalışmada migrenlilerde anksiyete bozuklukları %18.4, panik bozukluğu %12,7 ve obsesif kompulsif bozukluk ise %2,3 oranında saptanmıştır (110).

2.6.4. Migren ve Uyku Bozukluğu

Uyku bozukluğu migrenlilerde yaygın olarak bulunmuştur. Migrenlilerin üçte birinde uykuya başlama, uyku süresinde kısalma ve uykuyu sürdürme güçlüğü tanımlanmıştır. Migrende uzamış REM uyku latansı, REM zamanı uyanma indeksinde azalma somnambulizm, narkolepsi ve uykuda hareket bozukluğu daha sık tanımlanan uyku bozukluklarıdır. Toplum tabanlı bir araştırmada, parasomniler arasında uykuda konuşma, uyurgezerlik, bruksizm bildirilmiştir (111,112,113). Bozulmuş serotonerjik iletinin, trigeminovasküler nosiseptif yolların aktivasyonunu kolaylaştırdığı böylece uyku regülasyonunun bozulduğunu, migren-uyku bozukluğu ilişkisinde rol oynadığı düşünülmektedir (114).

2.6.5. Migren ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Temel olarak gastrointestinal sistemi etkileyerek karın ağrısına yol açabilen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık grubudur. Toplum geneliyle karşılaştırıldığında migren sıklığının bu hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür ve prevalansın iki kat artış gösterebildiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu iki hastalık grubunun birlikteliği, inflamatuvar barsak hastalığında oluşan inflamasyonun migren ağrılarını kolaylaştırıcı etkisi olduğu görüşü ile açıklanmaktadır. Hastalık alevlenmesi riski nedeniyle bu hastalardaki akut migren atağı tedavisinde nonsteroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) analjezikler kullanılmamalı, birinci basamak tedavide triptanlar tercih edilmelidir (18).

2.6.6. Migren ve Fibromiyalji

Migren hastalarının yaklaşık üçte birine fibromiyalji de eşlik etmekte olup, bu iki ağırlı durumun birlikteliği bazı patofizyolojik süreçlerin ortak olduğu görüşünü desteklemektedir. Üstelik bu iki hastalığın birlikte olduğu bireylerde diğer medikal ve psikiyatrik komorbiditelerin de çok daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Klinik pratikte migren ve fibromiyalji birlikteliği akılda tutularak, tedavi planlamasında buna uygun yaklaşılmalıdır (18).

2.7. Migren Tedavisi

Migren önemli ölçüde iş göremezliğe, iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olduğu için doğru tanınmalı ve tedavi edilmelidir (115,116).

Tedavi planı hastanın tanısı, semptomları ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak yapıldığı gibi; hastanın beklentileri, ihtiyaçları ve hedefleri de göz önüne alınmalıdır (117).

Migren tanısı koyulduktan sonra hastaya migrenin hayatı tehdit eden bir beyin hastalığı olmadığı ve tedavisinin belli bir düzene göre ve hekimle işbirliği içinde yapılması gerektiği açıklanmalıdır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar özellikle auralı migrenin 45 yaş altı kadınlarda artmış bir iskemi riski (3,8-6,2 kat) yarattığını göstermiştir. Bu durum sigara ve diğer risk faktörleri bulunduğunda artmaktadır ve bu nedenle hastalar bilgilendirilmelidir (18). Etkili bir migren tedavisi; doğru tanı, alternatif sebeplerin dışlanması ve baş ağrısının hastadaki etkisinin bilinmesi ile mümkündür. Ayrıca hastanın tedavi seçenekleri, yan etki profili, tedavi süresi ve tedavi beklentileri hakkında bilgilendirilmesi ve komorbid hastalıklar göz önüne alınarak tedavi planının yapılması tedavinin en önemli basamaklarını oluşturmaktadır (118).

Migren tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere iki temel tedavi yaklaşımından oluşur (115,116).

2.7.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Düzenli uyku, beslenme, gevşeme teknikleri, nörobiyofeedback, tetikleyici faktörlerden kaçınma (diyet, ilaçlar, çevresel etmenler gibi) ve akupunktur gibi yöntemler ilaç dışı tedavinin kapsamına girer. Ağrılı dönemde karanlık ve sakin bir odada, buz paketi koyarak dinlenmek ağrının giderilmesini kolaylaştırır. Eğer uyunabilirse genellikle hasta ağrıdan kurtulmuş olarak uyanır (18).

2.7.2. Farmakolojik Tedavi

Atak tedavisi ve profilaktik tedavi olmak üzere 2 kısımdan oluşur (119).

2.7.2.1. Atak Tedavisi

Atak tedavisinde ki amaç; migren ataklarının etkili, hızlı, tutarlı ve 24 saat içinde tekrarı olmaksızın kalıcı şekilde tedavi etmektir (116). Atak tedavisinde ilaçların başağrısı başlangıcında mümkün olduğunca erken alınması önerilmektedir (18).

Nonspesifik migren ilaçları basamaklı tedavide ilk tercihtir. Basit analjezikler (aspirin, metamizol, parasetamol), kombine analjezikler (kafein ya da kodein içeren analjezik kombinasyonları), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) nonspesifik ajanlardandır. Atak tedavisinde opioidlerin ve kortikosteroidlerin yeri yoktur (18).

Hastanaljezik tedaviden fayda görmezse spesifik migren ilaçlarına (ergotamin ve türevlerine ya da triptanlara) geçilir. Nonspesifik migren ilaçları hafif şiddetteki ağrılarda tercih edilirken orta ve şiddetli ataklarda triptanlar ya da ergotaminler kullanılmaktadır. Özellikle hemiplejik migren, baziler migren ve uzamış auralı migren hastalarında vazokonstriktör ilaçlar kullanılmamalı veya sınırlı tutulmalıdır.

Auralı migren olarak adlandırılan ataklarda, ağrı başlamadan önce aura döneminde verilen triptan grubu ilaçların etkisiz kalacağını bilmek önemlidir. Bir diğer önemli bilgi de migrenlilerde allodini durumu geliştiğinde artık triptana cevabın kaybolmasıdır.

Anti-emetikler ise yararlı kabul edilmektedir, NSAİİ'den 20 dakika önce alınmaları hem bulantıyı giderir hem de mideden emilimi artırır ayrıca hafif ağrı giderici etkileri de olduğu ileri sürülmektedir. Metoklopramid (10-20 mg oral veya İV, İM) ve domperidon (20-30 mg) kullanılabilir; QT uzaması, distoni ve diskinezi riski açısından dikkatli olunmalıdır (18).

İlaç aşırı kullanım başağrısından kaçınmak için akut atak tedavisinde kullanılacak olan ilaç dozlarına dikkat edilmeli. Bu durumda ilaç kullanımını azaltılmalı gerekirse amitriptilin verilmelidir (120,121).

2.7.2.1.1. Analjezikler

Hafif ve orta şiddette migren için ilk tercih edilecek ajanlardır.

2.7.2.1.2. Triptanlar (5-HT1B/1D-agonistler)

Triptanların, kranial damar vazokonstriksiyonuna aracılık eden 5-HT1B ve duysal nöropeptidlerin perivasküler trigeminal afferentlerden salınımının inhibisyonuna yol açan 5-HT1D reseptörleri üzerine kuvvetli agonist etkileri vardır.İHS ölçütleriyle triptan kullanımı ayda maksimum 9 güne sınırlandırılmıştır. Daha uzun süre kullanımında baş ağrısı rekürrensi ile karşılaşmaktadır (122).

Auralı migrende triptan kullanımı aura sonunda ağrı başlangıcı aşamasında tavsiye edilmektedir. Tüm triptanlar vazokonstriktör olmaları nedeniyle koroner iskemililerde, SVO'da, Raynoud hastalığında kontrol edilemeyen hipertansiyonlu hastalarda komplike migrenli olgularda, gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı kontrendikedir (123,124).

2.7.2.1.3. Ergot Alkoloidleri

Giderek yerini migrene spesifik, daha selektif ve yan etkileri daha az olan preparatlara bırakmalarına rağmen ergotlar günümüzde migren tedavisinde hala kullanılmaktadır. 5HT1 ve 2 reseptör agonistik etkisi ve alfa adrenoreseptör bloker etkisi vardır. Karşılaştırmalı çalışmalar triptanların daha etkili olduğunu göstermektedir (125,126,127).

Ergotamin tartratein ülkemizde kafein ve parasetamol ile kombinasyon preparatları bulunmaktadır. Ciddi vazokonstriktör etkilerinden dolayı bir günde en fazla 4 mg, ayda 6 defadan fazla olmamak kaydıyla maksimum 16 mg'ı aşmayacak şekilde kullanılmalıdır. İlaç alımların arasında en az 4 gün olmalıdır (128).

Bu grup ilaçlar; ilaca bağlı başağrısına yüksek oranda neden olmaktadır. Vazokonstriktif yan etkilerinden dolayı periferik arter hastalığı, hipertansiyon ve gebelik durumu olan hastalarda kullanımı uygun değildir (129,130).

2.7.2.1.4. Antiemetikler

Antiemetiklerin akut migren ataklarında bulantıyı ve kusmayı tedavi etmek için kullanılması önerilir. Ayrıca atak esnasında azalan gastrointestinal sistem motilitesini artırarak oral yoldan alınan ilacın emilimini arttırlar (80).

2.7.2.2. Profilaktik Tedavi

Migren ataklarının şiddetini, süresini ve sıklığını azaltmak, akut atak tedavilerini en aza indirmekle beraber hastanın en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamak profilaktik tedavinin amaçlarındandır (116).

Yakın zamanda ABD, Kanada ve Avrupa yönergeleri, migren koruyucu tedavisinin hangi koşullar altında verilebileceğini ortaya koymuştur (131,132).

1. Rekürren migren ataklarının, akut tedavilerin kullanımı ve yaşam tarzı modifikasyonuna rağmen hastanın hayat kalitesini etkilemesi
2. Kronik migrene neden olan sık baş ağrısı ataklarının var olması
(Ayda 4 veya daha fazla atak olması veya ayda 8 veya daha fazla günün baş ağrısı ile geçmesi)
3. Akut tedavilerin fazla kullanımı, tedavi başarısızlığı veya yan etki mevcudiyeti veya akut tedavilerin kontrendike olması
4. Hastanın tercihi, yani, mümkün olan en az sayıda akut baş ağrısı atağı isteği

5. Hemiplejik migren, beyinsapı auralı migren, sık ve uzamış aura semptomları veya migrenöz enfarkt varlığı

Migren profilaksisinde olası etki mekanizmaları; aktive eden sinir sistemini stabilize ederek migren aktivasyon eşliğinin yükseltilmesi, antinosisepsiyonun artırılması, santral ve periferik sensitizasyonun azaltılması, nörojenik inflamasyonun baskılanması ve seratonerjik tonusun modüle edilmesi olarak sayılabilmektedir (133).

Profilaktik tedavi önleyici, kısa süreli veya idame tedavi şeklinde düzenlenebilir. Önleyici tedavi egzersiz veya seksüel aktivite gibi ataklara yol açan sebepler varlığında verilmektedir. Hastalar öncelikle baş ağrısı ataklarına yol açan aktivite ve maruziyetin azaltılması konusunda bilgilendirilir. Sonrasında düşük doz indometazin egzersiz ilişkili bir migren atağında kullanılabilir. Kısa süreli koruyucu tedavi ise hastaların provakatif faktörlere (menstruasyon, yüksek rakım gibi) maruziyet süresine göre kullanılabilir. Bu hastalar maruziyet boyunca veya sadece öncesinde günlük medikasyon ile tedavi edilebilir. Örneğin, menstruasyon öncesi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların veya triptanların 3-5 gün arasında kullanımı menstruasyon ile ilişkili migren gelişimini engelleyebilir. İdame koruyucu tedavi ise hastaların tedavinin devamına ihtiyaç duyması durumunda kullanılmaktadır (134).

Profilaktik ilaçlar düşük dozlarda başlanarak yavaş yavaş artırılır (18). Etkinlik için kabul edilen kriter ilacın 3 ay içinde atak sıklığında en az %50 azalma sağlanmasıdır. Etkinlik kararı verebilmek için en az 2 ay, tedavi için de en az 6ay yeterli süre olarak kabul edilmektedir (116,135).

Profilakside kullanılan ilaçlar çeşitli gruptandır, örneğin hipertansiyon kontrolü amaçlı ilaçlar (beta-blokerler: propranolol, metoprolol, nebivolol veya verapamil gibi), epilepsi ilaçları (valproik asid, topiramat, gabapentin, pregabalin gibi), depresyon ilaçları (amitriptilin, venlafaksin, duloksetin gibi) ve flunarizin sayılabilir. Profilaksi altındaki bir hastanın kullandığı ilacın olası yan etkileri konusunda önceden bilgi sahibi olması ve hekim kontrolünde kalması önemlidir. İlaç seçerken hastanın durumuna ve diğer hastalıklarına göre olumlu veya olumsuz durumlar dikkatle ele alınmalıdır.

Önümüzdeki yıllarda CGRP ile ilişkili monoklonal antikorların profilaksisinde kullanımı devreye girecektir. Botulinum toksin tedavisi de profilaktik amaçlı olup sadece kronik migrende endikedir (18).

2.7.2.2.1. Profilaktik Tedavide Kullanılabilecek İlaçlar

2.7.2.2.1.1. Beta-adrenerjik Blokerler

Migren profilaksisinde yaygın kullanılan ilaçlardır. Birçok kontrollü çalışmada nonselektif β bloker propranolol ve selektif β bloker metoprolol'un migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (136-139). Atenolol, nebivolol, bisoprolol, nadolol ve timolol da etkin bulunmuştur. En yaygın kullanılan propranolol migren profilaksisinde 120-240 mg/ gün, metoprolol 50-100 mg/gün doz aralığında etkindir. β -adrenerjik blokerlerin olası santral etkisi, vijilansı artıran adrenerjik yolaklarla etkileşim gösteren santral β -reseptörlerin inhibisyonu, 5-HT reseptörleriyle etkileşimi ve serotonerjik sistemin çapraz-modülasyonu yoluyla olmaktadır (140).

Yorgunluk, ekstremitelerde uçuşlarda soğukluk, sersemlik, uyku bozukluğu, depresyon AV iletim bozukluğu, hipotansiyon, bradikardi, impotans gibi yan etkileri vardır.

Auralı migreni olan bazı hastaların beta blokerlere başladıktan sonra inme geçirdikleri rapor edilmiş olsa da, ne auralı ne de aurasız migreni olan hastalar tarafından bu ilaçların kullanımı konusunda mutlak ya da nispi herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır (81).

2.7.2.2.1.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Etki mekanizmaları tam bilinmemesine rağmen, migrende kullanımları; vazokonstriksiyonu önlemesi, KYD başlaması ve yayılımı üzerinde inhibisyon, 5-HT salınımı ve geri alımındaki değişiklikler gibi etkilerine dayandırılmıştır (141). Antidopaminerjik etki de gösteren nonselektif kalsiyum kanal antagonisti olan flunarizin migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir. Önerilen doz 5-10 mg/gün'dür. Depresyon alevlenmesi, somnolans, ağız kuruluğu, hipotansiyon gibi yan etkileri vardır (142).

Yapılan bazı çalışmalarda verapamil migren tedavisinde etkili bulunmuş olsa da kanıtlar yeterli düzeyde değildir. Kontrendikasyon, yan etki nedeniyle ya da hipertansif hastalarda betaadrenerjik bloker kullanamayanlarda migren profilaksisinde kalsiyum kanal blokerleri iyi bir seçenektir (143).

2.7.2.2.1.3. Antidepresanlar

Antidepresanlar farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli ilaç gruplarından oluşmaktadır. Depresyon varlığından bağımsız olarak, baş ağrısı dahil birçok kronik ağrı durumunun tedavisinde yararlıdır. Tedaviye yanıt antidepresan etkilerini güçlendirirler. Baş ağrısının önlenmesinde klinik olarak etkili olan antidepresanlar ya nörepinefrin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) geri alımını engeller ya da 5-hidroksitriptamin-2 (5-HT₂) reseptörlerine antagonistik etkide bulunurlar (81).

Trisiklik antidepresan olan amitriptilin migren profilaksisinde kanıtlanmış etkinliğe sahiptir. Amitriptilin, noradrenalin ve 5-HT alımını inhibe eder. Bu etkisini antidepresan etkisinden bağımsız göstermektedir (144). Tedaviye 10 mg/gün gibi düşük dozlarla başlanıp 25-50 mg/gün dozlarına çıkılabilir. Sedasyona yol açarlar. Bu ilaçlara gece yatmadan önce düşük dozda başlanmaktadır. Amitriptilin'in yan etkileri; uyku hali (en sık karşılaşılan yan etkisi), ağız kuruması, kilo artışı, deri reaksiyonları, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve konstipasyondur (80). Yaşlı hastalarda artmış kardiyak iletim bozukluğu, deliryum ve konfüzyon riski sebebiyle özellikle dikkat edilmelidir (143).

Migren koruyucu tedavisinde SSRI'ların ve diğer antidepresanların kullanımı konusu karmaşıktır ve genel olarak az bilgi mevcuttur (145). Selektif serotonin ve selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin migren profilaksisindeki etkinlikleri trisiklik antidepresanlara göre daha zayıf olmasına rağmen yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. Fluoksetin'in 10-40 mg/gün, venlafaksin 150 mg/gün dozlarında migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (146,147).

En sık görülen yan etkileri ise cinsel işlev bozukluğu, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, titreme, anoreksi, bulantı, kusma ve baş dönmesidir (81).

2.7.2.2.1.4. Antikonvülsanlar

Valproik asit ve topiramatin birden fazla çalışmada migren profilaksisinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Valproat etkisini GABA aracılı transmisyonu arttırarak, düşük eşikli T-tipi Ca^{++} kanallarını baskılayarak, voltaj bağımlı Na^+ kanallarını bloke ederek ve plazma protein ekstrasvazasyonunu azaltarak gösterir (147,148). Genellikle günde 500-1500 mg dozunda etkindir. Önerilen maksimum doz gün 60 mg/kg'dır. Genç kadınlarda kilo artışı, hiperandrojenizm, sedasyon, saç dökülmesi titreme, fulmian hepatit gibi yan etkileri mevcuttur. Gebelikte, pankreatit ve siroz öyküsü olanlarda kontrendikedir.

Topiramate etkisini Ca^{++} ve Na^+ kanal blokajı ile glutamat blokajı, karbonik anhidraz inhibisyonu ve GABA üretimi stimülasyonu ile gösterir (147,148). 50-200 mg/gün dozunda etkin antimigren özellik göstermektedir. Parestezi, somnolans, bellek kaybı, kilo kaybı, böbrek taşı oluşumu en sık görülen yan etkilerindendi (149).

2.7.2.3. Yeni Geliştirilen Tedaviler

5HT_{1F} reseptör agonistleri, triptanlardan farklı olarak kan damarları üzerindeki serotonin reseptörlerine etki etmediği için koroner ve serebral vazokonstriksiyona neden olmaz. Bu grupta yer alan lasmiditan (100-200 mg, oral) migren atak tedavisinde etkili bulunmuştur.

CGRP ve reseptörlerinin trigeminal ganglion, trigeminal sinirde sonlanmaları ve dural arterler çevresindeki dağılımı migren baş ağrısında ana hedefi oluşturmaktadır. Küçük molekül CGRP antagonisti olan gepantlar, atak kontrolünde oldukça etkili; triptanlar gibi vasküler hemodinami üzerinde etki göstermediğinden de koroner ve periferik arter hastalıklarında güvenli bulunmuştur. Ancak ilk geliştirilen gepant grubu moleküller kullanım zorluğu ya da sistemik yan etkiler gibi çeşitli olumsuz yönleri nedeniyle klinik pratiğe geçememiştir. Bu grupta, hem atak hem profilaksi tedavisinde kullanılması amacıyla yeni moleküller geliştirilmektedir. CGRP molekülüne veya reseptörüne bağlanarak nötralize eden anti-CGRP monoklonal antikoları ise, migren profleksisinde öne çıkan yeni seçenekler arasındadır. Bunlar kan-beyin bariyerini geçmeyen, karaciğer veya böbrekten atılmayan, peptid doğası nedeniyle oral kullanılmayan ve yarı ömrü haftalar olan

büyük moleküllerdir. Erenumab (70-140mg, aylık deri altı injeksiyon) Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde gereken bilimsel ve idari onayları almıştır, fremanezumab onu izlemiştir, galcanezumab ve eptinezumab gibi moleküllerin çalışmaları da başarılı şekilde devam etmektedir. Bu maliyeti yüksek ve uzun dönem yan etkileri henüz iyi bilinmeyen ilaçların diğer profilaksi tedavilerine yanıt vermeyen migren hastalarında kullanılması önerilebilir (18).

2.7.2.4. Girişimsel Tedaviler

Botulinum nörotoksini, kronik migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Epizodik migren tedavisinde etkinliğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Deriyi inerve eden trigeminal sinir uçlarından retrograd transport ile santrale taşındığı ve CGRP ve P-maddesi gibi nöropeptidlerin salınımını baskılayarak etki oluşturduğu düşünülmektedir. Kranyal ve servikal bölgede 31 farklı noktaya, 3 ay aralıklarla uygulanır. Pahalı ve girişimsel bir tedavi seçeneğidir, eğitilmiş ellerde yüksek bir riski yoktur, geçici felçler olabilir. Kozmetik amaçlı kullanımı da olması bazı hastalarda sempati yaratmaktadır.

Sık ataklı migrende, özellikle kronik migrende lokal anestetikler ile büyük oksipital sinir (GON: great occipital nerve) blokajı güvenli ve etkili girişimsel tedaviler arasında görülmektedir. Ancak bu ucuz yöntem ile ilgili henüz bir standardizasyon geliştirilmemiştir; tek taraflı blokaj yeterlidir; kranyal defekti, injeksiyon yeri enfeksiyonu ve lokal anestetiklere alerjisi olanlara yapılmamalıdır.

Son yıllarda, özellikle medikal tedaviye yanıt alınmayan migren hastalarında nörostimülasyon uygulamaları gündeme gelmiştir. Non-invazif yöntemler arasında transkranyal manyetik stimülasyon, transkranyal doğru akım uyarımı ve non-invazif vagal sinir stimülasyonu (VSS); invazif yöntemler arasında ise oksipital sinir stimülasyonu ve implante VSS yer almaktadır. Henüz rutin klinik kullanımları yoktur.

Son yıllarda özellikle kronik dirençli migren olgularında başarılı olduğu öne sürülen cerrahi bazı girişimler ise, ulusal ve uluslararası düzeyde idari olarak kabul edilmeyen ve tedavi kılavuzlarında yer almayan uygulamalardır. Üstelik bu yöntemler, geri dönüşümsüz komplikasyonlara yol açabilmekte ve izlemde tedaviye

dirençli nöropatik ağrı gelişimine neden olabilmektedir. “Migren cerrahisi” adıyla duyurulmaya çalışılan bu yöntemlerin kullanımları bilimsel kanıtlar ve bilimsel onayları olmadığından sakıncalıdır (18).

2.7.2.5. Migren Statusu Tedavisi

Yetmiş iki saatten uzun süren ataklar veya 4 saatten kısa süren ağrısız dönemlerin dışında devam eden ataklar veya standart atak tedavisine cevapsız uzamış migren şeklinde tanımlanabilir. Hastanın hızla kortikosteroidler (deksametazon 16 mg İV gibi), antiemetik (İV), antiepileptik (İV), magnezyum (1 gr İV), etodolak veya gereğinde opioidler gibi seçeneklerle tedavisi sağlanmalıdır (18).

2.8. Arginin Vazopressin

2.8.1. Arginin Vazopressin İşlevi

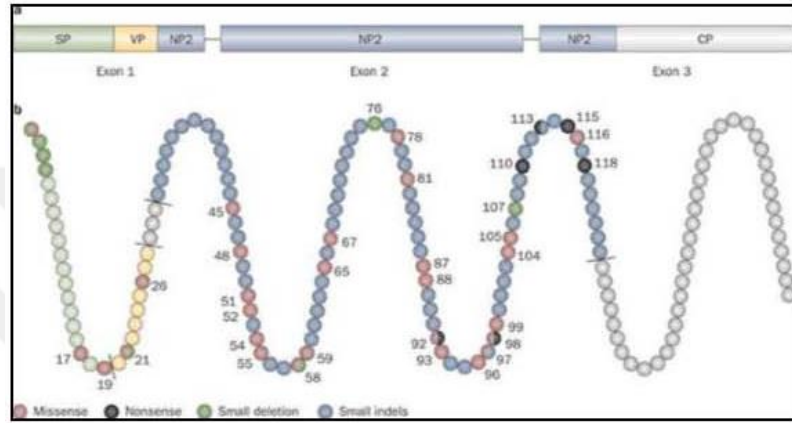
Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks, insan vücudu herhangi bir stres faktörü ile kaşılaştığında aktive olur. AVP en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır.

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen arginin vazopressin (AVP), osmoregülatuar, hemodinamik, hemostatik, endokrinolojik ve merkezi sinir etkileri olan bir peptid hormonudur (147). Hipotansiyon, hipoksi, asidoz, enfeksiyon, insülin kaynaklı hipoglisemi, ağrı, bulantı, kusma, bazı ilaçlar ve diğer spesifik olmayan stres nedenleri de dolaşımdaki AVP konsantrasyonunu artırabilir (148,149).

Hipotalamusun magnoselüler nöronlarında üretilir ve eminentia mediana ve hipofiz bezinin arka lobuna aksonal taşındıktan sonra hemodinamik ve ozmotik uyarılara cevap olarak salgılanır (150,151).

Bir kez dolaşıma girdiğinde, AVP etkilerini üç farklı reseptör aracılığıyla gösterir. AVP; V1a, V1b ve V2 reseptörüne bağlanır. V1a ve V1b reseptörleri fosfoinositol ile ilişkiliyken, V2 reseptörü adenilatsiklazı aktive eder (152). V1a reseptörü AVP'lerin protrombotik ve vazokonstriktör etkilerine aracılık eder (153-155). V1a reseptörü ile AVP ayrıca karaciğer glikojenolizine aracılık eder (154,155). V1b reseptörü hipofiz bezi ve pankreasta eksprese edilir (153,154). Bu reseptör AVP

sayesinde adrenokortikotropik hormon salınımını uyarır. Adrenokortikotropik hormon, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini harekete geçirir ve böylece strese bir cevap verir. Aynı zamanda V1b reseptörüne insülin ve glukagon sekresyonuna aracılık eder (154,155). V2 reseptörü böbrek toplama kanallarında eksprese edilir ve bu reseptörler aracılığıyla AVP'nin antidiüretik etkisine aracılık eder (153,154). AVP'nin spesifik beyin fonksiyonları, sıcaklık düzenlemesi ve myometrial kasılma üzerindeki ek etkileri bildirilmiştir (150,151).



Şekil 3. AVP molekülünün şematik gösterimi

2.8.2. Arginin Vazopressinin Ölçümü

AVP konsantrasyonunun güvenilir ölçümü zordur. Pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve 24 dakikalık kısa ömründen dolayı plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP ölçümleri zor bir durumdur. Bu sorunlara ek olarak dolaşımdaki AVP'nin %90'ından fazlası trombositlere bağlandığı için doğru ölçümleri zor olmaktadır. Bu nedenle klinik uygulamada kullanılamaz (156).

Vazopressin (AVP) ölçümünün zorlukları

- Dolaşımdaki AVP'nin % 90'dan fazlası trombositlere bağlanır. Bu da gerçekte serbest bırakılan AVP miktarlarının hafife alınmasına yol açar (157).
- Trombositlerin plazma örneklerinden eksik şekilde uzaklaştırılması veya işlenmemiş kan örneklerinin uzun süre saklanması, hatalı bir şekilde yükselmiş ve değişken AVP seviyelerinin olmasına neden olabilir (157,158).

- Salgılandığında AVP, 24 dakikalık in vivo yarı ömrü ile dolaşımdan hızla temizlenir (159).
- AVP, plasma - 20°C'de saklandığında bile izole plazmada dengesizdir (160).
- Küçük boyutu nedeniyle, AVP sandviç immünolojik tahliliyle ölçülemez, ancak yalnızca daha az hassas rekabetçi immünolojik tahlillerle ölçülebilir.

AVP gibi biyoaktif, hızla temizlenmiş bir peptid hormonunun problemlili ölçümünü iyileştirmenin bir yolu, konjuge prekürsöründen elde edilen muhtemelen işlevsel olmayan, stabil bir peptidi ölçmektir. Bu yöntem A ve B tipi natriüretik peptitler, adrenomedullin ve endotelin-1 için büyük başarı ile uygulanmıştır. Ancak muhtemelen en iyi, insülin öncüsünün C-peptidinin ölçümünden bilinmektedir (161-166).

Pre-proAVP; bir sinyal peptidi, arginin vasopressin (AVP), nörofizin II ve copeptinden oluşan bir öncü proteindir (148,169). Hipotalamustan hipofiz bezine giden yolda, copeptin ve nörofizin II, AVP'nin taşıyıcı proteinleri olarak işlev görür. Copeptin, AVP ve nörofizin II ile birlikte salgılanana kadar nörohipofizeal veziküllerde depolanır (150). Son zamanlarda yapılan çalışmalar AVP prekürsörünün (CT-proAVP), C-terminal kısmını içeren bir 39-amino asit glikopeptid olan copeptinin, AVP salımı için stabil ve hassas bir taşıyıcı marker olduğunu gösterdi (172). Copeptin AVP ile birlikte sentezlenir ve sağlıklı ve kritik hasta bireylerin dolaşımında AVP ile eşit mol miktarlarında bulunur (149,173). Bu nedenle, copeptin, AVP konsantrasyonunu yansıtır ve AVP salımının yerine geçen bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir (149,174).

2.9. Copeptin

AVP ile ilişkili glikopeptid olarak da bilinen copeptin, ilk kez 1972'de Holwerda tarafından tanımlanmıştır (175). Otuzdokuz amino asitten oluşur, glikosile edilir ve lösün bakımından zengin bir çekirdek segmenti içerir. AVP ile birlikte, copeptin, bir sinyal peptidi, AVP, nörofizin II ve copeptinden oluşan, preprovasopressin adlı bir 164-amino asit öncüsünden elde edilir (176).

Hipotalamusun magnoselüler çekirdeklerinde preprovasopressin sentezinden sonra, öncü peptidbiyoaktif konformasyonunu elde etmek için dört enzimli bir kademeye tabi tutulur (177). Sinyal peptidinin ayrılmasından sonra, provasopressin katlanır ve AVP'yi bir nörofizin II bağlayıcı cebine yerleştirir, onu proteolizden korur ve nörosekretuar veziküllerde yüksek yoğunluklu dolguyu teşvik eder. Nörofizin II ve AVP içinde yedi disülfid bağının oluşmasından sonra ve copeptinin glikosilasyonundan sonra, provasopressin, nöron tutucu granüllere paketlenir ve daha sonra, hipotalamik nükleustan nörohipofizin aksonal taşınması sırasında ürün peptitlerine parçalanır (178). Kalan üç alanlı prekürsörün işlenmesi temel olarak iki aşamada gerçekleşir: AVP'den ayrılan bir birinci bölünme ve nörofizin II'yi copeptinden ayıran ikinci bir bölünme. İşlem genellikle nörohipofiz düzeyinde tamamlanır (177).

Copeptinin fizyolojik işlevi uzun süredir bilinmemektedir. Nörofizin II, AVP'nin hipotalamustan nörohipofize naklinde taşıyıcı bir protein görevi görmesine rağmen, önceki deneyler, copeptinin prolaktin salgılayan bir faktör olarak etki edebileceğini ileri sürüyordu, ancak bu daha sonra onaylanmadı (179,180). Son zamanlarda, copeptinin AVP öncülünün doğru yapısal oluşumunda, etkin proteolitik olgunlaşmasının ön şartı olarak önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (181). Copeptin, muhtemelen calnexin-calreticulin sistemi ile etkileşime girer (182,183). Protein katlanmasını izlediği ve esas olarak glikosile edilmiş proteinlerle etkileşime girdiği, aktif olmayan hormon oluşumunu azalttığı ve aktif hormon oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Copeptinin dolaşımdan nasıl çıkarıldığı halen bilinmemektedir. İdrarda tespit edildiğinden böbreklerden kısmen atıldığı varsayılmaktadır (153).

Salınan fonksiyonel olmayan prohormon fragmanlarının miktarları olgun hormonlarınkileri yansıtır ve olgun hormonun salınımını değerlendirmenin alternatif bir yolunu sunar. Bu yaklaşımı AVP öncüsüne uygulamak mümkün görünmektedir. Nörofizin II, yedi molekül içi disülfür bağı içeren karmaşık yapısı ve AVP'ye bağlanma eğilimi nedeniyle de ideal bir alternatif hedef olarak görünmemektedir. Copeptinin böyle bir sınırlaması yoktur ve bu nedenle AVP salınımını yansıtan ideal 'gölge' fragmanıdır (156).

Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki varlığından dolayı hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür.

H-Ala-Ser-Asp-Arg-Ser-Asn-Ala-Thr-Gln-Leu-Asp-Gly-Pro-Ala-Gly-Ala-Leu-Leu-Leu-
Ala-Leu-Val-Gln-Leu-Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Phe-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Asp-Ala-
Tyr-OH

Şekil 4. Copeptinin aminoasit dizilimi

Copeptin ölçümünün avantajları

- Copeptin testi sadece 50µL serum veya plazma gerektirirken, AVP analizleri ≥1mL plazma gerektirir.
- Herhangi bir ekstraksiyon adımı veya proteaz inhibitörlerinin eklenmesi gibi başka preanalitik prosedürler gerekli değildir.
- Sonuçlar yaklaşık 3saat içinde mevcuttur, ancak tarif edilen rekabetçi AVP immünolojik tahlillerinin birçoğudahil olan kapsamlı inkübasyon adımlarından dolayı 12 ila 24 saatten fazla sürmektedir.
- Copeptin testi bir sandviç immünoassay olduğundan, 1.7pmol / L'lik analitik saptama limiti ile görülebileceği gibi oldukça hassastır. Bu aynı zamanda, tüm copeptin konsantrasyonları için, % 20'den oluşan, birlikte çalışabilirlikteki bir değişkenlik katsayısı (CV) <% 20 ile iyi toplam kesinlikte de yansıtılmaktadır. Deney, osmolaliteye bakılmaksızın, sağlıklı popülasyonun % 97'sinin plazma veya serumundaki copeptini tespit edebilir, oysa AVP, orta veya düşük osmolaliteye sahip plazma numunelerinde genellikle saptanmaz.
- Copeptin testinin muhtemelen en alakalı avantajı, olgun AVP'den farklı olarak copeptinin, plazma veya serum exvivo'da oldukça stabil olmasıdır. Copeptinin exvivo stabilitesi (<% 20 geri kazanım kaybı) oda sıcaklığında en az 7 gün ve 4 ° C'de 14 gün boyunca serum ve plazma için gösterilmiştir (156).

Hastalık gibi stresli durumlarda, plazma osmolalitesi ile AVP arasındaki ilişki kaybolur çünkü kortikotropin salgılayan hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol üretimine yol açar. Serum kortizol stres düzeyleriyle orantılıdır ve stres düzeylerini yansıtarak, kortizol farklı hastalıklarda prognostik sonucu tahmin eder. Bununla birlikte, kortizol kuvvetli sirkadiyen ritimlerinden etkilenir ve serbest bir hormon olarak ölçülmesi gerekir. Kortizolün bu özellikleri, stres düzeylerinin belirlenmesi için copeptini daha güvenilir bir hormon olarak gösterir. Not olarak, hafif-orta derecede stres durumları bile copeptin salınımına katkıda bulunur. Son yıllarda copeptin, çeşitli hastalıklarda tanısız ve prognostik bir biyobelirteç olarak çalışılmaktadır; akut miyokard enfarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi, alt solunum yolu enfeksiyonları, akut dispne, sepsis, hemorajik ve septik şok, hiponatremi, vazodilatuar şok, diyabet insipidus, asidotik böbrek hastalığı, inme ve travmatik beyin hasarı gibi (173,184).

Copeptin gibi biyomarkerların analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır ve birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları vardır. Birincisi ilaçlar copeptin salınımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde copeptin sentezi inhibe edilmesi kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediği düşünülmektedir. İkincisi böbrek yetmezliği olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiği rapor edilmiştir (185).

Bir çalışmada copeptinin sağlıklı gönüllülerde normal değerleri 1.70-11.25 pmol / L arasında olduğu görülmüştür (152,155). Copeptin ayrıca minimal birey içi farklılıklar gösterdiği de belirtilmiştir (186).

Başka bir çalışmada copeptin, 359 sağlıklı gönüllüde ölçüldüğünde, medyan copeptin plazma konsantrasyonları 4.2 pmol/L olduğu görülmüştür (187).

Yapılan çalışmalarda ileri ve akut kalp yetmezliğinde, copeptin konsantrasyonundaki artış 20 pmol/L ila 45 pmol/L arasında izlenmiştir. Ciddi sepsis, septik şok, hemorajik şok, iskemik inme ve AMI gibi hayatı tehdit eden durumlar açısından, copeptin 100 pmol/L'nin üzerindeki konsantrasyonlara yükseldiği görülmüştür. Karşı tarafta diyabet insipidus, hiponatremi ve AVP

konsantrasyonun azalması ile ilişkili diğer koşullardaki hastalarda copeptin seviyesinde azalma tespit edilmiştir (188).

İntraserebralkanamada (ICH) beyinde ödem oluşumu olumsuz bir sonucu gösterir. AVP reseptörlerinin blokajının beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir. Bu, AVP'nin beyin ödemi oluşumunda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (155,189,190). Bu nedenle, copeptinin ölçümü, ödem oluşma riskinin artmış olduğu hastaları belirlemede yardımcı olabilecek mevcut veya gelişen beyin ödemi gösterebilir (189). Ayrıca, ICH'den sonra plazmada copeptin konsantrasyonu, hemorajik hasarın ciddiyetini yansıtır ve uzun vadeli klinik sonucu öngörür ve önemli ölçüde artar. Copeptin ayrıca erken nörolojik bozulma riski olan hastaların tanımlanmasına yardımcı olur ve ICH sonrası klinik şiddet ve sonuç ile doğrudan ilişkili olan hematoma hacmi ile Korelidir (189,190,191). İskemik inme, anevrizmal subaraknoid kanama ve kafa travması gibi diğer durumlarda copeptin konsantrasyonu artmaktadır (192). Bu hasta grubundaperiferik kandakiyüksek copeptin konsantrasyonu mortalite ve kötü nörolojik sonuçlarla ilişkilidir (190).

Katan ve ark. iskemik stroke hastalarında kan copeptin değerlerinin NIHSS (National Institutes of Health Stroke Skoru) tarafından tanımlanan stroke şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Copeptin seviyesini, akıbeti kötü olan hastalarda akıbeti iyi olan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır. Copeptin seviyesinin tanısız doğruluğunun yaygın olarak ölçülen parametrelerin ve klinik ölçümlerden daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. İskemik strokeli hastalarda copeptin seviyesinin hastaların fonksiyonel akıbet ve ölümü tahmininde yeni kuvvetli ve bağımsız tanısız belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (193).

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine serebrovasküler hastalık (SVH) ile başvuran hastalarda copeptin düzeylerinin tanı ve prognozla ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla Ekim 2012-Eylül 2013 tarihleri arasında çalışma yapılmıştır. Serum copeptin düzeyi ile hastaların hastane içi prognozu ve mortalitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında copeptin düzeyi ile kötü prognoz ve mortalite artışı arasında doğru orantı tesbit edilmiştir. Sonuç olarak SVH'lı gruplarda artmış copeptin düzeyi, kötü prognoz ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma

bize copeptinin, prognoz göstergesi ve mortalite hesaplanmasında belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (194).

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında, 2014 yılında, boks ve kickboks spor müsabakalarının travmatik beyin hasarı oluşturma riskinin laboratuvar açısından değerlendirilmesi amacıyla boksörlerde ve kickboksörlerde antrenmanın iskemik modifiye albümin (IMA), beyin natriüretikpeptit (BNP) ve copeptin değerlerine etkisinin incelenmesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda boks ve kickboks sporcularının antrenman ve maç sonrası IMA, BNP, copeptin ve ACTH değerlerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Kortizol değerlerinde ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (195).

Travmatik olmayan baş ağrısında, baş ağrısının ciddi nedenlerini dışlamak için risk sınıflandırmasının bir işaretçisi olarak copeptini değerlendirmek üzere bir çalışma yapılmıştır. Çok merkezli gözlemsel çalışma Ekim 2010'dan Mart 2013'e kadar Kuzey İsviçre'deki iki üçüncü basamak hastanenin acil servisinde gerçekleştirilmiştir. Temel bulgu, copeptinin, altta yatan hastalığın daha sonra tedavi edilmesini gerektiren ciddi sekonder baş ağrılarında, benign baş ağrısı formlarına kıyasla daha yüksek olduğu yönünde olmuştur. Bu çalışmanın verilerine dayanarak, copeptin acil servise akut travmatik olmayan baş ağrısı ile başvuran seçilmemiş hastalarda bir biyobelirteç gibi potansiyele sahip gibi görünmektedir (196).

Bazı hastalıklar için tanı ve prognoz hala çok zorlu ve zaman alıcı olabilmektedir. Bu nedenle klinisyenlere daha hızlı tedavi kararları vermede ve daha doğru prognostik değerlendirme yapmada yardımcı olmak için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Copeptin, AVP öncülünün stabil bir parçasıdır. Copeptinin ölçümü, doğrudan rutin uygulamalarda belirlenemeyen AVP plazma konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde değerlendirmenin klinik olarak alakalı bir yöntemi gibi görünmektedir. Bu özellikle vazopressinerjik sistemin primer (örneğin elektrolit rahatsızlıkları) veya sekonder (örneğin kardiyovasküler instabilite, santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis) rahatsızlıklarının patogeneze katkıda bulunduğu hastalıklarda yararlı olacaktır (156). Copeptin, endojen stres altında dolaşıma salınan bir biyobelirteç olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde potansiyel olarak ümit verici bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

3. MATERYAL METOD

Çalışma öncesi 19.06.2018 tarihinde Süleyman Demirel Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından güç analizi ve örneklem belirleme işlemleri için GPower3.1 programı kullanıldı.

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 11.07.2018 tarih 2018/163 protokol kodu ile onaylandı.

Temmuz 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine daha önceden migren tanısı almış akut migren atağı ile başvuran 42'si kadın 52 hasta ile yapıldı. Kontrol grubunu ise cinsiyet ve yaş olarak benzer, başağrısı yakınması olmayan sağlıklı denekler oluşturdu, hasta ve sağlıklı kontrol grup için çalışmaya alınma Tablo 2'de ve dışlanma kriterleri Tablo 3'de özetlendi.

Tüm hastalar ve kontrol grubu sözel olarak bilgilendirilerek etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Tablo 2. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

– Uluslararası Başağrısı Derneği: Migren Kriterlerine (2018) göre tanı almış, atak döneminde olan migren hastası olma
– Gönüllünün Araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onay vermesi
– Gönüllünün 18 yaşından büyük, 60 yaşından küçük olması

Tablo 3. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

– Gönüllünün aydınlatılmış onam vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu veya afazisi olması
– Migren dışında ek nörolojik hastalık öyküsü olması
– Kafa içi yer kaplayıcı lezyon öyküsü olması
– Kronik hastalık öyküsü olması (kalp yetmezliği, akciğer hastalığı, HT, DM vs.)
– Karaciğer ve/veya böbrek hastalık öyküsü olması
– Malignite öyküsü olması
– Migren hastalığı dışında kronik ilaç kullanım öyküsü olması
– Gebelik öyküsü veya oral kontraseptif kullanımı

Hastaların detaylı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, medeni durumları, stresör faktör varlığı, ağrı tipi, sıklığı, süresi, şiddeti, bulantı, kusma, foto/fonofobi veya ek şikâyetin eşlik etmesi, tetkileyici faktör varlığı, psikiyatrik ve sosyal öyküleri,alerji öyküleri, özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandı.

Hastaya analjezi ve diğer semptomlarına yönelik tedavi verilmeden önce hastalardan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındıktan sonra Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum numunesi eppendorf tüplerine üç porsiyona ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Atak dönemi için kan veren 87 hasta ilk başvuru tarihinden en az 7 gün sonra telefon ile arandı. Ulaşılabilen hastalar ağrısız dönemlerinde tekrar kan alınabilmesi için çağrıldı. 53 hasta farklı zamanlarda ataksız dönemde kan vermek için tekrar başvuruda bulundu. Kan örnekleri, atak dönemindeki işlemlere tabii tutularak aynı şartlarda saklandı.

Sağlıklı kontrol grubunun kanları bekletilmeden SDÜ Araştırma ve Uygulama Biyokimya Laboratuvar'ında aynı şartlarda saklanarak işleme tabi tutuldu.

Kullanılan malzeme ve cihazlar

1. Derin dondurucu : KirschBosch -80°C (Almanya)
2. Santrifüj cihazı : Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Türkiye)
3. Santrifüj cihazı : Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)
4. Otomatik pipetler : Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)
5. ELISA plate yıkayıcı: Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı (ABD)
6. ELISA okuyucu : Rayto RT-6000 Microplate Reader (Çin)
7. Vortekscihazı : Nüve NM 100 (Türkiye)

Kullanılan reaktif malzemeleri

1. HumanCopeptin(CPP) ELISA Kiti, Catalog no: E-EL-H0851(Wuhan-Çin)

Copeptin Çalışma Prensipleri:

Serum Copeptin seviyesinin kantitatif ölçümü kompetitif enzim-linkedimmunosorbentassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit (Elabscience, Wuhan, Çin) kullanılarak yapılmıştır. Kit 7 nokta kalibratör içermektedir (31,25pg/ml, 62,5pg/ml, 125pg/ml, 250pg/ml, 500pg/ml, 1000pg/ml, 2000pg/ml) ve tüm standartlar duplika çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmıştır. Prosedür sonunda standartların optik dansite- konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler nominal ölçekli veriler için frekans (yüzde oranı), oransal ölçekli veriler için ortalama±SS(medyan) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Copeptin ölçümlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Ancak normal dağılmadığı görüldüğünden grup karşılaştırmaları için non-parametrik testler tercih edildi. Bağımsız grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U, tekrarlı ölçüm karşılaştırmaları için Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi kullanıldı. Cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile incelendi. Ölçüm sonuçları ile hastaların yaşı arasındaki ilişkinin saptanması için Spearman's Rho korelasyon katsayıları hesaplandı. Çalışma öncesi yapılan güç analizi ve örneklem belirleme işlemleri için GPower3.1 programı kullanıldı. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

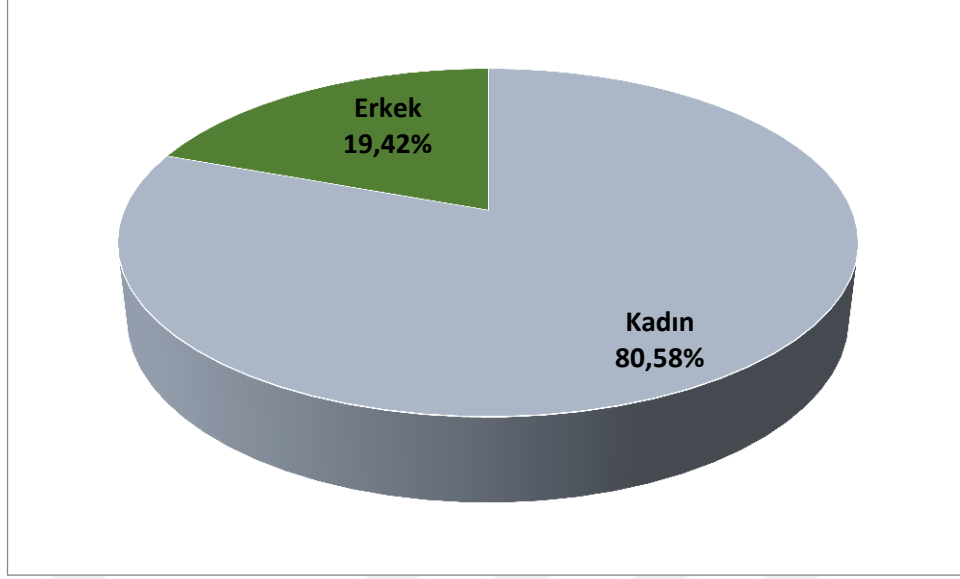
4. BULGULAR

Temmuz 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine toplam 24847 hasta başvurdu. Başvuran hastaların 917' sinin şikayeti baş ağrısı idi. Baş ağrısı ile başvuran hastaların 164' ünün migren tanısı mevcuttu. Çalışma için sözel bilgilendirme sonrası 87 hasta yazılı onam vererek atak dönemi için kan verdi.

4.1. Bulgular

Çalışmanın güç analizi için literatür bilgisine başvuruldu. Farklı çalışmalardan alınan coeptin değerleri hasta/kontrol grup karşılaştırması ve ataklı/ataksız tekrarlı ölçüm karşılaştırması için kullanıldı. Hesaplanan etki büyüklüğü 0,48 bulundu. Hata payı %5 ve güç değeri %80 alınarak güç analizi yapıldı ve her bir grup için örneklem büyüklüğü 50 olgu olarak belirlendi. Bu süreçten itibaren acil servise toplam 34993 başvuru oldu. Bunların %71'i (n=24847) hasta olarak kaydedildi. Bunlar içerisinde 917 vaka baş ağrısı şikayeti ile gelmişti. Başvuruların büyük kısmı (%63,9) kadın hasta idi. Başvurular içerisinde migren şikayeti olan veya migren tanısı konulan toplam 164 (%17,8) vaka oldu. Tez çalışması için migren vakaları içerisinde toplam 87 hastadan ataklı dönemde kan alındı. Bunların 53 tanesi ataksız dönemde tekrar kan vermeye geldi. Bir hastaya ait kan örneği ile ilgili sorun yaşandı ve çalışmaya toplam 52 migren hastası dahil edildi. Yaş ve cinsiyet özellikleri benzer olan 52 sağlıklı kontrol amacıyla çalışmaya alındı. Ancak kontrol grubundan bir kişide sonradan komorbid hastalık çıkması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya 52 migren hastası ve 51 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 103 kişi dahil edildi. Bunların büyük çoğunluğu kadın (%80,58; n=83) olmak üzere (%19,42) oranında erkekti (Şekil 5). Deneklerin tamamına ait yaş ortalaması $32,98 \pm 9,75$ (medyan 34) yıl iken kadın hastalarda $32,40 \pm 10,02$ (medyan 32), erkek hastalarda $35,40 \pm 8,30$ (medyan 36,50) bulundu.



Şekil 5. Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet oranları

Kontrol grubu ile migren grubu arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi (Tablo 4). Kontrol ile migren grubu arasında hastaların yaş ortalamaları ($p=0,879$) ve cinsiyet dağılımı ($p=0,962$) anlamlı farklılık göstermedi. Kontrol grubunda yaş ortalaması $33,12\pm 9,65$ (medyan 34) yıl, migren grubunda ise yaş ortalaması $32,84\pm 9,94$ (medyan 34) yıl olarak hesaplandı. Gruplara göre cinsiyet dağılımları tamamen eşitti. Atak döneminde ölçülen copeptin değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,069$). Ancak anlamlılık değeri oldukça düşüktü, çünkü kontrol grubunda copeptin ortalaması $608,67\pm 950,69$ (medyan 359) pg/mL iken atak grubunda $689,27\pm 730,35$ (medyan 423) pg/mL bulundu (Şekil 6). Kontrol grubu ile ataksız dönemde alınan copeptin ortalama değerleri birbirine oldukça yakın bulundu ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,984$). Ataksız dönemde yapılan ölçüm ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve $576,67\pm 639,94$ (medyan 356) pg/mL olarak hesaplandı (Şekil 7). Ancak hem kontrol grubunda hem de ataklı ve ataksız migren gruplarında erkek hastalara ait ortalama değerlerin kadın hastaların ölçüm değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Cinsiyetler arasındaki ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

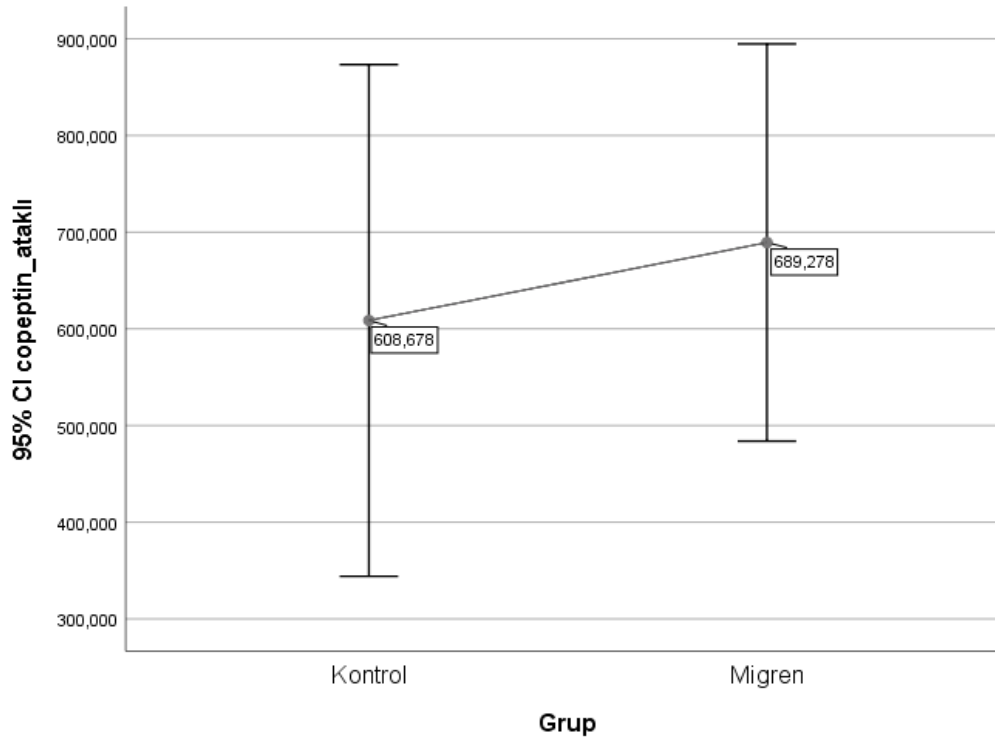
Ataklı migren grubuna ait ölçülen copeptin ortalaması ataksız dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,026$). Atak döneminde ölçülen copeptin değeri $689,27\pm 730,35$ (medyan 423) pg/mL iken ataksız dönemde

576,67±639,94 (medyan 356) pg/mL olarak ölçüldü (Şekil 8). Ataklı (p=0,331) ve ataksız (p=0,217) dönemde cinsiyetler arasında copeptin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farka sahip değilken cinsiyet gruplarında ataklı ve ataksız ölçümler arasında anlamlı farklar tespit edildi. Kadın hastalar içerisinde ataklı dönem ölçümleri ataksız döneme göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,030). Ataklı dönemde copeptin ortalama değeri 674,12±730,45 (medyan 417) pg/mL olarak ölçülürken ataksız dönem için 535,67±621,13 (medyan 330) pg/mL olarak bulundu. Erkek hastalar içerisinde ataklı ve ataksız dönem ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ataklı döneme ait copeptin değeri çok küçük bir farkla daha yüksek bulundu (0,508).

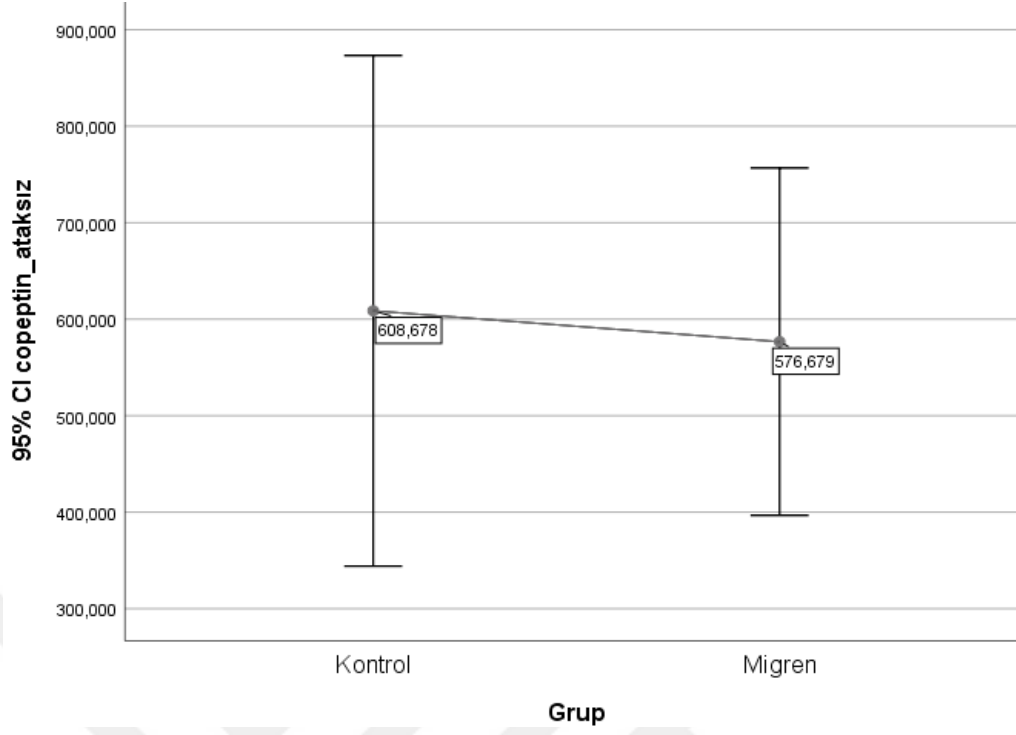


Tablo 4. Çalışma gruplarına göre yaş ve copeptin değerleri karşılaştırması

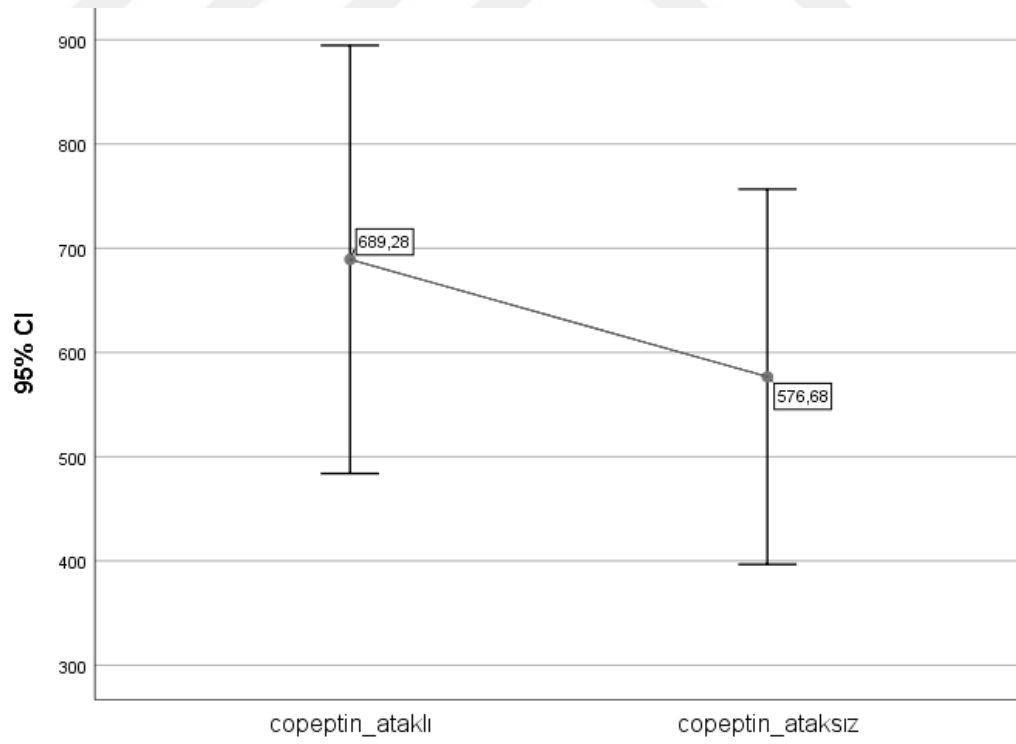
		Ortalama±SS (Medyan)			<i>P</i> Grup
		Kadın (n=42)	Erkek (n=10)	Toplam (n=51)	
Yaş (yıl)	Kontrol	32,57±9,92 (32)	35,4±8,53 (36,5)	33,12±9,65 (34)	0,879
	<i>P</i> Cinsiyet	0,301			
Yaş (yıl)	Migren	32,22±10,26 (32)	35,4±8,53 (36,5)	32,84±9,95 (34)	0,166
	<i>P</i> Cinsiyet	0,166			
Copeptin (pg/mL)	Kontrol	412,08±377,13 (339,59)	1434,41±1880,36 (402,86)	608,68±950,7 (359,12)	0,069
	<i>P</i> Cinsiyet	0,164			
Copeptin (pg/mL)	Ataklı Migren	674,13±730,45 (417,92)	751,39±765,98 (464,9)	689,28±730,36 (423,75)	0,331
	<i>P</i> Cinsiyet	0,331			
Copeptin (pg/mL)	Kontrol	412,08±377,13 (339,59)	1434,41±1880,36 (402,86)	608,68±950,7 (359,12)	0,984
Copeptin (pg/mL)	Ataksız Migren	535,67±621,13 (330,07)	744,81±722,1 (462,28)	576,68±639,95 (355,94)	
	<i>P</i> Cinsiyet	0,217			
Copeptin (pg/mL)	Ataklı Migren	674,13±730,45 (417,92)	751,39±765,98 (464,9)	689,28±730,36 (423,75)	0,026*
Copeptin (pg/mL)	Ataksız Migren	535,67±621,13 (330,07)	744,81±722,1 (462,28)	576,68±639,95 (355,94)	
	<i>P</i> Atak	0,030*	0,508		



Şekil 6. Ataklı dönem migren ve kontrol gruplarına göre Copeptin değerleri



Şekil 7. Ataksız dönem migren ve kontrol gruplarına göre Copeptin değerleri

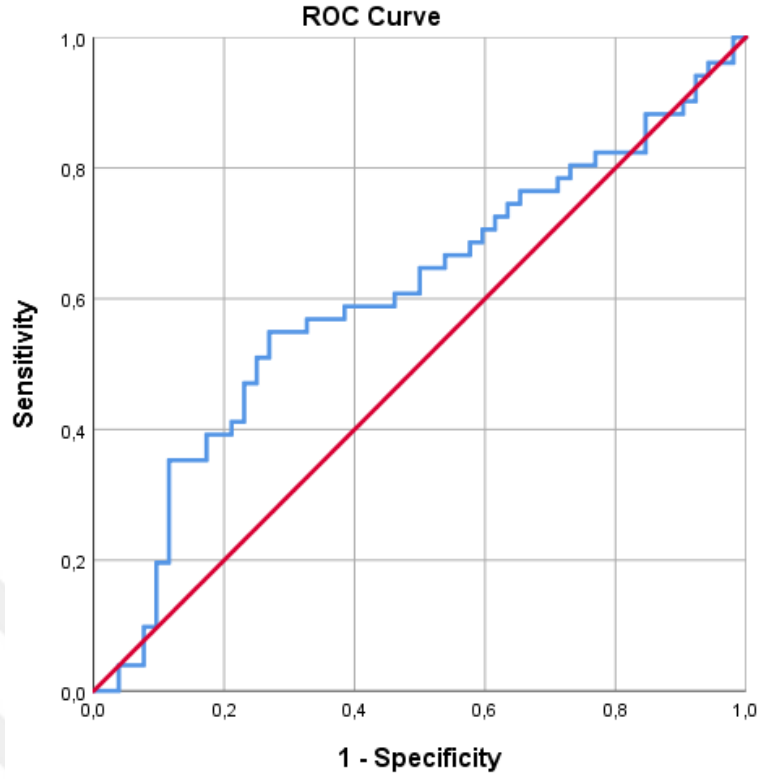


Şekil 8. Ataklı ve ataksız dönem migren dönemlerine göre Copeptin değerleri

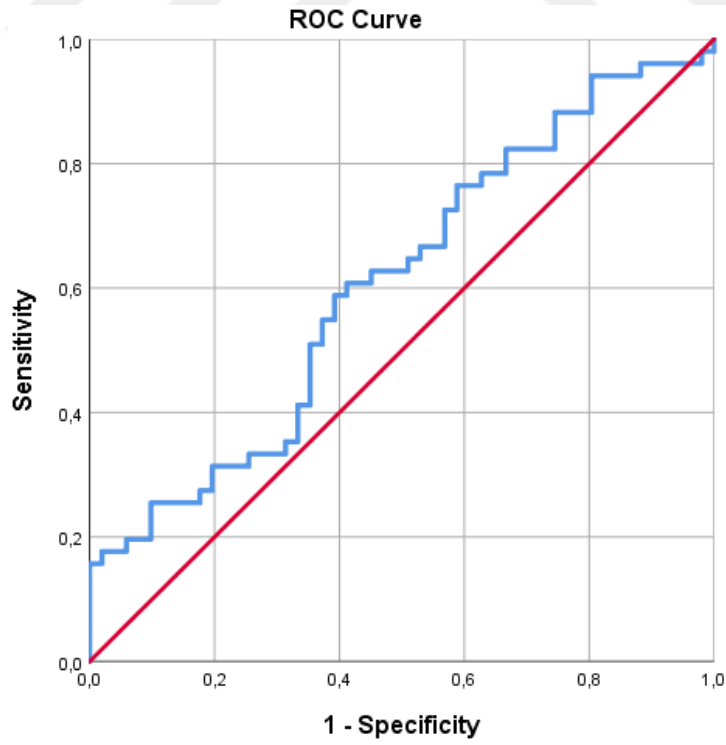
Copeptin ölçümlerinin migren hastalarını ayırt etmede diagnostik değeri olup olmadığının anlaşılması için ROC analizi yapıldı. Ataksız migren dönemine ait copeptin değerleri ile kontrol grubu arasında yapılan ROC analizi anlamlı bulunmadı. Eğri altında kalan alan 0,591 ($p=0,984$) olduğundan copeptin düzeyinin anlamlı diagnostik değer göstermediği anlaşıldı. Kontrol grubu ile ataklı migren dönemine ait hastalardan alınan copeptin düzeyleri düşük oranda anlamlılık gösterdi (Şekil.4). Eğri altında kalan alan $AUC=0,604$ ve anlamlılık değeri tip-I hata değerine oldukça yakın bulundu ($p=0,069$). Cut-off değeri 413,89 pg/mL olarak hesaplandı. Bu değere göre hesaplanan diagnostik oranlar için özgüllük %73,08 ve duyarlılık %54,90 olarak hesaplandı. Ataklı ve ataksız migren dönemlerini ayırt etmede copeptin düzeylerinin düşük oranda ayırıcı tanı değerine sahip olduğu izlendi. Eğri altında kalan alan $AUC=0,604$ ($p=0,057$) olurken cut-off değeri 388,67 pg/mL olarak hesaplandı (Şekil.5). Ataklı ve ataksız gruplar arasında hesaplanan diagnostik oranlar için özgüllük=%60,78 ve duyarlılık=%58,82 olarak saptandı. ROC analiz sonuçlarına ait detaylı oranlar Tablo 5’de sunuldu.

Tablo 5. Migren ve kontrol gruplarına göre yapılan ROC analiz sonuçları

Ataklı migren/Kontrol grupları		Ataklı/Ataksız migren grupları	
CT-proAVP (pg/mL)		CT-proAVP (pg/mL)	
AUC (%95 CI)	0,604 (0,493-0,715)	AUC (%95 CI)	0,607 (0,497-0,716)
<i>P</i>	0,069	<i>p</i>	0,056
Cut-off	413,89	Cut-off	388,67
Duyarlılık (%)	54,90 (40,34-68,87)	Duyarlılık (%)	58,82 (44,17-72,42)
Özgüllük (%)	73,08 (58,98-84,43)	Özgüllük (%)	60,78 (46,11-74,16)
PPV (%)	66,67 (54,51-76,95)	PPV (%)	60,00 (49,84-69,36)
NPV (%)	62,30 (53,92-69,99)	NPV (%)	59,62 (49,86-68,67)
Doğruluk (%)	64,08 (54,03-73,30)	Doğruluk (%)	59,80 (49,63-69,39)

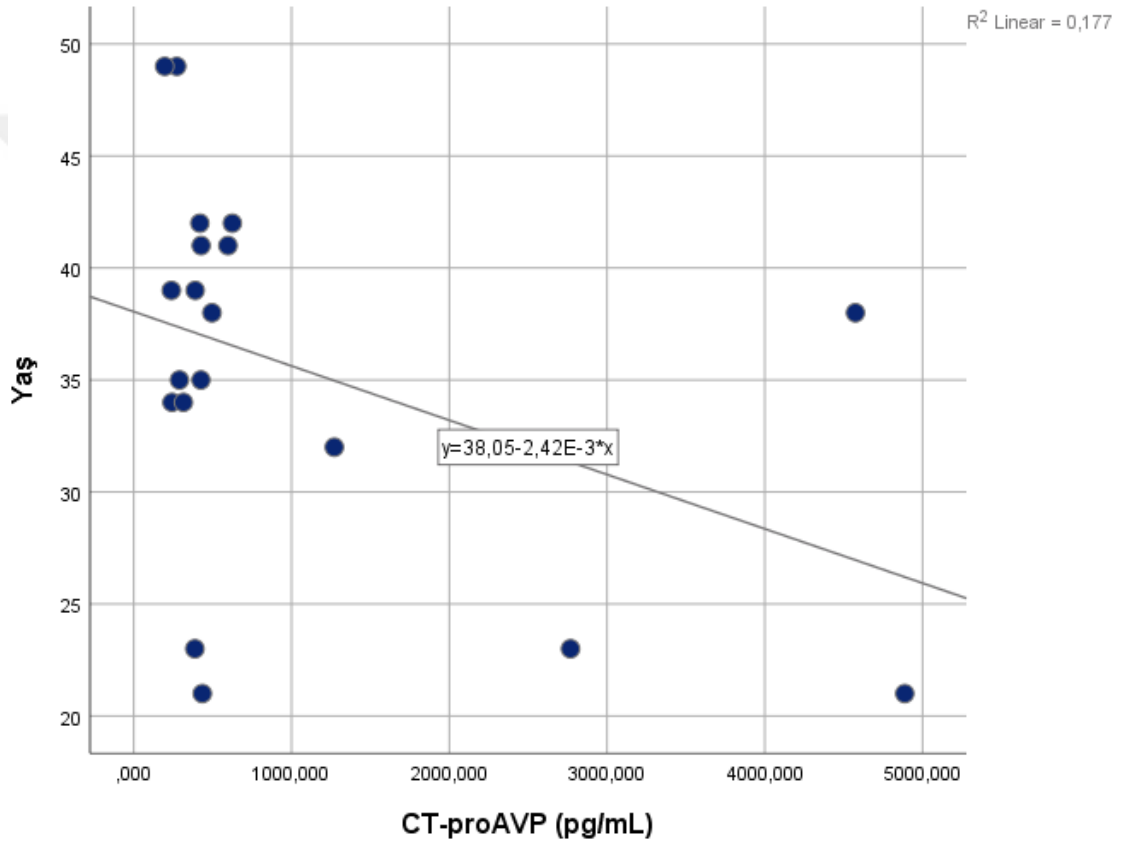


Şekil 9. Kontrol grubuna göre ataklı migren dönemi hastalarına ait Copeptin (pg/mL) ROC eğrisi



Şekil 10. Ataksız döneme göre ataklı dönem migren hastalarına ait Copeptin(pg/mL) ROC eğrisi

Copeptin düzeyleri ile hastaların yaşları arasındaki korelasyon katsayıları incelendi. Kadın hastalar için yaş ile copeptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak erkek hastalarda yaş ile copeptin düzeyleri arasında negatif yönlü ve oldukça düşük düzeyde bir korelasyon değeri belirlendi ($R=-0,408$; $p=0,074$) (Şekil.7). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca kontrol ve migren gruplarında ayrı ayrı yaş ile copeptin düzeyi arasındaki korelasyonlar incelendi. Ancak her iki durumda da hem ataklı hem de ataksız migren dönemi copeptin değerleri ile yaş arasında anlamlı korelasyon elde edilmedi.



Şekil 11. Ataklı migren dönemi copeptin ile yaş arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorun, ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları olan ve tek bir basit mekanizma ile anlaşılması güç olan ortak bir insan deneyimidir (197). Migren, farklı nörolojik belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif veya prospektif olarak bildirilmesine dayanır (14). Migren ataklarının büyük bölümü spontan olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte atakların başlamasında uyku düzeninde sapmalar, açlık, bazı besinler, şiddetli kokular, güçlü ışık vs. gibi bazı internal ve/veya eksternal stimulusların da rol oynayabileceği bilinmektedir (198). Migren sadece bir ağrı dönemi değildir. Migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan semptomlar kompleksi olarak ele almak gereklidir (14).

Migren toplumun büyük bölümünü etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, migrenin etkin ve tam olarak tedavisinin önemini arttırmaktadır. Ancak migren tedavisi bugün için henüz istenilen düzeyde değildir. Bu yüzden migren hala ekonomik ve sosyal boyutları olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu sorunun aşılması ancak migren patogenezinin tam olarak aydınlatılması ve bu bilginin ışığında migrenin tanı ve etkin tedavisinin sağlanması ile olacaktır.

Bazı hastalıklar için tanı ve prognoz hala çok zorlu ve zaman alıcı olabilmekte. Bu nedenle klinisyenlere daha hızlı tedavi kararları vermede ve daha doğru prognostik değerlendirme yapmada yardımcı olmak için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Pratik değere sahip olmak için, yeni bir biyobelirteç güvenilir ve tekrarlanabilir hem de nicel bilgi vermelidir. Dahası, bir biyobelirteç ölçümü kolay, hızlı ve ucuz bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

Copeptin, endojen stres altında dolaşıma salınan bir biyobelirteç olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde potansiyel olarak ümit verici bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

AVP ile ilişkili glikopeptid olarak da bilinen copeptin, ilk kez 1972'de Holwerda tarafından tanımlanmıştır (175). 39 amino asitten oluşur, glikosile edilir ve lösin bakımından zengin bir çekirdek segmenti içerir (176). Birçok stres faktörü tarafından uyarılan; en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisi AVP dir. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (2). Copeptin AVP'ye göre daha stabil bir moleküldür ve kanda seviyesi kolay tespit edilebilir. Salındıktan sonra da günlerce stabil kalır (199). Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi arasında yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (199). Kardiyovasküler hastalıklar, stroke, sepsis, şok gibi durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemekte ve bu yükseliş hem AVP salınımının arttığını göstermekte, hem de tanıl ve prognostik değer taşımaktadır (199). Son zamanlarda, yeni bir belirteç olan copeptinin çeşitli hastalıklardaki (AMI, KOAH, sepsis, sok gibi) düzeyini değerlendirmek amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Literatürde ise copeptin ile ilgili çalışma yeterince bulunmamaktadır. Copeptin seviyesi iskemik stroke, anevrizmal subaraknoid hemoraji ve kafa travması gibi santral sinir sistemi hastalıklarında artış göstermektedir. Yüksek kan copeptin düzeyleri mortalite ve kötü prognoz belirteçidir (3).

Migren ekonomik ve sosyal boyutları olan çok önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına rağmen klinik rutinde hiçbir biyolojik belirleyicisi bulunmamıştır. Klinik biyobelirteç bir ihtiyaçtır. Tanısı için klinik özelliklere dayalı algoritmalar mevcuttur, ancak tutarsızca uygulanır. Daha önce migrende biyobelirteç güdümlü tedavi için, örneğin kalsitonin geni ile ilgili peptid veya nörokinin A seviyelerini ölçerek triptanlara tedaviye yanıtı öngörerek çabalar olmuştur (200). Sekonder baş ağrısının belirli nedenlerinden şüphelenildiğinde bazı biyobelirteçler, araştırılmıştır; sinüs ven trombozunun dışlanması için D-dimerleri gibi (201). Daha önce travmatik olmayan baş ağrısında, baş ağrısının ciddi nedenlerini dışlamak için risk sınıflandırmasının bir işaretçisi olarak copeptini değerlendirmek üzere bir çalışma yapılmış ve çalışmanın sonucu copeptin düzeyinin ciddi sekonder baş ağrılarında, benign baş ağrısı formlarına kıyasla daha yüksek olduğu yönünde olmuştur (196).

Bugüne kadar literatürde migren hastalarında copeptin düzeyleri ölçülmemiştir. Bizim çalışmamızda 51 sağlıklı kişide olmak üzere, 52 migrenli hastanın atak döneminde ve ataksız döneminde serum copeptin düzeyleri çalışılmıştır. Karşılaştırma hem migrenli hastaların ataklı ve ataksız dönemleri arasında hem de her iki dönem için kontrol grubuna göre yapılmıştır.

Çalışmaya 52 migren hastası ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer olan 51 kontrol olmak üzere toplam 103 kişi dahil edildi. Bunların büyük çoğunluğu kadın (%80,58; n=83) ve %19,42 oranında erkekti. Ülkemiz çok merkezli Türkiye Başağrısı Epidemiyoloji Çalışması'nda migren prevalansı kadınlarda %21,8, erkeklerde %10,9 olarak belirlenmiştir. 2006 yılında Avrupa'da yapılan çalışmada kadınlarda migren prevalansının %6,9 - %25 (ortalama %16,6), erkeklerde ise %2,7 - %13 (ortalama %7,5) olarak tespit edilmiştir (202). 2008 Türkiye çalışmasında kadınlarda oran %24,6 iken, erkeklerde oran %8,5 olup kadınlarda erkeklerden 3 kat sık bulunmuştur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da bu çalışmayı destekler şekilde kadınlarda belirgin yüksektir. Keçeci ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada erkeklerde %7,9 ve kadınlarda %17,1 olarak tespit edilmiştir (19). Stovner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dünyada migren prevalansı %15, erkeklerde %10 ve kadınlarda %22 belirlenmiştir (203). Pressman ve arkadaşlarının 2008-2013 yılları arasında yapmış oldukları bir çalışmada kadın erkek oranı 3.5/1 bulurken Ertas ve arkadaşlarının ülkemizde 2012'de yaptığı çalışmada kadın erkek oranı 3/1 bulmuşlardır (13,204). Bu oranın yüksekliği kadın cinsiyet hormonları ile yakından ilişkili olmakla birlikte yüzdelik dilim olarak çalışmadan çalışmaya farklı olması sadece hormon etkisi ile değil genetik faktörler, sosyokültürel farklılıklar, coğrafi farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kadınların ağrıya daha duyarlı olmaları ve daha fazla cevap vermeleri veya kadınların baş ağrısı için doktora daha sık başvurmaları da kadın / erkek oranını etkileyen faktör olarak göz önüne alınabilir.

En sık 2. ve 3. dekadlarda ortaya çıkan migren başağrıları, kişileri yaşamlarının en verimli döneminde etkilemektedir ve bu yüzden önemli ölçüde iş gücü kaybına yol açmaktadır. Steiner ve ark. İngiltere'de yaptığı çalışmada 16-29 yaş arasında %17,1, 30-39 yaş arasında %25,9, 40-49 yaş arasında %22,8, 50-59 yaş arasında %21,5 olarak bulmuşlardır (205). Lipton ve ark. Amerika'da yaptıkları

migren çalışmasında yaş aralıklarına göre 18-29 yaş arası %16.1, 30-39 yaş arası %18,6, 40-49 yaş arası %19, 50-59 yaş arası %14,5 olarak bulmuşlardır (65). Bu çalışmadaki deneklerin tamamına ait yaş ortalaması $32,98 \pm 9,75$ (medyan 34) yıl iken kadın hastalarda $32,40 \pm 10,02$ (medyan 32), erkek hastalarda $35,40 \pm 8,30$ (medyan 36,50) bulunmuştur. Çalışmadaki migren hastalarının yaşlarının literatürlerle uyumlu olduğu görülmüştür. Yapılan bir çok çalışma migrenin 30-45 yaş arasında pik yaptığını gösterse de elde edilen veriler çalışma yapılan bölgenin sosyokültürel özelliklerine, örneklemin nasıl seçildiğine göre varyasyon gösterebileceğini düşünülmektedir.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda copeptin ortalaması $608,67 \pm 950,69$ (medyan 359) pg/mL (89.3 pmol/L) bulunmuştur. Bir çalışmada pulmoner embolide, numunelerin copeptin düzeyleri plazmada B.R.A.M.S. copeptin KRYPTOR kiti kullanılarak KRYPTOR cihazında otomatize immünflorasan yöntemiyle ölçülmüştür. 14 sağlıklı kontrol grubunun medyan copeptin değeri 11 pmol/L ($44,22$ pg/mL) olarak tespit edildi (206). Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde yapılan bir çalışmada 40 sağlıklı kontrol grubunda medyan copeptin değeri 387.50 pg/mL bulunmuştur. Başka bir çalışmada 359 sağlıklı gönüllüde copeptin ölçülmüş, medyan copeptin plazma konsantrasyonları 4.2 pmol / L (16.88 pg/mL) tespit edilmiştir (aralık: $1-13.8$ pmol / L). (187) Başka bir araştırmada da copeptinin sağlıklı gönüllülerde normal değerleri $1.70-11.25$ pmol / L ($6,83-45,22$ pg/mL) arasında değiştiği tespit edilmiştir (174,207,208). Farklı çalışmalarda kontrol gruplarındaki sonuçların çeşitliliği kullanılan kitin ve cihazın farklı olmasına bağlanmıştır. Ayrıca ön veriler, sağlıklı deneklerde copeptin seviyelerinin belirli bir normal aralıkta düzenlendiğini, ancak bireysel fizyolojik koşullara göre değişebileceğini göstermektedir. Copeptin seviyeleri aç kalma sırasında üst normal değerlere yükselir ve bir su yükü içtikten sonra in vivo olarak hızlı bir düşüş gösterir (187). Sağlıklı insanlarda, 28 saatlik bir su yoksunluğu, copeptin konsantrasyonunda iki kat artışa neden olurken, hipotonik salin infüzyonuyla, copeptin konsantrasyonunun 2-3 kat azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (186). 24 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir çalışmada, copeptin, bozuk su durumları ya da daha önce AVP için gösterildiği gibi osmolalite sırasında aynı değişiklikleri göstermiştir: su yoksunluğu serum copeptin konsantrasyonunu 4.6 ± 1.7 pmol / L'den 9.2 ± 5.2 pmol

/ L'ye çıkarmıştır (P <0.0001). Ek hipertonic salin infüzyonu copeptini arttırmıştır. Tersine, hipotonik salin infüzyonu sırasında copeptin 6.2 ± 2.4 pmol / L'den 2.4 ± 2.1 pmol / L'ye düşürmüştür (P <0.01) (209).

Bu çalışmanın sonuçları şunu göstermiştir: hipotezimizin aksine kontrol grubunda copeptin ortalaması $608,67 \pm 950,69$ (medyan 359) pg/mL iken, atak grubunda $689,27 \pm 730,35$ (medyan 423) pg/mL bulunmuştur. Atak döneminde ölçülen copeptin değeri ile kontrol grubuna göre bir miktar yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,069). Plazma copeptin düzeyleri, migrenli bireylerde ataksız dönemde de, sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. . Migren hastalarında copeptin değişiklikleri ile ilgili bir çalışma olmaması nedeniyle bu sonucu diğer gruplarla karşılaştırma imkanımız olmadı.

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardioloji Anabilim Dalı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Aralık 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda koroner ve serebral aterosklerotik hastalık gelişme eğilimi olması sebebi ile copeptinin bu grupta biyobelirteç olarak kullanıp kullanılmayacağını belirlemek için kardiyovasküler bozukluğu olmayan obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda çalışma yapılmıştır. O çalışmada da obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda da sağlıklı kontrollere göre azalmış copeptin düzeyleri tespit edilmiş ve copeptin seviyeleri ile hastalığın ciddiyeti korele bulunmamıştır. Bu sonucun endojen strese olası bir azalma sebebi ile olduğu ve copeptin seviyelerindeki azalmanın obstrüktif uyku apnesi olan hastalarında bozulmuş ADH sekresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca son yıllarda oldukça popüler olan copeptin psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinin sorumlu tutulmuştur. Stres yanıt sistemlerinde bozulma uzun zamandır tanı kategorileri arasında psikiyatrik bozuklukların temel bir özelliği olarak kabul edilmiştir (210). Yinelenen kanıtlar, bipolar bozukluk patofizyolojisinde belirgin bir rol oynadığını göstermektedir (210-213). Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks gibi strese cevap veren araçlardaki anormallikler de güvenilir bir şekilde gösterilmiştir (212,214-216). Bipolar bozukluğu olan bireylerde yapılan bir çalışmada benzer şekilde bipolar bozukluğu olan bireylerin copeptin düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır (213). Meta-analitik çalışmalar, yüksek bazal kortizol seviyeleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve farmakolojik ve/veya

psikososyal strese artan tepki ile karakterize edilen, bipolar bozuklukta HPA aks hiperaktivitesini belgelemiştir (212,216). Nörohipofizde AVP reseptörlerinin aktivasyonu, sinerjistik olarak kortikotrofin salgılayan hormonla birlikte ACTH üretimini uyarır (217-220). Kanıtlar, AVP ekspresyonunun, glukokortikoidler tarafından geri besleme inhibisyonuna, stresin tipi ve yoğunluğunun yanı sıra glukokortikoidlerin, stres ile aktive edilen nörotransmitterler ve nöropeptitler ile etkileşimi ile modüle edilmesine karşı oldukça duyarlı olduğunu gösterir (221,223,224). HPA aks aktivitesinin kronik stres ortamındaki yüksek glukokortikoid fonksiyonunun duyarlılığına sahip olduğu ileri sürülmüştür (221). Bu nedenle, bipolar hastalığı olan bireylerde gözlenen daha düşük seviyedeki copeptinin, uyumsuz bir yanıtı temsil edebileceğini ve popülasyonda belgelenen bu durumun tüm stres yanıt sisteminin düzensizliğine katkıda bulunabileceğini varsaymak mümkündür (212,216).

Stres yanıtında asıl rolü, HPA aks oynar. HPA aks aktivitesi aslında beyinde birçok bölge tarafından düzenlenmektedir. Bunlar amigdala, hipokampus ve prefrontal kortekstir. HPA aks aktivitesinin negatif geribildirim mekanizması yoluyla inhibisyonu veya aktivasyonunda, hipokampus en büyük rolü oynar (225). Stres yapıcı bir faktör, hipotalamus paraventricüler nükleus nöronlarından, kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve AVP üretimini ve salınımını başlatır. Bu salgıların hipofiz ön lobu kortikotrop hücrelerini etkilemesinin ardından kortikotrop hücrelerden genel dolaşıma adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı başlar. ACTH sürrenal kortekse etki ederek, glukokortikoidlerin sentezini ve salınımını artırır (226,227). Glukokortikoid seviyesi yükseldiği zaman ise, hipotalamus, hipokampüsteki ve hipotalamustaki kortikosteroid reseptörler yoluyla CRF ekspresyonunu baskılar. Bu negatif geribildirim, HPA ekseninin aktivitesinin durmasında büyük önem taşır (227).

Bu çalışmada da benzer şekilde copeptin ortalaması ataksız dönemdeki migren hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Stres koşullarında, glukokortikoidler hipotalamustaki paraventricüler nükleusdan kortikotropin salgılatıcı faktör ekspresyonundaki artışı baskılayamazlar ve kortizol buna bağlı olarak yükselir. Kronik stresle HPA aks aktivitesinde meydana gelen değişiklik, gonad hormonları glukokortikoidlere karşı duyarlılığı arttırarak kortizol

yükselmesini önlemektedirler. Hipotezimizin aksine ataksız migren hastalarında düşük copeptin değerlerinin, migrenin kronik hastalık olması sebebi ile kronik stresin etkisinden dolayı olduğu ve ayrıca copeptinin değerlerinin birçok hastalıkta artması ve halen hangi hastalıklarda arttığının kesin olarak bilinmemesinin sağlıklı gruptaki copeptin değerlerinin yüksek olmasını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Temel bulgu ataklı migren grubuna ait ölçülen copeptin ortalaması ataksız dönemde ölçülen değerler göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,026$). Atak döneminde ölçülen copeptin değeri $689,27\pm730,35$ (medyan 423) pg/mL iken ataksız dönemde $576,67\pm639,94$ (medyan 356) pg/mL olarak ölçüldü. Akut dönemde copeptin artışı için en sık kullanılan mekanizma, copeptinin, hipotalamik düzeyde HPA ekseninin aktivasyonunu yansıttığıdır (2). Sekonder baş ağrısı formlarında yapılan bir çalışmada altta yatan hastalığın yanı sıra, stres uyarıcısı olarak ağrının kendisi de copeptin seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada migreni olan bazı hastaların da çok yüksek copeptin değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Şimdiye kadar, sadece göğüs ağrısı ile ilgili olan ancak diğer ağrı uyarıcılarıyla ilgili olmayan copeptin düzeyleri hakkında veriler vardır. Akut miyokard infarktüsünde göğüs ağrısında copeptin düzeyleri ekstrakardiyak göğüs ağrısından daha yüksektir (228). Bu çalışmadaki copeptin ölçümlerinin, migren hastalarını ayırt etmede diagnostik değeri olup olmadığını anlamak için yapılan ROC analizine göre, ataklı ve ataksız migren dönemlerini ayırt etmede copeptin düzeylerinin düşük oranda ayırıcı tanı değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, ağrı uyarıcıları oldukça küçük olsa dahi diğer ilgili stres uyarıcıları yoksa, düşük copeptin seviyeleri migreni doğru şekilde tanımlamalıdır diye düşünmekteyiz.

Çalışmada hem kontrol grubunda hem de ataklı ve ataksız migren gruplarında erkek hastalara ait ortalama değerlerin kadın hastaların ölçüm değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlenirse de cinsiyetler arasındaki ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kadın hastalar içerisinde ataklı dönem ölçümleri ataksız döneme göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Erkek hastalar içerisinde ataklı ve ataksız dönem ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ataklı döneme ait copeptin değeri çok küçük bir farkla daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde yurtdışında yapılan 359 sağlıklı gönüllü arasındaki

çalışmada copeptin konsantrasyonu kadınlarda erkeklere oranla daha düşük tespit edilmiş. Erkekler ve kadınlar arasında medyan copeptin konsantrasyonunda anlamlı fark (5.2 ve 3.7 pmol/ L, $P < 0,0001$) saptanmıştır (187). Strese verilen yanıt, cinsiyete göre değişmekle beraber, gonadlar ve adrenal aks arasındaki çapraz iletişimden de etkilenmektedir. Bu bulgu stresle ilişkili belirli hastalıkların seks bağlantılı olma nedenlerini açıklamaktadır. Kadınlar erkeklere oranla daha çok kortizol yanıtı üretmektedirler (229). HPA aks fonksiyonunu testosteron engellerken, estradiol arttırmaktadır (230). Bu literatür bilgisine uygun olarak çalışmada kadın cinsiyet grubunda atak döneminde, ataksız döneme göre HPA aks aktivitesini yansıttığını düşündüğümüz copeptin düzeyi anlamlı şekilde artmıştır. Çalışmadan çalışmaya sonuçlardaki farklılık, genetik faktörlerin çeşitliliği ve coğrafi bölgenin değişikliği nedeni ile olabileceğini düşündürmektedir.

Copeptin düzeyleri ile hastaların yaşları arasındaki korelasyon katsayıları incelenmiş olup, erkek hastalarda yaş ile copeptin düzeyleri arasında negatif yönlü ve oldukça düşük düzeyde bir korelasyon değeri belirlenmesine rağmen copeptin değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon elde edilmemiştir. Başka bir çalışmada da copeptin plazma konsantrasyonun farklı yaş gruplarında aynı düzeyde olduğu izlenmiş, çalışmayla benzerlik gösterdiği görülmüştür (187).

SONUÇ

Çalışmanın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. En önemlisi, migren atağının ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar göstermesi, karmaşık bulguları olması ve tek bir basit mekanizma ile anlaşılması güç olmasıdır. Ayrıca migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif veya prospektif olarak bildirilmesine dayanması sebebi ile hastaların seçimi bu kriterlere göre yapılmıştır. Copeptinin değerlerinin birçok hastalıkta artması ve halen hangi hastalıklarda arttığının kesin olarak bilinmemesinden dolayı, özellikle sistemik iltihaplanma gibi ekstra-nörolojik nedenlerin göz ardı edilmesi gerekmektedir.

Çalışmada ataklı ve ataksız migren dönemlerini ayırt etmede copeptin düzeylerinin düşük oranda ayırıcı tanı değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Copeptinin sadece baş ağrısı hastalarında değil, diğer ağrılı durumlarda da çalışılmaya değer bir peptid olduğunu ve bilgiler toplandıkça patofizyolojik rolünün daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Copeptin, endojen stres altında dolaşıma salınan bir biyobelirteç olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde ve fonksiyonel sonuçların öngörülmesinde potansiyel olarak ümit verici bir biyobelirteç olabilir. Belirli bir hastalığa özgü olmadığı için, copeptin, teşhis doğruluğunu artırabileceği ve klinisyenlere daha iyi teşhis kararları vermelerine yardımcı olabileceği daha spesifik biyobelirteçler ile birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte, copeptin hala bebeklik döneminde ve klinik yararlılığını kanıtlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Migrenli Hastalarda Kopeptin Düzeyinin Hastalığın Tanı ve Prognozdaki Yeri

İnsanları etkileyen tüm ağrıların içinde baş ağrısı en sık olanıdır. Migren tanısı genellikle baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlar gözönüne alınarak konulur. Kesin bir tanı yönetim yoktur. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri sıklıkla diğer ciddi baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır. Genellikle nörolojik muayene normal saptanır.

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP (arjinin vazopressin) en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır. Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan preprovasopressin'den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır. Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki varlığından dolayı hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Buradan yola çıkarak kopeptin düzeyi migren tanısının konmasında ve tedavisi için umut verici yeni stratejiler oluşturabilir.

Bu çalışmanın amacı migrenli hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında serum bazal copeptin düzeylerinde farklılık olup olmadığı, varsa bu farklılığın hastalığın klinik görünümü ile ilişkisi ve migren hastalarında akut atak döneminde ve ataksız dönemde sapsmalar gösterip göstermediği incelenmek; böylelikle copeptin migren hastalarında tanı ve tedavide rol oynayabilecek bir madde olup olmadığını belirlemektir. Bu şekilde gerek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak ve gerekse migren ayırıcı tanısı ve prognozunun tayinine yardımcı olabilecek biyolojik bir belirteç bulmak amaçlanmıştır.

Çalışma için sözel bilgilendirme sonrası 87 hasta yazılı onam vererek atak dönemi için venöz kan örneği verdi. İlk başvurularından en az 7 gün sonra telefon ile aranan atak dönemi için kan veren hastalardan 53 tanesi farklı zamanlarda ataksız dönemde tekrar venöz kan örneği verdi. Cinsiyet ve yaş olarak benzer 52 sağlıklı kontrol hastasının venöz kan örneği alındı. Çalışmaya toplam 103 hasta dahil edildi. Biyokimya tüpüne alınıp, örneklerin serumu ayrıştırıldıktan sonra ELİSA yöntemi ile copeptin düzeyi incelenmiştir.

Migrenli hastaların yaş ve cinsiyet demografik özellikler kaydedildi. Kontrol grubu ile ataksız dönemde alınan copeptin ortalama değerleri birbirine oldukça yakın bulundu ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,984$). Kontrol grubunda copeptin ortalaması $608,67\pm 950,69$ (medyan 359) pg/mL iken atak grubunda $689,27\pm 730,35$ (medyan 423) pg/mL bulundu. Benzer şekilde atak döneminde ölçülen copeptin değeri ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,069$). Fakat ataklı migren grubuna ait ölçülen copeptin ortalaması ataksız dönemde ölçülen değerler göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,026$). Copeptin ölçümlerinin migren

hastalarını ayırt etmede diagnostik değeri olup olmadığının anlaşılması için ROC analizi yapıldı. Çalışmada ataklı ve ataksız migren dönemlerini ayırt etmede copeptin düzeylerinin düşük oranda ayırıcı tanı değerine sahip olduğu tespit edildi.

Bu sonuçlar copeptinin sadece baş ağrısı hastalarında değil, diğer ağrılı durumlarda da çalışılmaya değecek bir peptid olduğunu ve bilgiler toplandıkça patofizyolojik rolünün daha iyi değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, copeptin hala bebeklik döneminde ve klinik yararlılığını kanıtlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Migren, baş ağrısı, stres, arginin vazopressin, copeptin,



ABSTRACT

The Role of Copeptin in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Migraine

Headache is undoubtedly the most common of all the pains affecting people. Migraine is usually diagnosed by taking cognizance of the headache features and the associated symptoms. There is no definitive diagnostic method. Laboratory tests and imaging methods are often used to exclude other causes of serious headache. Generally, neurological examination is normal.

When the human body is compared with any stress factor, hypothalamo-pituitary-adrenal axis stimulates, the plasma concentrations of cortisol, which is the adrenal stress hormone, increase. AVP is one of the most important hypothalamic stress hormones and is stimulated by many stress factors. However, it is difficult to measure AVP levels because it is an unstable molecule that is pulsatile secreted and rapidly removed from plasma. AVP and copeptin are both co-administered and equally secreted from a larger precursor peptide, preprovasopressin. Copeptin plasma concentrations were closely related to AVP production and copeptin has been shown to better reflect endogenous stress levels relative to cortisone. Due to the positive relationship between copeptin levels and disease severity and clinical outcome it has been suggested that copeptin may be used as a prognostic marker in diseases. From there, copeptin levels can create promising new strategies for diagnosing migraine and for treatment.

This study aims to examine if there is serum basal copeptin level difference between migraine patients and healthy control group, if this difference is related to the clinical appearance of the disease and whether migraine patients show deviations in the acute episode and in the absence episode and thus to determine whether copeptin is a substance, playing a role in the diagnosis and treatment of migraine. In this way, it is aimed to contribute to the development of new treatment strategies and to find a biological marker that can help to determine the differential diagnosis and prognosis of migraine.

After verbal information, 87 patients gave a written consent and a venous blood sample for the episode. At least 7 days after the first application, 53 of the patients who gave blood for the wanted episode by phone gave repeat venous blood sample at different times. Venous blood samples of 52 healthy control patients with similar characteristics as gender and age were taken. A total of 103 patients were included in the study. After the samples were taken into biochemistry tube and the serum of the samples were separated, copeptin level was investigated by ELISA method.

Age and gender demographic characteristics of patients with migraine were recorded. Mean values of copeptin taken during the attack-free period with control group were found very close to each other and the difference was not significant ($p=0,984$). The mean of copeptin in the control group was 608.67 ± 950.69 (median 359) pg / mL and in the attack group 689.27 ± 730.35 (median 423) pg / mL was found. Similarly, no significant difference was found between the control group and copeptin level measured during the attack period ($p=0,069$). However the mean of copeptin in the attacked migraine group was found to be

significantly higher than in the non-attacked period ($p=0,026$). ROC analysis was performed to determine whether the copeptin measurements have a diagnostic value in distinguishing migraine patients. In the study, it was determined that copeptin levels had a low diagnostic value in differentiating migraine episodes with and without attack.

These results suggest that copeptin is a peptide that is worth working not only in headache patients but also in other painful conditions, and that the pathophysiological role can be better evaluated as the information is collected. However, copeptin is still in infancy and more research is needed to prove its clinical usefulness.

Key words: Migraine, headache, stress, arginine vasopressin, copeptin



KAYNAKLAR

1. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology* 2001;56(2):178-183.
2. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 341–346.
3. Yu GF, Huang Q, Dai WM, Jie YQ, Fan XF, Wu A, et al. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Peptides* 2012; 33: 164–169.
4. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2009;9.
5. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Historical Introduction, Pathophysiology and Epidemiology of Headache, Migraine Diagnosis and Treatment in Headache in Clinical Practice. Second Edition Martin Dunitz Ltd, 2002; pp:1 -30.
6. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967.
7. Demirel H. Migren ve epizodik gerilim tipi baş ağrılarının hematolojik parametrelerle ilişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2007.
8. Fothergill, J. 1784. Remarks on that complaint commonly known under the name of sick headach. *Medical Observations and Inquiries by a Society of Physicians in London*, 6: 103–137.
9. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*, 1888. Philadelphia: Plakiston, Son and Co. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51:1-151.
10. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. Isis Medical Media, 1998: 1 –7.
11. Rowland LP: *Merritt's textbook of neurology*. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins. 1995; 839.
12. Alemdar M, Selekler M. [Migraine and cortical spreading depression]. *Agri*: 2006;18(4):24-30.
13. Ropper AH, Adams RD, Victor M, Samuels MA, Ropper AH. *Adams and Victor's principles of neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
14. Swanson WJ, Dodick WD, Capoblanco JD. Headache and Other Craniofacial Pain. In: *Neurology in Clinical Practice* (third ed.), Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC, Butterworth-Heinemann. 2000;73: 1829-1878.

15. Harran Üniversitesi, 2010. Erişim tarihi: 22.10.2016. <http://hastane.harran.edu.tr/norofatih/basagriları>
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
17. Evans RW, Mathew MT. Handbook of Headache. Ertaş M (Çeviren) s.28-60, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999 18. Başağrısı (Esme Ekizoğlu, Elif Kocasoy-Orhan, Betül Baykan),01.01.2019
18. A. Emre Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Nöroloji e- Ders Kitabı, <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>
19. Evans RW, Mathew NT. Handbook of headache. 2nd ed. Philadelphia; London: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
20. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1993; 34: 1111-20.
21. Victor M, Ropper AH. Headache and other craniofacial pains. In:Victor M, Ropper AH (Eds). *Adams and Victor's Principle's of Neurology*. 7th Edition. New York: McGraw-Hill 2001; p.182.
22. Breslau N., Davis G., C. Andreski, P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry research* 1991;37 (1), 11-23.
23. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine: diagnosis and treatment. In: *Headache in Clinical Practice*. 2nd Edition. Oxford: Martin Dunitz Ltd 2002; p.61-82.
24. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: (ed) *Headache in Clinical Practice*. London: Medical Media Press 1998; 35: 387-396
25. Dowson AJ., Sorularınıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. 1. Baskı 2003; 3-204.
26. Vural O. Baş Ağrıları özel sayısı . *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 85-126, 104.
27. Diamond S. Migraine headaches. *Med Clin North America* 1991; 75 (3): 545-65.
28. Peatfield R, Campbell JK: *Headaches*, 1st edition, Health press LTD. 2002, 20-24.
29. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: a review of population based studies. *Neurology* 1994; 44 (suppl 4) 17-23
30. Ertaş M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13,147-57.

31. Baykan B, Ertas M, Karli N, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain* 2015; 16: 103.
32. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. Turkish Headache Epidemiology Study Group. *Neurology* 1998;50(suppl 4):225.
33. Vural O. *Türkiye Klinikleri Cilt/Vol:1 Sayı/No:2 Ağustos 2003*
34. Rasmussen, B.K., Jensen R., Schroll M. ve Olesen J., Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch Neurol*, 1992. 49 (9): p. 914-8.
35. Stewart, W.F., Lipton R.B. ve Liberman J., Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*, 1996. 47 (1): p. 52-9.
36. Silberstein SD. Migraine and women. *Syndrome* 1995; 7 (9): 37-42.
37. Ferrari MD, Han J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press 2001; 85-107.
38. Catarci T, Rose FC. Migraine and heredity. *Path Biol*. 1992; 40:284-86
39. Russel MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited. *Cephalalgia* 1996; 16:305- 09
40. VVaters WE. Migraine: Intelligence, social class, and familial prevalence. *BMJ*. 1971;2:77-81
41. Ely FA. The migraine- epilepsy syndrome. *Arch Neurol Psychiatr*. 1930;24:943.
42. Childs AJ, Sweetnam MT. A study of 104 cases of migraine. *British Journal of Industrial Medicine* 1961; 18:234- 236.
43. Bille B. Migraine in schoolchildren. *Açta Paediatrica*. 1962;51(136):1-151
44. Couch JR, Bears C, Verhulst S. Importance of maternal heredity in the etiology of migraine. *Neurology* 1986;36:99
45. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311:541-4.
46. Harwald B, Hauge M. A catamnestic investigation of Danish twins. *Danish Medical Bulletin*1956;3:150-58
47. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russel MB. Migraine without aura:a population-based twin study. *Ann Neurol*. 1999;46:606-11
48. Baier WK. Genetics of migraine and migraine accompagnée: a study of eighty-one children and their families. *Neuropediatrics* 1995;16:84-91
49. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, ve ark. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.

50. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, ve ark. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003;33(2):192-6İtf-57
51. Vanmolkot KR, Babini E, de Vries B, Stam AH, Freilinger T, Terwindt GM, ve ark. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Mutation in brief #957. Online. Hum Mutat.* 2007;28(5):522.
52. Ferrari MD, Dichgans M. Genetics of primary headache. İçinde Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 8th edition. New York: Oxford University Press; 2008; s. 133-49.
53. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby Pj, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Gen.* 1998;7:459-463.
54. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache.* 2013;53(2):401-412.
55. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri, Ed: Öge EA, Baykan B. *Nöroloji. İkinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 373-393.*
56. Morris Levin, MD, *The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD III) Headache currents-Clinical review, Changes and Challenges s:1383-1395.*
57. Saip S, Siva A: *Migren Kliniği ve Tedavisi. Emre M (Editör). Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2013:138-142.)*
58. Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics, and treatment strategies. *Neurol Clin.* 2009 May;27(2): 467-79
59. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA ve ark. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106(1-2): 81-9.
60. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression; *Headache* 2006;46: 1334-43.
61. Feride Sert Öksüz, “Epizodik Ve Kronik Migren Hastalarında Serum ADMA Düzeyi Analizi, Serum ADMA Düzeyinin Migrende Kronikleşme Ve Kliniğe Olan Etkisinin Araştırılması “, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,2018
62. Kayan A., Hood J.D. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 1984; 107:1123-1142
63. Watson P., Steele J.C. Paroxysmal dysequilibrium in the migraine syndrome of childhood. *Arch Otolaryngol* 1974; 99:177-179.
64. Swaminathan A., Smith J.H. Migraine and Vertigo, *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15:515
65. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Second Edition (Ertas M., Akman Demir G.), *Klinik Uygulamada Bas Agrısı, Aralık 2004.*

66. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-872.
67. Evans R, Ninan TM. Migren. In: Başağrısı El Kitabı. 2 th ed. Lippincott Williams&Wilkins;2005:28-60.
68. Kirchmann M., Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 286-93
69. Lashley, K.S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46, 331-339.
70. Ropper, A.H.,Samuels, M.A. Headache and Other Craniofacial Pains. A.H. Ropper (Ed.). *Adam's and Victor's Principles of Neurology*, 9th edition 2009;(s.162-188).
71. Siva, A. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi No: 30 Mayıs 2002; s. 39-50.
72. Storer RJ, Akerman S, Shields KG, Goadsby PJ. GABA-A receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. *Brain Research*. 2004;1013(2):188-193
73. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*. 1995;15(2):175-182.
74. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology*. 2000;55(5):732-733.
75. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS), *The International Classification of Headache Disorders (2nd edition)*. *Cephalalgia* 2004; 24: 1160.
76. Silberstein SD, Sapel JD, Freitag GF. Migraine Diagnosis and Treatment. In: *Wolff's Headache and other headpain*. 7th ed. Oxford University Pres;2001:201-237.
77. Silberstein, SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995; Jul-Aug;35(7): 387-396
78. Pascual J. Migraine postdrome. *Headache*. 2011;51(5):819.
79. Bradley W.: Daroff R., Fenichel G., Marsden C. *Neurology in Clinical Practise*, Third Edition. 1998;Vol 2; 1846-1848.
80. Makpere Delikanlı, "Migrenli Hastalarda Allopregnanolon Düzeyinin Hastalığın Tanı ve Prognozundaki Yeri",Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı,2017
81. Ezgi Can, "Migren Hastalarında Profilaktik İlaç Kullanımına Uyumun Araştırılması", Ankara, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 2018
82. LE, İ., Nörolojide yeni ufuklar: Başağrıları. Ankara: Ayrıntı basımevi, 2011
83. Lüleci A. Maltepe ilçesi doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevelansının araştırılması (tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.

84. Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., Geraud, G. Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. *Cephalgia: an international journal of headache* 2008;28 (8), 856-862.
85. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis* 2009;205(1):15-22.
86. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine* 2002;8(2):136-142.
87. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):335-360.
88. Goadsby P. Migraine: a disorder involving trigeminal brainstem mechanisms. *Science of pain Elsevier, Oxford*. 2009;461-468.
89. Karatas-Kursun, H. Molecular Pathways of Cortical Spreading Depression-Mediated Trigemino-vascular Activation, PhD Thesis. Hacettepe University, Ankara 2011.
90. Fabricius, M., Akgoren, N., Lauritzen, M. Arginine-nitric oxide pathway and cerebrovascular regulation in cortical spreading depression. *The American journal of physiology* 1995;269 (1 Pt 2), H23-29.
91. Lauritzen, M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117 (Pt 1), 199-210.
92. Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B. ve diğeri. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001;98 (8), 4687-4692.
93. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-624.
94. İnan L.E. Nörolojide Yeni Ufuklar Baş ağrıları. *Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara* 2011; S: 61.
95. Ertaş M, Akman-demir G Klinik Uygulamada Baş ağrısı 2004, S:47-113.
96. Ninan T. Mathew. Migraine. In: Evans RW, Mathew NT (Eds). *Handbook of Headache*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p.28-60.
97. Celentano DP, Stewart WF, Linet MS. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks. *J Clin Epidemiol* 1990;1-113.
98. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *Journal of the neurological sciences*. 1995;134(1-2):9-14.
99. D'Andrea G., Granella F., Perini F., Farruggio A., Leone M., Bussone G.: Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache.; *Headache*;2006; 46: 585-591

100. Edvinsson M-L, Edvinsson L. Comparison of CGRP and NO responses in the human peripheral microcirculation of migraine and control subjects. *Cephalalgia* 2008;28:563- 566.
101. Bigal ME, Krymchantowski AV, Ho T. Migraine in the triptan era, progresses achieved, lessons learned and future developments. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2-B):559-569.
102. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine, *Neurology (suppl 7)* 1994;44: 33-36.
103. Bougousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987;44: 479-482,24.
104. Welch KMA, Lewis D. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997;15:107-14
105. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003; 4(Suppl 2):13-24. 6.
106. Velioglu SK, Boz C, Ozmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia* 2005;25(7):528-35.
107. Cupini LM, De Murtas M, Costa C, Mancini M, Eusebi P, Sarchielli P, et al. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache. *Headache* 2009;49(7):1005- 13.
108. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12(2):115-25.
109. Wang J, Fuh JL, Juang K D, and Lu SR. Migraine and suicidal ideation in adolescents aged 13 to 15 years old. *Neurology* 2009; 72:1146-1152.
110. Beghi E, Bussone G, D'Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni GC, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain* 2010;11(2):141-50
111. Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S, Gencik M, Epplen JT, Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia* 2003; 23:14-19.
112. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME. Childhood periodic syndromes: a population-based study. *Pediatr Neurol* 2010; 43:420-424. 75.
113. Rhode AM, Hoising VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome: a case-control study. *Cephalalgia* 2007; 27:1255-1260.
114. Zurack N. Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalalgia* 1997; 17:723-8.
115. Hu X, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 813-818.

116. Akyol A, Erdemoğlu K, Ertaş M, Zarifoğlu M. Migren Başağrısı Tedavisi. Başağrısı Çalışma Grubu. Başağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi (Güncellenmiş Şekli) 2011
117. Silberstein, S.D., Migraine. *Lancet*, 2004. 363: p. 381-391
118. Lipton, R.B. and S.D. Silberstein, Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*, 1994.
119. Zarifoğlu M, Siva A, Öztürk V, Baykan B, Karlı N, Özge A, Selekler M, Erdemoğlu AK. Migren baş ağrısı tedavi klavuzu. 2008.
120. Türk Nöroloji Derneği. Başağrısı Kılavuzu. 2007; 11-24. <http://www.noroloji.org.tr/menu/34/tani-ve-tedavi-rehberi> erişim tarihi 15.04.2016
121. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Hustedt IW et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *ClinNeuropharmacol* 1999; 22(4): 201-206.
122. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48:1157-1168.
123. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994; 44:1587-1592. 44.
124. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004; 11:671-677.
125. The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31:314-322.
126. Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M; Rizatriptan/Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003; 49:20-29.
127. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ, Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled comparison. *Eur Neurol* 2002; 47:99-107.
128. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668-1675.
129. Linde M. Migraine: A review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand.* 2006;114: 71-83
130. Silberstein, S.D., Headaches in pregnancy. *Neurologic clinics*, 2004. 22(4): p. 727-756.

131. Lipton, R., et al., Migraine Prevention Patterns in a Community Sample. *Headache*, 2005. 45(6): p. 792.
132. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin* 2009; 27: 429-443.
133. Silberstein, S.D., Preventive migraine treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2015. 21(4, Headache): p. 973-989.
134. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Feve J, Masson M et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989; 9: 247-253.
135. Cortelli P, Sacquegna T, Albani F, Baldrati A, D'Alessandro R, Baruzzi A, et al. Propranolol plasma levels and relief of migraine. Relationship between plasma propranolol and 4-hydroxypropranolol concentrations and clinical effects. *Arch Neurol* 1985; 42: 46-48.
136. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A et al; Study Group. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001; 21: 120-128.
137. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003225
138. Gürsoy AE, Ertaş M. Migrende profilaktik tedavi nöropsikiyatri arşivi 2013; 50 özel sayı:30-35.
139. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1992;19(3):340-345.
140. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, Zhu Y, Massing MW, Fang Y. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain Med* 2012; 13:80-86.
141. Ertaş M. Migren Tedavisi. Siva A, Hancı M.(ed).Baş, Boyun, Bel Ağrıları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları, İstanbul, No:30, 2002; 51-54.
142. Gray RN, E.a., Drug treatments for the prevention of migraine headache. Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
143. D'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39:716-719.
144. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:188-195.
145. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol* 2009; 89:176-192.

146. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Cephalalgia*. 2007; 27:814-823.
147. MW Dunser ve diğ., Vazodilatör şokun tedavisi: arginin vazopressinin rolünü belirleme *İlaçlar* , 63 (2003) , s. 237 – 256 Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
148. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, J'ye Vuruldu, Müller B, Keller U, Christ-Crain M. Plazma kopeptindeki değişiklikler, arginin vasopressinin c-terminal kısmı, su yoksunluğu sırasında ve sağlıklı kişilerde fazla. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3973–8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0232>
149. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Hipo, izo ve hiperosmolar hallerde plazma copeptin ve vazopressin konsantrasyonlarının korelasyonu. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1046–52. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2499>
150. CL Holmes , ve ark., Bilimsel inceleme: vazopressin ve kardiyovasküler sistem bölüm 2 - klinik fizyoloji *Crit. Care*, 8 (2004), ss. 15 – 23 Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
151. CL Holmes , ve ark., Bilim incelemesi: vazopressin ve kardiyovasküler sistem bölüm 1 - reseptör fizyolojisi , *Crit. Care*, 7 (2003) , sayfa 427 – 434 Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
152. Egashira N, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M. Vazopressin reseptörlerinde yeni konular ve yeni ilaçlara yaklaşım: Vazopressin reseptörünün psikolojik ve bilişsel işlevlerde rolü. *J Pharmacol Sci* 2009; 109: 44-9. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.08R14FM>
153. Seligman R, Seligman BGS, Teixeira PJZ. Ventilatöre bağlı pnömonide mortalite belirleyicilerinin doğruluğunun karşılaştırılması. *J Bras Pneumol* 2011; 37: 495-503. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400012>
154. 154. Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, vd. Plazma copeptin ve diabetes mellitus riski. *Circulation* 2010; 121: 2102-8. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663> .
155. Yu GF, Huang Q, Dai WM, Jie YQ, Fan XF, Wu A, vd. Copeptinin prognostik değeri: Travmatik beyin hasarı olan hastalarda bir yıllık sonuç. *Peptitler* 2012; 33: 164-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.11.017>
156. G. Morgenthaler, Joachim Struck, Stefan Jochberger, Martin W. Dunser, Copeptin: Yeni bir biyolojik belirleyicinin klinik kullanımını, *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Mar;19(2):43-9. doi: 10.1016/j.tem.2007.11.001
157. JJ Preibisz, vd., Esansiyel hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde plazma ve trombosit vasopressin, *Hipertansiyon*, 5 (1983), s. 1129 - 1138, CrossRef Google Akademik

158. M. Kluge, vd.,Plazmada arginin8-vazopresin tayini için geliştirilmiş ekstraksiyon prosedürü ve DEA: çocuklarda ön tedariki örneği tedavisinin rolü ve referans değerleri, Clin. Chem, 45 (1999), sayfa 98 – 103, Scopus Google Akademik'te Kaydı Görüntüle
159. G. Baumann, JF Dingman, Dağılımı, kan nakli ve insanda antidiüretik hormonun bozulması, J. Clin. Invest., 57 (1976), sayfa 1109 – 1116, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
160. GL Robertson, vd., İnsan plazmasında arginin vazopressinin radyoimmünoassayına yönelik yeni bir yöntemin geliştirilmesi ve klinik uygulaması, J. Clin. Invest. , 52 (1973) , sayfa 2340 – 2352, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
161. T. Jernberg ve diğ.,Plazma N-terminal proatriyal natriüretik peptidinin (proANP) stabil olmayan anjina pektoris veya ST yükselmesiz akut miyokard infarktüsünde sonucun erken bir prediktörü olarak kullanımı,Am. J. Cardiol. , 89 (2002), sayfa 64 – 66,Makale PDF İndir Scopus Google Akademik'te Kaydı Görüntüleyin
162. H. Ruskoaho,Kalp yetmezliğinde tanısal araçlar olarak kardiyak hormonlar, Endocr. Rev., 24 (2003), s. 341 – 356, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
163. T. Mueller ve diğ., Semptomatik ve asemptomatik yapısal kalp hastalığında BNP ve NT-proBNP'nin tanısal faydasının baş başa karşılaştırılması, Clin. Chim. Açta, 341 (2004), sf. 41 – 48, Makale PDF İndir Scopus Google Akademik'te Kaydı Görüntüleyin
164. NG Morgenthaler, vd., İnsan plazmasında pro-atriyal natriüretik peptidin orta bölgesi için immünooluminometrik test, Clin. Chem. , 50 (2004), s. 234 – 236, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
165. NG Morgenthaler, vd., Pro-atriyal natriüretik peptid, APACHE II skoruna benzer şekilde sepsiste prognostik bir belirteçtir: gözlemsel bir çalışma, Crit. Care, 9 (2005), s. R37 - R45, CrossRef Google Akademik
166. NG Morgenthaler, vd., Bir immünooluminometrik test ile plazmada orta bölge proadrenomedullinin ölçümü., Clin. Chem., 51 (2005) , sayfa 1823 – 1829., Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
167. .J. Struck, diğ., Endotelin-1 öncüsünün in vivo proteolitik işleme modeli, Peptitler, 26 (2005) s. 2482 – 2486.,Makale PDF İndir Scopus Google Akademik'te Kaydı Görüntüleyin
168. J. Papassotiriou ve diğ., İnsan plazmasında C-terminal endotelin-1 öncül fragmanının ölçümü için immünooluminometrik test, Clin. Chem. , 52 (2006) , sayfa 1144 – 1151, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
169. .Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, vd. Kritik hastalarında copeptin ve arginin vazopressin konsantrasyonları. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4381–6. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2830>.

170. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KCS, Rutishauser J, Brabant GE, Müller B, Christ-Crain M. Eşzamanlı insülin tolerans testi ve yeni bir copeptin testi ile ön ve arka hipofiz fonksiyon testleri. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2640–
171. Jochberger S, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Morgenthaler NG, Friesenecker BE, vd. Ağır septik şoklu bir hastada vazopressin ve copeptin plazma konsantrasyonlarının seyri. *Anaesth Yoğun Bakım* 2006; 34: 498-500.
172. Lidija Dobša and Kido Cullen Edozien, Copeptin ve çeşitli hastalıkların tanı ve prognozundaki potansiyel rolü, *Biochem Med (Zagreb)*. 2013 Jun; 23(2): 172–190. Published online 2013 Jun 15. doi: 10.11613/BM.2013.021
173. Katan M, Müller B, Mesih-Crain M. Copeptin: Yeni ve umut verici bir teşhis ve prognostik belirteç. *Crit Care* 2008, 12: <http://dx.doi.org/10.1186/cc6799>.
174. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Vazopressin öncülünden türetilen stabil bir peptid olan Copeptin sepsis hastalarının serumunda yükselir. *Peptitler* 2005; 26: 2500–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2005.04.019>
175. DA Holwerda, Domuz hipofizinin arka lobundan bir glikopeptid. I. İzolasyon ve karakterizasyonu, *Avro. J. Biochem.*, 28 (1972), s. 334 – 339, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
176. H. Kara, vd., Sığır arginini vazopressin-nörofizin II öncüsünü kodlayan klonlanmış cDNA'nın nükleotit sekansı, *Nature*, 295 (1982), s. 299 – 303, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
177. R. Acher, vd., Nöropeptitlerin dinamik olarak işlenmesi: intranöronal salgı taşınımı sırasında nörohipofizyal preprohormonların sıralı şekillenmesi, *J. Mol. Neurosci.* , 18 (2002) , sayfa 223 – 228, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
178. DR Repaske, vd., Arginin vazopressin / nörofizin II / copeptin öncüsünün sinyal peptidinde Ala-1 → Val kodlayan bir mutasyonun neden olduğu otozomal dominant nörohipofizeal diabetes insipidusun klinik görünümünde heterojenlik, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* , 82 (1997) , sayfa 51 – 56, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
179. G. Nagy , ve diğ., Vazopressin-neurophysin prekürsörünün glikopeptid kısmı, nörohipofiziyal prolaktin serbest bırakma faktörüdür., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* , 151 (1988) , sayfa 524 - 529'da açıklanmaktadır., Makale PDF İndir Scopus Google Akademik'te Kaydı Görüntüleyin
180. JF Hyde ve diğ., Vazopressin ile ilişkili glikopeptid, prolaktin salgılayan bir faktör değildir: emziren Brattleboro sıçanları ile çalışmalar, *Endocrinology*, 125 (1989), sayfa 35 – 40, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
181. C. Barat, vd., İnsan vazopressin prekürsör yapılarının özellikleri: diabetes insipidusa potansiyel bir katkı maddesi olarak copeptin yokluğunda katlanan verimsiz monomer, *Biochemistry* , 43 (2004), sayfa 8191 – 8203, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı

182. AJ Parodi, Protein glukozilasyonu ve protein katlanmasındaki rolü, *Annu. Rev. Biochem*, 69 (2000), sayfa 69 – 93, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
183. JD Schrag , ve diğ., Protein katlanmasının ve salgılama yolunda ayrılmasının kontrol edilmesi, *Trendsler Biyokimyası. Sci.* , 28 (2003) , sayfa 49 – 57
184. Nikel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. Copeptinin acil serviste risk sınıflandırılmasında tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak rolü. *BMC Med* 2012; 10: 7. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-7> .
185. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13101
186. AA, Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, vd. C-terminal provasopressin (copeptin), akut miyokard enfarktüsünden sonra kalp yetersizliği olan hastalarda güçlü bir prognostik belirteçtir: OPTIMAAL çalışmasının sonuçları. *Eur Heart J* 2009; 30: 1187–94. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp098>
187. NG Morgenthaler , vd., Vazopressin öncülünden türetilmiş stabil bir peptid olan copeptin ölçümü için deney, *Clin. Chem.* , 52 (2006) , sayfa 112 – 119, Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
188. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M, vd. Acil serviste göğüs ağrısı hastalarında erken akut miyokard infarktüsü ekarte edilmesine ilişkin önemli noktalar: copeptin vakası. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 243 -53. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2011-0845> .
189. 189.Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler NG, Merlo A, vd. Copeptin, akut intraserebral kanamalı hastalarda mortalite ve sonuç ile ilişkilidir. *BMC Neurol* 2010; 10: 34. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-10-34> .
190. Zhang X, Lu XM, Huang LF, Ye H. Copeptin, akut spontan bazal ganglion kanaması olan hastalarda bir yıllık mortalite ve fonksiyonel sonuç ile ilişkilidir. *Peptitler* 2012; 33: 336-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2012.01.011> .
191. Dong XQ, Huang M, Yu WH, Zhang ZY, Zhu Q, Che ZH, vd. Akut spontan bazal ganglion kanamasından sonra plazma copeptin seviyesindeki değişiklik. *Peptitler* 2011; 32: 253–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2010.11.021>
192. Zhu XD, Chen JS, Zhou F, Liu QC, Chen G, Zhang JM. Anevrizmal subaraknoid kanaması olan hastaların periferik kanında copeptin tespiti. *Crit Care* 2011; 15: R288. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10575>
193. Katan M, Fluri F, MD, Morgenthaler NG. Copeptin: A novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009; 66.
194. Fırat Tez, Feyza Aksu, “İskemik ve Hemorajik Serebrovasküler Hastalıklarda Copeptin Düzeylerinin Tanı ve Prognozla İlişkisi”, Elazığ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 2014

195. Hikmet Memmedov, “Boks ve Kickboks Spor Müsabakalarının Travmatik Beyin Hasarı Oluşturma Riskinin Laboratuar Açısından Değerlendirilmesi” Erzurum, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014
196. Claudine Angela Blum, Bettina Winzeler, Nicole Nigro, Philipp Schuetz, Silke Biethahn, Timo Kahles, Cornelia Mueller, Katharina Timper, Katharina Haaf, Janina Tepperberg, Margaret Amort, Andreas Huber, Roland Bingisser, Peter Stephan Sándor, Krassen Nedeltchev, Beat Müller, Mira Katan ve Mirjam Christ Crain, Acil durumda travmatik olmayan baş ağrısında risk tabakalaşması için copeptin: Prospektif çok merkezli bir gözlemsel kohort çalışması, *J Headache Pain.* 2017; 18(1): 21. Published online 2017 Feb 13. doi: 10.1186/s10194-017-0733-2
197. Stephan D Silberstein, Richard B Lipton, Peter J Goadsby. The pathophysiology of primer headache. In: *Clinical Practice of Headache.* (2nd ed) Oxford, Martin Dunitz, 2002: 47-60.
198. Zarifoğlu M, Siva A. Baş Ağrıları. In: Oğul E. *Klinik Nöroloji*, İstanbul, Nobel&Güneş Kitabevi, No: 1, 2002: 107-121.
199. Nils G. Morgenthaler, MD, MBA Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010;16: 37–44.
200. Durham P, Papapetropoulos S. Migrenle ilişkili biyobelirteçler ve bunların migren yönetimindeki potansiyel rolü. *Baş ağrısı.* 2013; 53: 1262–1277. doi: 10.1111 / kafa.12174.
201. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schlafer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J Normal D-dimer seviyeleri, serebral sinüs trombozunu güvenilir şekilde dışlıyor mu? *İnme.* 2004; 35: 2820-22825. doi: 10.1161 / 01.STR.0000147045.71923.18.
202. Stovner LJ., Zwart JA, Hegan K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europa. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333-345
203. *Cephalalgia* Volume 27 2007; 3: 193–210
204. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, Kett-White CR, Gupta AK, Maskell LB, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Jan; 72(1): 99-105.
205. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668–1675.
206. Fatih Savran “ Akut Pulmoner Emboli Tanısında Copeptinin Etkinliği” Konya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 2011
207. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, vd. Akut miyokard infarktüsünde yeni ve prognostik bir belirteç olarak C-terminal pro vasopressin (copeptin): Leicester akut miyokard infarktüsü peptid (LAMP) çalışması. *Circulation* 2007; 115: 2103-10. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503>.

208. Hoorn EJ, Wolfswinkel ME, Hesselink DA, Rijke YB, Koelewijn R, Hellemond JJ, Genderen PJJ. İthal sıtmada hiponatremi: Vazopressinin patofizyolojik rolü. *Malar J* 2012; 11: 26. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-11-26>
209. G. Szinnai, vd. Plazma kopeptindeki değişiklikler, su yoksunluğu sırasında arginin vazopressinin C-terminal kısmı ve sağlıklı deneklerde aşırı J. Clin. Endokrinol. Metab. , 92 (2007) , sayfa 3973 - 3978Scopus Google Akademik'te CrossRef Görüntüleme Kaydı
210. Zorn, JV, Schur, RR, Boks, MP, Kahn, RS, Joels, M, Vinkers, CH. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 77:25– 36.
211. Post, RM. Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: Implications for illness progression and prevention. *Bipolar Disord.* 2016; 18: 315– 324.
212. Belvederi Murri, M, Prestia, D, Mondelli, V et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 327– 342.
213. Lex, C, Bazner, E, Meyer, TD. Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017; 208: 298– 308.
214. Cervantes, P, Gelber, S, Kin, FN, Nair, VN, Schwartz, G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 2001; 26: 411– 416.
215. Daban, C, Vieta, E, Mackin, P, Young, AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2005; 28: 469– 480.
216. Girshkin, L, Matheson, SL, Shepherd, AM, Green, MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 49: 187– 206.
217. Gillies, GE, Linton, EA, Lowry, PJ. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 1982; 299: 355– 357.
218. Rivier, C, Vale, W. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology* 1983; 113: 939– 942.
219. Salata, RA, Jarrett, DB, Verbalis, JG, Robinson, AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. in vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J. Clin. Invest.*1988; 81: 766– 774.
220. Krogh, J, Gotze, JP, Jorgensen, MB, Kristensen, LO, Kistorp, C, Nordentoft, M. Copeptin during rest and exercise in major depression. *J. Affect. Disord.* 2013; 151: 284– 290.
221. Aguilera, G, Rabadan-Diehl, C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for stress adaptation. *Regul. Pept.* 2000; 96: 23– 29.

222. Ma, XM, Aguilera, G. Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin transcription by glucocorticoids. *Endocrinology* 1999; 140: 5642– 5650.
223. Ma, XM, Levy, A, Lightman, SL. Rapid changes of heteronuclear RNA for arginine vasopressin but not for corticotropin releasing hormone in response to acute corticosterone administration. *J. Neuroendocrinol.* 1997; 9: 723– 728.
224. Herman, JP, Cullinan, WE. Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 78– 84.
225. Herman JP, Ostrander MM, Muelle NK, Figueiredo H. Limbic system mechanism of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1201-13
226. Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi S, Micale G, Ferrati E, Stress and dementia: the role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis *Aging Clin Exp Res* 2006;18:167-70
227. Warne JP Shaping the stress response: Interplay of palatable food choice, glucocorticoids, insulin and abdominal obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2008
228. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Mesih A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingiser R, Mesih M, Mueller C. Akut miyokard enfarktüsünün hızlı bir şekilde ekarte edilmesi için artan copeptin değeri. *J Coll Cardiol.* 2009; 54: 60-68. doi: 10.1016 / j.jacc.2009.01.076.
229. Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav* 1994;28:464-76
230. Viau V, Soriano L, Dalman MF, Androgens alter corticotropin releasing hormone and arginine vasopressin mRNA within forebrain sites known to regulate activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis *J Neuroendocrinol* 2001;13:442-52

EKLER

Ek 1. Tezin Güç Analizi



19.06.2018 15:55



One Way ANOVA Power Analysis

Numeric Results

	Average		Total			Std Dev	Standard	
Power	n	k	N	Alpha	Beta	of Means	Deviation	Effect
						(Sm)	(S)	Size
0,85511	2,00	3	6	0,05000	0,14489	2,22	0,90	2,4696
0,82385	10,00	3	30	0,05000	0,17615	2,22	3,60	0,6174
0,80905	19,00	3	57	0,05000	0,19095	2,22	5,20	0,4274

References

Desu, M. M. and Raghavarao, D. 1990. Sample Size Methodology. Academic Press. New York.
 Fleiss, Joseph L. 1986. The Design and Analysis of Clinical Experiments. John Wiley & Sons. New York.
 Kirk, Roger E. 1982. Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences. Brooks/Cole. Pacific Grove, California.

Report Definitions

Power is the probability of rejecting a false null hypothesis. It should be close to one.
 n is the average group sample size.
 k is the number of groups.
 Total N is the total sample size of all groups combined.
 Alpha is the probability of rejecting a true null hypothesis. It should be small.
 Beta is the probability of accepting a false null hypothesis. It should be small.
 Sm is the standard deviation of the group means under the alternative hypothesis.
 Standard deviation is the within group standard deviation.
 The Effect Size is the ratio of Sm to standard deviation.

Summary Statements

In a one-way ANOVA study, sample sizes of 2, 2, and 2 are obtained from the 3 groups whose means are to be compared. The total sample of 6 subjects achieves 86% power to detect differences among the means versus the alternative of equal means using an F test with a 0,05000 significance level. The size of the variation in the means is represented by their standard deviation which is 2,22. The common standard deviation within a group is assumed to be 0,90.

Details when Alpha = 0,05000, Power = 0,85511, SM = 2,22, S = 0,90

Group	Ni	Percent Ni of Total Ni	Mean	Deviation From Mean	Ni Times Deviation
1	2	33,33	7,50	2,90	5,80
2	2	33,33	4,20	0,40	0,80
3	2	33,33	2,10	2,50	5,00
ALL	6	100,00	4,60		

Details when Alpha = 0,05000, Power = 0,82385, SM = 2,22, S = 3,60

Group	Ni	Percent Ni of Total Ni	Mean	Deviation From Mean	Ni Times Deviation
1	10	33,33	7,50	2,90	29,00
2	10	33,33	4,20	0,40	4,00
3	10	33,33	2,10	2,50	25,00
ALL	30	100,00	4,60		



19.06.2018 15:55



One Way ANOVA Power Analysis

Details when Alpha = 0,05000, Power = 0,80905, SM = 2,22, S = 5,20

Group	Ni	Percent Ni of Total Ni	Mean	Deviation From Mean	Ni Times Deviation
1	19	33,33	7,50	2,90	55,10
2	19	33,33	4,20	0,40	7,60
3	19	33,33	2,10	2,50	47,50
ALL	57	100,00	4,60		

Chart Section

n vs S

Sm=2,22 k=3 Alpha=0,05 Power=0,80 F Test

