



T. C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AURASIZ MİGREN HASTALARINDA PLAZMA  
KOLESİSTOKİNİN (CCK) DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

Hacer ALEMDAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şerif DEMİR

DÜZCE 2017

## TEZ ONAYI ve KABUL

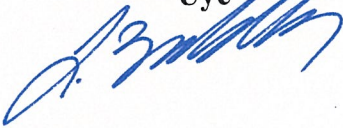
Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan  
“**Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokinin (CCK) Düzeyinin**  
Belirlenmesi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul  
edilmiştir.

Tarihi: 31/01/2017

### TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Serif DEMİR  
Düzce Üniversitesi  
**Başkan**

Yrd. Doç. Dr. Serap BULDUK  
Düzce Üniversitesi  
**Üye**

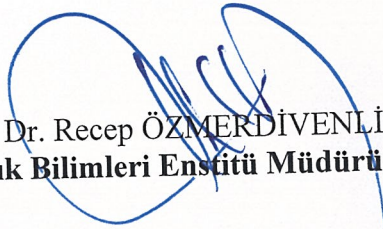


Yrd. Doç. Dr. Hayriye ORALLAR  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi  
**Üye**



Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 09/02/2017 tarih ve 2017/35 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



## BEYAN

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

31/01/2017

Hacer ALEMDAR



## TEŞEKKÜR

*Anneme ve Kızıma...*

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmamın başta istatistikî verilerinin yorumlanmasında olmak üzere her aşamasında kıymetli zamanlarını esirgemeyerek bana destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Serap BULDUK'a, ELISA çalışmalarında bana yardımcı olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Merve Alpay'a, yoğun çalışmalarına rağmen vakit ayırarak yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Arş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK'e, eğitim hayatım boyunca her türlü destekleri ile bana güç veren anneme, babama, kardeşime ve değerli arkadaşım ve Arş. Gör. Y. Zeliha TAŞDİREK'e, tez çalışmam süresince her türlü yardımı ve anlayışından dolayı eşim Fatih ALEMDAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2014.04.01.256 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Hacer ALEMDAR

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR .....	viii
ÖZET .....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ .....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Migrenin Tanımı .....	5
2.2. Migrenin Tarihçesi.....	5
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Migrenin Sınıflandırılması .....	7
2.4.1. Aurasız migren .....	8
2.4.2. Auralı migren.....	9
2.5. Migrenin Evreleri.....	10
2.5.1. Prodrom evresi.....	11
2.5.2. Aura evresi.....	11
2.5.3. Baş ağrısı evresi.....	11
2.5.4. Postrom (ağrı sonrası) evresi .....	12
2.6. Migrenin Fizyopatolojisi.....	12
2.6.1. Vasküler teori .....	12
2.6.2. Nörojenik inflamasyon .....	13
2.6.3. Periferik ve santral duyarlılık .....	13
2.6.4. Migren ve nörotransmitterler.....	14

2.6.5. Kortikal yayılan yepresyon (CSD) .....	14
<b>2.7. Kolesistokinin (CCK).....</b>	<b>15</b>
<b>2.8. ELISA Testi .....</b>	<b>16</b>
2.8.1. ELISA testi çeşitleri .....	17
2.8.1.1. Direkt ELISA.....	17
2.8.1.2. İndirekt ELISA .....	17
2.8.1.3. Sandviç ELISA .....	17
2.8.1.4. Kompetitif ELISA .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
3.1. Araştırmanın Tipi .....	20
3.2. Araştırmanın Yeri ve Süresi .....	20
3.3. Araştırmanın Evreni.....	20
3.4. Araştırmanın Örneklemi.....	20
3.5. Araştırmada Etik Konular .....	21
3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları .....	21
3.7. Veri Toplama Tekniği.....	21
3.7.1. Hasta Bilgi Formu .....	22
3.7.2. ELISA testi prosedürü .....	22
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	26
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
4.1. Katılımcıların Sosyo-Demografik Özellikleri ve Fiziksel Bulguları.....	27
4.2. Migrenli Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri İle İlgili Bulgular .....	30
4.3. CCK Düzeyinin Karşılaştırılması İle İlgili Bulgular .....	36
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>39</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>
<b>EK:1 .....</b>	<b>51</b>
<b>EK:2 .....</b>	<b>52</b>

<b>EK:3</b> .....	<b>55</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>58</b>



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Migren Sınıflaması.....	8
Tablo 2.2. Aurasız Migren Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2.3. Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 4.1.Gruplara Göre Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı .....	28
Tablo 4.2. Gruplara Göre Fiziksel Bulguların Dağılımı.....	29
Tablo 4.3. Gruplara Göre Sürekli Kullanılan İlaçlar .....	30
Tablo 4.4. Migrenli Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri.....	32
Tablo 4.5. Ağrıya Eşlik Eden Durumlar .....	33
Tablo 4.6.Ağrının Yerleşim Yeri.....	34
Tablo 4.7.Ağrı Atağı Esnasında İlaç Kullanma Durumları .....	34
Tablo 4.8. Migrenli Hastaların Hastaneye Geliş Sıklıkları.....	35
Tablo 4.9. Baş Ağrısını Tetikleyen Faktörler .....	35
Tablo 4.10. Ağrıyla Başa Çıkabilmek İçin Kullanılan Tıbbi Olmayan Yöntemler .....	36
Tablo 4.11.Migrenli ve Kontrol Grubuna Göre CCK Değerleri.....	37
Tablo 4.12. Migrenli Hastaların Bazı Fiziksel Bulguları İle CCK Düzeyi Arasındaki İlişki .....	37
Tablo 4.13.Migrenli Hastaların Bazı Özellikleri İle CCK Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	38



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sandviç ELISA metodunun gösterimi.....	18
Şekil 2.2. ELISA yöntemlerinin şematik karşılaştırılması .....	19
Şekil 3.1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi .....	23
Şekil 4.1. Gruplara göre kişilerin sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), nabız sayıları, boy ve kilo ortalamalarının karşılaştırılması.....	29
Şekil 4.2. Hastaların migren tanısı alma süreleri .....	31
Şekil 4.3. Migrenli hastaların ağrı sıklıkları .....	31
Şekil 4.4.Migrenli hastaların baş ağrılarının özelliklerini ifade şekilleri .....	31
Şekil 4.5. Migrenli hastaların ağrıya eşlik eden bulguları.....	33

## RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. Hazırlanan standartların kuyucuklara aktarılması.....	24
Resim3.2. TMB subsrattın kuyucuklara aktarılması ve renk değişiminin gözlemlenmesi.....	25
Resim3.3. Stop solüsyonun kuyucuklara aktarılması ve renk değişiminin gözlemlenmesi.....	26



## **KISALTMALAR**

**CCK:** Kolesistokinin

**CGRP:** Kalsitonin gen ilişkili peptid

**VIP:** Vazoaktif intestinal peptid

**SP:** P maddesi (SP)

**NO:** Nitrik Oksit

**PACAP:** Pituitar adenilat siklaz aktive edici peptid

**5-HT:** Serotonin (5-hidroksi triptamin)

**DHE:** Dihidroergotamin

**IHS :** International Headache Society (Uluslararası Baş Ağrısı Derneği)

**TNC:** Trigeminal sinir kaudal çekirdeği

**PAG:** Periaquaduktal gri cevherde

**CSD:** Kortikal yayılan depresyon

**NMDA:** N-metil-D-aspartik asit

**ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**EDTA:** Ethylenediaminetetraacetic acid

**VAS:** Visual Analog Scale

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

## ÖZET

### AURASIZ MİGREN HASTALARINDA PLAZMA KOLESİSTOKİNİN (CCK) DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Hacer ALEMDAR

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR

Ocak 2017, 69 Sayfa

Migren, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, tekrarlayan orta veya şiddetli ataklarla kendini gösteren, 4-72 saat süren bir baş ağrısı türüdür. Hormonal, çevresel ve genetik faktörler migren duyarlılığında önemli rol oynamaktadırlar. Karmaşık bir durum olan migren fizyopatolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda vazodilatatör bir takım ajanların migren oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada vazodilatatör etkiye sahip bir nöropeptid olan kolesistokininin migrene etkisi araştırılmıştır. Kesitsel ve tanımlayıcı tipte tasarlanmış olan bu araştırmanın amacı, aurasız migren tanısı almış hastalar ile migren tanısı almamış bireylerde plazma kolesistokininin düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığının incelenmesidir.

Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniği tarafından Aurasız Migren tanısı almış 36 hasta migrenli grubu, migren tanısı olmayan ve hastanenin diğer polikliniklerine başvurmuş 37 kişi de kontrol grubunu oluşturdu. Veri toplama aracı olarak araştırmacının düzenlemiş olduğu Hasta Bilgi Formu kullanıldı ve çalışmaya katılan kişilerden kan örnekleri alınarak laboratuvar ortamında çalışıldı.

Elde edilen veriler SPSS 22.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında bir istatistik uzmanından danışmanlık alınarak değerlendirildi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri, tıbbi öyküleri, vital bulguları ve migren hastalığına ilişkin bilgileri tanımlayıcı istatistikler (yüzde, sayı, ortalama) ile değerlendirildi. Migren grubu ve kontrol grubunun karşılaştırmalı analizlerinde alt gruplar arasındaki karşılaştırmalarda  $\chi^2$  testi, ortalamalar arasındaki karşılaştırmalarda non-parametrik test olarak kullanılması önerilen Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiklerde p anlamlılık için güven aralığı  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan gruplar içerisinde migrenli grubun yaş ortalaması  $35,53 \pm 6,83$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $34,99 \pm 7,79$ , toplam grup yaş ortalaması  $35,23 \pm 7,29$ 'dur. Migrenli grup ve kontrol grubunun kolesistokininin (CCK) değerleri karşılaştırıldığında, migrenli grubun CCK değeri  $1,83 \pm 0,60$  olduğu görülürken, kontrol grubunun CCK değeri  $1,73 \pm 0,49$  olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Kolesistokininin, Baş ağrısı, Nöropeptit, Serebral vazodilatasyon

## **ABSTRACT**

### **DETERMINATION OF PLASMA CHOLECYSTOKININ LEVELS IN PATIENT WITH MIGRAINE WITHOUT AURA**

**Hacer ALEMDAR**

**Master of Science, Department of Physiology**

**Advisor Prof. Dr. Şerif DEMİR**

**January, 2017, 70 Pages**

Migraine is a type of a headache that lasts 4-72 hours, accompanied by nausea and vomiting, manifested by recurrent moderate or severe attacks. Hormonal, environmental and genetic factors play an important role in migraine sensitivity. The complicated condition of migraine pathophysiology is still not completely understood. However, in studies it is considered that some vasodilator agents are effective in migraine formation. Therefore, we researched the migraine effect of cholecystokinin, a neuropeptide with vasodilator effect. The aim of this cross-sectional and descriptive study is to examine whether there is a difference between plasma cholecystokinin levels in patients with migraine without aura and in migraine-free patients.

Thirty-six migraine patients who were diagnosed as Migraine without aura by Düzce University Application and Research Center Neurology Polyclinic were enrolled in the study, addingly, thirty-seven patients who were not migraine patients and referred to other outpatient clinics of the hospital participated in the study as a control group. The patient information form was used as the data collection tool and the blood samples were taken from the participants and examined in the laboratory environment.

The obtained data were evaluated by consulting with a statistical expert on a computer using SPSS 22.0 program. Participants' sociodemographic characteristics, medical history, vital signs, and knowledge of migraine were assessed by descriptive statistics (percent, number, mean). In the comparative analyzes of the migraine group and the control group, the X<sup>2</sup> test was used in the comparison between the subgroups, and the Mann Whitney U and Kruskal Wallis test, which was recommended as a non-parametric test, were used in the comparison between the averages. In the statistics p confidence interval for p significance was accepted as  $p \leq 0.05$ . The mean age of the migraine group was  $35,53 \pm 6,83$ , the mean age of the control group was  $34,99 \pm 7,79$ , and the total group mean age was  $35,23 \pm 7,29$ . When the cholecystokinin (CCK) values of the migraine group and the control group were compared, the CCK value of the migraine group was found to be  $1,83 \pm 0,60$ , while the CCK value of the control group was  $1,73 \pm 0,49$ .

**Keywords:** Migraine, Cholecystokinin, Headache, Neuropeptide, Cerebral vasodilatation

# 1. GİRİŞ

Migren çoğunlukla başın tek bir tarafını tutan, ışığa, sese, kokuya hassasiyet, bulantı ve kusma gibi birtakım nörolojik belirtilerle karakterize olan, zonklayıcı tarzda bir ağrının olduğu, nörovasküler bir hastalıktır. Migren baş ağrısına çoğu zaman bilişsel, duygusal, otonomik ve motor bozukluklar da eşlik eder<sup>1</sup>.

Migren, erişkin nüfusun ortalama %12'sinde (erkeklerin %6'sı, kadınların %18'i) ve çocukların %4'ünde teşhis edilen, baş ağrısının en yaygın görülen birincil formlarından biridir<sup>2</sup>.

Yaşamın en verimli yılları olan 20-55'li yaşlar arasında migrenin sık görülmesi, toplum üzerinde olumsuz ekonomik etkiler oluşturmaktadır<sup>3</sup>. Yapılan çalışmalarda migrenin hem atak sırasında hem de ataklar arasında iş yaşantısına, okul yaşantısına, aile ilişkilerine, arkadaş ilişkilerine, günlük aktivitelerin yerine getirilmesinde önemli derecede negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>4,5,6</sup>. Migrenin, baş ağrısı çeşitleri içerisinde en sık tanı konan tür olmasına ve kişilerin günlük yaşantısını olumsuz yönde etkilemesine rağmen etiopatolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır<sup>7</sup>. Ancak, migren patofizyolojisi ile ilgili bu güne kadar farklı bir takım teoriler öne sürülmüştür. Bunlar; vasküler teori, nörovasküler (nörojenik inflamasyon) teori ve depolarizasyon (kortikal yayılan depresyon) teorisidir<sup>14,15</sup>.

Migren, intrakranyal ve ekstra serebral kan damarlarının lokal olarak vazodilatasyonu ve baş ağrısı ile sonuçlanan trigeminal duysal sinirlerin eşzamanlı uyarılmasını içeren karmaşık bir nörovasküler bozukluktur<sup>16</sup>. Trigeminal duysal nöronların uyarılması, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A, vazoaktif intestinal peptid (VIP), P maddesi (SP), nitrik oksit (NO), pituiter adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) ve serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) gibi bazı vazoaktif maddelerin salınımına neden olur. Bu maddeler damar duvarı ile etkileşerek vasküler dilatasyon, plazma protein ekstravazasyonu ve trombosit aktivasyonuna neden olarak steril nörojenik inflamasyonu tetikler<sup>8,17,18</sup>.

Migren patogenezinde özellikle CGRP'nin aktif bir rol aldığı kanıtlanmıştır. Migren atakları sırasında eksternal juguler vende CGRP artmış miktarlarda tespit edilmiştir<sup>19,20</sup>. Sinirsel iletişim ağında önemli bir düzenleyici olduğu bir takım kanıtlarla desteklenmiş

olan kolesistokinin, CGRP ve bazı diğer n6ropeptidlerle birlikte hem merkezi sinir sisteminde hem de enterik sinirlerde bulunmaktadırd<sup>21</sup>.

Gastrointestinal kanaldan salınan bir n6ropeptid olan kolesistokininin, CGRP gibi anksiyete ve panik atak gibi bir takım bozuklukların etiyopatogenezini oluşturduğu bilinmektedir. Kolesistokininin serebral arterler 6zerindeki vazodilatat6r etkisi ile ilgili sınırlı sayıda literat6r bilgisi bulunmaktadırd<sup>9,10</sup>.

Bu 6alışmanın amacı serebral arterler 6zerindeki vazodilatat6r etkisi g6sterilen kolesistokininin ile aurasız migren arasındaki ilişkinin incelenmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Migrenin Tanımı

İnsanoğlunun binlerce yıldır bilinen en eski hastalıklarından biri olan migren, kronik nörolojik bir hastalıktır. Migren genellikle başın bir yanına lokalize olan, fiziksel aktivite ile artan, bulantı, kusma, ışığa ve sese hassasiyet gibi bulguların eşlik ettiği epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur<sup>11,22</sup>. Genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı migren baş ağrısı 4-72 saat sürebilmekte ve genel dünya nüfusunun %10'unu etkilemektedir<sup>23,24</sup>.

### 2.2. Migrenin Tarihçesi

Migren kelimesi Yunanca "hemicrania"dan türetilmiştir. Latince'de "hemigranea" ve "migrene" kelimeleri ile ifade edilmesinin ardından son olarak Fransızca bir ifade olan "migraine" kullanılmıştır<sup>12,77</sup>.

Migren ile ilgili ilk tıbbi yazıların M.Ö.1200'lü yıllarda Mısırlılar tarafından yazıldığı bilinmektedir. Bu yazılarda migrenden nevralji ve zonklayıcı baş ağrısı olarak söz edilmektedir. Sonraki dönemlerde Mezopotamya'da baş ağrısına eşlik eden görsel bozukluklar tarif edilmiştir<sup>11,12</sup>.

M.Ö. 400 yılında Hipokrat, migren baş ağrısından önce gelen ve kusma ile rahatlayan görsel aurayı tanımlamıştır<sup>11,12</sup>. Hipokrat bu ağrıyı, gözde oluşan ışık parlamasını takiben şakaklarda başlayıp sonrasında da tüm başa ve boyuna yayılan şiddetli bir ağrı olarak tarif etmiştir.

M.S. 200'lü yıllarda Kapadokya'da yaşamış olan Aretaeus, migreni "sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin de takip ettiği bir baş ağrısıdır" şeklinde tanımlayarak migrenin klasik olan tanımını yapmıştır<sup>11,12</sup>.

Thomas Willis 1683 yılında kusmanın eşlik ettiği prodrom bulgularla, şiddetli, periyodik migrenöz baş ağrısı olan bir kadını çok iyi bir şekilde betimlemiştir. Migrene sebep olabilecek faktörler ve tedavi yaklaşımları ile ilgili farklı fikirler öne sürmüştür<sup>12</sup>.

İlk olarak 1783 yılında Tisco migrenin sık görülen diğer baş ağrılarından ayrımını yapmış ve migreni supraorbital nevralji olarak adlandırmıştır<sup>11,12</sup>.



On sekizinci yüzyıl başlarında Dubois Reymond, Mollendorf ve daha sonraları Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler önermişlerdir. 1700'lerin sonlarına doğru vasodilatasyonun baş ağrısının nedeni olduğuna inanmakta olan Erasmus Darwin, santrifüj ile baş ağrısının tedavi edilebileceğini önermiştir. Darwin, hastanın santrifüje yerleştirilerek kanın baştan ayağa doğru yönlendirilmesi ile tedavisinin mümkün olabileceğini düşünmüştür<sup>13</sup>.

Deyl 1900 yılında migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını ileriye sürmüştür. 1938'de John Graham ve Harold Wolff ergotaminin kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin vasküler teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır. 1943 yılında Stoll ve Hoffmann sentezledikleri Dihidroergotamin'i (DHE) migren tedavisinde kullanılmışlardır<sup>12</sup>.

Leao 1944 yılında ilk kez serebral kortekse yayılan kortikal depresyon dalgasını tanımlayarak nörojenik teorinin temellerini atmıştır<sup>12</sup>.

On dokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru baş ağrısı ile ilgili yapılan çalışmalar son derece hızlanmıştır. Yirminci yüzyılda Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society - IHS) gibi kurulan birçok dernek ve konseyin bu alandaki çalışmalarının hız kazanması ile birlikte baş ağrısı için tanı kriterleri geliştirilmiş ve farklı sınıflamalar yapılmıştır<sup>11,12</sup>.

### **2.3. Epidemiyoloji**

Genel toplum nüfusun yaklaşık %10'unu etkileyen migren, kadın nüfusun %17'sini, erkek nüfusun ise %5 - %8'ini oluşturmaktadır<sup>25,26</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik baş ağrıları içerisinde en sık görülen grubu oluşturan migrenin görülme sıklığının ilerleyen zamanlarda toplumun %20'lerini aşacağı belirtilmiştir<sup>22</sup>.

Farklı coğrafi bölgelerde migren prevalansı değişmektedir. Örneğin; Avrupa'da Kuzey Amerika'dan düşük olmakla birlikte Asya ve Afrika'dan daha yüksek oranda görülmektedir<sup>27,28</sup>.

Lipton ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada erkek ve kadın beyaz ırkta migren prevalansı siyah ırka göre daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada düşük gelir düzeyi olan kişilerde migren prevalansı daha yüksek bulunmuştur<sup>25</sup>.

Ülkemizde yapılan bir migren prevalansı çalışmasında 15–55 yaş grubunda migren görülme sıklığı %16,4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için %21,8, erkekler için %10,9'dur<sup>29,30</sup>.

Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Öte yandan öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülür iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve genelde sosyoekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemektedir<sup>30</sup>.

Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11,4 - 14,7 arasında değişmekte, buna karşılık Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da artmakta ve %20,6 - %24 gibi değerlere ulaşmaktadır<sup>30</sup>.

Çocuklarda bildirilen migren prevalans değerleri %3-6 arasında olmakla birlikte aslında bu oranın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların azlığı ve çocukların kendilerini yeterli şekilde ifade edememeleri bu belirsizliği açıklamaktadır<sup>31</sup>.

Migrenle karşılaşılma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermemekle birlikte puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı, 2/1'e ulaşmaktadır<sup>30,32</sup>.

#### **2.4. Migrenin Sınıflandırılması**

1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) baş ağrısı tanısında standart olacak ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılacak bir sınıflama sistemi oluşturmuştur<sup>33</sup>. Ancak zamanla 1988 sınıflamasının yetersiz kalması üzerine 2003 yılında tekrar düzenlenmiştir.

Migren ve tüm diğer baş ağrılarının sınıflandırılması IHS tarafından organize edilerek, International Classification of Headache Disorder (ICHD)–2 adı ile 2004 yılında yayınlanmıştır<sup>34</sup>.

**Tablo 2.1.** Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Migren Sınıflaması

1. Aurasız Migren
2. Auralı Migren
2.1 Migren Baş ağrılı Özgün Aura
2.2 Non Migren Baş ağrılı Özgün Aura
2.3 Baş ağrısız Özgün Aura
2.4 Ailesel Hemiplejik Migren
2.5 Sporadik Hemiplejik Migren
2.6 Baziller Tip Migren
3. Sıklıkla Migren Öncülü Olan Çocukluk Çağı Periyodik Sendromları
3.1. Tekrarlayıcı kusmalar
3.2. Abdominal migren
3.3. Çocukluk döneminin iyi huylu vertigosu
4. Retinal Migren
5. Migren Komplikasyonları
5.1 Kronik Migren
5.2 Status Migrenozus
5.3 İnfarktsız Israrlı Aura
5.4 Migrenöz İnfarkt
5.5 Migrenin Tetiklediği Nöbet
6. Olası Migren
6.1 Olası Aurasız Migren
6.2 Olası Auralı Migren
6.3 Olası Kronik Migren

#### **2.4.1. Aurasız migren**

Ataklar halinde gelen, 4-72 saat süren tekrarlayan bir baş ağrısı bozukluğudur. Başın tek tarafına yerleşmesi, orta veya çok şiddetli yoğunlukta olması, rutin fiziksel aktivite ile

artması, bulantı, ışığa ve sese hassasiyetin de beraberinde görülmesi aurasız migrenin karakteristik özellikleridir<sup>35,37</sup>.

**Tablo 2.2.** Aurasız Migren Tanı Kriterleri<sup>24</sup>

<b>A.</b> Aşağıdaki kriterlere (B-D) uygun en az beş atak:
<b>B.</b> Tedavisiz / etkisiz tedavi altında 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (15 yaş altında bu süre 2-48 saat olarak alınmaktadır).
<b>C.</b> Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşıyan baş ağrısı Tek taraflı yerleşim Zonklayıcı özellik Orta veya aşırı şiddette, günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede ağrı Fiziksel aktiviteyle (merdiven çıkma veya benzeri günlük rutin aktivite) artış gösteren ağrı
<b>D.</b> Ağrı sırasında en az aşağıdakilerden biri: Bulantı ve/veya kusma Fonofobi ve fotofobi
<b>E.</b> Aşağıdakilerden en az biri: Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısını düşündürmemeli Öykü ve /veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısı nedenini düşündürürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması Baş ağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması / ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması

#### **2.4.2. Auralı migren**

Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakika içerisinde gelişip yaklaşık 60 dakika sürdüğü, görsel, duyuşal ve motor alanları tutabilen, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler<sup>35,36</sup>.

**Tablo 2.3.** Auralı Migren Tanı Kriterleri<sup>24</sup>

<p><b>A.</b> B'ye ve C'ye uyan en az iki nöbet</p>
<p><b>B.</b> Aşağıdaki geri dönüşü olan aura semptomlarından en az üçü Fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonunu gösteren, tamamen geri dönüşümlü, bir ya da daha çok aura semptomu En azından bir aura semptomu dört dakikadan daha uzun bir süre içinde gelişir veya iki ya da daha çok semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar Aura semptomlarından hiç biri 60 dakikadan uzun sürmez. Eğer birden çok aura semptomu varsa kabul edilen süre orantılı olarak artar Baş ağrısı, aurayı 60 dakikadan kısa bir serbest arayla izler</p>
<p><b>C.</b> Aşağıdakilerden en az biri Öykü, fizik ve nörolojik muayene organik bir hastalığı düşündürmez Öykü ve/veya nörolojik muayene bu hastalıklardan birini telkin eder, ancak bu olasılık uygun incelemelerle ortadan kaldırılır. Böyle bir hastalık mevcuttur fakat migren nöbetleri ilk olarak bu hastalıkla yakın zamansal ilişki göstererek ortaya çıkmamıştır.</p>

## 2.5. Migrenin Evreleri

Migrenden bahsedildiğinde baş ağrısı sıklıkla şiddetli ağrı boyutu ile değerlendirilse de aslında ağrı sadece migrenin bir dönemini oluşturmaktadır. Migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha doğrudur<sup>37</sup>. Migrenli hastaların %20-60'ında baş ağrısından önceki saatler veya günler içinde bazı öncü belirtiler görülebilmektedir. Migrenli hastaların baş ağrısı öncesi dönemleri incelendiğinde, hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani olarak ortaya çıkan psikolojik, nörolojik, otonomik özellikler gösterebilen tipik bir takım değişikliklerden söz ederler<sup>38</sup>.

Bir migren atağı bütün olarak incelendiğinde dört farklı evreden oluşmaktadır. Bunlar;

1. Prodrom (öncü) evresi
2. Aura evresi
3. Baş ağrısı evresi
4. Postrom (ağrı sonrası) evresi

### **2.5.1. Prodrom evresi**

İyi bir öykü alındığında migrenlilerin yaklaşık %50-60'ında görülebilen, ağrıdan önceki saatler hatta bazı kişilerde günler öncesinde başlayabilen, genellikle psikolojik, nörolojik ve otonomik semptomların oluşturduğu döneme prodrom dönem denir. Depresif ruh hali, öforik davranış, artmış duyarlılık hali ve tepkisellik, durgunluk/donukluk, konsantrasyon ve dikkat azalması, düşüncede yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma gibi nöro-psikolojik değişiklikler prodrom dönemde karşılaşılabilecek olan başlıca semptomlardır.

Bunların yanında fotofonofobi, hiperosmi gibi artmış beyin duyarlılığı ile uyumlu nörolojik semptomlar, iştah değişiklikleri, halsizlik, sık idrara gitme ve diğer sistemik belirtiler de prodrom belirtileri arasında sayılabilirler<sup>37,39</sup>.

### **2.5.2. Aura evresi**

Migrenli hastaların yaklaşık %10'unda bulunan aura dönemi genellikle prodrom döneminin sonrasında ve ağrı döneminin öncesinde ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde oluşan kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar çoğunlukla 5-20 dakika içinde gelişip, genellikle 60 dakika içinde sona ermektedir. En sık görülen aura semptomları arasında homonim görsel bozukluklar, tek taraflı uyuşma veya karıncalanmalarla şekillenen somatosensoriyel semptomlar, tek taraflı paraliziler ve kelime bulma güçlüğü veya afaziye andıran konuşma bozuklukları gelmektedir. Bunlara ek olarak, baş dönmesi ve nadir olmakla birlikte işitsel veya koku halüsinasyonları da aura semptomları arasında görülebilir.

### **2.5.3. Baş ağrısı evresi**

Migren atağının şiddetli, çoğunlukla zonklayıcı veya basınçlı olarak tarif edilen, ilaç almadan yaklaşık 4-72 saat süren dönemidir. Hastalar bu dönemde genellikle başın bir tarafında hissedilen, fiziksel aktiviteyle artan, ışığa, sese ve kokuya hassasiyetin arttığı, bazen de günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen ağrı süresinden bahsederler. Genellikle ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi ve bazen de kusma görülebilir. Hareket kısıtlılığı, ışıktan ve sestten uzaklaşmak gibi durumlarda ağrı göreceli hafiflediğinden dolayı migrenli hastalar ağrı dönemini genellikle sessiz ve loş bir ortamda yatarak geçirmeyi tercih ederler.

#### **2.5.4. Postrom (ağrı sonrası) evresi**

Genellikle ağrı yükünün kaybolup yerini yorgunluk, bitkinlik ve rahatlama hissine bıraktığı dönemdir. Önceki dönemlerde görülen iştahsızlık yerini acıkma hissine bırakırken hastaların birçoğunda bu dönemde sık idrara çıkma isteği de gözlemlenir.

#### **2.6. Migrenin Fizyopatolojisi**

Migrenin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, bu klinik durumla ilgili temel mekanizmaları içeren üç ana teori öne sürülmektedir. Bunlardan ilki, vasküler teoridir<sup>40</sup>. Yapılan deneysel gözlemlerde migren hastalarının ekstrakraniyal arterlerinin çapları dilate olduğu görüldüğu için migren ataklarındaki ağrının vazodilatasyona bağlı olduğu öne sürülmüştür<sup>41</sup>. Bunun bir sonucu olarak da migren tedavisi için önerilen ilk ilaç grubu ergotamin gibi vazokonstriksiyon yapıcı ilaçlar olmuştur<sup>40</sup>.

Migren fizyopatolojisinin anlaşılabilmesi ile ilgili olarak ortaya atılan bir diğer hipotez ise nörolojik teoridir. Nörolojik teori, migren ataklarını nöronal olayların değişik beyin alanlarında nörotransmitterler tarafından meydana getirilen değişikliklerin bir sonucu olarak değerlendirir. Bu teori kortekse yayılan nöronal depolarizasyon dalgası olan kortikal yayılan depresyon üzerine odaklanmaktadır<sup>42</sup>.

Migren hakkındaki en son nörobiyolojik ve klinik verileri alarak tanımlanmış modern bir diğer bakış açısı da bu durumu nöromusküler bir bozukluk olarak değerlendirmektedir<sup>17,43</sup>. Üçüncü teoride vasküler değişiklikler ile nöronal disfonksiyon bağdaştırılmaya çalışılmıştır. Bu teori meningeal damarlarda meydana gelen dilatasyonun bir sonucu olarak trigeminal sistemden inflamatuvar nöropeptidlerin salınımı ile ilgilidir<sup>17,43</sup>.

##### **2.6.1. Vasküler teori**

İlk kez Harold Wolff 1938'de orjinal vasküler hipotezi ileri sürmüş ve migren patogenezindeki etkisine yönelik çalışmalar yapmıştır. Vasküler teoriye göre migren atakları sırasında önce serebral vazokonstrüksiyon olmakta bunu eksternal ve internal karotis arterlerde dilatasyon ve aşırı pulsasyon izlemektedir<sup>44,45</sup>. Ağrının ortaya çıkışı, eksternal ve internal karotis arterlerde meydana gelen dilatasyon ve aşırı pulsasyonun gerim reseptörlerini aktive edip, perivasküler sinirleri uyarması şeklinde olmaktadır<sup>46,47</sup>.

### **2.6.2. Nörojenik inflamasyon**

Migren atağı sırasındaki baş ağrısı trigeminal afferentlerin aktivasyonuna bağlıdır. Trigeminal sinirler piameter ve durameterde kan damarlarındaki nosiseptif bilgiyi iletmektedirler<sup>48</sup>. Migren ağrısının tetikleyicilerinin tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen büyük ölçüde kimyasalların aktif bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bu bilinmeyen tetikleyiciler ağrıya sebep olup, perivasküler aksonlardan vazoaktif nöropeptidlerin salınması ile trigeminal sistemi uyarırlar<sup>49</sup>. CGRP ve SP proinflamatuvar, vazoaktif ve algojenik maddeleri arttırmaları, bunlar; sitokinler, serotonin, histamin ve NO'tir. Bu araçlar daha sonra aminler, araşidonik metabolitler, peptidler ve iyonların hücre dışı seviyelerini arttırmak için endotelial hücreleri, mast hücreleri ve trombositleri aktive ederler. Ayrıca bu araçlar CGRP sentezini ve salınımını arttırarak kısır bir döngü oluştururlar<sup>50</sup>. Nörolojik inflamasyon, impulsları trigeminal sinir kaudal çekirdeğinde işlenmek üzere trigeminal akson boyunca ileten duyuşal liflerini uyarır.

### **2.6.3. Periferik ve santral duyarlılık**

Migren hastalarında baş ağrısı genellikle nosiseptif sinir liflerinde kolaylaştırılmış bir ileti sağlayan duyarlaştırılmış ağrı sistemi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Periferik ve santral duyarlaşma olgusu deneysel migren modellerinde gösterilmiştir<sup>51</sup>. Periferik trigeminal meningeal ağrı reseptörleri migren atakları süresince duyarlaştırılmış hale gelerek aktifleşirler. Bu duyarlaşma meningeal kan damarlarındaki vazodilatasyon ile ilişkilidir, bu da inflamasyonun bir tetikleyicisi olarak düşünülür. Nöronlar periferik ağrı reseptörlerini duyarlılaştırmayı sağlayan vazoaktif ve nöroinflamatuvar peptid salgırlarlar<sup>52,53</sup>.

Periferik duyarlılık sürecine ek olarak, santral duyarlılık mekanizmasının migreni oluşturduğu da öne sürülmektedir. Bu santral duyarlılık özellikle trigeminal sinir kaudal çekirdeğinde (TNC) ve periakuaduktal gri cevherde (PAG) olmak üzere beyin sapındaki değişmiş duyuşal girdi işlemeine sebep olur<sup>54</sup>. Santral duyarlılık migrende temporal ve semptomatik birçok özellikten sorumludur. Klinik öncesi ve klinik veriler santral duyarlılık teorisini ataklar sırasında ciltteki allodiniyi açıklayarak desteklemektedir<sup>53</sup>. Santral duyarlılık semptomatik tedavinin etkinliğini belirler ve kronik migrende ağrı bakımından sorumludur. Böylece koruyucu ilaçların erken kullanımı periferik veya santral duyarlılık gelişimini engellemektedir<sup>55</sup>.



#### **2.6.4. Migren ve nörotransmitterler**

Migrende çeşitli beyin nörotransmitter sistemleri rol oynamaktadır. Bunlar arasında serotonerjik sistem daha kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Serotonin metabolizması ve 5-HT aracılı yanıtlardaki değişimler iktal ve interiktal dönemlerde migren fizyopatolojisini içermektedir. Serotonin tonusunun azalması trigeminovasküler nosiseptif yolun aktivasyonunu kolaylaştırır ve migren ataklarına olan yatkınlığı arttırabilir<sup>56</sup>. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar şunu göstermiştir ki; dopamin reseptörleri özellikle de D2 reseptörleri trigeminovasküler sistemde bulunur ve bu sayede nöronal ateşleme dopamin agonistleri tarafından azaltılır. TNC'nin migren fizyopatolojisinde yer aldığı düşünüldüğünde bu ikinci etki dopaminin migren patogenezindeki rolünü en azından kısmen açıklayabilir<sup>40</sup>.

Migrende dopaminerjik sistemde bir aşırı duyarlılık olduğu klinik, farmakolojik ve genetik delillere dayanılarak ileri sürülmüştür. Migrenliler gerçekten de sağlıklı bireylere göre daha yüksek bir oranda bulantı, kusma, uyku hali, baş dönmesi, terleme ve esneme gibi dopaminerjik semptomlar göstermektedirler<sup>57</sup>.

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarının her ikisi de glutamatın migren fizopatolojisinde bir rolü olduğunu desteklemektedir. İnsan çalışmaları, migrenlilerin beyin omurilik sıvısında, trombositlerinde ve plazmalarında glutamat düzeylerinin artmış olduğunu göstermiştir<sup>58,59</sup>.

#### **2.6.5. Kortikal yayılan depresyon (CSD)**

İlk defa Leao tarafından 1944'te tanımlanan kortikal yayılan depresyon, serebral gri maddede kendiliğinden ilerleyen bir depolarizasyon dalgasıdır ve yavaş bir hızla beyin karşı tarafına yayılır (2–5 mm/min)<sup>60</sup>. Dalganın ön kısmında geçici olarak meydana gelen iyon değişiklikleri nöron ve glia hücrelerinde depolarizasyona neden olur. Bu depolarizasyonlar sırasında hem hücre içinde hem hücre dışında önemli değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişikliklerin migren aurasını tetiklediği ve posterior serebral kortikal kan akımında %20-35 oranında bir azalma sonucu lokal serebral iskemiye neden olduğu saptanmıştır. Kortikal yayılan depresyon dalgası hem auranın oluşumuna hem de trigeminal aktivasyona neden olmaktadır<sup>18,61</sup>.

Kortikal yayılan depresyon, bioelektriksel aktivitenin baskılanması tarafından takip edilen nöronal bir depolarizasyon dalgasıdır<sup>62</sup>. Aynı zamanda, glutamat NMDA reseptörleri üzerine etki eden kortikal yayılan depresyonun oluşması ve yayılımında yer

almaktadır. Çeşitli deneysel modellerde CSD'nin NMDA reseptör antagonistleri tarafından bloke edildiği görülmüştür<sup>63</sup>.

Nöronal olaylar, depolarizasyon evresi süresince artan ve nöronal baskılanma ile azalan bölgesel kan akımındaki değişiklikler ile ilişkilidir. Kortikal yayılan depresyonun patogenezi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmış değildir. Bu iktal olgu epilepsi ile iyonik kanallar ve birçok nörotransmitter sistemleri içeren bazı patojenik mekanizmalar ile benzerlikler gösterir. Bu seviyelerdeki değişikliklerin CSD'nin hassasiyetini arttırabilen anormal eksitabilite durumu oluşturabildiği gözlemlenmiştir<sup>48,62</sup>.

Kortikal yayılan depresyon ve migren aurası arasındaki ilişki, migrende transjenik hayvan modelleri ve migrenin fonksiyonel görüntülenmesi çalışmaları ile desteklenmektedir<sup>64,65</sup>.

## **2.7. Kolesistokinin (CCK)**

Bağırsaklardaki endokrin hücrelerden köken alan bir peptid olan kolesistokinin safra kesesinde kontraksiyonlara ve pankreastan sindirim enzimlerinin salınmasına neden olmaktadır<sup>21,66</sup>. Kolesistokinin aynı zamanda beyinde en çok bulunan nörotransmitter peptidlerden biridir. Kolesistokinin beyindeki görevi henüz tam olarak netleşmiş değildir. Ancak, anksiyete bozukluğunun altta yatan bir sebebi olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır<sup>67,68,69</sup>.

Kolesistokininin merkezi nöronların uyarılmasına ve bunun yanında engelleyici postsinaptik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. G proteinine bağlı reseptörler olup, son zamanlarda CCK-A ve CCK-B olarak yeniden sınıflandırılmış olan CCK-1 ve CCK-2 reseptörleri santral sinir sistemi boyunca yayılmıştır. CCK'nın sinirsel iletişim ağında önemli bir düzenleyici olduğu bir takım kanıtlarla desteklenmiştir<sup>68,70</sup>. CGRP, gastrin ve insülin gibi bazı diğer nöropeptidlerle birlikte hem merkezi sinir sisteminde hem de enterik sinirlerde bulunur. CCK beslenme için çeşitli faktörleri koordine eden bir beyin bağırsak eksenini oluşturmaktadır<sup>21</sup>.

Kolesistokininin panik bozukluğun patogenezinde yer aldığı geniş literatür taramaları ile desteklenmektedir. Panik atak, tipik solunum, algılama ve bilişsel bozukluklarla tanımlanmış bir anksiyete bozukluğudur<sup>9</sup>. Panik bozukluk genel toplum popülasyonunun %2'sinden fazlasında görülmektedir ve etyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda kanıtlanmış olan CCK-4'ün serebral arterlerdeki

vazodilatatör etkisi, panik bozukluğun etyopatogenezinde CCK'nın rolü olduğunu desteklemektedir<sup>71</sup>.

En sık görülen baş ağrısı çeşidi olan migrenin etyopatogenezinde CCK'nın varlığı göz ardı edilmiş bir araştırma konusudur. Kolesistokininin serebral arterler üzerindeki vazodilatatör etkisi ile ilgili literatür tarandığında, migren ve CCK arasında nihai bir bağ olabileceği hipotezi ortaya çıkmaktadır<sup>9</sup>. Epidemiyolojik veriler, migrenin panik bozukluk ile iki yönlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>72</sup>. Çeşitli çalışmalar migrenli hastaların yaklaşık %25'inde panik öyküsü olduğunu ve çoğunlukla da panik ataktan önceki hafta boyunca şiddetli migren atakları yaşadıklarını göstermiştir<sup>73</sup>. Migren ve panik atakta CCK sistemleri arasındaki bağlantı sadece spekülatifir ancak her iki durumda da meydana gelen serebral kan damarlarındaki vazodilatasyon migrende CCK'nın etkisi olabileceği hipotezini çekici hale getirmektedir<sup>9</sup>.

Migren, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu kapsayan inflamatuvar bir bozukluk olarak düşünülmektedir. CGRP'nin migren patogenezinde esas bir rol oynadığı görülmektedir. CCK'nın bazı trigeminal perivasküler liflerde ve trigeminal gangliyonda CGRP ile birlikte var olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>. Doppler flow-metre ile bakıldığında, trigeminal gangliyon uyarımının serebral kan akımında artışa sebep olduğu ve buna da bölgesel bir CCK artışının eşlik ettiği görülmüştür. Bu bağlamda, CCK ve migren arasında bir ilişki olabileceği fikri ileri sürülmüştür<sup>9,21,74</sup>.

## **2.8. ELISA Testi**

Antijen-antikor arasındaki ilişki olarak kısaca açıklanabilen Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testi, antijen-antikor arasındaki ilişkinin kantitatif olarak antikora bağlanan bir enzimin aktivitesini araştırma temeline dayanan bir ölçüm yöntemidir. Bu yöntem ile antijene karşı antikor veya antikora karşı antijen belirlemede kolaylık sağlamaktadır. Antikora karşı antijen ya da tam tersi, antijene karşı antikor aramak da mümkündür<sup>75,76</sup>.

Elisa, paraziter ve viral enfeksiyonların belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir tanı yöntemidir. Buna ek olarak Elisa non-kompetitif indirekt boyama yöntemini (immobilize edilen antijen kullanılarak) de içermektedir. İndirekt ve direkt olmak üzere temelde iki tip Elisa yöntemi kullanılmaktadır.

## **2.8.1. ELISA testi çeşitleri**

### **2.8.1.1. Direkt ELISA**

Antijen immobilize edilir ve enzim-konjuge edilmiş primer antikorlar, antijen konsantrasyonunu ölçmek veya saptamak için kullanılır (Şekil 2.1). Birincil antikorun özgünlüğü çok önemlidir. Minimum prosedür, sekonder antikorun çapraz reaktivitesinin önlenmesi bu metodun avantajları iken, tüm primer antikorların etiketlenmesinin gerekmesi, yüksek maliyet ve her antikorun etiketleme için uygun olmaması dezavantajları arasında yer almaktadır.

### **2.8.1.2. İndirekt ELISA**

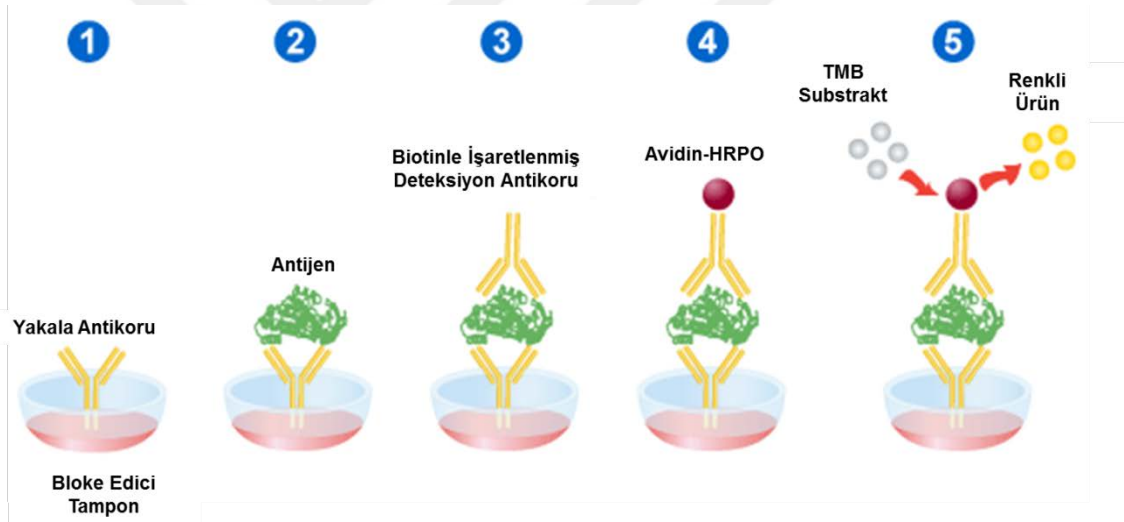
Primer antikorlar etiketlenmez, fakat bunun yerine primer antikorları tanıyan enzim-konjuge sekonder antikorlar kullanılır (Şekil 2.1). Sekonder antikorların sinyal yükseltme kapasitesinin olması, farklı deneyler için birçok çeşitli sekonder antikorun kullanılabilmesi ve etiketlenmemiş primer antikorların maksimum immünoaktiviteyi sağlaması bu metodun avantajları iken, çapraz reaktivitenin gelişebilmesi dezavantajdır.

### **2.8.1.3. Sandviç ELISA**

Sandviç ELISA, ELISA'nın daha az yaygın olan tipidir, fakat örnekteki antijeni belirlemesi oldukça etkindir. Dahası birçok ticari ELISA seti bu yöntem üzerine kurulmuştur. Sandviç ELISA, iki antikor tabakası arasındaki antijeni ölçmektedir (antikoru yakala ve belirle). Ölçülecek antijen antikora bağlanabilecek en az iki antijenik epitop içermelidir, çünkü sandviç yönteminde en az iki antikor etki edebilir. Diğer monoklonal veya poliklonal antikorlar sandviç ELISA sisteminde antikor yakalama ve belirlemede kullanılabilir. Monoklonal antikorlar, antijendeki küçük farklılıkların tespitini ve ölçülmesini sağlayan tek bir epitopu tanır. Bir poliklonal antikor mümkün olduğunca antijenin çoğunu indirmek için yakalama antikoru olarak sıklıkla kullanılır. Sandviç ELISA'nın avantajı, örneklerin analiz öncesi saflaştırılmasının gerekmemesi ve deneyin çok hassas olmasıdır (Direkt veya indirekt ELISA'ya göre 2-5 kat daha hassas). Fakat ELISA prosedürlerini optimize etmek zor olabilir. Bu nedenle test edilmiş uygun çiftler kullanılmalıdır. Bu antikorlar hedef proteindeki farklı epitopların tespit edilmesini sağlar ve böylece diğer antikor bağlanmalarını etkilemez.

Direkt ve indirekt ELISA yöntemlerinde bilinmeyen örneklerdeki renk değişimleri antikorun varlığını göstermektedir. Sandviç ELISA yönteminde ise renk değişim skalası antijenin varlığını göstermektedir (Şekil 2.1).

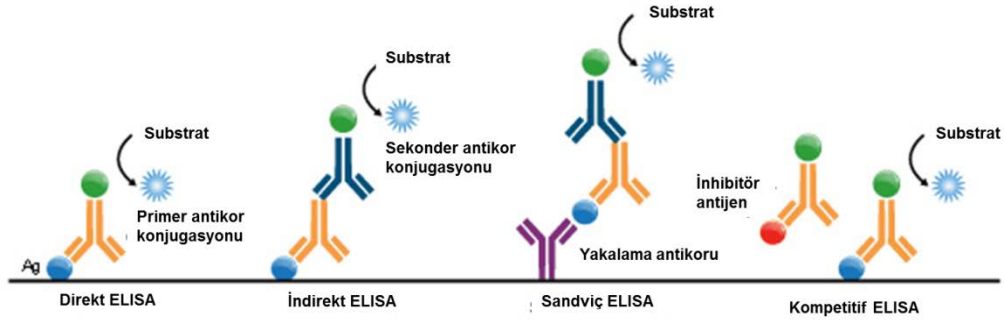
Mikro ELISA plate well'lerindeki katı faz yakalama antikorları fikse edilir. Daha sonra antijen içeren örnekler ilave edilerek antijen-antikor etkileşimi beklenir. Yıkama basamakları aracılığıyla bağlanmamış proteinler ortamdan uzaklaştırılır. İkinci bir antikor olan enzim işaretli deteksiyon antikoru ile yakalama antikoruna bağlanmış antijen farklı bir epitopundan bağlanır. İkinci bir yıkama işlemi ile bağlanmayan deteksiyon antikorları uzaklaştırılır. Daha sonra ortalama enzime ait substrakt eklenir. Deteksiyon antikoruna bağlı enzim ile substrakt etkileşimi sonucunda renk değişimi olur (Şekil 2.1). Spektrofotometre ile meydana gelen renk değişimleri farklı dalga boylarında ölçülür. Serumdaki antijen veya antikor konsantrasyonu ile renkli ürün oluşumu doğru orantılıdır.



**Şekil 2.1.** Sandviç ELISA metodunun gösterimi (1. Platenin uygun yakalama antikorlarıyla kaplanması ve durdurucu tamponun eklenmesi; 2. Örneklerin plateye eklenmesi ve antijenlerin yakalama antikorlarına bağlanması; 3. Biotin plateye eklenmesi ve bunun antijene bağlanması; 4. Avidin-HRPO eklenmesi ve bunun biotin deteksiyon antikoruna bağlanması; 5. TMB substrat eklenmesi ve renkli ürün oluşumu)

#### 2.8.1.4. Kompetitif ELISA

Örnekten alınan antijen ve saflaştırılmış immobilize antijen yakalama antikoruna bağlanmak için rekabet eder. Saflaştırılmış antijeni tek başına olan kuyucuklar ile karşılaştırıldığında sinyaldeki bir azalma örnekteki antijenlerin varlığını gösterir (Şekil 2.2). Ham veya saf olmayan örneklerin kullanılması ve yüksek tekrarlanabilir olması bu metodun avantajları arasında iken, genel hassasiyet ve özgünlüğünün düşük olması dezavantajıdır.



Şekil 2.2. ELISA yöntemlerinin şematik karşılaştırılması

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Aurasız migren tanısı almış hastalarda, plazma kolesistokininin düzeyinin sağlıklı gruba göre karşılaştırılarak CCK'nın migren üzerinde bir etkisinin olup olmadığı belirlenmesi amacıyla kesitsel analitik bir çalışma olarak yapıldı.

#### **3.2. Araştırmanın Yeri ve Süresi**

Araştırma Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğinde yürütüldü. Bu hastane ildeki en kapsamlı eğitim ve araştırma hastanesi olması sebebiyle tercih edildi.

Araştırma 14.12.2015'de başladı ve 16.05.2016 tarihine kadar yaklaşık altı ay sürede yürütüldü. Çalışmanın planlanması sırasında Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alındı (Ek-1).

#### **3.3. Araştırmanın Evreni**

Araştırmanın migren grubu evrenini 14.12.2015-16.05.2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran 76 hasta oluşturdu. Araştırmanın kontrol grubunun evrenini ise aynı hastanenin diğer polikliniklerine başvuran 184 hasta oluşturdu.

#### **3.4. Araştırmanın Örnekleme**

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmanın migren grubu örneklemini 14.12.2015-16.05.2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 36 hasta oluşturdu. Çalışmaya alınma kriterleri şunlardır;

- UBD ölçütlerine göre aurasız migren tanısı almış olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Kadın hastalarda cerrahi ya da doğal yolla menopoza girmemiş olmak
- Gebe olmamak
- Mental sağlığı yerinde olmak
- İletişim problemi olmamak
- Araştırmaya katılmayı kabul etmek.

Başka sebeplerle hastanenin diğer polikliniklerine başvurmuş 184 hastadan migreni olmayan ve diğer bütün kriterleri karşılayan 37 kişi kontrol grubunu oluşturdu.

### **3.5. Araştırmada Etik Konular**

Çalışmanın planlanma sürecinde Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve çalışmanın yürütüleceği hastanenin Başhekimliği'nden yazılı izinler alındı. Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı ve Baş Ağrısı Kliniği sorumlu hocaları ile görüşülerek çalışma süreci açıklandı ve sözlü onay alındı.

Çalışma süresince çalışmaya katılan her bir hasta ile görüşülerek çalışma ile ilgili bilgiler açıklandı, soruları yanıtlandı ve Aydınlatılmış Onam Formu imzalatıldı (Ek-2)

### **3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları**

Araştırmanın evreninin ve örnekleminin sadece Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Polikliniklerine başvuran hastalardan seçilmiş olması bu araştırmanın sınırlılığdır.

### **3.7. Veri Toplama Tekniği**

Araştırma verilerinin toplanma süreci maddeler halinde açıklanmıştır.

- I. Araştırmada ilk veriler, araştırmacı tarafından Hasta Bilgi Formu (Ek-3) doğrultusunda Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran hastalarla yüz yüze görüşülerek toplandı. Veri toplama süreci her bir hasta için 15 dakika sürdü.
- II. Hasta Bilgi Formu doldurulmasının ardından hastalara bir sonraki hastaneye gelişlerinde en az 8 saatlik aç olmaları bilgisi verilerek kan örnekleri alınabilmesi için randevu verildi.
- III. Sekiz saatlik açlığı sağlamış olan hastalardan kan örnekleri alınarak EDTA'lı tüpe koyuldu ve 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, ayrıştırılan plazmalar 2 ml'lik epandorflara koyuldu ve 3 hafta süre ile -80 °C'da saklandı.
- IV. ELISA yöntemiyle çalışmaya uygun olan kolesistokinin kitiyle (YH Biosearch Laboratory, Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) çalışma hazırlandı.



### **3.7.1. Hasta Bilgi Formu**

Hasta Bilgi Formunda toplam 30 adet soru bulunmaktadır. Bu sorularda 7 tanesi bireye ait sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, maddi durum, medeni durum ve çocuk sahibi olma), 7 tanesi tıbbi öykülerini ve vital bulgularını (tansiyon-nabız, boy-kilo, bilinen bir hastalık, geçirilmiş operasyon öyküsü, sürekli kullandığı ilaç alkol ve sigara kullanımı), ve 16 tanesi de migren şikayetlerinin özelliklerini (migren tanısı alma süresi, baş ağrısı sıklığı, baş ağrısı başlangıcı, ağrının karakteri, ağrının özelliği, ağrının süresi, şiddeti, ağrıya eşlik eden semptomlar, ağrının yerleşim yeri, ağrı esnasında ilaç alımı ve miktarı, baş ağrısı sebebiyle hastaneye başvuru sıklığı, baş ağrısıyla ilgili radyolojik tetkik yaptırma durumu, ağrıyı tetikleyen faktörler ve ağrıyla başa çıkabilmek için kullanılan tıbbi olmayan yöntemler) içermektedir. Migren ağrısının şiddetinin ölçülmesi için Visual Analog Scale (VAS) kullanıldı. VAS, ağrılı hastalarda ağrının şiddetini tanımlamak için kullanılmaktadır. Tanılama hastanın sözel ifadesini içeren subjektif veriler doğrultusunda yapılmaktadır. Yatayda 10 cm (100 mm)'lik çizgi üzerinde 0 dan 10'a kadar sayılar yer almaktadır. Ağrı şiddeti 0 ile 10 arasında değişen rakamlarla ifade edilmekte; ağrının olmaması '0', en şiddetli ağrı '10' rakamı ile belirlenmektedir. Bu yöntemde kişiye iki uç nokta olduğu ve bu noktalar arasında herhangi bir noktayı işaretlemekte özgür olduğu açıklanmaktadır.

### **3.7.2. ELISA testi prosedürü**

Çalışmamızda CCK (YH Biosearch Laboratory, Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) kiti kullanıldı.

Kit içerikleri:

8X12 kuyucuklu mikro elisa plate

Liyofilize standartı

Örnek/ standart dilüsyon tamponu

Biotin tespit antikoru (Konsantre)

Antikor dilüsyon tamponu

HRP-Streptavidin konjugatı (SABC)

SABC dilüsyon tamponu

TMB substratı

Stop solüsyonu

Yıkama solüsyonu (25X konsantre)

Elisa testi prosedüründe standartların hazırlanması aşağıda özetlenmiştir;

Kitler ve kan serumları çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına getirilen serumlar vorteks ile homojenize edildi.

Homojen hale gelen örnekler ürün kullanım protokolündeki öneriler doğrultusunda dilue edildi.

30X konsantrede olan “yıkama solüsyonu” distile su ile 1/30 oranında seyreltildi.

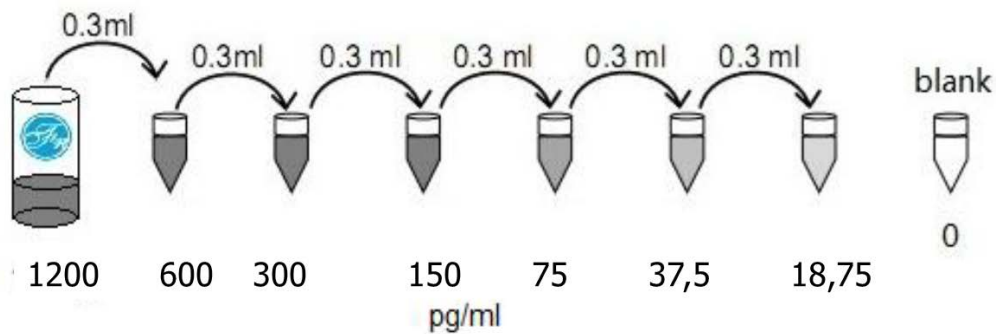
Liyofize haldeki standartta 1000 µl “standart dilüsyon tamponu” eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve sonra vortekslenerek homojenize hale getirildi.

Standartların seyreltilmesi için 6 adet ependorf tüpü hazırlanarak numaralandırıldı.

Her bir tüpe 300 µl “standart dilüsyon solüsyonu” eklendi. Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla 300 µl dilue edilen standartlar ile diğer tüplere 300 µl aktarım yapıldı.

Sonuçta orijinal standart dahil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart elde edildi (Şekil 3.1).

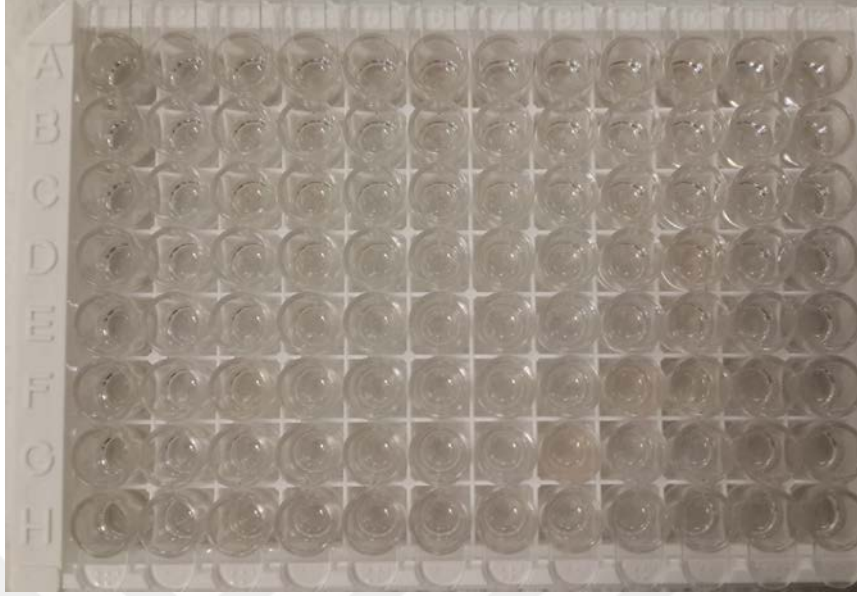
Bu standartların yoğunluğu sırasıyla 1200 pg/ml, 600 pg/ml, 300 pg/ml, 150 pg/ml, 75 pg/ml, 37,5 pg/ml, 18,75 pg /ml'dir (ilk konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir).



Şekil 3.1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi

Elisa testi prosedüründe well'lerin hazırlanması aşağıda özetlenmiştir;

Hazırlanan 7 standartlardan 1. well (kuyucuk) boş kalacak şekilde yukarıdan aşağıya sırasıyla 100 µl standart eklendi (Resim 3.1).



**Resim 3.1.** Hazırlanan standartların kuyucuklara aktarılması

Daha sonra 40 µl dilue edilen serumlar well'lere eklendi.

Hazırlanan mikro elisa plate'nin üstü seal bantla kapatılarak 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

İnkübasyondan sonra seal bant çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkandı (inkübasyon sırasında istenmeyen bağların temizlenmesi ve arındırılması için)

Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 50 µl Biotin-antikoru eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

İkinci inkübasyon işleminden sonra seal bant tekrar çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkandı.

Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 50 µl HRP-Streptavidin (SABC) eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.

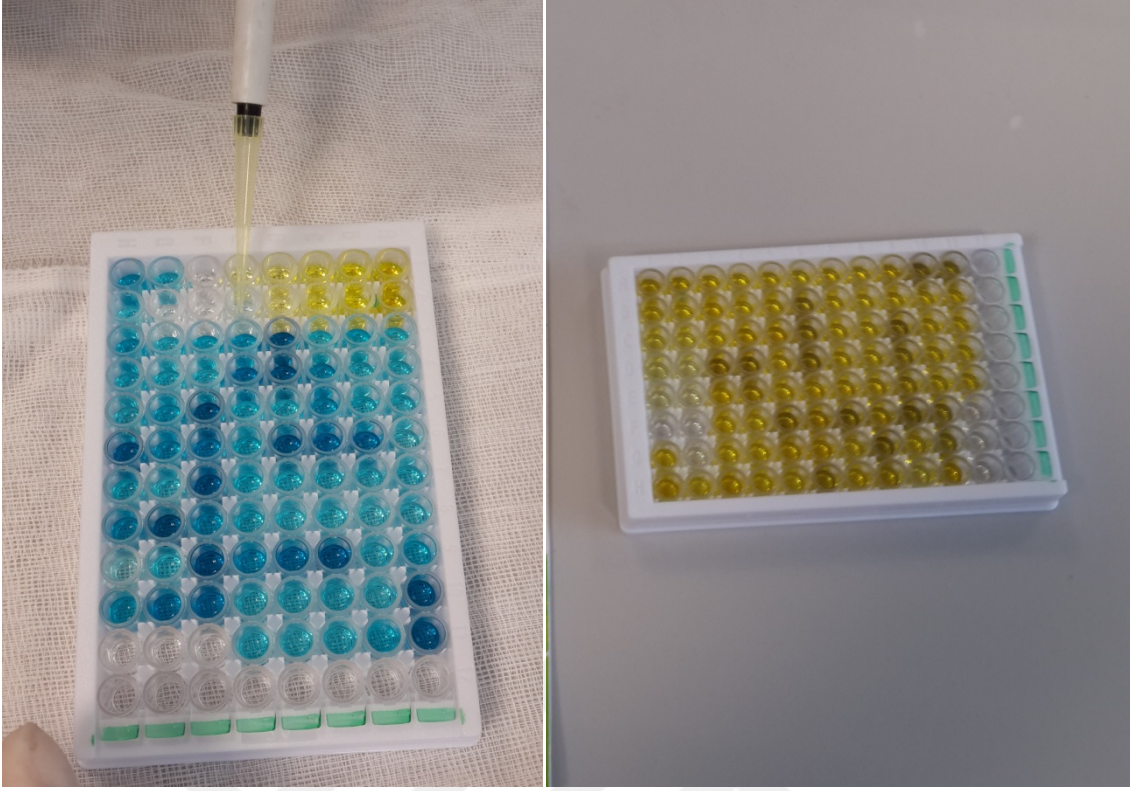
Üçüncü inkübasyon sonrası plate 5 kez 350 µl (5 X 350 µl) yıkama solüsyonu ile yıkandı.

Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 50 µl TMB substrat eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 15-30 dakika inkübe edildi (renk değişimi gözlemlenene kadar, Resim 3.2).



**Resim 3.2.** TMB substrattın kuyucuklara aktarılması ve renk değişiminin gözlemlenmesi

Renk değişimi sonrasında 50 µl “*stop solüsyonu*” eklenerek reaksiyon sonlandırıldı (mavi renkten sarı renge dönüş gözlemlendi, Resim 3.3).



**Resim 3.3.** Stop solüsyonun kuyucuklara aktarılması ve renk değişiminin gözlemlenmesi

Renk değişimi sonra plate 450 nm dalga boyunda spektrofotometre (Bio-Rad model 680 Microplate Reader, Bio-Rad Laboratories, Inc, ABD) ile okutularak optik yoğunlukları kayıt edildi.

### **3.8. Verilerin Değerlendirilmesi**

Elde edilen veriler SPSS 22.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında bir istatistik uzmanından danışmanlık alınarak değerlendirildi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri, tıbbi öyküleri, vital bulguları ve migren hastalığına ilişkin bilgileri tanımlayıcı istatistikler (yüzde, sayı, ortalama) ile değerlendirildi. Migren grubu ve kontrol grubunun karşılaştırmalı analizlerinde alt gruplar arasındaki karşılaştırmalarda  $\chi^2$  testi, ortalamalar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik test olarak kullanılması önerilen Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiklerde p anlamlılık için güven aralığı  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Sosyo-Demografik Özellikleri ve Fiziksel Bulguları

Çalışmaya katılan gruplar içerisinde migrenli grubun yaş ortalaması  $35,53 \pm 6,83$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $34,99 \pm 7,79$ , toplam grup yaş ortalaması  $35,23 \pm 7,29$ 'dur.

Migrenli ve kontrol grubundaki katılımcıların cinsiyet dağılımları incelendiğinde; migrenli grubun %91,7'si (n=33), kontrol grubunun ise %89,2'si (n=33) kadındır.

Medeni durumları; migrenli grubun %77,8'i (n=28) kontrol grubunun %81,1'i (n= 30) evlidir. Migrenli grubun %61,1'inin (n=22), kontrol grubunun %62,2'sinin (n=23) 1-2 çocuk sahibi olduğu görülmüştür.

Her iki grubun da eğitim düzeylerine bakıldığında; migreni olan grubun %58,3'ünün (n=21) yükseköğrenim, kontrol grubunun ise %37,8'inin (n=14) yükseköğrenim mezunu olduğu tespit edilmiştir.

Meslekler incelendiğinde migrenli grubun %38,9'u (n=16) memur, kontrol grubunun da %37,8'inin (n=14) ev hanımı olduğu görülmüştür.

Maddi durumlarına bakıldığında; migrenli grubun %77,8'inin (n=28), kontrol grubunun ise %56,8'inin (n=21) orta düzeyde olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1).

Bu değişkenler açısından migrenli ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Katılımcıların kan basıncı ortalaması incelendiğinde, sistolik kan basıncı ortalaması migrenli grupta  $113,33 \pm 11,51$ , kontrol grubunda ise  $118,35 \pm 15,86$ , diyastolik kan basıncı ortalaması migrenli grupta  $77,22 \pm 9,80$ , kontrol grubunda ise  $74,08 \pm 11,23$  olarak ölçülmüştür. Grupların nabız sayıları ortalaması karşılaştırıldığında migrenli grup  $77,22 \pm 7,13$ , kontrol grubu  $80,22 \pm 6,20$ 'dir (Tablo 4.2).

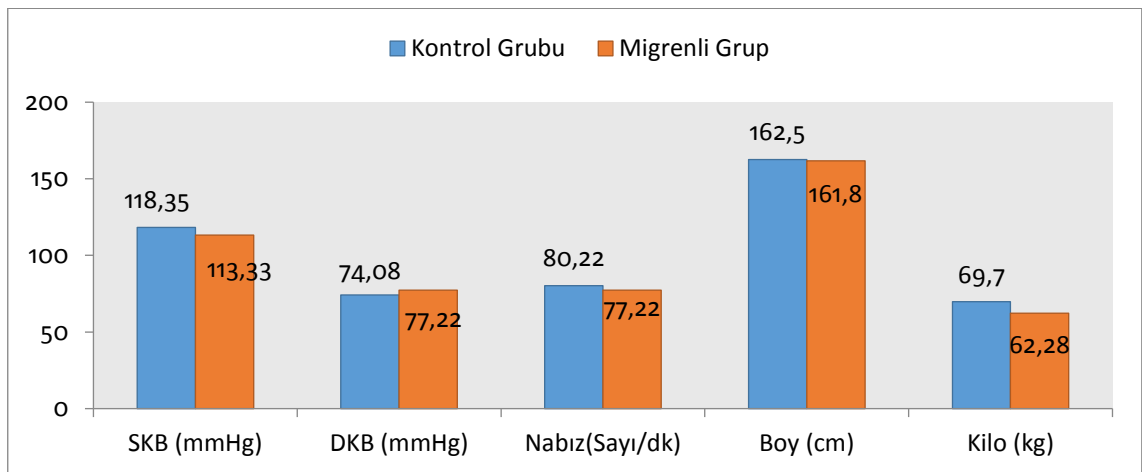
**Tablo 4.1.**Gruplara Göre Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı

Özellikler	Migreni Olan Grup		Kontrol Grubu		İstatistik
	n	%	n	%	
<b>Yaş (Ort.)</b>	<b>35,53 ±6,83</b>		<b>34,99 ±7,79</b>		<b>t=6,177</b> <b>p=0,736</b>
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	33	91,7	33	89,2	$X^2=0,129$
Erkek	3	8,3	4	10,8	p=0,719
<b>Medeni Durum</b>					
Evli	28	77,8	30	81,1	$X^2=1,146$
Bekar	5	13,9	6	16,2	p=0,564
Dul/ayrı yaşıyor	3	8,3	1	2,7	
<b>Çocuk Sayısı</b>					
Yok	6	16,7	6	16,2	$X^2=0,009$
1-2 çocuk	22	61,1	23	62,2	p=0,996
3 çocuk ve üzeri	8	22,2	8	21,6	
<b>Eğitim</b>					
Okur-yazar	1	2,8	1	2,7	$X^2=4,322$
İlköğrenim	9	25,0	10	27,0	p=0,229
Ortaöğrenim	5	13,9	12	32,4	
Yükseköğrenim	21	58,3	14	37,8	
<b>Meslek</b>					
Ev hanımı	13	36,1	14	37,8	$X^2=2,178$
Memur	14	38,9	12	32,4	p=0,703
İşçi	3	8,3	6	16,3	
Serbest meslek	1	2,8	0	0	
Öğrenci	5	13,9	5	13,5	
<b>Maddi Durum</b>					
Orta	28	77,8	21	56,8	$X^2=3,654$
İyi	8	22,2	16	43,2	p=0,056

**Tablo 4.2.** Gruplara Göre Fiziksel Bulguların Dağılımı

Vital Bulgular	Kontrol Grubu	Migrenli Grup	Toplam	İstatistik
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	118,35 ± 15,86	113,33 ± 11,51	115,88 ± 14,02	t=2,381 p=0,127
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,08 ± 11,23	77,22 ± 9,80	75,63 ± 10,60	t=1,617 p=0,208
Nabız (Sayı/dk)	80,22 ± 6,20	77,22 ± 7,13	78,74 ± 6,80	t=3,670 p=0,059
Boy (cm)	162,5 ± 6,08	161,8 ± 5,58	162,1 ± 5,81	t=0,310 p=0,579
Kilo (kg)	69,70 ± 12,8	62,28 ± 11,2	68,51 ± 12,1	t=0,740 p=0,393

Migrenli grubun boy ortalaması  $161,8 \pm 5,58$ , kontrol grubunun boy ortalaması ise  $162,5 \pm 6,08$  olarak tespit edilmiştir. Migrenli grubun kilo ortalaması  $62,8 \pm 11,2$  olarak belirlenirken kontrol grubunun kilo ortalaması  $69,70 \pm 12,8$ 'dir. Migrenli ve kontrol grubu fiziksel bulgular yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.3) (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Gruplara göre kişilerin sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), nabız sayıları, boy ve kilo ortalamalarının karşılaştırılması.



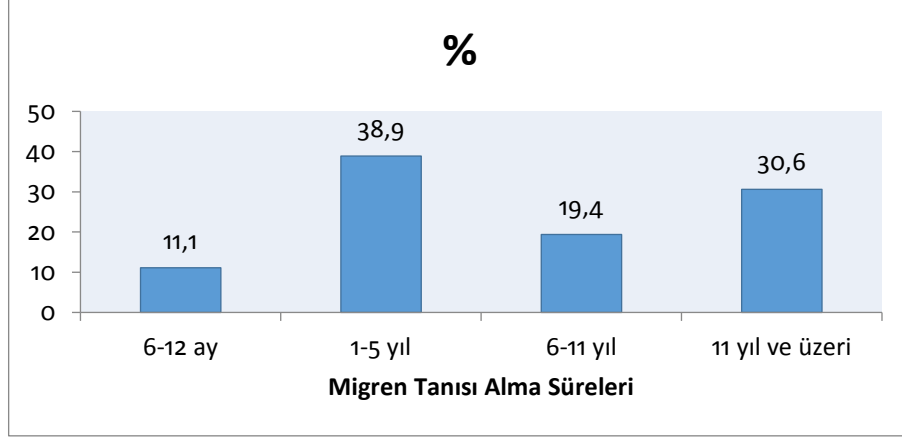
Her iki grubun sürekli kullandıkları ilaçlar incelendiğinde; kardiyovasküler ilaç kullanımının migrenli grupta %11,1 (n=4), kontrol grubunda ise 2,7 (n= 1), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanımının migrenli grupta %11,1 (n=4), kontrol grubunda %5,4 (n=2), proton pompası inhibitörleri kullanımının migrenli grupta %5,6 (n=2), kontrol grubunda 2,7 (n=1), tiroid ilacı kullanımının migrenli grupta %5,6 (n=2), kontrol grubunda %2,7 (n=1), opioid analjezik kullanımının migrenli grupta 11,1 (n=4), kontrol grubunda %8,1 (n=3), propulsif kullanımının ise sadece migrenli grupta %2,8 (n= 1) olduğu belirlenmiştir. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3.)

**Tablo 4.3.** Gruplara Göre Sürekli Kullanılan İlaçlar

	Migrenli Grup		Kontrol Grubu		İstatistik
	n	%	n	%	
<b>Kardiyovasküler İlaçlar</b>	4	11,1	1	2,7	$X^2=2,02$ p=0,155
<b>SSRI</b>	4	11,1	2	5,4	$X^2=0,787$ p=0,375
<b>Proton Pompası İnhibitörleri</b>	2	5,6	1	2,7	$X^2=0,377$ p=0,539
<b>Tiroid İlaçları</b>	2	5,6	1	2,7	$X^2=0,377$ p=0,539
<b>Opioid Analjezikler</b>	4	11,1	3	8,1	$X^2=0,190$ p=0,663
<b>Propulsif İlaçlar</b>	1	2,8	-	-	$X^2=1,042$ p=0,307

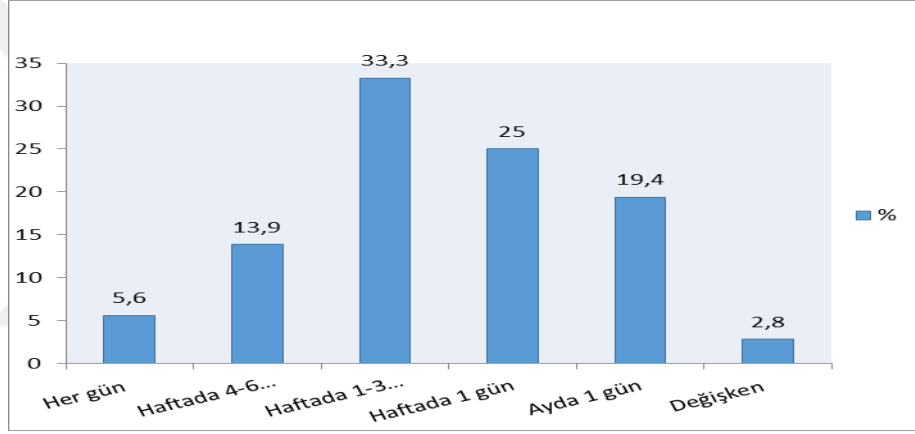
#### 4.2. Migrenli Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri İle İlgili Bulgular

Migrenli hastaların baş ağrısı özelliklerinden tanı alma süreleri incelendiğinde; %38,9'unda (n=14) 1-5 yıl, %30,6'sında (n=11) 11 yıl ve üzeri, %19,4'ünde (n=7), %11,1'inde (n=4) 6-12 ay olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.4) (Şekil 4.2).



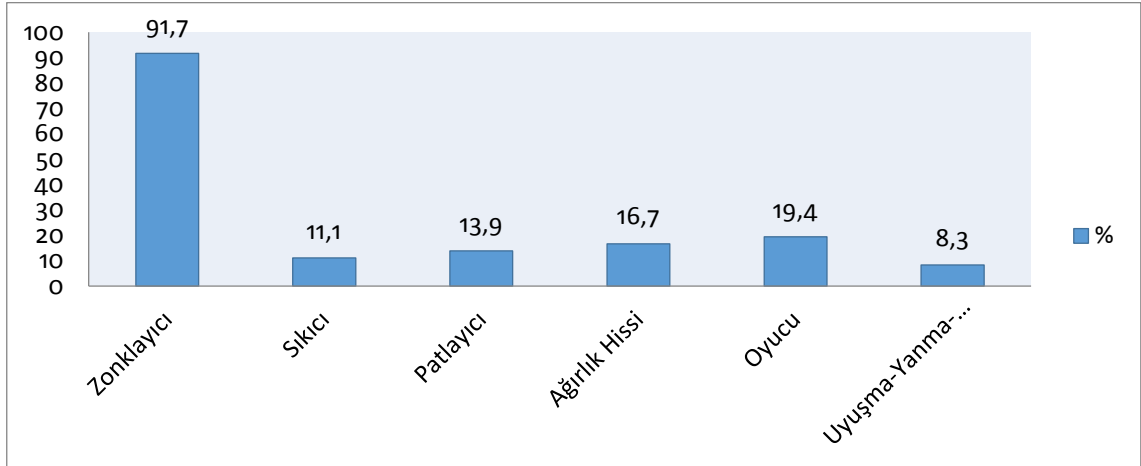
Şekil 4.2. Hastaların migren tanısı alma süreleri

Ağrı sıklıkları sorgulandığında hastaların %33,3'ünün (n=12) haftada 1-3 gün ağrıları olduğu görülmüştür (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Migrenli hastaların ağrı sıklıkları

Hastaların %58,3'ü (n=21) ağrının başlangıcının yavaş ilerleyişli olduğunu belirtmiştir. Ağrı karakteri sorgulandığında ise birinci sırada %91,7'lik bir oranla (n=33) zonklayıcı, ikinci sırada %19,4'ünde (n=7) oyuncu olarak tanımlanmıştır (Tablo 4.4) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Migrenli hastaların baş ağrılarının özelliklerini ifade şekilleri

Ağrının özelliği %44,4'ünde (n=16) ataklar halinde olarak ifade edilmiştir. Ataklar sırasındaki ağrı süresi incelendiğinde %41,7'sinde (n=15) ağrı süresi 12-24 saat olarak belirlenmiştir. Grubun %88,9'u (n=32) ağrı kesici alımına evet cevabı vermiştir. Ağrı şiddetinin Visuel Analog Skala'sına göre ortalaması  $8,47 \pm 1,28$ 'dir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Migrenli Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri

Ağrı Özellikleri		n	%
<b>Migren Tanısı Alma Süresi</b>	6-12 ay	4	11,1
	1-5 yıl	<b>14</b>	<b>38,9</b>
	6-11 yıl	7	19,4
	11 yıl ve üzeri	11	30,6
<b>Ağrı Sıklığı</b>	Her gün	2	5,6
	Haftada 4-6 gün	5	13,9
	Haftada 1-3 gün	<b>12</b>	<b>33,3</b>
	Haftada 1 gün	9	25,0
	Ayda 1 gün	7	19,4
	Değişken	1	2,8
<b>Ağrının Başlangıcı</b>	Ani	11	30,6
	Yavaş İlerleyen	<b>21</b>	<b>58,3</b>
	Bazen Ani Bazen Yavaş	4	11,1
<b>Ağrının Karakteri *</b>	Zonklayıcı	<b>33</b>	<b>91,7</b>
	Sıkıcı	4	11,1
	Patlayıcı	5	13,9
	Ağırlık Hissi	6	16,7
	Oyucu	7	19,4
	Uyuşma-Yanma-Karınçalanma	3	8,3
<b>Ağrının Özelliği</b>	Sürekli	12	33,4
	Ataklar Halinde	<b>16</b>	<b>44,4</b>
	Düzensiz Aralıklarla Gelen	8	22,2
<b>Ağrı Süresi</b>	1-4 saat	2	5,6
	4-12 saat	6	16,6
	12-24 saat	<b>15</b>	<b>41,7</b>
	24 saatten uzun	13	36,1
<b>Ağrı Kesici Alımı</b>	Evet	<b>32</b>	<b>88,9</b>
	Hayır	4	11,1
<b>Ağrı Şiddeti (Ort.)</b>	<b>8,47 ± 1,28 (Aralık = 1-10)</b>		

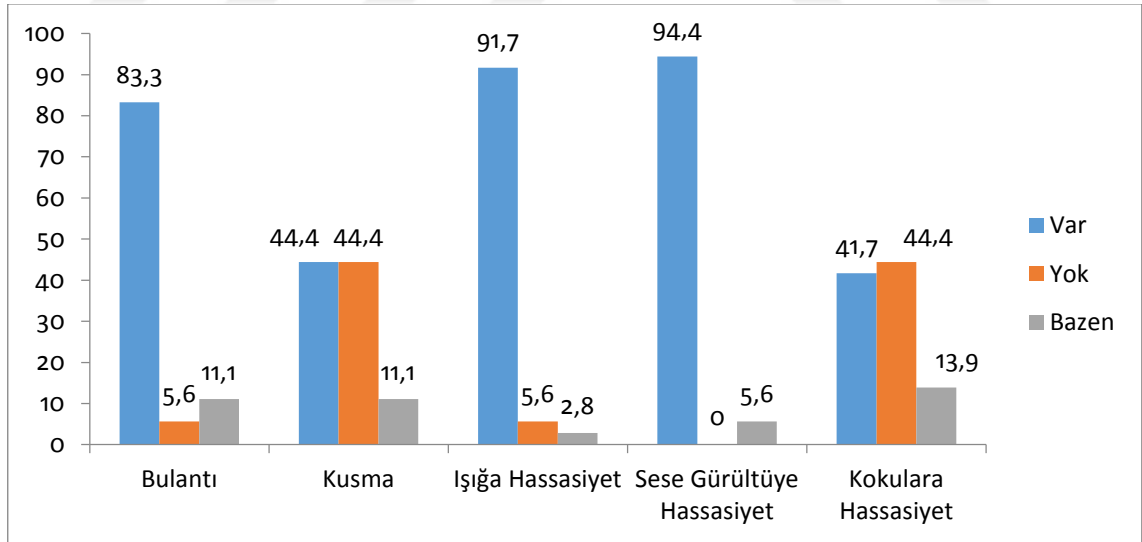
\*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Migrenli hastaların ağrıya eşlik eden bulguları incelendiğinde; %83,3'ünde (n=30) bulantı, %44,4'ünde (n=16) kusma, %91,7'sinde (n=33) ışığa hassasiyet, %94,4'ünde (n=34) sese gürültüye hassasiyet, %41,7'sinde (n=15) kokulara hassasiyet olduğu görülmüştür (Tablo 4.5) (Şekil 4.5)

**Tablo 4.5.** Ağrıya Eşlik Eden Durumlar

Eşlik Eden Durumlar *	Var		Yok		Bazen	
	n	%	n	%	n	%
<b>Bulantı</b>	30	83,3	2	5,6	4	11,1
<b>Kusma</b>	16	44,4	16	44,4	4	11,1
<b>Işığa Hassasiyet</b>	33	91,7	2	5,6	1	2,8
<b>Sese Gürültüye Hassasiyet</b>	34	94,4	-	-	2	5,6
<b>Kokulara Hassasiyet</b>	15	41,7	16	44,4	5	13,9

\* Birden fazla seçenek işaretleyenler vardır.



**Şekil 4.5.** Migrenli hastaların ağrıya eşlik eden bulguları.

Katılımcıların ağrı yerleşim yerleri incelendiğinde; %30,6'sında (n=11) başın sağ yarısında, %44,4'ünde (n=16) başın sol yarısında, %11,1'inde (n=4) başın ön tarafında, %30,6'sında (n=11) başın arkasında, %36,1'inde (n=13) gözlerin arkasında, %22,2'sinde (n=8) ağrının başın tüm bölgesinde olduğu görülmüştür (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.**Ağrının Yerleşim Yeri

Ağrı Yerleşim Yeri *	Var		Yok	
	n	%	n	%
Başın Sağ Yarisında	11	30,6	25	69,4
Başın Sol Yarisında	16	44,4	20	55,6
Başın Ön Tarafında	4	11,1	32	88,9
Başın Arkasında	11	30,6	25	69,4
Gözlerin Arkasında	13	36,1	23	63,9
Başın Tüm Bölgesinde	8	22,2	28	77,8

\*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Migrenli hastalara ağrı esnasında kullandıkları ilaçlar sorulduğunda; parasetamol kullanımının %11,1 (n=4), NSAİİ kullanımının %75,0 (n=27), nonnarkotik analjezik kullanımının %22,8 (n=8) olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.**Ağrı Atağı Esnasında İlaç Kullanma Durumları

Kullanılan İlaç Türü	n*	%
Parasetamol	4	10,3
NSAİ	27	69,2
Nonnarkotik Analjezik	8	20,5

\*Birden fazla ilaç türü kullanan hasta vardır.

Migrenli hastaların ataklar sebebiyle hastaneye başvuru sıklıklarına bakıldığında; %11,1'inin (n=4) sık sık, %38,9'unun (n=14) ara sıra, %50,0'sinin (n=18) nadiren ağrı sebebiyle hastaneye başvurdukları tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Migrenli Hastaların Hastaneye Geliş Sıklıkları

Hastaneye Geliş Sıklığı	n	%
Sık Sık	4	11,1
Ara Sıra	14	38,9
Nadiren	18	50,0

Hastalara baş ağrılarını tetikleyen faktörler sorulduğunda; %83,3'ünün (n=30) stres, %77,8'inin (n=28) açlık, %83,3'ünün (n=30) uykusuzluk, %55,6'sının (n=20) menstrüasyon, %77,8'inin (n=28) yorgunluk, %8,3'ünün (n=3) yağlı yiyecekler, %22,2'sinin (n=8) diyet yapmak, %55,6'sının (n=20) parlak ışık, güneş, %80,6'sının (n=29) gürültü, %47,2'sinin (n=17) nem, sıcaklık, soğuk hava, %22,8'inin (n=10) sigara dumanı, %41,7'sinin (n=15) ağır kokular, %2,8'inin (n=1) ağır egzersiz gibi faktörlerden etkilendikleri tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Baş Ağrısını Tetikleyen Faktörler

Ağrıyı Tetikleyen Faktörler *	n	%
Stres	30	83,3
Açlık	28	77,8
Uykusuzluk	30	83,3
Menstrüasyon	20	55,6
Yorgunluk	28	77,8
Yağlı Yiyecekler	3	8,3
Diyet Yapmak	8	22,2
Parlak Işık, Güneş	20	55,6
Gürültü	29	80,6
Nem, Sıcaklık, Soğuk hava	17	47,2
Sigara Dumanı	10	22,8
Ağır Kokular	15	41,7
Ağır Egzersiz	1	2,8

\* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Hastalara ağrılarıyla başa çıkabilmek için kullandıkları tıbbi olmayan yöntemler sorulduğunda; %16,7'sinin (n=6) hareket etmemek, %80,6'sının (n=29) uyumak, %75,0'inin (n=27) karanlık ortamda bulunmak, %8,3'ünün (n=3) sıcak uygulama, %36,1'inin (n=13) soğuk kompres, %22,2'sinin (n=8) buz uygulamak, %2,8'inin (n=1) egzersiz yapmak, %19,4'ünün (n=7) bitkisel yöntemler, %8,3'ünün (n=3) akupunktur gibi tıbbi olmayan bir takım yöntemler kullandıkları görülmüştür (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Ağrıyla Başa Çıkabilmek İçin Kullanılan Tıbbi Olmayan Yöntemler

<b>Kullanılan Yöntemler *</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hareket Etmemek	6	16,7
Uyumak	29	80,6
Karanlık Ortamda Bulunmak	27	75,0
Sıcak Uygulama	3	8,3
Soğuk Kompres	13	36,1
Buz Uygulamak	8	22,2
Egzersiz Yapmak	1	2,8
Bitkisel Yöntemler	7	19,4
Akupunktur	3	8,3

\* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

### **4.3. CCK Düzeyinin Karşılaştırılması İle İlgili Bulgular**

Kolesistokinin düzeylerinin gruplara ve birtakım değişkenlere göre karşılaştırılması ile ilgili bulgular aşağıda sunulmuştur.

Migrenli grup ve kontrol grubunun kolesistokinin değerleri karşılaştırıldığında, migrenli grubun CCK değeri  $1,83 \pm 0,60$  olduğu görülürken, kontrol grubunun CCK değeri  $1,73 \pm 0,49$  olarak bulunmuştur. Veriler istatistiki açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.**Migrenli ve Kontrol Grubuna Göre CCK Değerleri

	Migrenli Grup	Kontrol Grubu	Toplam	İstatistik
CCK Değeri	1,83 ± 0,60	1,73 ± 0,49	1,78 ± 0,55	t=0,564 p=0,455

Migrenli hastaların CCK değeri ile yaş, sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg), nabız, boy ve kilo düzeyleri incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Migrenli Hastaların Bazı Fiziksel Bulguları İle CCK Düzeyi Arasındaki İlişki

Özellikler	CCK Değeri*
Yaş	r = -0,012 p = 0,943
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	r = -0,007 p = 0,966
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	r = -0,043 p = 0,802
Nabız	r = -0,255 p = 0,134
Boy	r = -0,032 p = 0,854
Kilo	r = -0,048 p = 0,782

\* Pearson Korelasyon Testi

Migrenli hastaların CCK değerleri ile cinsiyetleri, migren tanısı alma süreleri, ağrı sıklıkları ve ağrı esnasında ağrı kesici alımları karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.13).



**Tablo 4.13.**Migrenli Hastaların Bazı Özellikleri İle CCK Düzeylerinin Karşılaştırılması

Özellik	Alt Grup	CCK Düzeyi	İstatistik
<b>Cinsiyet *</b>	Kadın	1,80 ± 0,58	Z <sub>MU</sub> = -0,773
	Erkek	2,13 ± 0,86	p= 0,440
<b>Migren Tanısı Alma Süresi **</b>	6-12 ay	1,96 ± 0,59	
	1-5 yıl	1,73 ± 0,54	X <sub>KW</sub> = 1,197
	6-11 yıl	1,65 ± 0,79	p= 0,754
	>11 yıl	2,02 ± 0,56	
<b>Ağrı Sıklığı **</b>	Her gün	1,79 ± 0,62	
	Hafta 4-6 gün	1,92 ± 0,56	X <sub>KW</sub> = 3,403
	Haftada 1-3 gün	1,81 ± 0,55	p= 0,638
	Haftada 1 gün	1,59 ± 0,69	
	Ayda 1 gün	2,18 ± 0,61	
	Değişken	1,35 ± 0,00	
<b>Ağrı Kesici Alımı *</b>	Evet	1,79 ± 0,60	Z <sub>MU</sub> = -1,057
	Hayır	2,15 ± 0,59	p= 0,290

\* Mann Whitney U Testi

\*\* Kruskal Wallis Testi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Baş ağrısı çeşitleri içerisinde en yaygın olarak teşhis edilen migren, erişkin nüfusun yaklaşık %12'sinde görülmektedir. Yaşamın en verimli yılları olan 20-55'li yaşlar arasında migrenin sık görülmesi, toplum üzerinde olumsuz bir takım etkiler oluşturmaktadır. Bilinen en eski hastalıklardan biri olduğundan ve kişilerin yaşantısını olumsuz yönde etkilediğinden dolayı migrenin etyopatogenezinin anlaşılabilmesi, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi açısından önemlidir.

İnsan beyinde bulunan en bol nöropeptitlerden biri olan CCK'nın beyindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, panik bozukluğun altta yatan bir sebebi olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. En sık görülen baş ağrısı çeşidi olan migren etyopatogenezinde CCK'nın etkin bir rolü olabileceği düşünülmüş fakat bu konuda yapılan çalışmalar yetersiz kalmıştır. Kolesistokininin serebral arterler üzerindeki vazodilatör etkisini araştırmak için dikkatli bir literatür taraması yapıldığında, migren ve CCK arasında önemli bir bağlantı olabileceği düşüncesi ortaya çıkmaktadır<sup>9</sup>. Epidemiyolojik veriler, migrenin panik bozukluk ile ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>72</sup>. Çeşitli çalışmalar migrenli hastaların yaklaşık %25'inde panik öyküsü olduğunu ve çoğunlukla da panik ataktan önceki hafta boyunca şiddetli migren atakları yaşadıklarını göstermiştir. Bu, hem panik atak hem de migren için ortak mekanizmaların varlığını göstermektedir. Migrende ve panik atakta meydana gelen serebral kan damarlarındaki vazodilatasyon migrende CCK'nın etkisi olabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir.

Migren, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu kapsayan inflamatuvar bir bozukluk olarak düşünülmektedir. CGRP'nin migren patogenezinde esas bir rol oynadığı görülmektedir. CCK'nın bazı trigeminal perivasküler liflerde ve trigeminal gangliyonda CGRP ile birlikte var olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>. Doppler flow-metre ile bakıldığında, trigeminal ganglion uyarımının serebral kan akımında artışa sebep olduğu ve buna da bölgesel bir CCK artışının eşlik ettiği görülmüştür. Bu bağlamda, CCK ve migren arasında bir ilişki olabileceği fikri ileri sürülmüştür<sup>9</sup>.

Sunulan çalışmada aurasız migren hastalarında ve migreni olmayan kişilerde plazma kolesistokininin düzeyleri karşılaştırılarak, kolesistokininin migrene herhangi bir etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Aynı zamanda migrenli hastaların sosyodemografik

özellikleri ve migrene ait bir takım özellikleri ile CCK ortalamaları arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre çalışmaya katılan gruplar içerisinde migrenli grup ve kontrol grubunun kolesistokinin değerleri karşılaştırıldığında, migrenli grubun CCK değeri  $1,83 \pm 0,60$  olduğu görülürken, kontrol grubunun CCK değeri ise  $1,73 \pm 0,49$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasında CCK düzeyi açısından anlamlı bir fark olmamakla birlikte CCK düzeyi migrenli grupta yüksektir. Bu çalışmanın aurasız migrenli hastalarda plazma kolesistokinin düzeylerine bakılan ilk çalışma olması sebebiyle bulguların literatürle karşılaştırılması sınırlı kalmıştır.

Araştırma kapsamına alınan gruplar içerisinde migrenli grubun yaş ortalaması  $35,53 \pm 6,83$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $34,99 \pm 7,79$  ve toplam grup yaş ortalaması 35,23'tür. Tüm dünyada migrenin en sık görülme yaşı ise 30-39 yaş aralığıdır. Türkiye'de yapılan bir yıllık migren prevalansı çalışmasında<sup>27</sup> yaş ortalaması kadınlarda;  $36,2 \pm 12$  olarak bulunurken, migrenli hastalarda baş ağrısı özellikleri ve hematolojik parametrelerin incelendiği başka bir çalışmada da migrenli hastaların yaş ortalaması  $32,7 \pm 7,8$  olarak bulunmuştur<sup>78</sup>. Migrenli grubun yaş ortalaması daha önceki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza katılan migrenlilerin %91,7'si kadın, %8,3'ü erkek, kontrol grubunun ise %89,2'sini kadın, %10,8'ini erkek gönüllüler oluşturmaktadır.

Çalışmamıza katılanların medeni durumlarını incelediğimizde; migrenli grubun %77,8'i, kontrol grubunun %81,1'i evlidir. Migrenli grubun %61,1'inin 1-2 çocuk sahibi, kontrol grubunun ise %62,2'sinin 1-2 çocuk sahibi olduğu görülmüştür.

Her iki grubun da eğitim düzeylerine bakıldığında; migrenli olan grubun %58,3'ünün yükseköğrenim, kontrol grubunun da %37,8'inin yükseköğrenim mezunu olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Özkan İ. (2013) yapmış olduğu tez çalışmasında yer alan migrenlilerin %43,1'ini yükseköğrenim mezunu bireylerin oluşturduğu görülmektedir<sup>38</sup>. Yapılmış olan poliklinik tabanlı bazı çalışmalarda da eğitim seviyesi yükseldikçe migrenin görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir<sup>29,79</sup>. Ancak, Ertaş ve ark. (2012), yaptıkları araştırmada ise bu çalışmadan farklı olarak eğitim düzeyi düştükçe migrenin görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir<sup>27</sup>.

Araştırmamızda baş ağrısı sıklığını incelediğimizde hastaların %33,3'ünün haftada 1-3 gün arasında ağrı atağı yaşadıkları belirlenmiştir. Lipton ve ark. (2007) yapmış oldukları çalışmada hastaların %62,7'sinin ayda 1-4 kez ağrı atağı geçirdikleri belirtilmiştir<sup>25</sup>. Özkan (2013), yapmış olduğu çalışmada migrenlilerin %38,8'inin haftada 1-3 gün, Gül ve ark. (2011), yaptıkları araştırmada hastaların %38,6'sının haftada birden fazla ağrı atağı yaşadıkları bulunmuştur<sup>29,38</sup>. Demirkıran ve ark. (2006), migrenli hastalarda yapmış oldukları araştırmada ise atak sayısı ayda 5 kez olarak belirlenmiştir<sup>80</sup>. Araştırmamızda ağrı sıklığı diğer araştırmalara benzer olarak yüksek bulundu.

Ağrı karakteri birinci sırada %91,7'lik bir oranla (n=33) zonklayıcı, ikinci sırada %19,4'ünde (n=7) oyuncu olarak tanımlanmıştır. Ertaş ve ark. (2012), çalışmasında hastaların %83,4'ü ağrılarının zonklayıcı nitelikte olduğunu belirtirken, Lipton ve ark. (2001) hastaların %85'inin ağrılarını zonklayıcı olarak nitelediğini tanımlamışlardır<sup>27,81</sup>. Benzer şekilde Dahlöf ve ark. (2001), hastalardaki zonklayıcı baş ağrısı oranını %80 olarak belirlemiştir<sup>82</sup>. Yine aynı çalışmada Dahlöf ve ark. (2001) atak boyunca ağrının süresini 19 saat (hastaların %47,3'ü) olarak belirlerken, Mavioğlu ve ark. (2000) çalışmasında migrenlilerin %44,1'inin ağrılarının 48-72 saat sürdüğünü belirttikleri görülmüştür<sup>79,82</sup>. Bu çalışmada ise ataklar sırasındaki ağrı süresi incelendiğinde hastaların %41,7'sinde ağrı süresi 12-24 saat olarak belirlenmiştir. Aradaki farklılığın sebebi hastaların ağrıyla baş etme mekanizmalarında kullandıkları yöntemlerin ve tıbbi destek kullanma durumlarındaki farklılıklardan olabileceği düşünülmüştür.

Katılımcıların ağrı yerleşim yerleri incelendiğinde en sık; %44,4 oranda başın sol yarısında ve %30,6 başın sağ yarısında, olmak üzere genellikle tek taraflı lokalize olduğu belirlendi. Yapılan diğer çalışmalarda da bizim çalışmamızla benzer şekilde migren ağrısının çoğunlukla başın bir tarafına yerleşimli olduğu belirtilmiştir<sup>38,83</sup>.

Çalışmamızda Visuel Analog Skala'sına (VAS) göre ağrı şiddeti ortalaması  $8,47 \pm 1,28$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçla benzer şekilde Domaç ve ark. (2010) yaptığı çalışmada ağrı şiddeti  $8,7 \pm 1,3$  olarak bulunmuştur<sup>84</sup>.

Migrenli hastaların ağrıya eşlik eden bulguları incelendiğinde; %83,3'ünde bulantı, %44,4'ünde kusma, %91,7'sinde ışığa hassasiyet, %94,4'ünde sese gürültüye hassasiyet, %41,7'sinde kokulara hassasiyet tespit edilmiştir. Dahlöf ve ark. (2001) yapmış oldukları migren prevalansı çalışmasında ağrıya eşlik eden bulgular incelendiğinde hastaların %95'inde ışığa ve sese karşı hassasiyet, %68'inde bulantı ve kusma olduğu

tespit edilmiştir<sup>82</sup>. Benzer şekilde yapılan bir diğer çalışmada hastaların ağrı atağı sırasında %51,6'sının bulantı ve kusması olduğu, %87,5'inin ışığa hassasiyetinin olduğu, %90,1'inin sese ve gürültüye hassasiyetinin olduğu, %79'unun kokulara hassasiyetinin olduğu belirlenmiştir<sup>38</sup>.

Hastalara baş ağrılarını tetikleyen faktörler sorulduğunda; %83,3'ü stres, %83,3'ü uykusuzluk, %80,6'sı gürültü, %77,8'i yorgunluk, %77,8'i açlık, %55,6'sı menstürasyon, %55,6'sı parlak ışık ve güneş, %22,2'si de diyet yapmanın ağrılarını tetikleyici faktörler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada migrende ağrıyı tetikleyen faktörlerin başında stres ve uykusuzluk ilk sırada yer aldığı görüldü. Bu sonuca benzer şekilde Yadav ve ark. (2010) yapmış oldukları çalışmada da ağrıyı tetikleyen faktörlerin başında stres olduğu görüldü<sup>85</sup>. Yine Yaman ve ark. (2007) çalışmasında da ağrıyı tetikleyen faktörlerin başında %84'lük bir oranda stresin olduğu gözlemlenirken, %73,6 ile uykusuzluğun ikinci sırada olduğu görülmüştür<sup>86</sup>.

Migren patogenezinde CCK'nın bir rolü olup olmadığını anlamak için migrenli grup ve kontrol grubunun plazma kolesistokinin düzeyleri karşılaştırıldığında, migrenli grubun CCK değeri  $1,83 \pm 0,60$  olduğu görülürken, kontrol grubunun CCK değeri  $1,73 \pm 0,49$  olarak bulunmuştur. Veriler istatistiki açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İstatistiki açıdan bir fark bulunmamasına rağmen migrenli grubun CCK düzeyinin yüksek olması dikkat çekicidir. Daha büyük örneklemlerle çalışmalarda CCK düzeyinin tekrar çalışılması önerilmektedir.

Grupları kendi içlerinde değerlendirdiğimizde migrenli hastaların plazma kolesistokinin (CCK) değeri ile yaş, sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg), nabız, boy ve kilo düzeyleri incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine migrenli hastaların CCK değerleri ile cinsiyetleri, migren tanısı alma süreleri, ağrı sıklıkları ve ağrı esnasında ağrı kesici alımları karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak, beyinde bulunan ve serebral arterler üzerinde vazodilatatör etkisi olduğu bilinen bir nöropeptit olan CCK'nın migren etyopatogenezinde etkili bir rolü olup olmadığını anlamak için yapılan bu çalışmada, migrenli grup ve kontrol grubu plazma CCK seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Migrenli grup ve kontrol grubu plazma CCK seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, gruplar arasındaki biyolojik farklılık dikkat çekmektedir. İleride yapılacak olan

alışmalar, daha geniş bir örneklem alınarak daha uzun süreli ve multidisipliner yaklaşımla migren etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.



## 6. KAYNAKLAR

1. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154:44-53.
2. Izzati-Zade KF. The Role of Serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:501-5.
3. Bigal ME, Lipton RB and Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004; 4:98-104.
4. Edmeads J, Mackell J. The economic impact migraine: An analysis of direct and indirect. *Headache*, 2002;42:501-509.
5. Lipton RB, Hahn SR and Cady RK. In-office discussions of migraine: Results from the American Migraine Communication Study. *J Gen Intern Med.*, 2008;23(8):1145-1151.
6. Mennini FS, Gitto L and Martelletti P. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J Headache Pain*, 2008;9:199-206.
7. Goadsby PJ, Lipton RF and Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *New England J Med* 2002;346:257-270.
8. Bola H, Reuter U, Dunn AK, Huang and Boas DA M.A. Moskowitz intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*, 2002;8:136-142.
9. Ruiz-Gayo M, González MC and Fernández-Alfonso S. Vasodilatory effects of cholecystokinin: New role for an old peptide. *Regul Pept.* 2006;137(3):179-84.
10. Katsouni E, Zarros A, Skandali N, Tsakiris S and Lappas D. The role of cholecystokinin in the induction of aggressive behavior: a focus on the available experimental data. *Journal Website* 2013;100(4):361-77.
11. Silberstein SD, Lipton RB and Dodick DW. *Wolff's headache and other headpain*. 8th Edition, New York, Oxford University Press, 2008: p.3-62.
12. Unger J. Migraine headaches: A historical prospective, a glimpse into the future, and migraine epidemiology. *Dis Mon*, 2006;52:367-384.
13. Silberstein SD, Lipton RB and Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. Isis Medical Media, 1998; 1-7

14. Kristiansen KA, Edvinsson L. Neurogenic inflammation: a study of rat trigeminal ganglion. *J Headache Pain*, 2010;11(6):485-495.
15. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*, 2013; 9(11): 637 - 644.
16. Aggarwal M, Puri V and Puri S. Serotonin and CGRP in Migraine. *Ann Neurosci*. 2012; 19(2): 88–94.
17. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev* 2003;4:386-398.
18. Demirpençe S. Deneysel migren modeli oluşturulan adolesan ratlarda nitrik oksit sentetaz enzimlerinin immunreaktivitesi, sumatriptan ve topiramatin bu enzimler üzerine etkisinin araştırılması,2008, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi,67 Sayfa, İzmir, (Prof.Dr. Galip Köse).
19. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B and Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
20. Ashina H, Winther Schytz H and Ashina M. CGRP in human models of primary headaches. *Cephalalgia*.2016;0(0):1-8.
21. Nilsson, S, Edvinsson, L, Malmberg, B, Johansson, B and Linde, M. A relationship between migraine and biliary tract disorders: findings in two Swedish samples of elderly twins. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010;122 (4):286-294.
22. Cámara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R and Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(36): 8149-60.
23. Seferoğlu, M, Karlı N, Zarifoğlu M, Şen Ç, Albas M, Özkaya G and Taşkapılıoğlu Ö. Factors for Progression and Chronification of Episodic Migraine: One-year Face-to-face Follow-up Study. *Journal of Neurological Sciences*. 2012;29(1):1-10.
24. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
25. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML and Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurolog*. 2007;68:343-349.
26. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC and Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010; 30: 1065-1072.



27. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE and Siva A. 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(2):147–157.
28. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB (1998) Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 38(7): 497–506.
29. Gül S, Mollaoğlu M. Migrenli bireylerde ağrının özellikleri ve bireyin günlük aktiviteleri üzerindeki etkisi. *New/Yeni Symposium Journa*. 2011;49(3):153-158.
30. Siva A. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2002;30:9–14.
31. Özge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Kurt Ö, Karakelle A, Tezcan H and Siva A. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: A school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia*, 2003; 23:138–145.
32. Evcili G, Ak H, Göçmen AY, Atalay T, Tanık N ve Kış N. Ergenlik çağındaki çocuklarda migren prevalansı ve etki eden sosyodemografik faktörler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014;5(1):77-80.
33. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8:1–96.
34. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2 nd edition (2004). *Cephalalgia* 24 Suppl 1:16-151.
35. Silberstein SD. Migraine. *Lancet*. 2004;363:381-391.
36. Winner P, Lewis DW and Rothner AD. *Headache in children and adolescents*. 2nd Edition. Hamilton :BC Becker; 2008.
37. Siva A. Migren. I.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel ağrıları Sempozyum Dizisi 2002;30:39-50.
38. Özkan Gün İ. Migren hastalarında öz yeterlilik, ağrıyla başa çıkmada kendi genel yönetim stratejileri ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi: Teorik bir modelin test edilmesi. 2013, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 247 sayfa, İstanbul
39. Öge AE, Baykan B (Ed.). *Nöroloji e-ders kitabı*. <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm> Ocak:2017

40. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi and Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Progress in Neurobiolog.* 2009; 89(2):176-92.
41. Graham, JR, Wolf HG, Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1938;39:737–763.
42. Arulmozhi, DK, Veeranjanyulu A and Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascul. Pharmacol.* 2005;43:176–187.
43. Moskowitz, MA. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Funct. Neurol.* 2005;22:133– 136.
44. Bozoghlanian M, Vasudevan S. Migraine pathophysiology. *Pain Manag*, 2011; 1(4):337-352.
45. Ostfeld AM, Wolff HG. Arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type; studies on headache. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1955;74(2):131-136.
46. Willems EW, Valdivia LF, Villalon CM, and Saxena PR. Possible role of a adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy. *Cephalalgia.* 2003;23:245-257.
47. De Vries P, Willems EW, Heiligers JP, Villalon CM and Saxena PR. Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy. *Eur J Pharmaco*, 1999;375:61-74.
48. Dalkar, T, Zervas NT and Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol. Sci.* 2006;27:86–90.
49. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology.* 1993;43:16–20
50. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006;46: 3–8
51. Malick A, Burstein, R. Peripheral and central sensitization during migraine. *Funct. Neurol.* 2000;15:28–35.
52. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005;45:14–24.
53. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ and Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 2000;47: 614–624.
54. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine. *Neuroscience.* 2001;106: 793– 800.
55. Burstein R, Levy D and Jakubowski M. Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine. *Rev. Neurol.* 2005;161:658– 660.

56. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27:1293–300.
57. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27:1308–1314.
58. Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K and Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep.* 2007;11:343–351.
59. Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Santos BF and Faulhaber MH. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 2004;24:735–739.
60. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 359– 390.
61. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1941; 42: 259–264.
62. Lauritzen, M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain.* 1994;117, 199–210.
63. Gorji A, Scheller D, Straub H, Tegtmeier F, Kohling R, Hohling JM, Tuxhorn I, Ebner A, Wolf P, Werner Panneck H, Ooppel F and Speckmann EJ. Spreading depression in human neocortical slices. *Brain Res.* 2001;906:74–83.
64. Van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, Van de Ven RC, Trottene A, Van der Kaa J, Plomp JJ, Frants RR and Ferrari MD. A Ca<sub>v</sub>1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004;41: 679–680.
65. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol.* 2009;8:560–568.
66. Anyetee-Anum EA, Blum A, Seidah NG and Beinfeld MG. Prohormone convertase 7 is necessary for the normal processing of cholecystokinin in mouse brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2017;482(4): 1190–1193.
67. Boden P, Hill RG. Effects of cholecystokinin and related peptides on neuronal activity in the ventromedial nucleus of the rat hypothalamus. *Br J Pharmacol* 1988;94:246–252.
68. Bourin M, Dailly E. Cholecystokinin and panic disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2004; 16:85–93.

69. Crawley JN. Comparative distribution of cholecystokinin and other neuropeptides, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1985;448(1):1-8.
70. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, Cinos E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grünblatt E, Jarema M, Kim Y, Maro E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Ströhle A, Thibaut F, Vaghi MM, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzger P and Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry.* 2016;15:1-53.
71. Sánchez-Fernández C, González C, Mercer LD, Beart PM, Ruiz-Gayo M and Fernández-Alfonso MS. Cholecystokinin induces cerebral vasodilatation via presynaptic CCK2 receptors: new implications for the pathophysiology of panic. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:364–70.
72. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. *Neurology* 2001;56:350–4.
73. Silberstein SD. Shared mechanisms and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. *Headache* 2001;41:11–7.
74. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005;64:9–15.
75. Voller A, Bartlett A, Bidwell DE. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J Clin Pathol.* 1978;31:507–20.
76. Welch NG, Easton CD, Scoble JA, Williams CC, Pigram PJ and Muir BW. A chemiluminescent sandwich ELISA enhancement method using a chromium (III) coordination complex. *J Immunol Methods.* 2016;438:59–66.
77. Şentürk B. Migreni olan kadınlarda menstrüasyon siklusunun rolü ve migrenin yaşam kalitesine etkisi. Yüksek Lisans Tezi İstanbul Üniversitesi , Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013, 101 sayfa, İstanbul
78. Baş Yıldırım F, Demirci S ve Arslan B. Migren hastalarında baş ağrısı özellikleri ile hematolojik parametrelerin ilişkisi . *Euras J Fam Med* 2015;4(2):53-56.
79. Mavioğlu H, Karaca S, Yılmaz H, Korkmaz H, Artuğ R ve Selçuki D. Baş ağrısı Poliklinik hastalarının demografik ve klinik profili. *Düşünen Adam.* 2000;13(2): 110-115.
80. Demirkırkan MK, Ellidokuz H and Boluk A. Prevalence and clinical characteristics of migraine in university students in Turkey. *Tohoku J.Exp.Med.*, 2006;208:87-92.

81. Lipton RB, Stewart WF, Diamong S, Diamond ML and Reed M. Prevalance and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41: 646–657.
82. Dahlöf C, Linde M. One-year prevalence of migraine in sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia*. 2001; 21: 664-671.
83. Lüleci A. Maltepe ilçesi doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının araştırılması, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2004, 64 Sayfa, İstanbul.
84. Domaç FM, Boylu E, Adıgüzel T ve Özden T. Migrenli olgularda dizabilitenin midas ölçeği ile değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi*, 2012;14(1): 10-13.
85. Yadav YD, Kalita J and Misra UK. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010;11(1):44-7.
86. Yaman M, Demirkırkan MK VE Oruç S. Migrende baş ağrısını tetikleyici ve kötüleştirici faktörler. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007; 3:9-13.

EK:1

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI  
DÜZCE UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

BASYURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokinin (CCK) Düzeylerinin Belirlenmesi" Determination of plasma cholecystokinin levels in patients with migraine without aura
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Şerif DEMİR
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Prof.Dr.Handan ANKARALI -Yüksek Lisans Öğrencisi Hacer ÇETİN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2014/3	Tarih (Date):20/03 / 2014
	Sorumlu araştırmacının adı Doç.Dr.Şerif DEMİR'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcutun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. After reviewing the research file and related documents designed to be performed under the responsibility of Sorumlu araştırmacının adı yazılacak Doç.Dr.Şerif DEMİR , this project was approved by ethics committee (with unanimity/majority of votes).	

Üyeler (Members)	Uzmanlık alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	İmza (Signature)
Prof.Dr.Ahmet ATAÖĞLU Başkan (Director)	Psikiyatri	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.Enver ÖZDEMİR Bşk. Yrd. (Ass. Director)	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.İlhan MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.Handan ANKARALI	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.Erol AYAZ	Mikrobiyoloji	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Mehmet YAŞAR (Bildirimlerden sorumlu üye)	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Seyit ANKARALI	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Mete ÇAĞLAR	Kadın Doğum	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Uzm.Dr.Nuran PARLAK	Farmakoloji	Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi	
Mustafa Salih EROL	Elektronik Mühendisi Biyomedikal Teknikeri	Düzce Üniversitesi Araş. ve Uyg. Hastanesi	
Şerife SÖLEK	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	
Sultan Ahmet DURDU	Sivil Üye	Hyundai Özenler Bayi	

## **EK:2**

### **AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

Hasta / Gönüllünün Protokol Numarası:

#### **1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:**

a. Araştırmanın Adı: Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokin (CCK) Düzeylerinin Belirlenmesi

b. Araştırmanın İçeriği: Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran hastalarda plazma kolesistokin düzeyine bakılacak ve sağlıklı grupla karşılaştırılması yapılacaktır.

c. Araştırmanın Amacı: Kolesistokin hormonunun migrenli olgulara bir etkisinin var olup olmadığının araştırılmasıdır.

d. Araştırmanın Niteliği: Anket Çalışması, Laboratuar Materyali Alınması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 6 ay

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 90

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Herhangi bir deneysel çalışma yapılmayacaktır.

#### **2. Araştırmacıların adları ve kurumları**

Prof. Dr. Şerif DEMİR- Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Hacer ALEMDAR– Düzce Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Öğretim Görevlisi

Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi

Prof. Dr. Handan ANKARALI – Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

#### **3- Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:**

Gönüllüler, çalışma anket temeline ve seçilmiş hastalardan kan örnekleri alınmasına dayandığından, çalışma sırasında herhangi bir riskle karşılaşmayacaklardır.

#### **4. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:**

Herhangi bir risk bulunmamaktadır.

#### **5. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:**

- a. Araştırma bir anket çalışmasıdır.
- b. Araştırmanın yürütülmesi sırasında bir hasta veya yakını olarak haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Öğr. Gör. Hacer ALEMDAR

#### **6. Araştırma için masrafım olacak mı?**

Uygulanacak anket ve kan alma işlemi için sizden hiçbir şekilde masraf talep edilmeyecektir.

#### **7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:**

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

#### **8. Gizlilik:**

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

#### **9. Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

**Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.**

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....



Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının:

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

## **10. Teşekkür**

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.



## EK:3

### Hasta Bilgi Formu

Bu form “Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokininin (CCK) Düzeylerinin Belirlenmesi” amacıyla Prof. Dr. Şerif DEMİR danışmanlığında Öğr. Gör. Hacer ALEMDAR tarafından yürütülen Yüksek Lisans tez çalışmasının veri toplama formudur. Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler sadece çalışma kapsamında kullanılacak ve gizli kalacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz için teşekkür ederim.

**Adı Soyadı:**

**Cep Tel:**

**1. Yaşı: .....**

**2. Cinsiyet:**

1.Kadın ( )      2.Erkek ( )

**3. Eğitim durumu:**

1.Okur-yazar değil ( )    2. Okur yazar ( )    3. İlköğretim ( )    4. Ortaöğretim ( )    5. Yükseköğretim ( )

**4. Medeni Durum:**

1. Evli ( )      2. Bekar ( )      3. Dul veya ayrı yaşıyor ( )

**5. Çocuk Sahibi Olma Durumu:**

1. 1-2 çocuk ( )      2. 3 çocuk ve üzeri ( )      3.Yok ( )

**6. Mesleğiniz:**

1. Ev hanımı ( )    2.Memur ( )    3.İşçi ( )    4. Serbest ( )    5. Diğer ( ).....

**7. Maddi Durumu:**

1.Kötü ( )      2.Orta ( )      3. İyi ( )

**8. Bilinen bir hastalığınız var mı? Cevabınız evet ise açıklayınız.**

1. Hayır ( )      2. Evet ( ).....

**9. Geçirdiğiniz bir operasyon var mı? Cevabınız evet ise açıklayınız ve zamanını belirtiniz.**

1. Hayır ( )      2. Evet ( ).....

**10. Kullandığınız bir ilaç var mı? Cevabınız evet ise ismini ve dozunu belirtiniz.**

1. Hayır ( )      2. Evet ( ).....

**11. Sigara kullanıyor musunuz? Cevabınız evet ise sıklığını ve süresini belirtiniz.**

1. Hayır ( )      2. Evet ( ).....

**12. Alkol ya da keyif verici madde kullanıyor musunuz? Cevabınız evet ise kullanma sıklığını ve süresini belirtiniz.**

1. Hayır ( )      2. Evet ( ).....

**13. Boy / Kilo.....**

14. Tansiyon / Nabız.....

15. Migren Hastalığı tanısı alma süreniz?

1. 6-12 ay ( ) 2. 1-5 yıl ( ) 3. 6-10 yıl ( ) 4. 11 yıl ve üzeri ( )

16. Baş ağrınızın sıklığı:

1. Her gün ( ) 2. Haftada 4-6 gün ( ) 3. Haftada 1-3 gün ( )  
4. 2 haftada 1 ( ) 5. Ayda 1 ( ) 6. Diğer:.....

17. Baş ağrınızın başlangıcı:

1. Ani ( ) 2. Yavaş ilerleyen ( ) 3. Diğer( ).....

18. Baş ağrınızın karakteri:

1. Zonklayıcı ( ) 2. Sıkıcı ( ) 3. Patlayıcı ( )  
4. Ağırılık hissi ( ) 5. Oyucu ( ) 6. Uyuşma-yanma-karıncalanma ( )  
7. Diğer .....

19. Baş ağrısının özelliği:

1. Sürekli ( ) 2. Ataklar halinde ( )  
3. Düzensiz aralıklarla gelen ( ) 4. Diğer ( ) .....

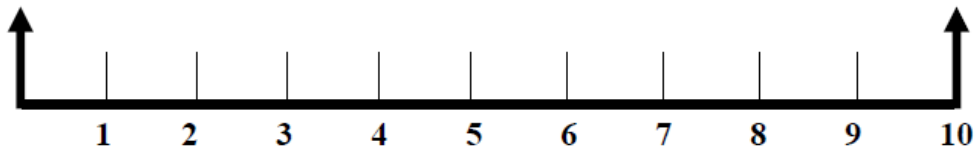
20. Baş ağrınızın süresi ne uzunluktadır?

1. 1 saatten kısa ( ) 2. 1-4 saat arasında ( ) 3. 4-12 saat arasında ( )  
4. 12-24 saat arasında ( ) 5. 24 saatten uzun ( )

21. Baş ağrınızın şiddeti

(Hiç ağrının olmaması)

(En dayanılmaz ağrı)



22. Aşağıdaki belirtilerden hangisi sizde ağrıyla birlikte bulunmaktadır, işaretleyiniz?

Belirtinin Adı	Var 1	Yok 2	Bazen 3
Bulantı			
Kusma			
Işığa hassasiyet			
Sese gürültüye hassasiyet			
Korkulara hassasiyet			

**23. Baş ağrınızın yerleşimi nasıldır?**

1. Başın sağ yarısında ( )      2. Başın sol yarısında ( )      3. Başın ön tarafında ( )  
4. Başın arkasında ( )      5. Gözlerin arkasında ( )      6. Başın tüm bölgesinde ( )

**24. Baş ağrınızla ilgili ağrı kesici alıyor musunuz?**

- 1.Evet ( )      2.Hayır ( )

Cevabınız evet ise kullandığınız ilaçları yazınız? .....

.....

**25. Evet ise, miktarını işaretleyiniz?**

1. Haftada 1-3 adet ( )      2. Haftada 4-7 adet ( )      3. Günde 2-4 adet ( )  
4. Günde 4 adetten fazla ( )      5.Düzensiz değişebiliyor ( )

**26. Baş ağrınızla ilgili doktorunuz tarafından reçete edilmeyen ağrı kesicileri kullanır mısınız?**

1. Evet ( )      2. Hayır ( )

**27. Baş ağrınızla ilgili hastaneye ne sıklıkla gelirsiniz?**

- 1.Sık sık ( )      2.Ara sıra ( )      3.Nadiren ( )

**28. Baş ağrınızla ilgili hiç radyolojik tetkik yaptırдыңız mı?**

1. Evet ( )      2. Hayır ( )

**29. Baş ağrınızı tetikleyen faktörler nelerdir?**

1. Stres ( )      2. Açlık ( )      3. Uykusuzluk ( )      4. Menstrüasyon ( )  
5.Yorgunluk ( )      6. Yağlı yiyecekler ( )      7.Diyet yapmak ( )      8. Parlak ışık, güneş ( )  
9. Gürültü, ses ( )      10. Nem, sıcaklık veya soğuk hava ( )      11. Sigara dumanı ya da sigara kullanmak ( )  
12. Ağır kokular ( )      13. Ağır egzersiz      14. Diğer.....

**30. Baş ağrınızla başa çıkabilmek için tıbbi olmayan hangi yöntemleri kullanıyorsunuz?**

- 1.Hareket etmemek ( )      2. Uyumak ( )      3.Karanlık ortamda bulunmak ( )  
4.Sıcak uygulama ( )      5.Soğuk kompres ( )      6.Buz uygulamak ( )  
7.Egzersiz ( )      8.Bitkisel yöntemler ( )      9.Akupunktur ( )  
10. Diğer.....

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Düzce’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Düzce’de tamamladıktan sonra 2005 yılında lisans eğitimimi tamamlamak üzere İstanbul Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü’ne başladım. 2009 yılında tamamladığım lisans eğitimimin ardından aynı yıl İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı’nda bir yıl süre ile hemşire olarak görev yaptım. 2010 yılında buradaki işimden ayrılarak Bilecik Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü’nde Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) kapsamında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. 2013 yılında yüksek lisans eğitimime devam ettiğim Düzce Üniversitesi’nde Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisi’nde hemşire olarak çalışmaya başladım. Buradaki görevimin ardından yine Düzce Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü İlk ve Acil Yardım Programı’na Öğretim Görevlisi olarak atandım. Bu sürede devam ettiğim yüksek lisans eğitimim sonunda "Aurasız Migren Hastalarında Plazma Kolesistokinin (CCK) Düzeylerinin Belirlenmesi” konulu yüksek lisans tezimi tamamladım.

Hacer ALEMDAR