

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**MİGREN HASTALARINDA TOPİRAMAT
TEDAVİSİ İLE SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan KARAMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mustafa CEYLAN

ERZURUM-2020

Bu araştırma TTU-2020-8423 kodlu proje olarak Erzurum Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ONAY	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Migren	4
2.2. Topiramet	30
2.3. Leptin	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER.....	77
EK-1. Migren Formu.....	77
EK 2. MİDAS Kriterleri.....	79
EK-3.Numerik Derecelendirme Skalas1 (NDS) Ağrı Ölçeği	80

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın 25.11.2019 tarih ve 42190979-000-E.1900335411 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Hasan KARAMAN'a verilen **“Migren Hastalarında Topiramat Tedavisi ile Serum Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi ”** isimli Tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'nun 16.01.2020 tarihli 01 sayılı oturumunun 21 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görölmüştür.



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Migrende başlıca prodromal belirtiler.....	6
Tablo 2. Migren sınıflaması	9
Tablo 3. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	24
Tablo 4. Hasta grubu karakteristik özellikleri	46
Tablo 5. Migren ve kontrol grubu sosyo-demografik verileri ve labaratuvar verilerinin karşılaştırması.....	47
Tablo 6. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında ağrı özellikleri, MİDAS ve labaratuvar tetkiklerinin karşılaştırması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tedavi öncesi (1), tedavi sonrası birinci (2), ikinci (3) ve üçüncü (4) ayda elde edilen ortalama frekans değerleri ve ortanca ağrı şiddeti değerleri(Resim-1a,Resim-1b)..... 48

Şekil 2. Tedavi ile ağrı frekansı ve şiddetindeki %50 cevap oranlarının aylara göre değişimi(Resim-2a,Resim-2b)..... 48



KISALTMALAR DİZİNİ

EM	: Epizodik Migren
CM	: Kronik Migren
CADASIL	: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
MELAS	: Mitokondriyal Miyopati, Ensefalopati, Laktik Asidoz ve İnme Benzeri Ataklar
TPM	: Topiramet
TNC	: Trigeminal Nükleus Kaudalis
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IR	: İnsülin Direnci
NRY	: Neuro Peptit Y
MİDAS	: Migren Disabilite Ölçeği
NDS	: Numerik Derecelendirme Skalası
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Polipeptit
ICHD	: The International Classification of Headache
FHM	: Familial Hemiplejik Migren
VEP	: Görsel Uyandırılmış Potansiyel
DHE	: Dihidroergotamin
COMT	: Katekol O Metiltransferaz
5-HT TLPR	: 5 Hidroksitriptamin Transporter Gen Regülatör
NSAİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaç
TMS	: Trans Kranial Magnetik Stimülasyon
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı
VNS	: Vagal Sinir Stimülasyonu
NMDA	: N-metil D Aspartik Asit
NPY	: Neuropeptid Y
AgRP	: Agouti-related Peptide
SSS	: Santral Sinir Sistemi

TEŞEKKÜR

Bilime karşı olan azmi, tutkusu ve titizliği ile her zaman örnek alacağım tezimin tüm aşamalarında bütün hoşgörüsü ile destekleyen değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Ceylan'a,

Nöroloji ihtisasım boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini benden esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. İbrahim İyigün, Dr. Öğr. Üyesi Alper Eren, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Şimşek, Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge ve Dr. Öğr. Üyesi Recep Yevgi'ye,

Tez hastalarımı toplamamda gerçek bir özveriyle çalışan başta Dr. Yunus Emre Aktaş'a olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

İyi ve kötü günleri beraber paylaştığımız AÜTF Nöroloji AD'nda görevli hemşire ve personele,

Hayat yoldaşım ve sevgili eşim Eda Ural Karaman'a ve sevgili oğlum Tuna Karaman'a, benim üzerimde en fazla emeği olan canım annem, rahmetli babam ve sevgili kardeşlerime, hayatıma eli değmiş tüm iyi insanlara teşekkür eder saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan KARAMAN

ÖZET

Migren Hastalarında Topiramat Tedavisi ile Serum Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Migren; bulantı, kusma, fono ve fotofobi ve diğer nörolojik semptomlarla ilişkili tekrarlayan orta-şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize nörovasküler bir hastalıktır. Migrenin altında yatan patojenik mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Migren hastalarında hiperlipidemi, insülin direnci, bel çevresi genişliği, vücut kitle indeksinde artış gibi klasik serebrovasküler risk faktörleri sık görülmektedir. Leptin, beyne adipoz dokunun boyutunu işaret eden ve vücut ağırlığının ve gıda alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan yağ hücresi kaynaklı bir hormondur. Yapılan çalışmalarla migren hastalarında Leptin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Antiepileptik bir ilaç olan Topiramat migren hastalarının profilaksi tedavisinde kullanılmaktadır. TPM kullanımı sonrası hem migrenöz ağrılar azalmakta hem de yan etki olarak görülen kilo kaybı sayesinde serebrovasküler hastalık riski azalmaktadır. Çalışmamızda migren tanısı alan hastalarda TPM tedavisi öncesi ve sonrasında serum Leptin seviyelerini ve hasta ve hastalık özellikleri ile ilişkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 18-45 yaş arası 30 migren hastası ve 31 sağlıklı kontrolün sosyo-demografik verileri, hastaların karakteristik özellikleri, hasta grubunun tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunun serum Leptin düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrası ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, vücut kitle indeksleri, bel çevresi, kilo, trigliserid, HDL, Homosistein düzeyleri, Homa-IR oranı, insülin direnci değişiklikleri incelendi. Yine TPM tedavisi öncesi ve tedavinin 3. Ayındaki serum Leptin seviyelerindeki olası değişimin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak süresi, aura varlığı, migren tipi, atak sıklığı, kranial otonomik semptom varlığı, kutanöz allodini varlığı, analjezik kullanım sayısı, tedavi öncesi ve sonrası NDS, MİDAS, Vücut Kitle İndeksi(VKİ), Homa-IR, insülin direnci, bazal trigliserid, HDL, Homosistein seviyeleri ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Migren olgularının yaş ortalaması $36,1 \pm 7,5$ yıldır, kadın cinsiyet daha fazlaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında sosyo-demografik özellikler, laboratuvar parametreleri arasında fark tespit edilmedi. Ancak hasta grubunda serum Leptin düzeyleri

daha yüksek olarak tespit edildi. TPM tedavisi sonrası hasta grubunda bazal değerlere kıyasla; bakılan tüm laboratuvar parametrelerinde (HDL’de saptanan düşme hariç) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Tedavi sonrası hastalarda belirgin kilo kaybı, vücut kitle indeksinde azalma, Homa-IR’de düşme saptandı. TPM tedavisi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında hastaların ağrı frekansında, ağrı kesici kullanım sıklığında, serum Leptin seviyelerinde belirgin düzelme saptandı.

Tartışma: Migren hastalarında yapılmış bir çok çalışmada yüksek VKİ oranı, bel çevresi genişliğinde artma, insülin direnci, kan lipit yüksekliği ve Homosistein yüksekliği gibi serebrovasküler risk faktörü olan durumlarda artış saptanmıştır. Yine migren hastalarında obeziteye yatkınlık yaratan serum Leptin düzeylerinin bir çok çalışma ile sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürle uyumlu olacak şekilde hasta grubumuzda serum Leptin düzeylerinin yüksekliğini saptadık. TPM ; migren hastalarında profilaksi amacı ile kullanımda olan bir antiepileptiktir. Tespitlerimiz migren hastalarında 100 mg/gün dozunda kullanılan TPM tedavisi ile belirgin yan etki gözlenmeden kullanılan ağrı kesici miktarında , ortalama ağırlı gün sayısında azalma olduğu yönündedir. Yapılan çalışmalarda hastalarda belirgin olarak kilo kaybı, vücut kitle indeksinde azalma, insülin direncinde azalma ve kan lipitlerinde azalma olmaktadır. Serebrovasküler hastalık riski azalmaktadır. Kilo kaybı ve bel çevresinde azalmayı takiben serum Leptin düzeylerinde azalma izlenmektedir. Yaptığımız çalışma ile TPM ile tedavi sonrası literatürle uyumlu şekilde kilo kaybı, vücut kitle indeksinde azalma, insülin direncinde, kan lipitlerinde azalma ve serum Leptin seviyelerinde azalma tespit ettik .

Sonuç: Leptin migren hastalarında yüksektir. Migren hastalarında başlanacak olan TPM ile sadece Leptin seviyelerinde değil metabolik sendroma yol açan tüm parametrelerde azalma olmaktadır. Migren tedavi yönetiminde tercih edilecek TPM’ nin hastanın yaşam kalitesine ve komorbid sağlık sorunlarının yönetiminde oldukça etkili olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Migren, Topiramet, Leptin

ABSTRACT

Evaluation of Serum Leptin Levels with Topiramate Treatment in Migraine Patients

Introduction: Migraine is a neurovascular disease characterized by recurrent moderate to severe headache attacks associated with nausea, vomiting, phono and photophobia and other neurological symptoms. The pathogenic mechanisms underlying migraine are still under investigation. Classical cerebrovascular risk factors such as hyperlipidemia, insulin resistance, waist circumference, and increase in body mass index are common in patients with migraine. Leptin is a fat cell-derived hormone that signals the size of adipose tissue to the brain and plays an important role in regulating body weight and food intake. Studies have shown that migraine patients have high Leptin levels. Topiramate, an antiepileptic drug, is used in the prophylaxis treatment of migraine patients. After the use of TPM, both migraine pain declines and the risk of cerebrovascular disease decreases due to weight loss as a side effect. In our study, we aimed to evaluate the serum Leptin levels of patients diagnosed with migraine before and after the TPM treatment as well as its relationship with patient and disease characteristics.

Methods: In our study, the socio-demographic data of 30 migraine patients and 31 healthy subjects between the ages of 18-45, characteristics of the patients, serum Leptin levels of the patient group before, after and control group, pain frequency before and after treatment, pain severity, body mass indexes, waist circumference, weight, triglyceride, HDL, Homocysteine levels, Homa-IR ratio, insulin resistance changes were examined. Likewise, the possible changes in serum Leptin levels before TPM treatment and in the third month of treatment including age, gender, duration of illness, duration of attack, presence of aura, migraine type, attack frequency, presence of cranial autonomic symptoms, presence of cutaneous allodynia, number of analgesic use, before and after treatment. The relationship between NDS, MIDAS, VKI, Homa-IR, insulin resistance, basal triglyceride, HDL, Homocysteine levels was examined.

Results: The mean age of the subjects was 36.1 ± 7.5 years, the female gender was higher. There was no difference between the patient and control groups in terms of socio-demographic characteristics and laboratory parameters. However, serum Leptin levels were found to be higher in the patient group. Compared to baseline values in the patient group after TPM treatment; A statistically significant difference was observed in all laboratory parameters examined (except the decrease detected in HDL). After the treatment, significant weight loss, decrease in body mass index and decrease in Homa-IR were found in the patients. Before the TPM treatment and after 3 months of treatment, there was a significant improvement in the frequency of pain, the frequency of use of painkillers, and serum leptin levels.

Discussion: In many studies conducted on patients with migraine, an increase was found in cases with cerebrovascular risk factors such as high BMI rate, increase in waist circumference, insulin resistance, high blood lipid and high Homocysteine. Again, in migraine patients, serum Leptin levels that cause obesity were found to be higher than healthy controls in many studies. Consistent with the literature, we found high serum Leptin levels in our patient group. TPM; It is an antiepileptic used for prophylaxis in migraine patients. Our findings show that with TPM treatment used at a dose of 100 mg / day in migraine patients, the amount of painkillers used without significant side effects and the average number of painful days decreased. In the studies conducted, there is a significant weight loss, decrease in body mass index, decrease in insulin resistance and decrease in blood lipids in patients. Cerebrovascular disease risk decreases.

Comment: Leptin is high in migraine patients. With TPM to be initiated in migraine patients, not only Leptin levels but all parameters that lead to metabolic syndrome decrease. We think that TPM, which will be preferred in migraine treatment management, is very effective in the patient's quality of life and in the management of comorbid health problems.

Keywords: Migraine, Topiramate, Leptin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Migren; bulantı, kusma, fono ve fotofobi ve diğer nörolojik semptomlarla ilişkili tekrarlayan orta-şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize nörovasküler bir hastalıktır (1). Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun (International Headache Society) sınıflandırmasına göre primer baş ağrıları içinde yer almaktadır. IHS'ye göre hastalık; en az üç ay boyunca ayda 15 günden az bir sürede meydana gelen baş ağrısı ile karakterize edilen epizodik migren (EM) ve 15 günden fazla süren ataklar ile karakterize olan kronik migren (CM) olarak tanımlanmaktadır (2). Epidemiyolojik veriler, kronik migren prevalansının genel popülasyonun yaklaşık %2-3 arasında olduğunu göstermektedir (3). Ayrıca auralı ve aurasız olmak üzere iki farklı sınıflama formu' da bulunmaktadır. Aurasız migren tüm migrenlilerin yaklaşık %80' ini oluşturmaktadır (1). Tüm dünyada popülasyonun yaklaşık %15 kadarını etkilemektedir (4). Migren baş ağrıları içinde en fazla, tüm hastalıklar içinde ise yedinci sırada iş gücü kaybına neden olan hastalıktır (4). Migren, büyük ölçüde daha büyük kişisel ve toplumsal bir yük ve sık görülen komorbiditelerle ilişkilidir. Bu denli önemli bir hastalığın altında yatan patofizyolojinin aydınlatılması ve buna uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmeside oldukça önemlidir (5).

Migrenin altında yatan patojenik mekanizmalar aydınlatılamamıştır. Genelleştirilmiş nöronal hipereksitabilite, kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistemin kanda birkaç pro-enflamatuar aracının salınmasıyla aktivasyonu dahil olmak üzere çoklu süreçler rol oynar. Ek olarak, son zamanlarda yapılan çalışmalar, migren ile obezite, insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun bileşenleri arasında karmaşık bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (6, 7). Bunların dışında inflamatuvar markerlerin rolü, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, artmış Homosistein düzeyleri, B12 vitamini ve folat eksikliği, nitrik oksit ve Leptin gen mutasyonu da suçlanmaktadır (8-12).

Migren eşlik edebilen komorbid hastalıklar ve vasküler risk faktörleri varlığında morbidite ve mortalite artışına neden olabilir. Migren hastalarında serebrovasküler hastalıklar ve beyinde non spesifik beyaz cevher lezyonları daha fazla görülmektedir (13, 14). Bazı çalışmalar migren hastalarında, özellikle genç ve orta yaşlı kadınlar arasında serebral enfarktüs riskinin arttığını göstermiştir (15). Özellikle auralı migreni olan, sık

migren atağı geçiren, 45 yaş altı bireylerde bu risk 2 katına çıkmaktadır (15-17). Başka çalışmalar sadece iskemik inmenin değil serebral hemoraji (subaraknoidal hemoraji veya intraserebral hemoraji) riskinin de artmış olduğunu göstermektedir (17-19). Migren ve inme arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Auralı migren hastalarında inme riskindeki artıştan özellikle sigara içen, oral kontraseptif kullanan hastalarda kortikal yayılan depresyon dalgasının sorumlu olabileceği ve inme riskinin yedi kat artmış olduğu belirtilmektedir (20). Etiyolojide yer alabilecek diğer neden; migren hastalarında daha sık görülen ve gençlerde inmenin ana nedenlerinden biri olan servikal arter diseksiyonudur (21). Birinci derece yakınlarında inme ve migren anamnezi olan hastalarda özellikle sorgulanması gereken durum ise genetik hastalıklardır. Bu, subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) ve mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar (MELAS) gibi serebral otozomal dominant arteriyopati gibi nadir metabolik hastalıklar için geçerlidir (17). Migren hastalarında hiperlipidemi, insülin direnci, bel çevresi genişliği gibi klasik kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörleri sık görülmektedir (22). Bu nedenle gerek hastalığın kendisi, gerekse hastalardaki fiziksel özellikler ve yüksek kan lipitleri nedeni ile serebrovasküler hastalık riski artmıştır (23). Bunların dışında migren hastalarında gebelik, triptan ve ergotamin ilaç kullanımları inme riski açısından suçlanan diğer nedenlerdir (24, 25).

Yağ dokusu, uzun süre sadece bir enerji deposu olarak kabul edilmiştir. Günümüzde, yağ dokusunun, adipositokinler veya adipokinler olarak adlandırılan, çeşitli pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar faktörlerin üretimi ve salınması ile ilgili büyük bir endokrin fonksiyonuna sahip olduğu iyi bilinmektedir (26). Adipokinler Leptin, adiponektin, resistin, visfatin, vaspin ve chemerin içerir (27). Bu peptitler, endotel fonksiyonunun modülasyonu, vücut ağırlığı, immün yanıt, inflamasyon ve insülin direncini içeren çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir rol oynar (28). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adipokinler ile migren ilişkisi gösterilmiş ve migrende potansiyel bir biyobelirteç olabilecekleri bildirilmiştir (29,30). Leptin, beyne adipoz dokunun boyutunu işaret eden ve vücut ağırlığının ve gıda alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan yağ hücresi kaynaklı bir hormondur. Yeme isteği ve enerji dengesinin kurulmasında bir dengeleyici faktördür. Adipokinler ve migren arasındaki

ilişkiyi araştıran çalışmalarda, epizodik migren veya kronik migrenli hastalarda atak dönemlerinde serum Leptin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (31-33). İlginç bir şekilde, epizodik migren ve kronik migrende, Leptin düzeylerinin, migren atağı sırasında, ağrı şiddeti ile birlikte önemli ölçüde arttığı ve etkin bir tedaviden sonra azaldığı gösterilmiştir (34, 35).

Migren profilaksi tedavisinde çeşitli moleküller kullanılmaktadır. Topiramet (TPM), 1996' dan beri antiepileptik bir ilaç olarak kullanılmaktadır ve yakın zamanda yetişkinlerde migren profilaksisi için onaylanmıştır (36, 37). TPM geniş spektrumlu bir antiepileptiktir ve farklı etki mekanizmaları olduğu düşünülmektedir. Voltaja bağımlı Na kanallarını bloke ederek epileptiform deşarjları azaltır, GABA-A reseptörlerinin bazı alt tiplerinde agonistik etki ile GABA etkinliğini artırır. Glutamat reseptörlerinin AMPA/kainat alt tipini antagonize eder. Ayrıca asetozolamide göre daha hafif karbonik anhidraz enzim inhibisyonu yapar (36-38). Epilepsi ve migren hastalarını içeren çalışmalarda kilo kaybı ve anoreksi TPM ile tedavi edilen çocuklarda ve yetişkinlerde gözlenen en yaygın yan etkiler arasındadır (39,40). TPM' nin yol açtığı kilo kaybının patojenik mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Kilo kaybı, yiyecek içeriğinde herhangi bir değişiklik olmadan iştah ve gıda alımında azalma ile ilişkilidir ve TPM dozundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (41). TPM' nin bir etki mekanizması, kainat/AMPA tipi glutamat reseptörlerinin antagonizmasıdır (42). Hayvan çalışmalarında lateral hipotalamusun kainat/AMPA agonistleri tarafından uyarılması, gıda alımında hızlı bir artışa neden olur. Bu nedenle, TPM' nin glutamat reseptörlerinin antagonizması yolu ile iştah azaltıcı olabileceği bildirilmiştir (43). Şimdiye kadar, Leptin' in TPM' nin yol açtığı kilo kaybına ile ilişkisini araştıran çalışma oldukça azdır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, TPM' nin gıda alımını azalttığı, metabolik hızı arttırdığı ve serum Leptin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bildirildi (44, 45). TPM' nin uygulanmasından sonra Leptin seviyesinin azalması, TPM' nin yağ kütlesi üzerinde oldukça etkili olduğu ve TPM' nin Leptin salgılanmasını, metabolizmasını veya gereksinimini değiştirebildiği bildirilmiştir (45). Çalışmamızda migren tanısı alan hastalarda TPM tedavisi öncesi ve sonrasında serum Leptin seviyelerini, hasta ve hastalık özellikleri ile ilişkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Tanımı

Migren periyodik, sıklıkla başın bir yarımında lokalize, ataklar sırasında sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve osmofobinin eşlik ettiği, orta-ağır şiddette, genellikle zonklayıcı vasıfta olan bir baş ağrısı türüdür. Ağrının sıklığı, şiddeti, süresi ve yerleşim yeri açısından değişkenlikler göstermektedir ve en önemli özelliği tekrarlayıcı olmasıdır. Ağrı ataklarına nörolojik, psikofizyolojik ve otonomik belirtiler eşlik edebilir (46).

2.1.2. Epidemiyoloji

Migren; insanların yaşam kalitesi ve iş gücünü azaltan, genç ve orta yaşlı bireyler başta olmak üzere popülasyonun %10' unu etkileyen bir hastalıktır. Migren prevelansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Prevalans, beyaz ırkta ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda erişkinlerde erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Bu durumun kesin olmamakla birlikte kadın cinsiyet hormonlarına bağlı olabileceği ortaya atılmıştır. Ülkemizde görülme sıklığı 15-55 yaşları arasında %16,4 olup kadınlarda %21, erkeklerde ise %10,9 olarak bildirilmiştir. Migren ataklarının 50 yaş üzerinde ilk kez başlaması %2 oranında görülmektedir (47-49). En sık 20' li ve 30' lu yaşlarda başlamaktadır. Migren prevelansı 40 yaşına kadar artış gösterip daha sonra kadınlarda daha fazla olmak üzere yaşla birlikte azalır (50, 51). Cinsiyet ve yaşın dışında başka faktörlerin de baş ağrısıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri' nde farklı sosyal gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda migren tipi baş ağrısı için düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin artmış risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (51, 52). Bunun dışında ülkemizde yapılan çalışmalarda, eğitim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren prevelansı daha yüksek iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve sosyo-ekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemektedir (53).

2.1.3. Migren Kliniği

Bir migren atağı başlıca dört evreden oluşmaktadır:

1. Prodromal evre
2. Aura evresi
3. Baş ağrısı evresi
4. İyileşme (ağrı sonrası) evresi

1. Prodromal Evre : Prodromal semptomlar eksitator ve inhibitör olarak ikiye ayrılır (54). Eksitator olanlar irritabilite, hiperaktivite, obsesyonel davranışlar, hazır cevaplılık, aşırı esneme, fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini, ense sertliği, aşırı yeme isteği, barsak hareketlerinde artma, sık idrar yapma ve aşırı su içme isteğidir. İnhibitör belirtiler ise içe kapanıklık, hareketsizlik, sakarlık, göz kapaklarında ağırlık, gözlerde çökme, yüzde solukluk, yorgunluk, dikkat toplamada güçlük, disfazi, yoğunlaşma bozukluğu, düşüncede yavaşlama, genel kas güçsüzlüğü, üşüme hissi, iştahsızlık, kabızlık, karında şişlik ve su retansiyonudur (54, 55). En sık gözlenen öncü belirtiler; yorgunluk (%72), yoğunlaşma güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) olarak tanımlanmaktadır (42). Genel prodromal belirtiler Tablo 1' de özetlenmiştir (55).

Tablo 1. Migrende başlıca prodromal belirtiler (55)

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi	Ensede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi	Yiyeceklere aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Susama
Yerinde duramama		Sık idrar çıkma

2. Aura Evresi: Bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir kombinasyonu olarak tanımlanır. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika içinde gelişip ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürmektedir (56). Genellikle baş ağrısından önce başlar, ancak nadir olarak baş ağrısıyla birlikte de başlayabilir veya 60 dakikadan uzun sürebilir. Bazen de aurayı baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları bulanık görme (%54), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) küçük parlak noktalar (%47,5), zigzag şeklinde çizgiler (%41,8), ışık çakmaları veya parlak ışıklar (%38,5), karanlık noktalar (%33,6), titreşen ışıklar (%30,3) ve genellikle hemianopsinin olduğu görme alanı defekti (%23,8) şeklindedir. Daha seyrek olarak sinek uçuşmaları, metamorfopsi (cisimleri eğri görme), makropsi, mikropsi ve telopsi (görüntü mesafe algılama kusuru) görülebilir. Görsel auralardan daha seyrek görülen; duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji ve

beyin sapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal belirtiler, dizartri gibi bulguların birkaçı) şeklindeki auralarda klinikte kendini gösterebilir ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (57, 58). Auralı migren prevelansı kadın ve erkekte yaklaşık olarak eşit ve %30' dur (59). Auralı migren hastalarının en az bir ataklarında olmak üzere %99' u görsel, %54' ü sensoryel ve %32' i afazik aurayı belirti olarak tariflemektedir (60). Sensoryel aura olarak parestezi sırasında uyuşukluk elden başlar, yukarıya kola yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkilemektedir, bacak nadiren etkilenmektedir, duysal auralar genelde görsel auraları takip eder ve %18 hastada motor bulgularla birlikte görülür (61).

3. Ağrı Evresi: Ağrı genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında) (56). Migrenin tipik baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Hastaların %40' ında iki yanlıdır (62). Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (63). Hastaların %15' inde ağrı devamlı aynı taraftadır (side-lock) (58). Ağrı frontotemporal ve oküler bölgede daha yaygındır, daha sonra oksipital ve paryetal bölgelere yayılabilir (58). Ataklar sırasında ağrı %85 zonklayıcı tarzdadır, %50 olguda ise en azından bazı ataklarında zonklayıcı olmayan ağrı tariflenmektedir. Ağrı %80 olguda ciddi düzeyde iken, %20 olguda daha hafif düzeydedir (58). Atakların %30' unda bulantı, %90' ında fotofobi, %80' ında fonofobi eşlik etmektedir (59). Hastaların %53,7' i ağrı atakları sırasında uyku bozukluğu yaşamakta veya yatak istirahati ihtiyacı hissetmektedir, hastaların %35,1' i üç aylık dönemde en az bir gün günlük aktivitelerde kısıtlama olduğunu bildirmektedir (45).

4. İyileşme (ağrı sonrası, postdrom) Evresi: Belirtilerin azalarak düzelmeye başladığı dönemdir. Diürez, yorgunluk, halsizlik, konsantrasyon güçlüğü sık olarak gözlenir. Bazı hastalarda ise rahatlama hissi olmaktadır. Bazı hastalarda ise iştahın ve özellikle tatlı yeme isteğinin arttığı görülmüştür (64).

2.1.4. Migren Sınıflaması

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu' nun Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflama Komitesi (Classification of Headache Disorders Committee) 2013 yılında 3 yıllık bir çalışma sonrasında üçüncü kez baş ağrısı sınıflaması yayınlamıştır ve 2018' de ICHD-3 yine bu komite tarafından güncellenmiştir (16). Baş ağrıları toplamda ondört başlık altında sınıflanmıştır. Primer baş ağrıları ise dört alt başlık içinde sınıflanmıştır. Migren bu sınıflamada primer baş ağrıları içinde yer almıştır. Bu sınıflama 2004 yılında yayınlanan ikinci sınıflamadan bazı yönleriyle ayrılmaktadır. İkinci sınıflamada migren alt grubu içinde ayrı bir başlık altında yer alan retinal migren yeni sınıflamada Auralı migren alt başlığı içinde yer almıştır. Eski sınıflamada migren komplikasyonları alt başlığında yer alan kronik migren yeni sınıflamada migren alt başlığı altında ayrı bir başlık olarak yer almıştır. Migren öncülü olan çocukluk çağının yaygın periyodik sendromları alt başlığı isim olarak migrene eşlik edebilen periyodik sendromlar olarak güncellenmiştir. Bu başlık içine iyi huylu tekrarlayıcı tortikolis alt başlık olarak eklenmiştir (Tablo-2).

Tablo 2. Migren sınıflaması (2)

A. Migren

- a. Aurasız migren
- b. Auralı migren
 - i. Tipik auralı migren
 - 1. Ağrılı tipik aura
 - 2. Ağrısız tipik aura
 - ii. Beyin sapı auralı migren
 - iii. Hemiplejik migren
 - 1. Ailesel hemiplejik migren (FHM)
 - a. Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
 - b. Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
 - c. Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
 - d. Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları
 - 2. Kazanılmış hemiplejik migren
 - iv. Retinal migren
- c. Kronik migren
- d. Migren komplikasyonları
 - i. Migren statusu
 - ii. Enfarkt olmadan kalıcı aura
 - iii. Migrenöz enfarkt
 - iv. Migren aurasının tetiklediği nöbet
- e. Olası migren
 - i. Aurasız olası migren
 - ii. Auralı olası migren
- f. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
 - i. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
 - 1. Siklik kusma sendromu
 - 2. Abdominal migren
 - ii. Benign paroksizmal vertigo
 - iii. Benign paroksizmal tortikollis

2.1.4.1. Aurasız migren

4-72 saat arasında süren tekrarlayıcı baş ağrısı hastalığıdır. Tipik olarak unilateral karakterde, zonklayıcı, orta ve ağır şiddette, rutin fiziksel aktivite ile ağırlaşan, bulantı ve kusma ve/veya fotofobi ve fonofobi ile karakterizedir.

Uluslararası Baş ağrısı Komitesinin ICHD-3 sınıflamasına göre aurasız migrenin tanı ölçütleri (65):

A. B-D' ye uyan en az 5 atağın olması.

B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz veya başarısız tedaviyle).

C. Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur:

-Zonklayıcı nitelik.

-Orta ya da şiddetli derecede ağrı.

-Merdiven çıkma ya da benzeri günlük fizik aktiviteler ile ağırlaşma.

-Unilateral lokalizasyon.

D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur:

-Bulantı ve / veya kusma.

-Fotofobi ve fonofobi.

E. Altta yatan başka bir sebep olmaması.

2.1.4.2. Auralı migren

Dakikalar süren rekürren ataklar, tek taraflı tamamen geri dönüşümlü görsel, duyuşsal veya diğel santral sinir sistemi bulguları gelişir, bu bulgular yavaşça yerleşir ve takiben baş ağrısı veya diğel migren ilişkili semptomlar gelişir.

Uluslararası Baş ağrısı Komitesinin ICHD–3 sınıflamasına göre auralı migrenin tanı ölçütleri (65) :

A. B-D’ ye uyan en az 2 atağın olması.

B. Aura aşağıdaki özelliklerden en az birini kapsar:

- Görsel belirtiler.
- Duyusal belirtiler.
- Konuşma ve/veya dil bozuklukları.
- Motor belirtiler.
- Beyinsapı belirtileri.
- Retinal belirtiler.

C. Aşağıdakilerden en az ikisi vardır:

-En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ardışık olarak ≥ 5 dakikada oluşması.

-Her bir belirtinin ≥ 5 ve ≤ 60 dakikada sonlanması (her aura için ayrı süre geçmesi gerekmektedir).

-En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizatri kabul edilir veya edilmeyebilir).

-Baş ağrısının aura esnasında veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması.

D. Diğel ICHD-3 kıstasları ile karşılanamaması ve transient iskemik atağın ekarte edilmiş olması.

2.1.4.2.1 Hemiplejik migren

Sporadik ve familial olmak üzere iki şekilde görülür. Başlangıç yaşı tipik migrenden daha erkendir. Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten az sürebilir veya günler hatta haftalar sürebilir. Baş ağrısı hemiplejiden önce olabilir ya da baş ağrısı olmaz. Familial hemiplejik migren otozomal dominant geçişlidir. Baş ağrısı jeneralize, kontralateral veya ipsilateral olabilir. Nadir görülen, hemiparezi şeklinde auranın olduğu, genetik olarak heterojen, otozomal dominant geçen bir migren alt grubudur. FHM-1, FHM-2, FHM-3 olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. FHM-1’de nöronal voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının α -1 alt ünitesini kodlayan CACNA1A, FHM-2’ de nöronal Na^+ kanallarını kodlayan SCN1A genlerinde mutasyon saptanmıştır. FHM-3’ de ise Na^+ - K^+ ATP az ların α -2 alt ünitesini kodlayan ATP1A geninde mutasyon bulunmuştur (66, 67).

Uluslararası Baş ağrısı Komitesinin ICHD–3 sınıflamasına göre hemiplejik migrenin tanı ölçütleri (65):

A. B ve C’ ye uyan en az 2 atak vardır.

B. Aura, tamamen geriye dönen motor güçsüzlük ve aşağıdakilerden en az birini içerir:

-Geriye tam dönebilen görme, duyu ve konuşma bozuklukları.

-Geriye tam dönebilen motor güçsüzlük .

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

-En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ardışık olarak ≥ 5 dakikada oluşması.

-Her non-motor aura belirtisinin 5-60 dk içinde sonlanması, motor belirtilerin 72 saatten kısa sürmesi.

-Aurasız migrenin B ve D ölçütlerini tam dolduran baş ağrısının auranın 60 dakikası içinde başlaması.

-En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizartri kabul edilebilir veya edilmeyebilir.).

D. Diğer ICHD-3 kıstasları ile karşılanamaması ve transient iskemik atak ile inmenin ekarte edilmiş olması.

2.1.4.2.2 Beyin sapı auralı migren

Beyin sapından kaynaklanan aura belirtileri görülür, ancak motor belirtiler görülmemektedir (65). Her iki gözün temporal veya nazal alanlarında görsel belirtiler, dizartri, vertigo, tinnitus, işitme azlığı, diplopi, bilateral parestezi, bilinç değişiklikleri gibi beyin sapı ve her iki hemisferden köken alan aura belirtilerinden birkaçının bir arada bulunduğu migren atakları mevcuttur. Bir aura belirtisi 5 dakikadan uzun, 60 dakikadan kısa sürer ve farklı belirtilerle ardı sıra olarak gelişir. Aurasız migren, aura esnasında veya aurayı takiben, 60 dk içerisinde gelişir (68) .

2.1.4.2.3 Retinal migren

Migren baş ağrısına; tekrarlayan monoküler sintilasyon, skotom veya körlüğü içeren görme bozuklukları eşlik etmektedir. Görme bozuklukları bir saatten kısa sürer ve baş ağrısı görsel semptomları 60 dakikadan kısa bir intervalle izler veya öncesinde baş ağrısı olabilir. Retinal migren, geçici monooküler görme kaybının nadir bir nedenidir. Migrene bağlı kalıcı monoküler görme kaybı da tanımlanmıştır. Diğer geçici monooküler körlük nedenlerini ekarte etmek için uygun araştırmalar yapılmalıdır (65). Ataklar arasında göz muayene bulguları normaldir. Tanı konmadan önce oküler veya yapısal bozuklukların dışlanması gerekmektedir (69) .

2.1.4.3. Kronik migren

İlaç aşırı kullanımı olmadığı takdirde, 3 ay ve daha uzun süre boyunca ayda 15 veya daha fazla gün boyunca migren baş ağrısı varlığında kronik migrenden bahsedilebilir. Bu süreçte ilaç aşırı kullanımının mutlaka ekarte edilmesi gerekir. İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı; basit analjeziklerin 15 gün ve üzerinde, triptan ve ergot preparatlarının 10 gün ve üzerinde kullanımı ile meydana gelir. Eğer hastada ilaç aşırı kullanımı mevcut ise kullanılan ilaç kesilmeli ve hasta 2 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Ağrılar özelliği değişmemiş ise kronik migren tanısı koyulabilir. Hastaların çoğunda genç erişkin dönemde başlayan epizodik tipte bir baş ağrısı öyküsü mevcuttur. Ağrılar sıklaştıkça ise ağrının şiddeti ve eşlik eden fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma gibi tipik belirtilerin şiddeti ve sıklığı da azalmaktadır (70) .

2.1.4.4. Migren komplikasyonları

ICHHD-3 beta sürümü ağrısı sınıflamasında tanımlanan migren komplikasyonları şunlardır:

- Migren statusu
- Enfarkt olmadan kalıcı aura
- Migrenöz enfarkt
- Migren aurasının tetiklediği nöbet

Migren statusunda baş ağrısı ataklarının özelliği aurasız migren baş ağrısı ile aynı olmakla birlikte; baş ağrısı 72 saatten uzun sürer ve daha şiddetlidir. Baş ağrısı başka bir bozukluğa bağlanamaz. Enfarktsız kalıcı aura ataklarında; aura belirtisi bir haftadan uzun sürmekte ve radyolojik olarak herhangi bir anormallik saptanmamaktadır. Migrenöz enfarktta; bir veya daha fazla aura belirtisi bir saatten uzun sürüp, baş ağrısı auralı migren baş ağrısının özelliklerini taşımaktadır. Nöroradyolojik olarak uygun iskemik alan görüntülenmektedir. Aura esnasında veya auradan sonraki bir saat içinde epileptik nöbetin görülmesi durumunda; migren aurasının tetiklediği nöbetten bahsedilebilir (70).

2.1.5. Migren Patofizyolojisi

Migren baş ağrısının patogenezi anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi bilmek gerekmektedir.

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal innervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (71, 72). Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir (73). Migrende atağın erken döneminde ağrı trigeminal dağılımda, en sık V1' de yaşanır ve pulsatil niteliği vardır. Atak devam ederse, 2. sıra nöron aktive olur; ikinci nöron trigeminal nükleus kaudalis ile talamus arasında yerleşmiştir (74). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. nöronlarını oluşturan C2' den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substance P, NKA) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (75, 76).

Migren ve diğer baş ağrısı durumlarında intrakranial ve ekstrakranial vasküler reaktivitede anormallik olduğu, klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır (77). Migren baş ağrılarının pulsatil özelliği, ağrının vazodilatörlerle başlatılıp, vazokonstriktörlerle sonlandırılabilmesi, serebral ve ekstraserebral kan akımındaki değişikliklerin migren patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (77). Yine ağrı lokalizasyonu ile migren beyaz cevher lezyonları arasında ilişki olduğunun gösterilmesi vasküler teoriyi desteklemektedir (78) .

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5-hidroksitriptamin-1B ve 5-hidroksitriptamin-1D reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. Tüm triptanların hastalıkta önemli serotonin reseptör alt tiplerine afiniteleri benzerdir (79). Serotonin konusunda son yıllarda nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin elektrofizyolojisine ilişkin çalışmalar yapılmış. Serotonin aktivitesinin Görsel uyarılmış potansiyellere yansımaya bakılmış ve amplütüde olduğu tespit edilmiştir (80). 5-hidroksitriptamin-1B ve 5-hidroksitriptamin-1D reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir (76, 79, 81). Ergotamin, dihidroergotamin ve sumatriptan 5-hidroksitriptamin-1A reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir.

Obezite de nörovasküler inflamasyonu artırabilmekte ve migren baş ağrılarının sıklık ve şiddetinin artmasına neden olmaktadır. Obezite yalnızca VKİ' nin artması değil, aynı zamanda adipoz dokunun genişlemesi anlamına da gelmektedir. Adipoz doku, nöroendokrin bir organ gibi davranarak sitokinler yoluyla inflamasyona neden olan çeşitli moleküller üretmektedir. Böylece obezitede kronik düşük seviyeli bir inflamasyon meydana gelmektedir. Migren prevalansı obez kişilerde daha yüksek bulunmuştur. Migrende salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve nöropeptidler aracılığı ile inflamasyonla ilişkilidir (82). Yine hastalığın kronikleşmesi ile VKİ arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (83).

Migren ile obezite, insülin direnci (IR), inflamasyon, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun bileşenleri arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Metabolik sendrom, insülin direnci ile ilişkilidir. Migren hastalarında açlık glukoz ve insülin düzeyi anlamlı derecede yüksektir; bunların her ikisi de glikoz yüklendikten sonra yüksek seviyede kalır ve insülin direnci gösterir. Migren hastalarında oral glukoz yükleme testi sonrası plazmadaki glukoz düzeyleri migren olmayan hastalara kıyasla daha yüksek çıkmaktadır. Migren hastalarında insülin seviyelerinde önemli ölçüde dalgalanmalar olmaktadır, IR gelişebilmektedir. IR, normal miktarda insülinin subnormal fizyolojik bir

tepki verdiği bir durumdur. IR nedeniyle , migren hastalarında serbest yağ asitleri ve kan lipidleri yükselebilir. Düşük HDL(Yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyleri, metabolik sendromun önemli bir bileşenidir ve HDL, anti-enflamatuar özelliğe sahiptir. Metabolik sendromda azalan HDL düzeyleri nedeniyle migren hastalarında enflamatuar süreçlere yatkınlık artmaktadır (6). Migren ve bozulmuş glikoz metabolizması arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalarda patofizyolojinin çok açık olmadığı görölmektedir. Dolaşımda yüksek oranda bulunan kan lipidleri ve serbest yağ asitlerinin migren baş ağrısının gelişiminde tetikleyici faktör olabileceği bildirilmiştir. Yine stres, sigara içme, obezite, IR, ağır egzersiz, açlık, alkol ve kafeinli içeceklerin tüketimi ve oral kontraseptif kullanımı gibi dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve kan lipid seviyelerini artıran biyolojik koşulların migrene yol açabileceği yorumu yapılmıştır. Yüksek kan lipidleri ve serbest yağ asitlerinin trombosit agregasyonunun artmasına, serotonin seviyelerinin düşmesine ve migren atağından önce vazodilatasyona neden olan artmış prostaglandin seviyelerine yol açabileceğini öne sürölmüştür (84).

Yağ dokusu, uzun süre sadece bir enerji deposu olarak kabul edilmiştir. Günümüzde, yağ dokusunun, adipositokinler veya adipokinler olarak adlandırılan, çeşitli pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar faktörlerin üretimi ve salınması ile ilgili büyük bir endokrin fonksiyonuna sahip olduğu iyi bilinmektedir (26). Adipokinler Leptin, Adiponektin, Resistin, Visfatin, Vaspin ve Chemerini içerir (27). Bu peptitlerin endotel fonksiyonunun modölasyonu, vücut ağırlığı, immün yanıt, inflamasyon ve insülin direncini içeren çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (28). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu adipokinlerin bazılarının migren ile ilişkili olduğu ve potansiyel bir migren biyobelirteci olabileceğini bildirmişlerdir (29, 30). Bu peptitlerden birisi olan Leptin, beyne adipoz dokunun boyutunu işaret eden, vücut ağırlığının ve gıda alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan yağ hücresi kaynaklı bir hormondur. Yeme isteği ve enerji dengesinin kurulmasında bir dengeleyici faktördür. Adipokinler ve migren arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, epizodik migren veya kronik migrenli hastalarda atak dönemlerinde serum Leptin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (31-33). İlginç bir şekilde, epizodik migren ve kronik migrende, Leptin düzeylerinin, migren atağı sırasında, ağrı şiddeti ile birlikte önemli ölçüde arttığı ve başarılı tedaviden sonra azaldığı gösterilmiştir (34, 35).

2.1.6. Migren Genetiği

Uzun yıllardır pek çok çalışmada migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir ve incelenmeye devam etmektedir (85).

Migrenin genetik temelini tartışmaya açan en güçlü kanıt nadir otozomal dominant bir hastalık olan ailesel hemiplejik migrendir. Genetik epidemiyoloji çalışmalarında, aurasız migrenlilerin birinci dereceden akrabalarında risk 1,9 kat artmışken, auralı migren riskinin 4 kat artmış olması, auralı migrende kalıtsal etkinin daha güçlü olduğunu düşündürmektedir (86). Auralı migren için yapılan ikiz çalışmasında da monozigotik ikizlerin dizigotik ikizlerden yüksek konkordans gösterdiği saptanmıştır (87).

Son yıllarda migrendeki genetik yatkınlığı ortaya koymak için katekolOmetiltransferaz (COMT), dopamin, serotonin (5-HT), tümör nekroz faktör (TNF), Interlökin-6 (IL-6) ile ilgili çeşitli genetik araştırmalar yapılmıştır. 5-hidroksitriptamin transporter gen regülatör bölge polimorfizm çalışmalarında serum 5-HT düzeylerinin düşük olduğu ve bu düşüklüğün migrenlilerdeki düşük trombosit 5-HT ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (88). Migrenin genetik bağlantısına iyi bir örnek de 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genidir. Birçok çalışmada MTHFRC677T polimorfizmi T aleli ile migren arasındaki ilişki gösterilmiştir (89). Vries ve ark. 2009 yılında migren ve tespit edilen kromozomal lokusları tablo halinde bildirmiştir (89).

2.1.7. Migren Tedavisi

Migren sıklığı, şiddeti ve hastaların yaşam kalitesine olan etkisi ile çeşitli farklılıklar gösteren kronik bir nörolojik hastalıktır. Tedavi planı hastanın tanısı, semptomları ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak yapıldığı gibi; hastanın beklentileri, ihtiyaçları ve hedefleri de göz önüne alınmalıdır (90).

Etkili bir migren tedavisi; doğru tanı, alternatif sebeplerin dışlanması ve baş ağrısının hastadaki etkisinin bilinmesi ile mümkündür. Ayrıca hastanın tedavi seçenekleri, yan etki profili, tedavi süresi ve tedavi beklentileri hakkında bilgilendirilmesi ve komorbid hastalıklar göz önüne alınarak tedavi planının yapılması tedavinin en önemli basamaklarını oluşturmaktadır (91).

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (abortif) veya koruyucu (profilaktik) tedavi şeklinde olabilir veya sık ve şiddetli baş ağrısı atakları olan hastalarda bu yaklaşımların ikisi birden gerekebilir. Koruyucu tedavi atakların sıklığı, süresi veya şiddetini azaltmak amacıyla verilmektedir. Aynı zamanda akut atak tedavisinin etkinliğini ve hastanın fonksiyonelliğini de arttırmakta, sağlık harcamalarının azalmasına katkı sağlamaktadır (92). Sadece akut tedaviye eklenen koruyucu ilaç tedavisinin sağlık harcamalarının azalmasında etkili olduğu, hastaneye yatışın ve ayakta başvurunun yanında görüntüleme tetkiklerinde de belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (92).

2.1.7.1. Akut tedavi

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar non-spesifik ve spesifik migren ilaçları olarak başlıca iki gruba ayrılabilir.

Non-spesifik ilaçlar; basit analjezikler, kombine analjezikler (kafein veya kodein kombinasyonları), NSAİ ilaçlar, nöroleptik ilaçlar, antiemetikler, steroidler ve opioidlerdir. Spesifik ilaçlar ise ergo grubu ilaçlar (ergotamin tartarat içeren ilaçlar) ve triptan grubu ilaçlar olarak iki gruba ayrılır. Atak tedavisi kişisel özellikler, ağrının özellikleri, atağın ağrı dışı özellikleri göz önünde bulundurularak mutlaka kişiselleştirilmelidir (93).

Akut tedavide amaçlanan iyiliği her hastada her yönüyle sağlayan bir ilaç henüz yoktur. Kullanılan ilaç hangi gruptan olursa olsun, atak ne kadar erken iyileştirilmeye çalışılırsa başarı şansı o denli yüksek olur. Tüm oral preparatların gastrointestinal yoldan emilimi için zamana ihtiyaç vardır. Akut atak tedavisi öncesi verilen bir antiemetik ilaç ile emilim artırılabilir. Triptanlar diğer ilaçlara göre daha hızlı emildikleri için doğrudan kullanılabilirler. Daha hızlı etki başlangıcı istenen durumlarda ise intranazal, subkutan formu olan preparatlar denenebilir. Akut tedavi ilaçlarının etkinliğini ölçmede kullanılan ölçek, uzun süreli iyilik halidir. Bu da ilaç alımından 2-4 saat sonra oluşan iyilik halinin yeni bir atak olmaksızın en az 24 saat sürmesidir (37).

Basit analjezik ilaçlar yan etki bakımından en masum, fakat etkinliği en düşük olan ilaçlardır. Hafif şiddette migren ataklarında kullanılabilirler. NSAİ ilaçların etkinliği daha yüksek olmakla birlikte gastrointestinal yan etki riskleri daha fazladır. Ergotaminlerin kronik kullanımında yan etkileri yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Triptanlar ise komplike migren, koroner arter hastalıkları ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar dışında güvenle kullanılabilirler.

Basit analjezikler

Parasetamol veya metamizol gibi antiinflamatuvar etkisi olmayan basit analjezikler; hafif migren ataklarında kullanılabilirler. Bu nedenle akut tedavide öncelikli olarak seçilecek ilaçlardan değildirler. Gebelik, gastrointestinal problem varlığı veya diğer ilaçlara allerji gelişmesi durumunda daha öncelikli hale gelirler (94).

Kombine analjezikler

Kombine analjezikler, migren atağının hafifletilmesinde basit analjeziklere göre daha etkilidir fakat ilaç aşırı kullanım baş ağrısına yol açma potansiyelleri daha yüksektir (94).

Dopamin reseptör antagonistleri

Migrendeki bulantı-kusma belirtisinin semptomatik tedavisinin yanı sıra, primer migren atağına yönelik de etki gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle yardımcı tedavi olarak kullanıldıkları gibi, acil servislerde intravenöz metoklopramid akut atak tedavisinde tercih edilmektedir.

Aspirin ve Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar

Akut tedavide en çok kullanılan ilaç grubudur. NSAİ ilaçların, akut tedavide özellikle hafif ve orta şiddette olan migren ataklarında etkin oldukları kanıtlanmıştır. Şiddetli ataklarda ise etkinlikleri daha azdır. Etkinliği artırmak için genellikle metoklopramid gibi bir antiemetik ilaçla birlikte verilmektedir. Migren atağının ancak erken döneminde alındıklarında etki gösterirler, auralı migrende veya prodrom bulguları belirgin iken verildiklerinde en iyi etkiyi göstermektedirler. Az ya da çok gastrointestinal yan etkileri bulunması nedeniyle, mide veya duodonal ülseri olan hastalarda kullanımları sakıncalıdır (95).

Ergot alkaloidleri

Ergotamin migren için spesifik bir ilaçtır fakat sadece tedavide agonist etkinin gerektiği 5-HT₁ reseptörlerine spesifik değildir. 5-HT₁ yanında 5-HT₂ reseptörlerine de bağlanır bu yüzden vazokonstriksiyon gibi yan etkiler meydana gelir (37) .

Triptanlar

Migren atak tedavisinde kullanılan spesifik ilaç grubundandır ve 5-HT_{1B/1D/1F} reseptörlerine selektif agonistik etkileri bulunduğu için, ergotaminin sebep olduğu periferik damar daraltıcı etkisi bulunmamaktadır. Aynı zamanda ergotamine göre oldukça yüksek düzeyde emilim oranına sahiptirler. Ancak triptanlar da sık ataklarda kolayca kötüye kullanım geliştirebilecekleri için sık kullanımı sakıncalıdır.

Triptanlar, NSAİ ilaçlar gibi migren atağının sadece erken evresinde değil, tüm evrelerinde etkili olurlar. Yüksek emilim oranına sahip olmaları nedeniyle öncesinde antiemetik kullanımına genellikle gerek yoktur. Tüm triptan preparatlarında %20-25 oranında göğüste sıkışma hissi, sersemlik, fenalık hissi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Triptanların koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon ve komplike migreni olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır.

2.1.7.2 Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavi önleyici, kısa süreli veya idame tedavi şeklinde düzenlenebilir. Önleyici tedavi egzersiz veya seksüel aktivite gibi ataklara yol açan sebepler varlığında verilmektedir. Hastalar öncelikle baş ağrısı ataklarına yol açan aktivite ve maruziyetin azaltılması konusunda bilgilendirilir. Sonrasında düşük doz indometazin egzersiz ilişkili bir migren atağında kullanılabilir. Kısa süreli koruyucu tedavi ise hastaların provakatif faktörlere (menstruasyon, yüksek rakım gibi) maruziyet süresine göre kullanılabilir, bu hastalar maruziyet boyunca veya sadece öncesinde günlük medikasyon ile tedavi edilebilir. Örneğin, menstruasyon öncesi nonsteroidal antienflamatuar ilaçların veya triptanların 3-5 gün arasında kullanımı menstruasyon ile ilişkili migren gelişimini engelleyebilir. İdame koruyucu tedavi ise hastaların tedavinin devamına ihtiyaç duyması durumunda kullanılmaktadır (93).

Yakın zamanda ABD, Kanada ve Avrupa yönergeleri, migren koruyucu tedavisinin hangi koşullar altında verilebileceğini ortaya koymuştur (37, 96-100):

I. Rekürren migren ataklarının, akut tedavilerin kullanımı ve yaşam tarzı modifikasyonuna rağmen hastanın hayat kalitesini etkilemesi.

II. Kronik migrene neden olan sık baş ağrısı ataklarının var olması (Ayda 8 veya daha fazla atak olması veya ayda 15 veya daha fazla günün baş ağrısı ile geçmesi).

III. Akut tedavilerin fazla kullanımı, tedavi başarısızlığı veya yan etki mevcudiyeti veya akut tedavilerin kontrendike olması.

IV. Hastanın tercihi, yani, mümkün olan en az sayıda akut baş ağrısı atağı isteği.

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

Eğer migren ataklarının sıklığı ve baş ağrısı ile geçen gün sayısı, 3 ay boyunca en az %50 oranında azalmış ise, koruyucu tedavinin başarısından söz edilebilir. Migren koruyucu tedavisinde kullanılabilecek pek çok ilaç seçeneği mevcuttur. Antiepileptik ilaçlar, antidepressanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, serotonin antagonistleri, botulinum nörotoksini ve riboflavin, magnezyum gibi diğer ilaçlar koruyucu tedavi seçenekleri arasındadır.

Koruyucu tedavide kullanılan spesifik ajanlar

Migren koruyucu tedavisinde kullanılan spesifik ajanlar ve bu tedavilerin Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kanıt kılavuzuna göre sınıflandırıldığı tablo aşağıda verilmiştir (93).

Tablo 3. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçlar

Sınıf A Etkinliği kanıtlanmış ilaçlar Antiepileptik ilaçlar Divalproeks sodyum, Sodyum valproat, Topiramet Beta blokerler Metoprolol, Propranolol, Timolol (b) Triptanlar (c) Frovatriptan	Sınıf B Muhtemel etkili ilaçlar Antidepresanlar Amitriptilin, Venlefasin Beta blokerler Atenolol (b), Nadolol (b) Triptanlar Naratriptan, Zolmitriptan
Sınıf C Olası Etkili İlaçlar ACE inhibitörleri Lisinopril Anjiotensin res. blokerleri: Kandesartan Alfa agonistler Klonidin (b), Guanfasin (b) Antiepileptik ilaçlar Karbamazepin Beta blokerler Nebivolol, Pindolol (b) Antihistaminikler Siproheptadin	Sınıf U: İlaç Kullanımını Kısıtlayacak ya da Destekleyecek Yeterli Veri Yok Karbonik anhidraz inhibitörleri Asetazolamid Antitrombotikler Kumadin Antidepresanlar(SSRI(SNRI) Fluvoksamin, Fluoksetin (b) Antiepileptik ilaçlar Gabapentin TCA'lar Protriptilin (b) Beta blokerler Bisoprolol (b) Kalsiyum kanal blokerleri Nikardipin, Nimodipin, Verapamil
Diğerleri Etkisiz olduğu kanıtlanmış ilaçlar Lamotrijin Olası etkisiz ilaçlar Klomipramin (b), Asetabulol (b), Klonazepam (b), Nabumeton (b), Okskarbazepin, Telmisartan	

b : Sınıflandırma, orijinal kılavuza ve bu raporda bulunmayan yeni verilere dayanmaktadır.

c : Menstruasyon ile ilişkili migrenin kısa süreli profilaksisinde kullanılır.

Beta Bloker İlaçlar

Beta blokerler, migrenin profilaktik tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır ve migren atak sıklığında %50'den fazla azalma sağlarlar. Çalışmalar nonselektif bir beta bloker olan propranolol ile selektif bir beta bloker olan metoprololün etkinliğini kanıtlamıştır.

Beta bloker ilaçların migren tedavisinde kullanımına kontrendikasyon oluşturan durumlar; astım, KOAH, atrioventriküler iletim defekti, Reynoud Hastalığı, periferik vasküler hastalık ve şiddetli diyabetes mellitustur. Tüm beta blokerler yorgunluk, uyku bozukluğu, kabus görme, depresyon, hafıza bozukluğu ve halüsinasyonlar gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Diğer olası yan etkiler ise gastrointestinal semptomlar, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, bradikardi ve empotanstır (101) .

Antidepresan ilaçlar

Baş ağrısının önlenmesinde klinik olarak etkili olan antidepresanlar; nörepinefrin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) geri alımını engeller ya da 5- hidroksitriptamin-2 (5-HT₂) reseptörlerine antagonistik etkide bulunurlar.

Trisiklik antidepresanlar

TCA' lar migrenin koruyucu tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır, fakat sadece bir trisiklik antidepresan ilacın (amitriptilin) migreni önlemede etkinliği kanıtlanmıştır. Trisiklik antidepresan ilaçlar için doz aralığı geniştir ve bireyselleştirilmesi gerekmektedir (102).

Amitriptilin ve doksepin sedasyona yol açarlar. Bu ilaçlara gece yatmadan önce düşük dozda başlanmaktadır. Fakat protriptilin uyarıcı etkilere sahip olduğu için sabah saatlerinde verilmesi tavsiye edilmektedir.

TCA kullanımında yan etkiler sık görülmektedir. Antimuskarinik yan etkiler arasında ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, epigastrik rahatsızlık, kabızlık, konfüzyon, taşikardi, çarpıntı, bulanık görme ve üriner retansiyon sayılabilir. Diğer yan etkiler ise kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, QT aralığında uzama, nöbet eşiğinde azalma ve sedasyondur. Yaşlı hastalarda konfüzyon ve deliryuma neden olabilir. Bu ilaçların antimuskarinik ve antiadrenerjik etkileri, özellikle yaşlı hastalarda kardiyak iletim anormallikleri için risk artışına sebep olabilir, bu yüzden yaşlı hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır (103).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin nörepinefrin geri alım anhibitörleri (SNRI)

Migren koruyucu tedavisinde SSRI' ların ve diğer antidepresanların kullanımı konusu karmaşıktır ve genel olarak az bilgi mevcuttur. Bir çalışmada plaseboya nazaran fluoksetin, klomipramin ve sertralin kullanımının açık bir yararı olmadığı belirtilmiştir (101).

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

Seçici bir serotonin ve nörepinefrin geri alım inhibitörü olan venlefaksin migren koruyucu tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (104). Yan etki olarak uykusuzluk, sinirlilik, midriazis ve nöbetler görülebilir.

Kalsiyum kanal blokerleri

Flunarizin, verapamil ve diltiazem kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri, ailesel hemiplejik migren, baziler tip migren, HT, Raynaud fenomeni, anjina ve astımda kullanılabilirler.

Antiepileptik İlaçlar

Antiepileptik ilaçlar iyi yürütülen plasebo kontrollü çalışmalar ile migren koruyucu tedavisinde daha çok önerilmeye başlamıştır.

Gabapentinin 1800-2400 mg doz aralığında, plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada etkinliği gösterilmiştir (105).

Birkaç ardışık randomize plasebo kontrollü çalışma günde 500 mg dan 1500 mg a kadar değişen dozlarda kullanılan Valproik asitin %43 ile %48 arasında tedavi yanıtı olduğunu doğrulamıştır (106). Bu ajanla tedavi edilen hastalarda pankreatit, karaciğer yetmezliği, teratojenite, trombositopeni ve diğer kan diskrazileri açısından dikkatli takip

gerekir. Hiperandrojenizm, polikistik over sendromu ve obezite valproik asit kullanan genç kadınlarda endişe kaynağı olmaktadır (107).

TPM migrenin profilaktik tedavisinde FDA onayına sahip olan antiepileptik ilaçtır. TPM bir çok mekanizma üzerinden anti-migren etkisini göstermektedir. Voltaja bağımlı Na⁺ kanallarını bloke ederek epileptiform deşarjları azaltır, GABA-A reseptörlerinin bazı alt tiplerinde agonistik etki ile GABA etkinliğini artırır, Glutamat reseptörlerinin AMPA/kainat alt tipini antagonize eder. Ayrıca TPM karbonik anhidraz enzimini inhibe eder. Bunun bilinen bir karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan asetozolamide göre daha hafif bir inhibisyon olduğu bildirilmektedir (36-38). Migrenin önlenmesinde bu mekanizmalardan hangisinin (veya hangi kombinasyonun) en önemli olduğu belirsizdir, ancak migrenin patofizyolojisi ve genetiği üzerine yapılan temel araştırmalar, bozukluğun çoklu sistemlerin disfonksiyonu ile gelişebileceğini düşündürmektedir. Son araştırmalar, TPM' nin migren patogenezi etkileyebilecek trigeminovasküler sinyali modüle edebileceğini düşündürmektedir (108).

Açık etiketli çalışmalar lamotrijinin sık ve uzamış auralı migren atakları olan hastaların tedavisinde belli bir role sahip olabileceğini öne sürmesine rağmen, aurasız migrende plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları negatif bulunmuştur (109).

Diğer İlaçlar

Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiotensin 2 reseptör antagonistleri, histamin, antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, aspirin ve diğer nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, şifalı otlar ve vitaminlerdir.

ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör antagonistleri

ACE inhibitörü olan lizinoprilin migren profilaksisindeki etkisini göstermek için yapılan plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada; plaseboya göre lizinopril kullanan grupta baş ağrılı gün sayısının % 50 oranında azaldığı bulunmuştur (110).

Başka bir plasebo kontrollü çift kör çalışmada anjiotensin 2 reseptör antagonisti olan kandesartanın migren profilaksisindeki yeri araştırılmıştır. Günlük 16 mg kandesartanın, günlük 160 mg propranolole benzer etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (111).

Histamin, antihistaminikler ve lökotrien reseptör antagonistleri

Migren koruyucu tedavisinde histaminin etkili olduğunu bildirilmiştir (112). N-metil histaminin haftada 1 mg dan 10 mg a kadar olan dozlarının subkutan enjeksiyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıçtan itibaren atak sıklığını azaltmıştır. Histamin 12 haftalık vizitler boyunca migren sıklığı, şiddeti ve süresini; plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Enjeksiyon bölgesindeki geçici kaşıntı bildirilen tek yan etkisidir.

5-HT₂, histamin H₁ ve muskarinik kolinerjik reseptörlere antagonistik etkisi olan siproheptadin çocuklarda migrenin profilaktik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sık görülen yan etkiler sedasyon ve kilo alımıdır; ağız kuruluğu, bulantı, baş dönmesi, ayak bileği ödemi ve diyare ise daha az sıklıkta görülen yan etkilerdir. Tek bir faz 2 çalışma, migren sıklığı ve şiddetini azaltmada günde 4 mg siproheptadinin; günde 80 mg propranolol kadar etkili olduğunu göstermiştir (113).

Bir faz 1 çalışma, migren ataklarının sıklığında %50 azalma olan hasta sayısında; günde 20 mg dozda kullanılan montelukastın plasebo ile benzer etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) antikorları

CGRP reseptörüne karşı bir monoklonal antikor olan erenumab (AMG 334), kanıtlanmış etkisi ile kronik ve epizodik migren profilaksisi için FDA onayı almıştır. Erenumab CGRP reseptörüne oldukça selektif olarak, yüksek afinite ile bağlanır ve CGRP'nin etkisini tama yakın baskılar. Aylık subkutanöz enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır (114).

Botulinum nörotoksini-A (BoNT-A)

BoNT-A, SNAP-25 adlı sinaptik proteini etkisizleştirir ve kolinerjik terminallerden nörotransmitter salınımını baskılar. Bu şekilde klinikte spastisite ve distoni durumlarında kas kontraksiyonunu engellemek için kullanılır. Migrendeki etki mekanizmasının ise kaslar üzerine olan etkisinden çok daha farklı olduğu anlaşılmıştır. BoNT-A, lokal enjeksiyonunu takiben, deriyi inerve eden trigeminal sinir uçlarının içine girer ve aksonal transport mekanizmaları ile retrograd olarak taşınır. Bu şekilde önce trigeminal gangliona, sonrasında transsitozla trigeminoservikal komplekse ulaşır (115). BoNT-A'nın bir nörondan çevredeki nöronlara ve glia hücrelerine de yayılabildiği gösterilmiştir. BoNT-A'nın, ulaştığı yerde CGRP ve P-maddesi gibi nöropeptitlerin salınımını baskılamasının profilaktik etkiyi oluşturabileceği öne sürülmüştür (116, 117).

2.2. TOPİRAMAT

Yeni antiepileptik ilaçlardan olan TPM, 1979 yılında sentezlenmiş ve 1995 yılında ilk kez İngiltere’de kullanıma sunulmuştur (118). Epilepsi dışında, bipolar bozukluk, şizoafektif bozukluk, bulimia nervoza gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda, migren ve küme baş ağrısı profilaksisinde, nöropatik ağrı ve esansiyel tremorda da etkinliği gösterilmiştir (119-121) .

2.2.1. Farmakodinamik Özellikleri

TPM [2,3:4,5-bis-0-(1-metiletiliden)-β-D-fruktopiranoz sülfamat] doğal monosakkarid D-fruktozun sülfamat içeren bir türevidir ve yapısal olarak diğer antiepileptiklerden farklıdır. Molekül formülü C₁₂H₂₁NO₈S olan beyaz renkli kristalize bir tozdur, alkali solüsyonlarda daha iyi çözünür (122-124).

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

TPM’ nin biyoyararlanımı %81’ dir (125). Yiyeceklerle alınması emilimini kısmen geciktirir; ancak klinik önemi yoktur. Maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 ile 4 saatte ulaşmaktadır (126). Emilimi dozla doğru orantılıdır. Plazma proteinlerine zayıf olarak (%13-17 oranında) bağlanır bu nedenle diğer ilaçlarla etkileşme olasılığının az olduğu bildirilmektedir (125, 127). TPM’ nin az bir kısmı metabolize olur, %70-80’ i böbrekler yolu ile atılır. Hepatik metabolizması sınırlıdır (125). Hepatik enzimlerden sadece CYP2C19’ u inhibe ettiği gösterilmiştir (128). Aktif metaboliti yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir. Karaciğer yetmezliğinin ise TPM farmakokinetiği üzerinde çok az etkisi olduğu düşünülmektedir (129). Ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü 19-25 saattir (125). Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda yaklaşık 4 günde kararlı duruma erişilir (127). Irk ve cinsiyetin kararlı durum farmakokinetiği üzerine anlamlı etkisi yoktur. Yaşa bağlı farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir (129).

Erişkinlerde başlangıç dozu ilk hafta 25-50 mg/gündür. Yan etkilerin tolere edilebilmesi açısından tedaviye düşük dozla başlanması önerilmektedir. Sonraki her 1-2

haftada, 25-50 mg arttırılmalıdır. Erişkinlerde monoterapi için önerilen başlangıç hedef doz, günde 2' ye bölünmüş olarak 100 mg/gündür. Tedaviyi sonlandırırken de haftalık 50-100 mg azaltılması önerilmektedir (42, 122, 130, 131).

Enzim indüksiyonu yapan fenitoin ve karbamazepin gibi antiepileptiklerle birlikte kullanıldığında TPM'nin plazma konsantrasyonu azalır. Lamotrijin, valproik asit, fenobarbital ve pirimidon gibi diğer antiepileptik ilaçlar ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasına gerek olmadığı saptanmıştır (125). TPM, antiepileptiklerin dışında digoksin ve oral kontraseptifler ile birlikte kullanıldığında, plazma konsantrasyonlarını azaltabilir (130).

TPM' nin plasentayı aştığı ve ayrıca anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Teratojenisite derecelendirmesinde C kategorisinde yer almaktadır (126).

2.2.3. Topiramet ve Migren

Antiepileptik ilaçların migren önlenmesindeki genel rolü, santral sinir sisteminin ağrı yollarını bloke etme ve merkezi sensitizasyonu önleme potansiyellerinde yatmaktadır (132, 133). Genel olarak, antiepileptik ilaçlar, nöronal membranları, voltaj ve reseptöre bağlı iyon kanalları üzerindeki etkileriyle stabilize ederek ve vazoaktif nöropeptidlerin salınımını azaltarak etki ederler (132). TPM ve divalproex sodyum / sodyum valproat, migren tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış iki antiepileptik ilaçtır. Bir 2013 Cochrane incelemesi, diğer antiepileptiklerin migren tedavisinde etkinliği olmadığını göstermiştir (132, 134). Bu çalışmada zonisamid, levetirasetam ve gabapentin' inde etkinliklerinin olduğu belirtilmiştir.

TPM sinir hücrelerinin [üzerinde bulunan) glutamat reseptörünün AMPA/kainat reseptörlerini, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör aktivitesini inhibe ederek gösterir (135, 136). Glutamat nöro-uyarıcıdır ve santral sinir sisteminde ağrı yollarına katılan majör bir nörotransmitterdir (137). Bu nedenle, TPM' nin bu inhibe edici etkisi, hem antikonvülzan hem de anti-migren özellikleri için çok önemlidir (135, 136). TPM ayrıca, voltaj kapılı sodyum kanallarını ve yüksek voltaj kapılı kalsiyum kanallarını da negatif olarak modüle etse de, TPM' nin genel klinik farmakolojisinde bu rollerin

kapsamı henüz net değildir (135). Voltaj kapılı sodyum kanallarının negatif modülasyonu, aksiyon potansiyelinin yayılmasını önler. Bu da nöronal membranları stabilize eder, nöropeptid salınımında bir azalmaya ve nöronal hipereksitabilitenin azalmasına yol açar (124, 132, 135, 136). Yüksek voltaj kapılı kalsiyum kanallarının negatif modülasyonu, sürekli membran depolarizasyonunu önleyerek membran stabilitesinin artmasına neden olur (137-139). Aynı zamanda, nöropeptidlerin ve CGRP ve glutamat gibi nörotransmitterlerin trigeminovasküler sinir terminallerinden salınımını azaltır (140, 141).

TPM' nin GABA A reseptörleri ile ilişkisi karmaşıktır (135,142). GABA, santral sinir sisteminde geniş çapta dağılmış bir inhibitör nörotransmitterdir. Hipokampusun piramidal nöronlarındaki GABA A reseptörleri normal inhibitör postsinaptik potansiyellere ve ayrıca depolarize edici potansiyellere aracılık eder. TPM' nin, protein fosforilasyonunu önleyerek, denge potansiyelinde bir kaymaya neden olduğu ve depolarize edici potansiyelleri kısmen engellediği düşünülmektedir (135).

TPM ayrıca seçici olarak fakat spesifik olarak karbonik anhidrazın II ve IV izoenzimlerini de inhibe etmektedir (135). Migren önlenmesinde karbonik anhidraz inhibisyonunun önemi bilinmemekle birlikte, nöronal uyarımın azalmasına ve inhibe edici yanıtların artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (124, 136). TPM' nin karbonik anhidraz inhibisyonundaki rolü ayrıca hiperpolarize edici bir potasyum iletkenliğini aktive etme yeteneğine de yol açabilir (143). TPM' nin çoklu protein komplekslerini hedefleyerek, santral sinir sisteminde ağrı yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir (136, 144-147). Bu multimodal etkinin TPM' nin diğer antiepileptik ilaçlardan daha etkili olmasının da muhtemel nedenidir. 100 ila 200 mg/gün arasında değişen dozlarda verilen TPM, migren önlenmesinde etkilidir, ancak çalışmalar, 200 mg/gün dozlarının daha etkili olmadığını ve daha fazla yan etkisi olduğunu öne sürdü (136, 148, 149). Çalışmalar ayrıca TPM'nin migren önlenmesinde lamotrigin, propranolol ve sodyum valproattan daha etkili olduğunu göstermiştir (149-152). Migren önlenmesi için TPM kullanan hastalar, amitriptilin kullananlara göre ortalama fonksiyonel sakatlık skorlarını anlamlı şekilde iyileştirmiştir, ancak bir amitriptilin ve TPM kombinasyonu, tek başına birinden daha genel olarak geliştirilmiş bir etkinlik üretebilir (153, 154). TPM, epizodik migreni önlemede kullanılmak üzere kanıtlanmış, A düzeyine sahip olarak

sınıflandırılmıştır ve migrenin önlenmesi için en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir (37, 136). İlk 1-2 ayda TPM' ye cevap verenler için, ilaç tedavisinin azalması veya kesilmesinden önce TPM en az 6 ay sürdürülmelidir (155, 156). Sadece 6 ay boyunca migreni önleme için TPM kullanımı bile bazı hastalar için sürekli bir fayda sağlayabilir (156). İlaç kesimi sonrası migrenöz ağrılar yeniden nüks ederse TPM tedavisi bir 6 ay daha denenmelidir. Özellikle, ilk tedavisi sonrası yeniden nüks eden migrenöz ağrılar gelecekteki refrakter migrenin habercisi olabilir (136, 155). 8 aylık açık etiketli bir uzatma çalışmasını izleyen 6 aylık çift kör bir çalışma, TPM' nin, plaseboya kıyasla uzun vadeli güvenlik, tolere edilebilirlik ve migren sıklığını iyileştirmede faydası olduğunu göstermiştir (157,158). TPM tedavisinin yan etkilerine zamanla tolerans gelişmektedir ve daha önce TPM tedavisi ile ilgili yan etkiler konusunda taşifilaksi bildirimi olmamıştır (159, 160).

2.2.4. Topiramat Tedavisinin Yan Etkileri

TPM kullanan hastalarda %5 ve daha fazla görülen yan etkiler; uykuya eğilim, baş dönmesi, sinirlilik, dengesiz duruş ve yürüyüş, bitkinlik, konuşma bozuklukları ve buna bağlı konuşma sorunları, psikomotor yavaşlama, görme bozuklukları, konfüzyon, parestezi, çift görme, iştahsızlık, nistagmus, bulantı, kilo kaybı, dil sorunları, yoğunlaşma ve dikkat zorlukları, depresyon, karın ağrısı, güçsüzlük ve duygu durum sorunlarıdır. %1' den düşük olasılıkla görülen yan etkiler ise; apraksi, ensefalopati, atriyoventriküler blok ve deliryumdur. %0.1' den daha az olarak görülen yan etkiler ise kemik iliği depresyonu ve pansitopenidir. Daha az sıklıkta gözlenen, ancak potansiyel olarak ilaçla ilişkisi olduğu varsayılan yan etkiler; tad alma bozuklukları, ajitasyon, bilişsel sorunlar, duygudurum değişikliği, koordinasyon sorunları, yürümede bozukluk, apati, psikoz ve psikotik semptomlar, agresif reaksiyon ve davranışlar, intihar düşüncesi veya girişimi, lökopeni ve böbrek taşı oluşumudur (161). TPM' nin metabolik yan etkileri; terlemede azalma ya da terlememe olarak tanımlanmaktadır ve bununda karbonik anhidraz enziminin baskılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Karbonikanhidraz enziminin baskılanmasına bağlı olarak metabolik asidoz, hipositratüri, üriner pH' da artma ve böbrek taşı oluşumu riskleri vardır (161, 162).

2.2.5. Topiramate ve Kilo Kaybı

TPM ile tedavi edilen hastalarda kullanılan dozlara bağı olarak kilo kayıpları izlenmiştir. Ben-Menachem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu yan etki incelenmiş ve hastaların başlangıç kilolarından %5 kayıp verdikleri izlenmiştir (163). Yapılan hayvan deneylerinde TPM alımının besin alımını azaltıp, enerji harcanmasını artırarak kilo kaybına neden olduğu gözlemlenmiştir. TPM' nin etkisinin klinik olarak araştırıldığı çalışmalarda da belli denek grupları üzerinde tedavi amaçlı kullanılan TPM' nin kilo kaybı etkisi kesin olarak gözler önüne serilmiştir (121, 164). Epileptik ve migren popülasyonlarını içeren çalışmalarda kilo kaybı ve anoreksi TPM ile tedavi edilen çocuklarda ve yetişkinlerde gözlenen en yaygın yan etkiler arasındadır (39, 40). TPM' nin yol açtığı kilo kaybının patojenik mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Kilo kaybı, yiyecek içeriğinde herhangi bir değişiklik olmadan iştah ve gıda alımında azalma ile ilişkilidir ve TPM dozajından bağımsızdır (41). TPM' nin bir etki mekanizması, kainat/AMPA tipi glutamat reseptörlerinin antagonizmasıdır (42). Hayvan çalışmalarında lateral hipotalamusun kainat/AMPA agonistleri tarafından uyarılması, gıda alımında hızlı bir artışa neden olur. Bu nedenle, TPM glutamat reseptörlerinin antogonizması yolu ile iştah azaltıcı ajan olarak düşünülebilir (43).

2.3. LEPTİN

2.3.1. Genel Bilgiler

Leptin varlığı ilk olarak 1954 yılında fareler üzerinde yapılan deneylerle gösterilmiş olmasına rağmen, kromozomlardaki genetik yeri (ob/ob geni) ve bu genin ürünü olan Leptin'in gösterilmesi 1994 yılında J. Friedman ve ark. tarafından başarılmıştır. Leptin, başlıca yağ dokudan salgılanan, 21 aminoasiti sinyal peptidi olan toplam 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında bir adipositokindir. Adipositokinler moleküler yapıları ve hücreseel düzeydeki ettikleri bakımından sitokinlere benzemelerine rağmen fizyolojik etki bakımından daha çok hormonlara benzer özellik göstermektedirler (165). Başlangıçta Leptin' in sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla Leptin' in kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsityotrofoblast gibi birçok dokuda da sentezlendiği gösterilmiştir (166). Leptin, “ob/ob geninin” ürünü olup “ob proteini” olarak da isimlendirilmiştir. Leptin beyinde enerji alımını ve tüketimini ayarlayan, hipotalamik merkezleri uyaran, çeşitli nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamohipofizer aksı düzenleyen, pek çok biyolojik olayda rol alan bir hormondur. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır (167, 168).

Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur. Obeziteden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Leptin' in yarılanma ömrü 30 dakikadır. Leptin salınımı; günde 30 defa olmakta ve her salınım dönemi yaklaşık 48 dakika sürmektedir. Aralıklı olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salınır. Bu ritmik salınım, yeme zamanlarına göre değişmektedir (169, 170). Leptin salınımının diurnal ritmi vardır. Gece yarısı, sabah erken saatlerde en yüksek düzeye ulaşırken öğleden sonra akşamüstü en düşük düzeylere iner (171, 172). Sinha MK ve ark., insanlarda gece Leptin artışının uyku esnasında iştah baskılanmasını açıklayabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte uykusuzluk Leptin salınımının diurnal değişimi üzerine etkili olmaz (170). Total yağ kitlesi ve yağ hücresi büyüklüğünden başka, yağ dokusunun dağılımı da serum Leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Deri altı yağ dokusunda, omental yağ depolarına göre Leptin mRNA sunumu daha fazladır (167, 168, 173, 174). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi,

VKİ olsa da birçok faktör Leptin düzeyinin kontrolünde rol oynar. Glukokortikoidler, insülin, prolaktin, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, IL-1, obezite, gıda alımı, glukoz Leptin salınımını arttırırken, tiroid hormonları, büyüme hormonu (BH) ve somatostatin, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma, uzun süreli açlık, katekolaminler Leptin salınımını azaltıcı yönde etkiler (169, 174). Vücut ağırlığında %10 azalma, plazma Leptin' inde %53' lük azalmaya karşılık gelirken; vücut ağırlığında %10 artış, plazma Leptin'inde %300' lük artışa yol açar (175). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin, dolaşımdaki Leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (172). İnsanlarda serum Leptin konsantrasyonu kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. VKİ' leri aynı olan erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda kadınlarda daha yüksek Leptin düzeyleri saptanmıştır (176, 177). Leptin düzeylerinde cinsiyetler arasındaki bu farklılığın birinci nedeni kadınlarda cilt altı yağın omental yağa oranının daha yüksek olması, ikinci neden ise üreme hormonlarının rolüdür.

2.3.2. Leptinin Santral ve Periferik Etkileri

2.3.2.1. Leptinin santral aktivitesi:

Leptinin keşfi enerji depoları ile yeme davranışı ve enerji dengesini düzenleyen hipotalamus arasındaki ilişki ile ilgili yeni bir bakış sağlamıştır. Ventrobazal hipotalamik lezyonlar tıpkı ob/ob ve db/db farelerdeki gibi enerji denge bozukluğuna yol açmaktadır. Bu lezyon sonucunda azalmış enerji harcaması, yeme davranışında artma, yağ dokusunda artma meydana gelmektedir. Leptin duyarlı nöronlar arkuat, ventromedial ve dorsomedial nükleuslarda bulunmaktadır. Neuropeptide Y (NPY) ve agouti-related peptide (AgRP) medial arkuat nükleusta aynı nöronlardan salınır. Proopiomelanocortin (POMC) ve cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) ise lateral arkuat nükleustan birlikte salınır. NPY beslenmeyi sitümüle ederken, a-MSH (POMC' un ürünü) ve CART ise beslenme davranışını inhibe eder. AgRP ise a-MSH' ı inhibe ederek beslenmeyi sitümüle eder bu yüzden oreksijenik etki gösterir. Leptinin yeme davranışı üzerine olan etkisine bunların dışında oreksijenik etkisi olan melanin concentrating hormone (MCH) ve oreksin/hipokretin gibi hormonları salgılayan diğer hipotalamik nöronlarda duyarlı olabilir. Beyinde Leptin' in etkilerine kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid (GLP-1), ürokortin, bombesin ve

serotonininde aracılık ettiği düşünölmektedir. Leptin eksikliğinde beyinde NPY ve MCH artış gösterir ve yeme davranışını sitümöle ederler. Leptin verilince bu yanıt azalır. Anoreksijenik hormonlar olan POMC ve CART ise Leptin verilince artmaktadır. Serotonin 5-HT_{2C} reseptör mutasyonunun hiperfaji, gecikmiş obezite ve hiperleptinemi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Leptin seviyesindeki azalma Tropicin serbestleştirici hormon (TRH) düzeyini kısmen azaltarak tiroid fonksiyonlarını baskılar. Leptin ayrıca gonodotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmasını sitümöle etmektedir. Leptin' in CRH üzerindeki etkisi ile ilgili düşönceler ise çelişkilidir. Bazı çalışmalar Leptin'in CRH' ı stimöle ettiği ile ilgili sonuçlar yayınlarken bazıları bu sonuçları desteklememektedir (109). Serum Leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegali gibi büyüme hormon fazlalıklarında ise düşmektedir (178).

Obezite sempatik sinir sisteminin uyarılmasına neden olmaktadır. Leptin renal sempatik sinir sistemi artışına neden olarak otonomik sinir sistemi kontrolünde de rol almaktadır. Leptin böbreklerde iki zıt yol ile kan basıncını etkilemektedir. Bunlardan bir tanesi renal sempatik aktivasyondur. İkincisi ise nitrik oksit (NO) sentezidir. Akut etki olarak Leptin endotel hücrelerde ve kan damarlarında NO üretimine neden olmaktadır. Endojen NO üretimi renal sodyum geri emilmesini inhibe etmektedir. Bu işlemleri Na/K-ATPase taşıyıcılarını inhibe ederek yapmaktadır. Böbreklerde oldukça fazla miktarda Leptin reseptörü vardır. Fakat uzun süreli Leptin' e maruz kalmak kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır. Bunun nedeni de NO seviyesindeki azalımdır. Obez kişilerde sistolik ve diastolik kan basıncı ile Leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon vardır. Anjiotensin-2 yağ dokusundan leptin salgılanmasını uyarmaktadır (179).

2.3.2.2 Leptinin Pankreatik Beta Hücreleri Üzerine Olan Etkileri:

İnsölin sentezinde ilk adım preproinsölin geninin ekspresyonudur. Bu ilk adım hız kısıtlayıcı basamaktır. Birçok çalışmada Leptin' in beta hücrelerinde insölin mRNA' sının sentezini baskıladığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, Leptin hormonunun zaman ve glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak preproinsölin mRNA sentezini kısıtladığı gösterilmiştir. Leptin, leptin reseptörüne bağlandığı zaman reseptörde

fosforilasyon meydana gelmektedir. Bunun sonucunda fosforile olan STAT' lar çift oluşturarak çekirdeğe göç etmekte ve gen transkripsiyonunu kontrol etmektedir (180).

Leptin reseptörü aktivasyonu sonucunda STAT5b aktivasyonu preproinsülin transkripsiyonunu sağlamaktadır. Aynı zamanda Leptin aktivasyonu sonucunda STAT3 ise SOCS3 moleküllerinin sentezini uyarmaktadır. Leptine bağlı SOCS3 ekspresyonu STAT5b engellenmesine neden olmaktadır. Leptin bu şekilde geri beslenme engellemesi ile ObRb' ye bağlı JAK/STAT aktivasyonu da kontrol etmektedir. Leptin ayrıca protein fosfataz-1 (PP-1) enzim aktivitesini baskılamaktadır. Bu etkisini protein fosfataz 1' in katalitik alt ünitesi olan Ppp1ca' nın ekspresyonunu yaparak sağlamaktadır. Bu nedenle de kalsiyum kanallarına negatif etki yaparak hücre içi kalsiyum artışını engellemektedir. Bunun sonucunda da insulin salgılanması engellenmektedir (181) .

Pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanması ATP-bağımlı potasyum (K_{ATP}) kanalları aracılığı ile olmaktadır. Potasyum kanallarının glukoza karşı olan yanıtı sonrası kapanması ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılması sonucu insülin salgılanması gerçekleşmektedir. Glukoz uyarılmasına bağlı insülin sentezi kontrolü ayrıca hormona bağımlı cAMP/protein kinaz A ikincil sinyallerinin hücre içinde artmasına bağlı olarak da sağlanmaktadır. Leptin ayrıca pankreasta potasyum kanallarını açarak insülin salgılanmasını engellemektedir. Potasyum kanallarının aktivasyonu hücre içi kalsiyum azalmasına neden olmaktadır ve insülin salgılanmasını engellemektedir (180).

2.3.2.3 .Leptin ve obezite ilişkisi:

Leptin' in hem beyin hem de periferik dokularda yerleşik reseptörlere sahip olduğu ve bu reseptörler aracılığıyla beslenme, termogenez, immun sistem, üreme, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmiştir. Bu fonksiyonlarının büyük bir kısmı, merkezi sinir sistemi aracılığıyla gerçekleştirilir. Leptin' in merkezi sinir sistemindeki etkileri çok daha yaygındır. Leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda da yapısal bozuklukların ortaya çıktığı belirlenmiştir. Leptin' in beyne girişi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Leptin' in beynin çeşitli bölgelerine ulaşabilmesi için Kan Serebrospinal Sıvı (KSSS) ve/veya Kan-Beyin

Bariyerinden (KBB) geçmesi gereklidir. Serebrospinal sıvıdaki Leptin konsantrasyonunun Leptinin plasma konsantrasyonu ile ters korele olduğunu savunan araştırmacılar vardır (182). Bu özelliğe bağlı olarak erkeklerde serebrospinal sıvıdaki Leptin oranı kadınlara göre daha yüksektir (183). Bunun dışında serebrospinal sıvıdaki Leptin konsantrasyonunu etkileyen diğer bir faktör transport sisteminin doyurulabilir olmasıdır (184). Son zamanlardaki insitu beyin perfüzyon çalışmaları leptinin hem KSSS hem de KBB' den taşınmasında rol oynayan taşıyıcıların tanımlanmasını ve kinetik özelliklerinin ortaya konmasını sağlamıştır. Kısa form reseptörler taşıyıcı kabul edilmesine rağmen taşıyıcıların ayrı bir orijinden kaynaklandığı da ileri sürülmektedir. Beyin Leptin alımının, soğuk Leptin verilmesiyle (ob/ob ve db/db farelerinde) tamamen bloke edilememesi reseptör ve transportörlerin farklı orijinlerden kaynaklanabileceğini ve doyurulabilir/doyurulabilir olmayan ikili transport sisteminin varlığını ortaya koymaktadır (185). Leptin beynin her bölgesine KBB yoluyla taşınır. Ancak bu taşınma hızı beyinde bölgesel değişiklik gösterdiği gibi Leptin miktarları da her beyin bölgesinde farklıdır. Hipotalamus en hızlı oranda Leptin alımının görüldüğü beyin bölgesidir. Buna karşılık en yavaş Leptin alımı serebral kortekste gözlenir. Beyine leptin transportu serum Leptin düzeyi ile lineer bir ilişki göstermez. Düşük serum Leptin düzeyinde hızlı olan transport, serumda yükselen Leptin düzeyiyle aynı hızda artmaz. Bu da Leptin taşıyıcılarının saturasyonunu gösterir. Beyinde Leptin taşınmasında gözlenen bu saturasyon beynin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Bu durum, serum Leptin düzeyi düşükten yükseğe değiştiğinde bazı beyin bölgelerinin nispeten daha az transport duyarlılığı gösterdiğini ortaya koyar. Serum Leptin düzeyi yüksek iken pons ve medulla en yüksek transport hızına sahiptir (186). Hipotalamusta ise en yavaş transport hızı saptanır ve bu beynin ortalama transport hızından daha düşüktür. Buna göre, beynin her bölgesi için transportu tetikleyen serum Leptin düzeyi de farklıdır. Ayrıca; eğer Leptin' in farklı etkileri farklı beyin bölgeleri aracılığı ile gerçekleşiyorsa o zaman leptinin her farklı etkisi için optimum serum Leptin düzeyleri de farklı olacaktır (182).

İnsanlarda gözlenen obezite, yalnızca Leptin yokluğundan kaynaklanmaz. Leptin' in obezlerde etkili olamamasının diğer bir nedeni de kendisine karşı ortaya çıkan dirençtir. Direnç sendromunda önemli olan efektör düzeyidir. Leptin' e direnci yenmek için daha yüksek Leptin düzeyi gerekir, bunun için yağ dokudan daha çok leptin salınır, daha çok

Leptin salınımı kendisini üreten yağ dokunun artışına yol açar. Leptine direnç sendromunun klasik nedeni, Leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyondaki bir bozukluktur. Leptin etkili olmak için KBB' ni geçmek zorunda ve bu geçiş satüre olabilen taşıyıcılara bağlı olduğundan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozuklukta Leptine dirence yol açar. KBB' den geçişteki bir bozukluk dolaşımdaki veya periferik uygulanan Leptine dirençte rol oynar merkezi sinir sistemi içindeki leptinin etkisini değiştirmez (187). Bugüne kadar elde edilen veriler Leptine direncin hem KBB' indeki taşıyıcılardaki hem de merkezi sinir sistemindeki reseptörler düzeyindeki bozuklukların yol açtığını gösterir. İnsan ve hayvan deneylerinden elde edilen bulgular, obezitenin temel nedeninin, serum Leptininin KBB' den transportundaki bozukluklardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (188). KBB' den Leptin transportunun obez Zucker sıçanları, obez Koletsky sıçanları, diyetle şişmanlatılan LEW sıçanları ve maturasyon obezitesi gösteren farelerde azalmış veya tamamen yok olduğu gözlenmiştir. Maturasyon obezitesi modelinde obez farelerde (kan Leptini 30 ng/ml), intravenöz uygulanan Leptin, normal farelerdekini (kan leptini 10 ng/ml) ancak 1/3 kadar taşınmıştır. Görüldüğü gibi serum Leptin düzeyi obez farelerde 3 kat yüksek olmasına karşın Leptin transportu normallere göre 3 kat daha düşüktür. Bu sonuç, Leptin direncinde KBB' indeki transport bozukluğunun %100' e yakın sorumlu olduğunu gösterir. Bunun gibi insanlarda da elde edilen bulgular, transport sistemlerindeki bozuklukların SSS' nde bulunan Leptin reseptörlerindeki bozukluklardan çok daha önemli olduğunu ortaya koymuştur (189). Beyin bölgeleri arasında Leptin taşınması ve saturasyonu da farklılıklar gösterir. Santral sinir sistemine taşınan maksimum Leptin miktarı açısından, beynin çeşitli bölgeleri arasında anlamlı farklar saptanır. Hipotalamus Leptin transportunun en fazla, serebral korteks ise en az olan beyin bölgesidir (190). Kısa form Leptin reseptörlerinin KSSS ve KBB' de Leptin transportunda rol aldıkları kabul edilir. Leptin transportörleri beynin bütün bölgelerinde kısmen satüre olurlar (bu durum sadece obez kişilerde serumda görülen yüksek Leptin düzeyinde değil, tüm leptin düzeylerinde gözlenir).

2.3.3. Leptin ve Migren

Son yıllarda Leptin hormonuna karşı baş ağrısı ve özellikle migren grubunda ilginin artmasının nedeni özellikle bu hormonun obezlerde ve kadınlarda daha yüksek miktarda bulunması ve bu iki grubun baş ağrısı ve migren hastalığından daha fazla etkilendiğinin bilinmesi, bunun yanında leptinin yaptığı inflamatuvar modülasyonun baş ağrısını tetikleyebileceği ve migrende bir etken olabileceği hipotezinden kaynaklanmaktadır. Nitekim farelerde yapılan bir çalışmada Leptin enjekte edilmesinin ağrı hassasiyetinde artışa neden olduğu ve ibuprofen verilmesinin Leptin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (8, 191, 192). Bununla birlikte Leptin düzeyi ve migren arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarda net bir sonuca ulaşılamamakta ve sonuçlar çelişkili olmaktadır. Son yıllarda Avusturya’ da yapılmış bir çalışmada obez olmayan migrenli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda Leptin ve insülin düzeyi karşılaştırılmış, hem Leptin düzeyinin hemde insülin düzeyinin diyabeti ve obezitesi olmamasına rağmen hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüş, yine aynı çalışmada Leptin reseptörü düzeyi her iki grupta benzer oranda bulunmuş, insülin ve Leptin yüksekliğinin birbiri ile korele olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar Leptin’ e karşı bir rezistansın patofizyolojide rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (193). Çin’ de yapılan bir çalışmada ise Leptin düzeyi migrenli ve sağlıklı grupta benzer bulunmuş, yine aynı çalışmada obezlerde Leptin düzeyinin obez olmayanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (194). Bir başka çalışmada ise bu sonucun aksine migrenli hastada Leptin düzeyi profilaktik tedavi sonrası bazal değerlerine göre yükselmiş olarak bulunmuş ve bu durum leptinin bazal düzeyinin düşük olabileceği, inflamatuvar ve ağrı sensitizasyonunda artışa neden olan Leptin’ in tedavi ile yükselmiş değerlerinin Leptin direncine neden olmuş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca Leptin düzeyinin yükselmesi hastayı migren hastalığından kurtarmamış, atak sıklığı ve süresi aynı kalmış ancak ağrının ciddiyetinde azalma olduğu görülmüştür (191, 192). Yine Türkiye’ de yapılan bir başka çalışmada Leptin düzeyi migren ve sağlıklı kontrol hastalarında araştırılmış, VKİ’ leri aynı olan hasta ve kontrol grupları arasında migrenli olanların Leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif, vaka kontrol çalışmasıdır ve Ağustos 2019- Mayıs 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde gerçekleştirildi.

Merkezimiz baş ağrısı polikliniğinde ICHD-3 kriterlerine göre epizodik (auralı-aurasız) veya kronik migren (auralı-aurasız) tanısı alan 18-45 yaş aralığında, son 3 ay içinde herhangi bir migren profilaksi tedavisi almamış olan ve semptomatik ilaç kötüye kullanımı olmayan hastalar dahil edildi. Araştırma kapsamında primer psikiyatrik bozukluk varlığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, endokrin bozukluk (Diyabetes Mellitus, tiroid, paratiroid bozukluğu vb.), akut-kronik kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer yetmezliği, romatolojik hastalık varlığı, Santral Sinir Sistemi (SSS) yer kaplayıcı lezyonu varlığı (apse, primer veya metastatik tümör), SSS dışı malign hastalık varlığı, belirlenen ilaçların (antidepresan, antipsikotik, immünsüpresan) kullanımı, venöz serum örneği alınmadan önceki son 72 saat içinde migren atak varlığı, venöz serum örneği alınmadan önceki son 72 saat içinde non-steroid analjezik/steroid kullanımı, diyet yapıyor olmak , profilaksi amacı ile son 3 ay içinde başka bir tedavi kullanımı olan hastalar, TPM kullanımına engel olacak daha önce böbrek taşı ve glokom öyküsü olan hastalar, çalışmaya dahil edilmedi ve TPM kullanımı sırasında ilacı kesmeyi gerektirecek yan etkiler (konsantrasyon güçlüğü, duygu durum değişikliği, parestezi) gözlenen hastaların verileri değerlendirilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, çalışmaya dâhil olmayı kabul eden hastalara belirlenen hariç edilme kriterlerine göre 30 hastaya ulaşılan kadar inceleme yürütüldü. Yine rastgele yöntemle 31 sağlıklı ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya dâhil edilen her hastanın sosyo-demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri, migrene ait özelliklerin sorgulandığı formlar ve migren disabilite ölçeği (MIDAS) kayıtları. Tedavi başlanmadan 4 hafta önce hastalara ağrı sıklığını ve şiddetini ölçmek için hazırlanan formlar verildi. Yine olguların analjezik kullanım sıklıkları kayıtları. 4 hafta sonunda 25 mg TPM günde iki kez ile başlanarak haftalık 25 mg doz artımıyla 50 mg günde iki kez kullanılacak şekilde doz arttırıldı. Tedavi başlanıldığı günden itibaren, 3 ay boyunca ağrı sıklığı ve şiddeti kayıtları. Ayrıca tedavinin üçüncü ayında analjezik kullanımı kayıtları. Olgular ilk ay 2 haftada bir, sonra

ayda bir kontrole çağrıldı.

Hazırlanan Migren Formu hastalığın tipinin, süresinin, eşlik eden aura semptomlarının varlığının, baş ağrısını tetikleyen faktörlerin, baş ağrısına eşlik eden kranial otonomik semptomların, baş ağrısı öncesi prodromal belirtilerin tipinin ve süresinin ve daha önce migren için koruyucu tedavi alıp almadığının belirlenmesi amacı ile 9 sorudan oluşmaktaydı (EK-1).

Olgulara tedavi öncesi ve tedavi sonrası Migren Disabilite Ölçeği (MİDAS) (195) uygulandı (EK-2). MİDAS ölçeğinde hastaya 5 adet soru yöneltilerek toplam kaybedilen gün sayısı belirlenir; kaybedilen gün sayısı 0-5 arası olanlar 1. derece, 6-10 arası olanlar 2. derece, 11-20 arası olanlar 3. derece, skor 21 ve üzeri olanlar 4. derece şiddette kabul edilmektedir.

Tedavi öncesi ve tedavi süresince ağrı frekansı ve şiddetini kayıtlamak için Numerik Derecelendirme Skalası (NDS) kullanıldı (EK-3). NDS' de ise 0-10 arası derecelendirilmiş skala üzerinde hastanın ağrısız veya ağrısının şiddetinin hesaplanması amaçlanmıştır. 0 ağrısızlığı, 5 orta şiddette ağrıyı ve 10 en şiddetli ağrıyı temsil etmektedir. 0' dan 10' a doğru olan artışlar; ağrının şiddetinin arttığını göstermektedir (196). NDS aracılığı ile hastaların ağrısının kantitatif olarak takibinin yapılması amaçlanmıştır.

VKİ ölçümü bireylerin ağırlıkları kilogram (kg) boyları santimetre (cm) olarak ölçülerek, ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun bel çevreleri arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından mezura yardımı ile ölçülmüştür. Hastalardaki insülin direncinin belirlenmesi amacı ile uluslararası geçerliliği kabul edilen Homa-IR kullanılmıştır. HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405) şeklinde hesaplanmaktadır. Homa-IR oranı 2,7 ve üzeri olan hastalar insülin direnci var olarak kabul edilmiştir (197). Hasta grubundan tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayı sonrası, kontrol grubundan başvuru esnasında 8 saat açlık sonrası üst ekstremitte antekubital fossadan venöz yolla sarı jelli biyokimya tüpüne kan örnekleri alınarak B12 vitamin, Homosistein, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL kolesterol), glukoz ve insülin analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik verileri, hastaların karakteristik özellikleri, hasta grubunun tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunun serum Leptin düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrası ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, vücut kitle indeksleri, bel çevresi, kilo, trigliserid, HDL, Homosistein düzeyleri, Homa-IR oranı, insülin direnci değişiklikleri incelendi. Yine serum Leptin-1 ve Leptin-2 seviyelerindeki olası değişimin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak süresi, aura varlığı, migren tipi, atak sıklığı, kranial otonomik semptom varlığı, kutanöz allodini varlığı, analjezik kullanım sayısı, tedavi öncesi ve sonrası NDS, MİDAS, VKİ, Homa-IR, insülin direnci, bazal trigliserid, HDL, Homosistein seviyeleri ile ilişkisi incelendi.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda onaylandı ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmanın tüm aşamalarında Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi'ne uyuldu.

Serum Örneklerinin Alınması

Hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında ve kontrol grubundan serum Leptin düzeylerinin değerlendirilmesi için bir gece açlık döneminden sonra sabah 08:00-09:00 saatleri arasında oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacuteiner kullanılarak alındı. Venöz kan örneklerinin jelli sarı biyokimya tüpüne alındıktan yarım saat bekletildikten sonra 4000 rpm' de 10 dk santrifüj edilerek Eppendorf tüplerine konulup -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı.

Analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Biyokimyasal Analiz Serum örneklerinde Leptin düzeyleri SinoGeneclon (No.28 Cangxin Road, YuHang District 311112, HangZhou, China) firmasının ürettiği Human Leptin ELISA kitle üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELISA (Enzim Linked İmmuno Sorbent Assay) okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELISA yöntemi ile analiz edildi. Kitin intra-assay coefficient of varyasyon (CV) değeri %8' in, inter-assay CV' si %10' nun altında idi.

İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılıma uyan parametreler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı D'Agostino Pearson testi ile kontrol edilmiştir. Farklı iki grup arasında normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılması için Student t-testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı grup için farklı iki farklı zaman noktasında elde edilen ve normal dağılıma uyan veri gruplarının karşılaştırılması eşleştirilmiş t-testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılması ise Wilcoxon testi kullanılarak yapılmıştır. Nominal kategoride sınıflandırılan veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki yönlü p değeri 0.005' ten küçük olduğu durumlarda fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler R istatistik paketi (R Studio, Viyana, Avusturya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Migren olgularının 27' si kadın, 3' ü erkek cinsiyetten oluşmaktaydı. Yaş ortalaması $36,1 \pm (7,5)$ yıl idi. Hastalık süresi $7,2 \pm 5,8$ yıl, atak süresi $6,9 \pm 1,7$ saat olarak tespit edildi. Hastaların 20' si (%66,7) kronik migren, 10' u (%66,3) epizodik migren kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların 14' ü (%46,7) auralı migren kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların tamamında baş ağrılarını tetikleyen bir veya birden fazla sebep mevcuttu. 30 hastanın %80' inde kranial otonom semptomlar, %66,7' sinde prodromal semptomlar mevcuttu. Hastalarda ağrı kesici kullanım sıklığı tedavi öncesinde $2,7 \pm 0,83$ adet/hafta idi (Tablo-4).

Tablo 4: Hasta grubu karakteristik özellikleri

	Hasta (n=30)
Cinsiyet (n) <i>Kadın/Erkek</i>	27/3
Yaş Ortalama$\pm$(SD) Yıl	$36,1 \pm (7,5)$
Hastalık Süresi (Ortalama$\pm$(SD) Yıl	$7,2 \pm 5,8$
Atak süresi Ortalama$\pm$(SD) Saat	$6,9 \pm 1,7$
Migren tipi (%) <i>Kronik</i> <i>Epizodik</i>	19 (63,3) 11 (36,7)
Aura varlığı (%)	14 (46,7)
Tetikleyici (%) <i>Var</i> <i>Yok</i>	30 (100) 0 (0)
Tetikleyici tipi (%) <i>Mens</i> <i>Koku</i> <i>Yiyecek</i> <i>Diğer</i> <i>Çoklu</i>	3 (10,0) 2 (6,7) 3 (10,0) 7 (23,3) 15 (50,0)
KAS (%) <i>Var</i> <i>Yok</i>	17 (66,7) 13 (33,3)
Prodromal semptom (%) <i>Var</i> <i>Yok</i>	20 (66,7) 10 (33,3)
Analjezik Kullanımı Ortanca (Aralık) Adet/Hafta	3 (1-4)

KAS:Kranial otonom semptom SD:Standart deviasyon

Hastaların yaş ortalaması $36,1 \pm (7,5)$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $33,1 \pm (6,9)$ yıl olarak tespit edildi ve her iki grubunun arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,119$). Hasta grubu 27 kadın, 3 erkek, kontrol grubu 26 kadın, 5 erkek cinsiyetten oluşmaktaydı ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel ilişki fark tespit edilmedi ($p=0,741$). Hasta ve kontrol grupları arasında medeni hal, meslek dağılımı, eğitim düzeyi ve sigara-alkol kullanımı gibi sosyo-demografik özellikler arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo-5). Her iki grup arasında bel çevresi, kilo, vücut kitle indeksi, Trigliserid, HDL, Homosistein, Homa-IR ve insülin direnci arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi, fakat serum Leptin düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edildi. Olguların %83,3' ünün kilo verdiği ve ortalama kilo kaybının $2,9 \pm 0,9$ olduğu tespit edildi.

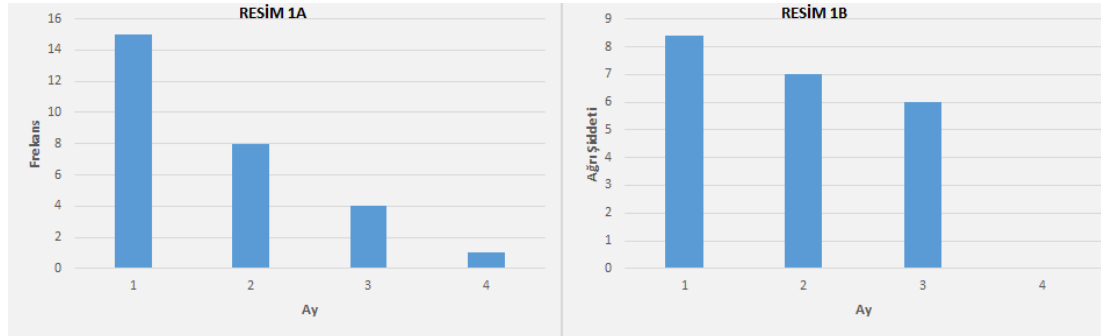
Tablo 5: Migren ve kontrol grubu sosyo-demografik verileri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=30)	Kontrol (n=31)	p
Yaş (Ortalama $\pm$ SD) yıl	36,1 $\pm$ 7,5	33,1 $\pm$ 6,9	0,119
Cinsiyet (%)			
Kadın	27 (90,0)	26 (83,9)	0,741
Erkek	3 (10,0)	5 (16,1)	
Medeni hal (%)			
Evli	24 (80,0)	20 (64,5)	0,365
Bekar	5 (16,7)	10 (32,3)	
Boşanmış	1 (3,3)	1 (3,2)	
Meslek n (%)			
Var	4 (%)	7	0,713
Yok	26	24	
Eğitim (%)			
Okur yazar değil	1 (3,3)	0 (0)	0,218
<8 yıl	21 (70,0)	17 (54,8)	
≥ 8	8 (26,7)	14 (45,2)	
Sigara (%)			
İçen	9	10	0,783
İçmeyen	21	21	
Alkol (%)			
İçen	27 (%)	26 (%)	0,713
İçmeyen	3 (%)	5 (%)	
Bel çevresi (Ortalama $\pm$ SD)	94,8 $\pm$ 11,6	90,5 $\pm$ 8,9	0,147
Kilo (Ortalama $\pm$ SD)	79,6 $\pm$ 12,8	74,6 $\pm$ 10,4	0,135
VKİ (Ortalama $\pm$ SD)	30,7 $\pm$ 4,5	28,4 $\pm$ 3,7	0,473
Trigliserid (Ortalama $\pm$ SD) mg/dl	136,5 $\pm$ 61,3	127,4 $\pm$ 54,3	0,544
HDL (Ortalama $\pm$ SD) mg/dl	51,9 $\pm$ 11,3	56,1 $\pm$ 10,5	0,133
Homosistein (Ortalama $\pm$ SD) umol/l	12,5 $\pm$ 7,8	11,3 $\pm$ 6,4	0,513
Homa-IR (Ortalama $\pm$ SD)	2,02 $\pm$ 0,95	1,92 $\pm$ 0,77	0,253
İnsülin Direnci (Ortalama $\pm$ SD)	1,66 $\pm$ 0,47	1,41 $\pm$ 0,50	0,810
Leptin Seviyeleri (Ortalama $\pm$ SD) pg/ml	193,7 $\pm$ 54,7	141,1 $\pm$ 42,1	0,001

SD: Standart Deviasyon, **SGK:**Sosyal sigortalar kurumu **HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein, **Homa-IR:**İnsülin direnç testi **VKİ:**Vücut kitle indeksi, **Trigliserit:**Üst sınır 150mg/dl, **HDL:**Alt sınır 50mg/dl

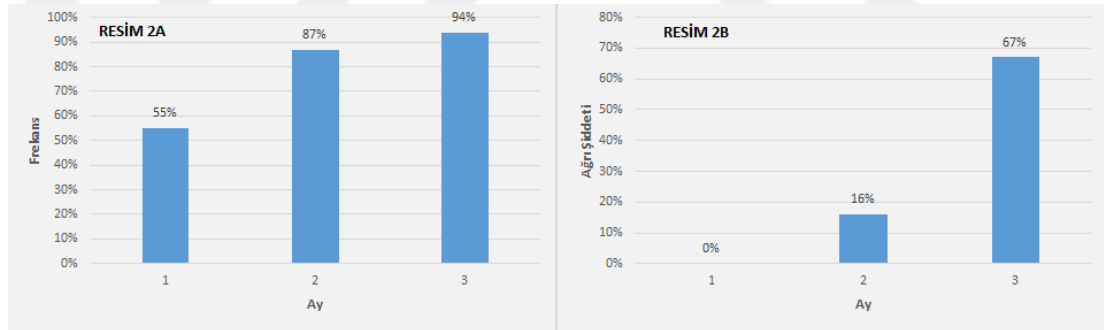
Homosistein:4,4-11,6 arası referans aralığı, **Homa-IR:** açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl)/405

TPM tedavisi öncesi ve tedavinin her ayında; ağrı frekans ortalamasında ve ağrı şiddet ortanca değerlerinde azalma gözlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Resim 1A-B).



Resim 1A: Tedavi öncesi (1), tedavi sonrası birinci ay (2), ikinci ay (3) ve üçüncü ayda (4) elde edilen ortalama frekans değerleri. Tüm gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar mevcuttur (Tekrarlayan ölçümler için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ANOVA testi, $p < 0,001$).
Resim 1B: Tedavi öncesi (1), tedavi sonrası birinci ay (2), ikinci ay (3) ve üçüncü ayda (4) elde edilen ortanca ağrı şiddeti değerleri. Tüm gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar mevcuttur (Friedman testi, $p < 0,001$).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında ağrı şiddetinde ve sıklığında %50 ve daha fazla cevap oranları incelendi. Bu oran ağrı şiddetinde %67, ağrı sıklığında %94 olarak tespit edildi (Resim 2A-B).



Tedavi ile ağrı frekansı ve şiddetindeki %50 cevap oranlarının aylara göre değişimi.

Hasta grubunda TPM tedavisi öncesi ve tedavinin üçüncü ayı sonunda, haftada kullanılan ağrı kesici sayısı ortanca değeri (adet/hafta), bir aydaki ortalama ağrılı geçen gün sayısı ortalama değeri (Ağrı frekansı), NDS ve MİDAS ortanca değerleri, bel çevresi, vücut kitle indeksi, trigliserit ortalama değerleri arasında fark istatistiksel olarak oldukça kuvvetli farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Homosistein, Homa-IR, insülin direnci

ortalama değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi (Tablo-6). Hasta grubunda tedavi öncesine göre ve tedavinin üçüncü ayında serum HDL ortalama değerlerinin azaldığı tespit edilmekle birlikte değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p: 0,111). Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayı sonundaki, serum Leptin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça kuvvetli anlamlıydı (p: <0,001). Hasta grubunda Leptin seviyesindeki değişim ile tedavinin üçüncü ayı sonundaki ağrı frekansı ve ağrı şiddeti değerleri arasında anlamlı, ters orta derecede korelasyon mevcuttu (r:-0.488, p: 0,021, r:-0,426, p:0,0189). Yaş, cinsiyet, migren tipi, aura varlığı, hastalık süresi, atak sıklığı, kranial otonomik semptom varlığı, kutanöz allodini varlığı, haftalık analjezik kullanım sayısı, MİDAS, VKİ, kilo, Homa-IR, insülin direnci, Trigliserid, HDL, Homosistein değerleri ile Leptin seviyesindeki değişim arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 6: Hasta Grubunda Tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında Ağrı özellikleri, MİDAS ve labaratuvar tetkiklerinin karşılaştırması

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavinin üçüncü ayı	p
Analjezik Kullanımı Ortanca (Aralık) Adet/Hafta	3 (1-4)	0 (0-3)	<0,001
Ağrı Frekansı (Ortalama±SD)	15,23±7,28	1±1,20	<0,001
NDS Ortanca (Aralık)	8,45 (3,5-10)	0 (0-8,3)	<0,001
MİDAS Ortanca (Aralık)	4 (2-4)	1 (1-4)	<0,001
Bel Çevresi (Ortalama±SD)	94,8±11,6	91,9±11,9	<0,001
Kilo (Ortalama±SD)	79,6±12,8	76,7±12,8	<0,001
VKİ (Ortalama±SD)	30,7±4,5	29,5±4,5	<0,001
Trigliserid (Ortalama±SD) mg/dl	136,5 ±61,3	126,247,6	<0,001
Homosistein (Ortalama±SD) umol/l	12,5±7,8	10,8±4,9	0,013
Homa-IR (Ortalama±SD)	2,02±0,95	1,66±0,67	0,009
İnsülin Direnci (Ortalama±SD)	1,66±0,47	1,86±0,34	0,031
Leptin (Ortalama±SD) pg/ml	193,7 ±54,2	158,3 ±48,7	0,001
Vitamin B12 (Ortalama±SD) pg/ml	247±41,8	234±40,2	0,137
HDL (Ortalama±SD) mg/dl	51,9±11,3	50,1±12,0	0,111

NDS: Numerik Derecelendirme Skalası, **MİDAS:** Migren Disabilite Ölçeği, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **HOMA-IR:** İnsülin direnç testi **HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein, **Trigliserit:**150 mg/dl altı, **Homosistein:**4,4-11,6 arası referans aralığı, **Homa-IR:** açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glukoza (mg/dl)/405, **HDL:** 50 mg/dl üstü, **Vitamin B12:** 126,5-505 pg/ml

5. TARTIŞMA

Migren; insanların yaşam kalitesi ve iş gücünü azaltan, genç ve orta yaşlı bireyleri etkileyen bir hastalıktır. Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 gibi olduğu ve bu durumun kadın cinsiyet hormonlarına ile açıklanabileceği bildirilmektedir (198). Çalışmamızda hastaların %90' ı kadın, %10 erkek idi. Literatür verilerinden farklı olan bu durum bulunduğumuz coğrafyanın sosyo-demografik özellikleri ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Migren en sık 20' li ve 30' lu yaşlarda başlamaktadır ve prevalansı 40 yaşına kadar artış gösterip daha sonra yaşla birlikte azalır (50, 51). Hastalarımızın yaş ortalaması $36,1 \pm 7,5$ yıl ve hastalık süresi $7,2 \pm 5,8$ yıl olarak tespit edildi. Hasta grubumuz bu yönüyle literatür ile uyumlu özelliklere sahipti. Hastalarımızın ortalama atak süreleri $6,9 \pm 1,7$ saattir. Hastalarımızın %66,7' si kronik migren, %46,7' si auralı migren özelliklerine sahipti. Olgularımızın içinde kronik migren oranı daha yüksek tespit edildi. Çalışmanın yürütüldüğü merkez 3. basamak sağlık hizmeti vermekte ve yönetimi güç baş ağrısı başvuruları daha fazla olmaktadır. Bu sebeple kronik migren olgumuz daha yüksek tespit edilmiştir. Yine olguların %66,7' sinde prodromal belirtiler, %63,3' sinde kranial otonom semptomlar mevcuttu. Hastalarımızda tüm bu migren özellikleri literatür ile uyumlu olarak tespit edildi (199). Cinsiyet ve yaşın dışında başka faktörlerin de baş ağrısıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri' nde farklı sosyal gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda migren tipi baş ağrısı için düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin artmış risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (51, 52). Bunun dışında ülkemizde yapılan çalışmalarda, eğitim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren prevalansı daha yüksek iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve sosyo-ekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemektedir (53). Çalışmamızda her iki grup arasında sosyo-demografik özellikler açısından anlamlı istatistiksel fark tespit etmedik. Hasta grubunda mesleği olmayan, 8 yıldan az eğitimi olan ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan olgu sayısı fazlaydı.

TPM' nin 100 ila 200 mg/gün arasında değişen dozlarda verilmesi migren önlenmesinde etkilidir. Genel olarak, AED' ler nöronal membranları voltaj ve reseptöre bağlı iyon kanalları üzerindeki etkileriyle stabilize ederek ve vazoaaktif nöropeptidlerin

salınımını azaltarak etki ederler (132). Migren önlenmesinde kullanılan diğer antiepileptiklerden farklı olarak, TPM sinir hücrelerinin [üzerinde bulunan) glutamat reseptörünün AMPA/kainat reseptörlerini, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör aktivitesini inhibe ederek gösterir (135, 136). Glutamat nöro-uyarıcıdır ve santral sinir sisteminde ağrı yollarına katılan majör bir nörotransmitterdir (137). Bu nedenle, TPM' nin bu inhibe edici etkisi, hem antikonvülzan hem de anti-migren özellikleri için çok önemlidir (135, 136). TPM' nin migren hastalarında etkinliği bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Hem ağrılı gün sayısında hemde ortanca ağrı şiddeti değerlerinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiştir. Klinik iyileşme birinci ayda belirgin olarak gözlenmiş, takip eden aylarda iyileşme daha da belirgin hale gelmiştir. Yapılan çalışmalarda 100 mg ve 200 mg dozlar kullanılmış, doz artışı ile klinik iyileşme açısından belirgin fayda gözlenmemiştir. Ancak doz arttıkça yan etkiler daha belirgin olarak gözlenmiştir (148). Shuaib ve ark.' nın ayda 10 günden fazla baş ağrısı olan 37 migren hastası ile 100 mg/gün dozunda TPM kullanılarak, hastaların 3-9 ay arası takip edildikleri çalışmada 11 hastada (%30) takip süresi boyunca baş ağrısı sıklığında %60' dan fazla azalma görülmüştür. Ek olarak, 11 hastada baş ağrısı sıklığında orta derecede %40 ile %60 azalma görülmüştür (200). Edwards ve ark. tarafından yapılan TPM' nin kullanıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya 30 migren hastası dahil edilmiştir. 100 mg ve üzeri dozların kullanıldığı 18 haftalık çalışmada, TPM ile tedavi edilen hastaların %46.7' sinde 28 günlük migren baş ağrısı sıklığında $\geq$ %50 azalma görülürken, plasebo alan hastaların %6.7' sinde azalma tespit edilmiştir (201). Çalışmamızda hastalar TPM tedavisi altında 3 ay boyunca takip edildi. Kademeli olarak doz artışları yapılarak ikinci haftanın sonundan itibaren 100 mg/gün dozunda hastalar 3 ay takip edildi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası tüm dönemlerde ağrı frekansında belirgin azalma ve istatistiksel olarak belirgin anlamlılık tespit edildi. Yine tedavi süresi arttıkça, ağrı frekansındaki azalma incelendiğinde, frekans ortalama değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi. Benzer tespit aylık ortanca ağrı şiddeti değerleri içinde geçerliydi. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında haftalık analjezik kullanımlarının azaldığı görüldü. Haftalık analjezik kullanım sayıları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Tespitlerimiz literatür ile uyumluydu. Yine tedavinin ilk ayında olguların ilk ayında ağrı frekasında %50 ve daha fazla azalma oranı %55 ile literatürle uyumluydu. Ayrıca üçüncü ayın sonunda olguların %94' ünde ağrı sıklığında %50 ve daha fazla

azalma olduğu tespit edildi. Ağrı şiddetinde %50 ve daha fazla azalma görülen olgu yok iken, üçüncü ayın sonunda olguların %67' sinin ağrı şiddetinde %50 ve daha fazla azalma tespit edildi. Tespitlerimiz TPM' nin klinik etkinliğinin belirgin olduğunu desteklemektedir.

Migrenli hastalarda insülin duyarlılığının bozulduğu, hipertansiyon, diyabet, yüksek kolesterol ve obezitenin yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca migrenin en yüksek prevalansının morbid obez kadınlarda olduğu gözlenmiştir (202). Migren ve obezite arasındaki ilişki son 10 yılda daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Yapılan bir çalışmada farklı baş ağrısı tiplerindeki hastalar incelenmiş, bu hastalar VKİ' ye göre 5 farklı gruba (zayıf, normal, şişman, obez, morbidobez) ayrılmış ve obezitenin hem migren prevalansını, hemde epizodik migrenin kronik migrene dönme riskini artırdığı bildirilmiştir (203). Bu nedenle obezite ile mücadele migrende klinik anlamda büyük fayda sağlamaktadır.

TPM tedavisi ile yapılan büyük ölçekli klinik çalışmalarda hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kilo kayıpları gözlenmiştir. Dodick ve ark. yaptıkları 331 migren hastasının katıldıkları çalışmada 172 hastada TPM, 159 hastada amitriptilin kullanmış 26 hafta boyunca hastalar takip edilmiş ve TPM ile tedavi edilen grubunda ortalama 2,6 kilo kilo kaybı gözlenmiştir (153). Literatür verileri, kilo vermenin, tedavinin ilk 4-6 ayında en sık meydana gelen, TPM tedavisi alan hastaların yüksek bir yüzdesinde (%80' e ve hatta daha fazla) gözlenebildiğini göstermektedir. Yine farklı bir çalışmada TPM tedavisi anoreksijenik nöropeptidler olan hipotalamik POMC, TRH ve CRH sekresyonunda artışa yol açarak gıda alımında azalma ve kilo kaybı meydana gelmektedir (44). Bu nedenle fazla kilolu migren hastalarının tedavisinde ilk basamak ilaç olarak düşünülmelidir (204). Yine TPM' nin gıda alımı miktarında değişiklik olmasa bile enerji harcanmasında artışa yol açabildiği bildirilmiştir (205). Çalışmamızda hastalarda tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde, literatür ile uyumlu ortalama 2,9±0,9 kilo kaybı olduğu, yine hastaların %83,3' ünün kilo kaybettiği tespit edildi. Ayrıca TPM tedavisi sonrası hastalarda ki ortalama bel çevresi 94,8' den 91,9' a, vücut kitle indeksi ölçümü ortalama 30,7' den 29,5' e kadar gerilemişti. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yağ dokusu, çeşitli pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar faktörlerin üretimi ve salınması ile ilgili büyük bir endokrin fonksiyonuna sahiptir (26). Leptin yağ dokusundan salgılanan bir adipositokindir. Yeme isteği ve enerji dengesi arasındaki dengenin kurulmasında rol almaktadır. Adipokinler ve migren arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, epizodik migren veya kronik migren'li hastalarda atak dönemlerinde serum Leptin düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir (31-33). Leptin düzeylerinin migren hastalarında atak esnasında ağrı şiddeti ile korele olarak yükseldiği ve tedaviyi takiben düştüğü gözlenmiştir (34, 35). Schütt ve ark. 6 migren hastasını 100 mg/gün dozunda TPM tedavisi ile 20 hafta boyunca takip etmişler ve tedavi öncesi ve 20 haftalık süre sonrasında Leptin düzeylerinde belirgin azalma tespit etmişler (206). Verrotti ve ark. ise 241 migren hastasını 6 ay boyunca TPM tedavisi ile takip etmişler ve 6 ay sonunda Leptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişler (207). Ben-Menachem ve ark. epilepsi hastalarında TPM kullandıkları 1 yıl boyunca devam edilen çalışmada tedavi sonrasında Leptin düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir (208). Genç ve ark.'nın TPM' nin kullanıldığı 33 epilepsi hastanın katıldığı ve 6 ay boyunca devam eden çalışmalarında; tedavi öncesi ve sonrası Leptin düzeylerinde değişiklik tespit edilmemiştir (209). Bu çalışmada Leptin düzeyleri farklı bir hastalıkta araştırılmış ve 100 mg/gün üzerinde TPM kullanılmış ve hastalardan Leptin düzeylerinin tedavinin 6. ayında incelenmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak migren hastalarında Leptin düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edildi. Yine hasta grubunda üç aylık tedavi sonrası serum Leptin düzeyinin azaldığı görüldü, tedavi öncesi ve tedavi ile serum Leptin düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi. Leptin seviyesinin azalması ve kilo kaybı ile birlikte hem migrenöz ağrıların frekansı azalmakta, epizodik migrene kıyasla kronik migrende daha fazla olduğu bilinen Leptinin azalması ile birlikte hastalarda kronik migren oluşmasının önüne geçilebilir.

TPM tedavisi ile serum lipid seviyelerinin, Homosistein ve insülin direncinin değiştiği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Verrotti ve ark. 100 mg/gün dozunda TPM kullanılarak 256 migren hastasını altı ay boyunca takip ettikleri çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi sonrası Homa-IR düzeylerinde azalma olduğunu, trigliserit düzeylerinde değişme olmadığını tespit etmişler (210). Lifeng ve ark. çalışmalarında TPM ile 3 ay takip

ettikleri olgularında trigliserit, Homa-IR oranlarında tedavisi öncesine göre belirgin iyileşmeler olduğunu bildirmişler (211). Küçük hasta grubu ile yapılmış farklı bir çalışmada tedavinin 20. haftası sonunda Homa-IR oranlarının anlamlı azaldığı bildirilmiş (206). Epilepsi nedeni ile TPM kullanılan iki ayrı çalışmada, hastaların yaklaşık olarak 6 ay takip edildiği, bazal değerlere kıyasla 6. ay sonunda trigliserit, Homa-IR değerlerinde anlamlı düşmeler tespit edildiği bildirilmiştir (208, 209). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası trigliserid ve Homa-IR seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Migren hastalarında Homosistein daha yüksek gözlenmiştir (212). Literatürde TPM tedavisi altında ki migrenlilerde Homosistein düzeyindeki değişikliği araştıran çalışma yoktur. Epilepsi hastalarında TPM kullanımı ile B12 vitamini seviyesinin azaldığı ve Homosistein düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (213). Polikistik Over sendromlu hastalarda insülin direnci, Leptin ve Homosistein düzeyleri arasında ki olası ilişkinin incelendiği bir çalışmada Homa-IR oranı ve Leptin seviyeleri yükseldikçe, korele şekilde Homosisteinin de yükseldiği tespit edilmiştir (214). Yine farklı hastalık gruplarında Leptin ve Homosistein yüksekliğinin birbirleriyle korele olduğu görülmüştür (215-217). Çalışmamızda üç aylık tedavi sonrası B12 vitamin düzeylerinde istatistiksel fark tespit etmedik. Fakat Homosistein oranlarında Leptin seviyelerinde olduğu gibi azalma tespit ettik. Tespitlerimiz görece literatür ile uyumluydu. Yine HDL seviyelerindeki değişikliğin incelendiği küçük ölçekli çalışmalarda tedavi sonrası HDL seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (208, 209, 218). Çalışmamızda ortalama HDL düzeylerinde bazal değerlere kıyasla TPM tedavisi sonrası bir miktar düşme gözlenmekle birlikte anlamlı istatistiksel farklılık tespit etmedik. TPM inhibitörü olan CYP450 sisteminin bir izoenzimi olan CYP2C19 bizim çalışmamızda düşük HDL kolesterol seviyelerini açıklayabilir (219). Çalışmamızın takip süresinin kısa olması bu sonuç üzerinde etkili olabilir.

Migren ve serebrovasküler hastalıklar arasında ki ilişki birçok çalışma ile tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada en az 10 yıldır migren hikayesi olan hastaların daha kısa takip süreli hastalara kıyasla serebrovasküler hastalık yükünün arttığı belirtilmiştir (220). Buring ve ark. hastaları 5 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında, migren hastalarının migren olmayan hastalara göre daha fazla iskemik inme geçirdiklerini tespit etmişler (221). Merikangas ve diğ. 10 yıllık sürede geniş ölçekli, prospektif takip

alışmalarında migren ve serebrovasküler hastalıklar arasında önemli bir ilişki olduğunu ve iskemik inme riskinde artış olduğunu bildirmişler (222). Birçok alışma, uzun süreler boyunca tekrarlayan migren ataklarının 35 yaşın altındaki kadın hastalarda inme için önemli risk faktörleri olduğunu bildirmiş (223). Migren hastaları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek vücut kitle indeksi, bel çevresi, kilo ve trigliserit düzeylerine sahiptir, ayrıca sağlıklı kontrollere göre insülin direncine daha yatkındırlar (224). Bu nedenle hastalığın kendisi ile birlikte hastalarda ciddi biçimde serebrovasküler hastalık yükü artmaktadır. TPM tedavisi ile hastalarda migren atakları azalmakta ve kilo kaybı, vücut kitle indeksinde azalma, insülin direncinde azalma, trigliserit düzeylerinde azalma ile birlikte serebrovasküler hastalık riski azalmaktadır.

Migren hastalarında TPM tedavisi öncesi ve sonrası serum Leptin seviyelerindeki azalmayı, TPM tedavisi ile HDL dışındaki hemen tüm metabolik sendrom bileşenlerinde düzelmeyi gözleyerek serebrovasküler hastalıklar açısından yüksek risk taşıyan fazla kilolu migren hastalarında TPM tedavisinin oldukça etkili bir şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ancak çalışmamızın bazı eksik yönleri vardır. Çalışmamız daha büyük hasta ve kontrol grupları ile kuvvetlendirilebilir ve daha uzun takip süreleri ile daha güvenli sonuçlar elde edilebilir. Elde edilecek tespitler hayat kalitesini farklı şekilde bozan bu hastalığın yönetimi hakkında öncelikleri değıştirebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda migrende kontrol grubuna göre daha yüksek Leptin seviyelerinin olduğunu tespit ettik ve Leptin seviyeleri 100 mg/gün dozunda kullanılan TPM tedavisi ile başarılı bir şekilde azaldı. Ayrıca hastaların ağrı sıklığını, şiddetini ve kullanılan analjezik miktarını belirgin azalttı. Tespitlerimiz migren hastalarında kullanılacak olan TPM ile sadece Leptin seviyelerinde değil metabolik sendroma yol açan fazla kilo, bel çevresi, trigliserit seviyesi, insülin direnci gibi bazı parametrelerde ve yine migrenle ilişkisi bilinen Homosistein seviyelerinde azalma olduğu yönünde idi. Migren tedavi yönetiminde tercih edilecek TPM' in hastanın yaşam kalitesine ve komorbid sağlık sorunlarının yönetiminde oldukça etkili olduğunu düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed M, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
2. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
3. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and socio-demographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(10):1456-70.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. 2013;18(2):318-23.
5. Diener H-C, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clinical Medicine*. 2015;15(4):344-50.
6. Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Metabolic syndrome and insulin resistance in migraine. *The journal of headache and pain*. 2012;13(4):321.
7. Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1459-65.
8. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(7):1103-7.
9. Shaik MM, Gan SH. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *BioMed research international*. 2015;2015.
10. Gupta R, Pathak R, Bhatia MS, Banerjee BD. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(3):167.
11. Bockowski L, Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B, Kułak W, Sendrowski K. Anti-inflammatory plasma cytokines in children and

- adolescents with migraine headaches. *Pharmacological Reports*. 2010;62(2):287-91.
12. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. *Current pain and headache reports*. 2012;16(3):270-7.
 13. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, et al. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case–control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(2):241-51.
 14. Monteith T, Gardener H, Rundek T, Dong C, Yoshita M, Elkind MS, et al. Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2014;45(6):1830-2.
 15. Lee MJ, Lee C, Chung C-S. The migraine–stroke connection. *Journal of stroke*. 2016;18(2):146.
 16. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2009;339.
 17. Kurth T, Chabriat H, Boussier M-G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2012;11(1):92-100.
 18. Schürks M, Kurth T. Is migraine a predictor for identifying patients at risk of stroke? *Expert review of neurotherapeutics*. 2011;11(5):615-8.
 19. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3032-8.
 20. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007;38(9):2438-45.
 21. Rist PM, Diener H-C, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(8):886-96.
 22. Winsvold B, Hagen K, Aamodt A, Stovner L, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *European journal of neurology*. 2011;18(3):504-11.

23. Winsvold BS, Sandven I, Hagen K, Linde M, Midthjell K, Zwart J-A. Migraine, headache and development of metabolic syndrome: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *PAIN®*. 2013;154(8):1305-11.
24. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Bmj*. 1995;310(6983):830-3.
25. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia*. 2015;35(2):132-9.
26. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science: AMS*. 2013;9(2):191.
27. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes & metabolism journal*. 2012;36(5):317-27.
28. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(10):772.
29. Peterlin BL, Sacco S, Bernecker C, Scher AI. Adipokines and migraine: a systematic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(4):622-44.
30. Lippi G, Meschi T, Mattiuzzi C, Borghi L, Targher G. Adiponectin and migraine: systematic review of clinical evidence. *Neurological Sciences*. 2014;35(8):1167-71.
31. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology*. 2008;70(20):1905-11.
32. Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, Domingues RB. Increased serum levels of adiponectin in migraine. *Journal of the neurological sciences*. 2014;342(1-2):186-8.
33. Dearborn JL, Schneider AL, Gottesman RF, Kurth T, Pankow JS, Couper DJ, et al. Adiponectin and leptin levels in migraineurs in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2014;83(24):2211-8.
34. Peterlin BL, Tietjen GE, Gower BA, Ward TN, Tepper SJ, White LW, et al. Ictal adiponectin levels in episodic migraineurs: a randomized pilot trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(3):474-90.

35. Chai NC, Gelaye B, Tietjen GE, Dash PD, Gower BA, White LW, et al. Ictal adipokines are associated with pain severity and treatment response in episodic migraine. *Neurology*. 2015;84(14):1409-18.
36. Maryanoff BE. Pharmaceutical “gold” from neurostabilizing agents: topiramate and successor molecules. *Journal of medicinal chemistry*. 2009;52(11):3431-40.
37. Silberstein S, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
38. Scozzafava A, Supuran CT, Carta F. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors: a literature and patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2013;23(6):725-35.
39. Okuyaz C, Kursel O, Komur M, Tamer L. Evaluation of appetite-stimulating hormones in prepubertal children with epilepsy during topiramate treatment. *Pediatric neurology*. 2012;47(6):423-6.
40. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, Smith PE, Rees MI. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):796-9.
41. Klein KM, Theisen F, Knake S, Oertel WH, Hebebrand J, Rosenow F, et al. Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(5):590-3.
42. Privitera MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Annals of Pharmacotherapy*. 1997;31(10):1164-73.
43. Stanley BG, Ha LH, Spears LC, Dee II MG. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, d, l- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-d-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain research*. 1993;613(1):88-95.
44. York DA, Singer L, Thomas S, Bray GA. Effect of topiramate on body weight and body composition of osborne-mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition*. 2000;16(10):967-75.

45. Richard D, Picard F, Lemieux C, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *International journal of obesity*. 2002;26(3):344.
46. Silberstein S, Lipton R, Goadsby P. Tension Headache-Diagnosis and Treatment. Headache in Clinical Practice. Yelkovan yayıncılık 2004. 2004;31.
47. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(3):162.
48. Dowson A, Jagger S. The UK migraine patient survey: quality of life and treatment. *Current medical research and opinion*. 1999;15(4):241-53.
49. Milanlioğlu A, Tombul T. Migren Baş Ağrısında: Ne Yapmalıyız? *Van Tıp Dergisi*.20(1):40-7.
50. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *The neuroscientist*. 2005;11(4):373-86.
51. Zagami AS, Bahra A. Symptomatology of migraines without aura. *The Headaches*, 3rd edn Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006:399-405.
52. Cupini L, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995;15(2):140-4.
53. Siva A. Headache Epidemiology. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2003;1(2):94-7.
54. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(7):646-57.
55. Tfelt-Hansen P. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia*. 2009:no-no.
56. Society HCCotIH. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(7):1-96.
57. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of Visual Migraine Aura: a systematic review. *J Headache Pain*. 2019 May 30;20(1):64.

58. Evans RW. The clinical features of migraine with and without aura. *Pract Neurol*. 2014;13:26-32.
59. Lipton RB, Scher A, Kolodner K, Liberman J, Steiner T, Stewart W. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology*. 2002;58(6):885-94.
60. Eriksen M, Thomsen L, Olesen J. Sensitivity and specificity of the new international diagnostic criteria for migraine with aura. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(2):212-7.
61. Manzoni GC, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine—clinical findings in 164 patients. *European neurology*. 1985;24(3):163-9.
62. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23(1):23.
63. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic Migraine. A Prospective Recording of Symptoms. *Cephalalgia*. 1985;5(3_suppl):326-7.
64. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and management of headache: Butterworth-Heinemann; 1998.
65. Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, et al. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
66. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(1):17-24.
67. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan J, Hoefnagels WA, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Annals of neurology*. 2003;54(3):360-6.
68. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*. 2006;66(6):880-6.
69. Evans RW, Grosberg BM. Expert Opinion: Retinal Migraine: Migraine Associated With Monocular Visual Symptoms (CME). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(1):142-5.

70. Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain*. 2019 Jul 15;20(1):80.
71. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1940;44(1):43-75.
72. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of Surgery*. 1940;41(4):813-56.
73. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science*. 1981;213(4504):228-30.
74. Rowland LP, GÜRSES C. Merritts. *Neurology*. 2000;23.
75. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends in pharmacological sciences*. 1992;13:307-11.
76. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *British journal of pharmacology*. 1990;99(1):202-6.
77. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *NEUROLOGY-MINNEAPOLIS-*. 1993;43:16-.
78. Yalcin A, Ceylan M, Bayraktutan OF, Akkurt A. Episodic migraine and white matter hyperintensities: association of pain lateralization. *Pain Medicine*. 2018;19(10):2051-7.
79. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends in pharmacological sciences*. 1993;14(4):129-33.
80. Sandıkçı Y, Demir O. Migrende Serebral Serotonin Aktivitesinin VEP'teki Yansıması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;2(4).
81. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006;26(8):940-8.
82. Di Renzo L, Cammarano A, De Lorenzo A. The missclassification of obesity affects the course of migraine. *BioMed Central*; 2018.
83. Ceylan M. The characteristics of episodic migraine vs. chronic migraine at high altitude and the relationship with body mass index, education level and MIDAS. *Annals of Medical Research*. 2019;26(3):314-7.

84. Özcan RK, Özmen SG. The Association Between Migraine, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity in Women: A Case-Control Study. *Şişli Etfal Hastanesi tıp Bülteni*. 2019;53(4):395.
85. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Wolff's headache and other head pain: Oxford University Press; 2001.
86. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj*. 1995;311(7004):541-4.
87. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1999;45(2):242-6.
88. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi G, Sotonyi P, et al. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neuroscience letters*. 2003;350(1):56-60.
89. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Human genetics*. 2009;126(1):115.
90. Kurth T, Diener H-C. Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura. *Current pain and headache reports*. 2006;10(3):214-20.
91. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994.
92. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2003;43(3):171-8.
93. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2015;21(4 Headache):973.
94. Ertaş M, Baykan B, Tuncel D, Gökçe M, Gökçay F, Şirin H, et al. A comparative ID migraine™ screener study in ophthalmology, ENT and neurology out-patient clinics. *Cephalalgia*. 2009;29(1):68-75.
95. Lange R, Schwarz J, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin®) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind,

- single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2000;20(7):663-7.
96. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurologic clinics*. 2004;22(4):727-56.
 97. Lipton R, Diamond M, Freitag F, Bigal M, Stewart W, Reed M. Migraine Prevention Patterns in a Community Sample. *Headache*. 2005;45(6).
 98. Holland S, Silberstein S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults:[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1346-53.
 99. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
 100. Carville S, Padhi S, Reason T, Underwood M. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2012;345:e5765.
 101. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tulskey J, Hasselblad V. Drug treatments for the prevention of migraine headache. 1999.
 102. Wu W, Ye Q, Wang W, Yan L, Wang Q, Xiao H, et al. Amitriptyline modulates calcium currents and intracellular calcium concentration in mouse trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience Letters*. 2012;506(2):307-11.
 103. Liang J, Liu X, Pan M, Dai W, Dong Z, Wang X, et al. Blockade of Na v 1.8 Currents in Nociceptive Trigeminal Neurons Contributes to Anti-trigeminal vascular Nociceptive Effect of Amitriptyline. *Neuromolecular medicine*. 2014;16(2):308-21.
 104. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(2):144-52.
 105. Mulleners W, Chronicle E. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia*. 2008;28(6):585-97.
 106. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1996;36(9):547-55.

107. Sharma S, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome associated with treatment with the anticonvulsant sodium valproate. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(6):391-3.
108. Storer R, Goadsby P. Topiramate inhibits trigeminovascular traffic in the cat: a possible locus of action in the prevention of migraine. *Cephalalgia*. 2003;23(7).
109. Steiner T, Findley L, Yuen A. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997;17(2):109-12.
110. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Bmj*. 2001;322(7277):19.
111. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34(7):523-32.
112. Diener H, Gendolla A, Fruersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2009;29(9):921-7.
113. Rao B, Das D, Taraknath V, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurology India*. 2000;48(3):223.
114. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2123-32.
115. Do T, Hvedstrup J, Schytz H. Botulinum toxin: a review of the mode of action in migraine. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;137(5):442-51.
116. Ramachandran R, Yaksh TL. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *British journal of pharmacology*. 2014;171(18):4177-92.
117. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34(11):853-69.

118. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, Davis CB, Schupsky JJ, Raffa RB, et al. Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia*. 1994;35(2):450-60.
119. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2006;2(4):475.
120. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic disorders*. 2004;6(2):57-75.
121. D'Amico D, Grazzi L, Bussone G. Topiramate in the prevention of migraine: a review of its efficacy, tolerability, and acceptability. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2006;2(3):261.
122. Latini G, Verrotti A, Manco R, Scardapane A, Vecchio AD, Chiarelli F. Topiramate: its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2008;8(1):10-23.
123. Noh M-R, Kim SK, Sun W, Park SK, Choi HC, Lim JH, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Experimental neurology*. 2006;201(2):470-8.
124. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41:3-9.
125. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neuroscience letters*. 1997;231(3):123-6.
126. Engelborghs S, D'hooge R, De Deyn P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta neurologica belgica*. 2000;100(4):201-13.
127. Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia*. 2000;41:61-5.
128. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Annals of Pharmacotherapy*. 1998;32(5):554-63.
129. Karamustafalıoğlu O, Demirkiran S. Psikiyatrik Bozukluklarda Topiramet Kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2004;14(1).
130. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacological research*. 1997;35(4):241-56.

131. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1999;40:S7-S13.
132. White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45:S48-S56.
133. Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):62.
134. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6).
135. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2008;14(2):120-42.
136. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(1):165-78.
137. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological reviews*. 2001;81(3):1065-96.
138. Sigel E. Minireview: Functional Modulation of Ligand-Gated GABAA and NMDA Receptor Channels by Phosphorylation. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 1995;15(1-4):325-32.
139. Zhang XL, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of High-Voltage-Activated Calcium Channels in Dentate Granule Cells by Topiramate. *Epilepsia*. 2000;41:52-60.
140. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *British journal of pharmacology*. 2005;146(1):7-14.
141. Durham PL, Niemann C, Cady R. Repression of stimulated calcitonin gene-related peptide secretion by topiramate. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(8):1291-5.
142. White HS, Brown SD, Woodhead J, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia*. 2000;41:17-20.

143. Herrero AI, Del Olmo N, González-Escalada JR, Solís JM. Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABAA-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacology*. 2002;42(2):210-20.
144. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport*. 2005;16(12):1383-7.
145. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Mechanically-induced cortical spreading depression associated regional cerebral blood flow changes are blocked by Na⁺ ion channel blockade. *Brain research*. 2008;1229:27-36.
146. Holland P, Akerman S, Goadsby P. Cortical spreading depression-associated cerebral blood flow changes induced by mechanical stimulation are modulated by AMPA and GABA receptors. *Cephalalgia*. 2010;30(5):519-27.
147. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2006;59(4):652-61.
148. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(8):965-73.
149. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlföf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang S-J, et al. Topiramate in migraine prophylaxis. *Journal of neurology*. 2004;251(8):943-50.
150. Bensenor I, Cook N, Lee I, Chown M, Hennekens C, Buring J. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia*. 2001;21(3):175-83.
151. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008;118(5):301-5.
152. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(4):642-8.
153. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized,

- double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clinical therapeutics*. 2009;31(3):542-59.
154. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(10):979-84.
 155. Pascual J, El Berdei Y, Gómez-Sánchez JC. How many migraine patients need prolonged (> 1 year) preventive treatment? Experience with topiramate. *The journal of headache and pain*. 2007;8(2):90.
 156. Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2007;6(12):1054-62.
 157. Silberstein S. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurological Sciences*. 2004;25(3):s244-s5.
 158. Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, Schwalen S, Pfeil J. Long-term migraine prevention with topiramate: Open-label extension of pivotal trials. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(7):1151-60.
 159. Silberstein S, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. MIGR-001 Study Group, Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2004;44(9).
 160. Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain medicine*. 2007;9(2):175-85.
 161. Ozcelik AA, Serdaroglu A, Bideci A, Arhan E, Soysal Ş, Demir E, et al. The effect of topiramate on body weight and ghrelin, leptin, and neuropeptide-Y levels of prepubertal children with epilepsy. *Pediatric neurology*. 2014;51(2):220-4.
 162. Holmes GL. Overtreatment in children with epilepsy. *Epilepsy research*. 2002;52(1):35-42.
 163. Deniz O, Keklikoglu HD, Keskin S, Vural G. Effect of long-term carbamazepine and valproic acid treatment on body mass index and plasma lipid levels/Uzun süreli valproik asit ve karbamazepin tedavisinin vucut kitle indeksi ve serum lipid duzeyi uzerine etkisi. *Archives of Neuropsychiatry*. 2011;48(2):103-7.

164. Talai A, Faridhosseini F, Kazamı H, Bordbar MRF, Ardani AR. Effect of Topiramate on Drug Associated Weight Gain of Patients with Schizophrenia and Bipolar I Disorders: A Dose Ranging Randomized Trial. *Turk Psikiyatri Derg.* 2016;27(2):0.
165. MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell metabolism.* 2007;6(3):159-61.
166. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk biyokimya Dergisi.* 2007;32:76-89.
167. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425.
168. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995;269(5223):540-3.
169. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;30(2):113-8.
170. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *The Journal of clinical investigation.* 1996;97(5):1344-7.
171. Li Hf, Zou Y, Xia Zz, Gao F, Feng Jh, Yang Cw. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatrica.* 2009;98(9):1521-5.
172. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry.* 2004;50(9):1511-25.
173. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics.* 1997;100(1):e1-e.
174. Arıkan Ş. Üniversite öğrencilerinin vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, plazma büyüme hormonu, ghrelin, leptin düzeyleri ve dayanıklılık antrenmanı arasındaki ilişkiler: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
175. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent progress in hormone research.* 2004;59:305-32.

176. Kandi B. Investigation of osteopontin, apelin, leptin and adiponektin levels in patients with psoriasis and evaluate the relationship between the metabolic syndrome. 2011.
177. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(9):3424-7.
178. Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, Blum WF, Rascher W, Chistiansen J, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. *European journal of endocrinology*. 1998;138(6):644-52.
179. Maymó JL. Regulación de la expresión de leptina y su acción en células placentarias: Universidad de Buenos Aires; 2010.
180. Seufert J. Leptin effects on pancreatic β -cell gene expression and function. *Diabetes*. 2004;53(suppl 1):S152-S8.
181. Gómez-Ambrosi J, Salvador J, Páramo JA, Orbe J, de Irala J, Díez-Caballero A, et al. Involvement of leptin in the association between percentage of body fat and cardiovascular risk factors. *Clinical biochemistry*. 2002;35(4):315-20.
182. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature medicine*. 1996;2(5):589.
183. Koistinen HA, Karonen S-L, Iivanainen M, Koivisto VA. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *European journal of clinical investigation*. 1998;28(11):894-7.
184. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996;17(2):305-11.
185. Nam S-Y, Kratzsch J, Wook Kim K, Rae Kim K, Lim S-K, Marcus C. Cerebrospinal Fluid and Plasma Concentrations of Leptin, NPY, and α -MSH in Obese Women and Their Relationship to Negative Energy Balance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):4849-53.
186. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223):546-9.

187. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004;53(5):1253-60.
188. Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Current pharmaceutical design*. 2001;7(2):125-33.
189. Banks WA, Niehoff ML, Martin D, Farrell CL. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain research*. 2002;950(1-2):130-6.
190. Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell CL. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*. 2000;141(4):1434-41.
191. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Gulbahar O, Cansu A. Prophylactic drugs and cytokine and leptin levels in children with migraine. *Pediatric neurology*. 2009;41(4):281-7.
192. Peterlin BL. The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6):314-7.
193. Bernecker C, Pailer S, Kieslinger P, Horejsi R, Möller R, Lechner A, et al. GLP-2 and leptin are associated with hyperinsulinemia in non-obese female migraineurs. *Cephalalgia*. 2010;30(11):1366-74.
194. Ligong Z, Jinjin Q, Chunfu C, Congcong L, Xiaojun D. Effect of obesity and leptin level on migraineurs. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:3270.
195. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(suppl 1):S20-S8.
196. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Practice*. 2003;3(4):310-6.
197. Garcia-Estevez D, Araujo-Vilar D, Fiestras-Janeiro G, Saavedra-Gonzalez A, Cabezas-Cerrato J. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Hormone and metabolic research*. 2003;35(01):13-7.

198. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(3):162-71.
199. Ceylan M, Yalcin A. Coexistence of symptoms associated with trigeminal pathways in chronic and episodic migraine and the effects on quality of life. *Pain Medicine*. 2019;20(1):172-9.
200. Shuaib A, Ahmed F, Muratoglu M, Kochanski P, editors. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia*; 1999;18:220.
201. Edwards K, Glantz M, Shea P, Norton J, Cross N. A double-blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic treatment of migraine headache with and without aura. *Cephalalgia*. 2000;20:316.
202. Fava A, Pirritano D, Consoli D, Plastino M, Casalnuovo F, Cristofaro S, et al. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. *European journal of neurology*. 2014;21(2):267-72.
203. Scher A, Stewart W, Ricci J, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
204. Chai NC, Bond DS, Moghekar A, Scher AI, Peterlin BL. Obesity and headache: part II—potential mechanism and treatment considerations. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(3):459-71.
205. Richard D, Picard F, Lemieux C, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *International journal of obesity*. 2002;26(3):344-53.
206. Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, Lehnert H, Sommer C. Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine—an observational study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2010;118(07):449-52.
207. Verrotti A, Parisi P, Agostinelli S, Loiacono G, Marra F, Coppola G, et al. Weight regain after discontinuation of topiramate treatment in patients with migraine: a prospective observational study. *CNS drugs*. 2015;29(2):163-9.
208. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obesity research*. 2003;11(4):556-62.

209. Genc BO, Dogan EA, Dogan U, Genc E. Anthropometric indexes, insulin resistance, and serum leptin and lipid levels in women with cryptogenic epilepsy receiving topiramate treatment. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010;17(10):1256-9.
210. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *International journal of obesity*. 2004;28(11):1399-410.
211. Lifeng G, Fei X. Study of Body Weight and Associated Metabolic Indexes in Patients Receiving Topiramate Migraine Prophylaxis. *China Pharmaceuticals*. 2012(12):25.
212. Moschiano F, D'Amico D, Usai S, Grazi L, Di Stefano M, Ciusani E, et al. Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. *Neurological Sciences*. 2008;29(1):173-5.
213. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, Stoffel-Wagner B, Weller M, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of neurology*. 2011;69(2):352-9.
214. Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akkuş Z. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. *Journal of International Medical Research*. 2008;36(1):96-105.
215. Tariq S, Alam S, Baig M. Effect of ibandronate therapy on serum homocysteine and leptin in postmenopausal osteoporotic females. *Osteoporosis International*. 2015;26(3):1187-92.
216. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of thoracic medicine*. 2011;6(3):120.
217. Basati G, Ziaaldin SS, Movahedian A, Pourfarzam M, Sarrafzadegan N. The association of plasma leptin and homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(13):S1.

218. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication: a prospective study. *Archives of neurology*. 1993;50(6):590-3.
219. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002;43(4):365-85.
220. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):15-22.
221. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittross A, Manson J, Peto R, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Archives of neurology*. 1995;52(2):129-34.
222. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Archives of neurology*. 1997;54(4):362-8.
223. Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management. *CNS drugs*. 2005;19(8):683-92.
224. Fava A, Pirritano D, Consoli D, Plastino M, Casalnuovo F, Cristofaro S et al. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: A crosssectional study. *European Journal of Neurology* 2014;21:267-272

8. EKLER

EK-1 Migren Formu

MİGREN FORMU

TARİH:

TELEFON:

ADI VE SOYADI:

CİNSİYET:

YAŞ:

BOY:

KİLO:

TANSİYON ARTERYEL:

Kaç yıldır migren hastalığınız var?.....

Baş ağrılarınız kaç saat sürer?

Baş ağrısının sıklığı (ayda) : ☐ 1den az ☐ 1-4 ☐ 5ten fazla

Baş ağrısına eşlik eden aura (şikâyet ya da belirti) var mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Haftada kaç adet ağrı kesici kullanırsınız?

Baş ağrısını tetikleyen faktörler

☐ Adet dönemi ☐ Çeşitli kokular ☐ Yiyecek-içecekler

☐Birden fazla faktör

☐Bunların dışında

Prodromal belirtiler: (Ağrı gelmeden önceki gün ve saatlerde kendinizde fark ettiğiniz değişiklikler var mı?) Lütfen aşağıda belirtiniz!

Kranial Otonomik Semptomalar

Aynı tarafta konjüktival kanlanma (Kızarıklık) ☐

Aynı tarafta göz yaşarması ☐

Aynı tarafta burun akıntısı ☐

Aynı tarafta burun tıkanıklığı ☐

Aynı tarafta yüz ve/veya alında terleme ☐ Aynı tarafta göz kapağında şişme ☐
Baş dönmesi ☐ Uyuşma ☐

Kutanöz Allodini

Migren atağı sırasında aşağıdaki cildinizde aşağıdakilerden birini veya birkaçı yaşıyor musunuz?

Saçınız taranıyormuş veya saçınız çekiliyormuş hissi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Yüzünüz tıraş ediliyormuş gibi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Gözlük takmışsınız hissi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Küpe takmışsınız hissi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Boynunuzda kolye giymişsiniz hissi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Başınızda veya boynunuzda sıkı bir şey giymişsiniz hissi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Bileğinizde saat veya bilezik varmış veya parmağınızda yüzük varmış hissi

☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Vücudunuzda sıkı bir elbise varmış gibi ve vücudunuzu saran bir şey varmış hissi

☐ **Evet** ☐ **Hayır**

Yüzünüzde sıcaklık hissi veya soğukluk hissi ☐ **Evet** ☐ **Hayır**

EK-2: MİDAS Kriterleri

MİDAS kriterleri

(Aşağıdaki 5 soruya GÜN olarak verilen cevapları toplayarak kaybedilen toplam gün sayısını (skor) tespit edin ve MİDAS derecesini belirleyerek aşağıya işaretleyin)

1. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle işteki veya okuldaki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamadınız?
4. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
5. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boşvakitlerinizde yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız)

Kaybedilen toplam gün sayısı (SKOR):.....

Hastanın MİDAS derecesi:

Skor 0-5 (I. Derece) :..... Skor 6-10 (II. Derece) : Skor 11-20 (III. Derece) :

Skor 21 ve üzeri (IV. Derece) :

EK-3: Numerik Derecelendirme Skalası Ağrı Ölçeği

NUMERİK DERECELENDİRME SKALASI (NDS) AĞRI ÖLÇEĞİ

Aşağıda “0” dan “10” a kadar sayısal değerler görmektesiniz. “0” hiç ağrı olmaması halini, “10” ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrı varlığını, “5” orta şiddetteki ağrıyı işaret etmektedir. Aradaki sayısal değerler “0” dan “10” a kadar gittikçe artan ağrıyı temsil etmektedir. Baş ağrınızın olduğu gün, ön sayfadaki hafta ve güne karşılık gelen bölmede, baş ağrınızın şiddetini karşılık geldiği sayısal değer bulundugu kutu üzerine X işareti koyarak belirtiniz.

Tarih:

1. HAFTA:

1.gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. gün	0	1	2	3	4		6	7	8	9	10
6. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. HAFTA:

1.gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. gün	0	1	2	3	4		6	7	8	9	10
6. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. HAFTA:

1.gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. gün	0	1	2	3	4		6	7	8	9	10
6. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. HAFTA:

1.gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. gün	0	1	2	3	4		6	7	8	9	10
6. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. gün	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10