



## Nörogörüntüleme ile Migren Patofizyolojisinin Nörokimyasal ve Yapısal Özellikleri

Hatice ÇAKIR<sup>1</sup>, Osman Kağan ÇAKIR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye.

<sup>2</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye.

Geliş Tarihi: 07.10.2024

Kabul Tarihi: 26.11.2024

Yayın Tarihi: 26.12.2024

### ÖZET

Kronik migren, migren hastalarının sosyoekonomik işlevleri ve yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz etkisi olan, oldukça kısıtlayıcı bir hastalıktır. Kronik migren genellikle atak sıklığı giderek artan epizodik migrenden gelişir ve migrenin bir spektrum bozukluğu olduğu görüşünü destekler. Migrenin kronikleşmesinden sorumlu patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Epizodik migrende olduğu gibi, kronik migren hastalarında da kortikal ve subkortikal ağrıyla ilişkili beyin bölgelerinde yaygın işlevsel ve yapısal değişiklikler görülmektedir. Bununla birlikte, kronik migren hastaları ağrı engelleyici ağda daha belirgin bir işlev bozukluğu ve merkezi ağrı yollarında artmış bir duyarlılık yaşarlar, bu da migren ataklarına karşı daha yüksek duyarlılığı açıklayabilir. Görüntüleme çalışmaları, pons ve hipotalamus gibi migren ataklarının oluşumunda kilit rol oynayan beyin bölgelerinin migrenin kronikleşmesinde de rol oynayabileceğini vurgulamıştır. Beyindeki değişikliklerin migren hastalarını kronikleşmeye yatkın hale getiren biyobelirteçler mi olduğu yoksa artan baş ağrısı sıklığına karşı adaptif veya maladaptif yanıtları mı yansıttığı hala tartışma konusudur. Kronik migreni önleyici tedavilerin merkezi etki mekanizmaları ve hastaların tedavi yanıtını öngörebilecek görüntüleme biyobelirteçleri de araştırılmıştır. Bu derlemenin amacı, nörokimyasal ve yapısal analizleri içeren güncel literatürü gözden geçirmek ve sentezlemektir. Kronik migren patofizyolojisini araştırmak, klinik sonuçlarını daha fazla tartışmak ve tedavide kullanılabilirliğini değerlendirmek için beyin görüntülemesi kullanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik Rezonans Görüntüleme, Migren, Migren Tedavisi, Nörogörüntüleme.

### Neurochemical and Structural Characteristics of Migraine Pathophysiology with Neuroimaging

### ABSTRACT

Chronic migraine is a highly restrictive disease that has a deleterious impact on the socioeconomic functioning and quality of life of those affected. The development of chronic migraine from episodic migraine is typically characterised by an increase in the frequency of attacks, which lends support to the view that migraine can be considered a spectrum disorder. The precise pathophysiological mechanisms responsible for the chronicity of migraine remain unclear. Similarly, chronic migraine patients exhibit extensive functional and structural alterations in cortical and subcortical regions associated with pain perception. However, patients with chronic migraine exhibit a more pronounced dysfunction in the pain inhibitory network and an increased sensitivity in central pain pathways, which may explain their higher susceptibility to migraine attacks. Imaging studies have highlighted the potential involvement of brain regions that are crucial for the onset of migraine attacks, such as the pons and hypothalamus, in the chronicity of migraine. The question of whether changes in the brain are biomarkers predisposing migraineurs to chronicity or reflect adaptive or maladaptive responses to increased headache frequency remains a topic of debate. The central mechanisms of action of preventive treatments for chronic migraine and imaging biomarkers that may predict patients' treatment response have also been investigated. The aim of this review is to synthesise the current literature on neurochemical and structural analyses. Brain imaging has been used to investigate the pathophysiology of chronic migraine, to further discuss its clinical implications and to assess its utility in treatment.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging, Migraine, Migraine Treatment, Neuroimaging.

**Sorumlu Yazar:** Osman Kağan ÇAKIR, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye.

**E-mail:** [dr.kagancakir@gmail.com](mailto:dr.kagancakir@gmail.com)

**Bu makaleye atf yapmak için:** Çakır, H., & Çakır, O.K. (2024). Nörogörüntüleme ile Migren Patofizyolojisinin Nörokimyasal ve Yapısal Özellikleri. *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(2), 1-10.

## 1. GİRİŞ

Migren, nörolojik ve gastrointestinal semptomlarla ilişkili tekrarlayan baş ağrısı ataklarıyla karakterize dünya genelinde erkek nüfusun %6'sını ve kadın nüfusun %18'ini etkileyen yüksek prevalanslı nörolojik hastalıklardandır (Dodick, 2018). Migren sıklıkla epizodik bir hastalık olmasına rağmen, zaman içinde kronik bir duruma dönüşebilir (Scher ve ark., 2003). Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflamasına göre kronik migren, 3 aydan uzun bir süre boyunca ayda en az 8 gün boyunca migrenöz özellikli baş ağrısı atakları olmak üzere her ay en az 15 gün baş ağrısı yaşanması olarak tanımlanmaktadır (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Epidemiyolojik veriler, hastalığın kadınlarda görülme sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, kadınların erkeklere kıyasla önemli migren semptomları ve maluliyet yaşadıklarını göstermiştir (Lay & Broner, 2009). Migrenin ekonomik ve toplumsal etkisi çok büyüktür. Hastaların iş, sosyal faaliyetler, yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Migrenin kronikleşmesinden sorumlu patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Kronik migreni olan hastaların duyuşal eşikleri daha düşük ve migren ataklarına yatkınlıkları daha fazla olabilir (May & Schulte, 2016). Merkezi ve periferik duyarlılaşma süreçleri kronik migrenin patofizyolojisine katkıda bulunabilir. Epizodik migren hastalarıyla karşılaştırıldığında, kronik migren hastalarında kalsitonin gen ilişkili peptid ve vazoaaktif intestinal peptid gibi vazoaaktif nöropeptidlerin plazma seviyelerinin daha yüksek olması, trigeminal ve kraniyal otonom sistemin aktivitesinin değiştiğini düşündürmektedir (Cernuda-Morollon ve ark., 2015; May & Schulte, 2016).

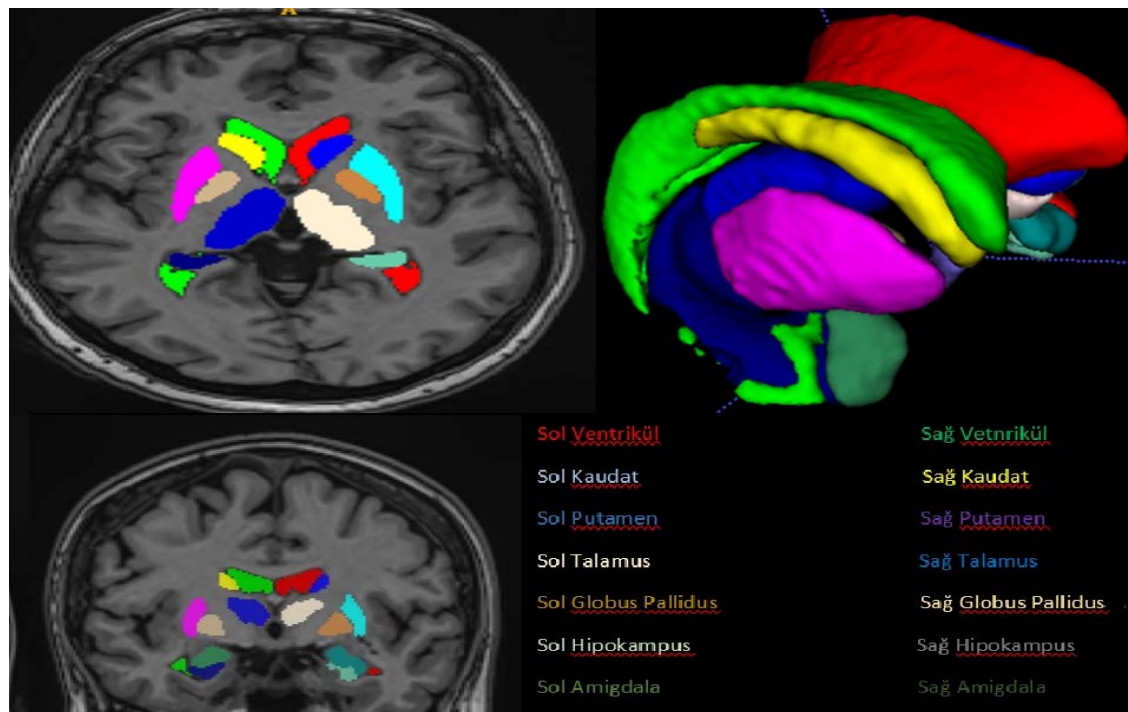
İnsan beyninin yüksek enerji ihtiyacı vardır ancak enerji depoları sınırlıdır ve bu sebeple dolaşımdan gelen enerji kaynaklarına ihtiyaç duyar. Mevcut enerji kaynağı ile metabolik ihtiyaçlar arasındaki dengesizliğin, migren atağının başlamasına yol açan kademeli bir yanıtla sonuçlandığı öne sürülmüştür. Bunu destekleyecek şekilde, migrenli bireylerde serebral metabolizma değişmiş; mitokondriyal işlev azalmıştır. Bu durumdaki bireyler oksidatif strese karşı daha savunmasızdır (Gross ve ark., 2019).

Kronik migrenin patofizyolojisine ilişkin anlayışımız, migrenin kronikleşmesinde rol oynayabilecek insan beyin ağlarının işlevi ve yapısı hakkında görüşler sağlayayan görüntüleme çalışmalarıyla önemli ölçüde gelişmiştir. Bu derlemenin amacı, kronik migren patofizyolojisini araştırmak için nörokimyasal ve yapısal beyin görüntülemenin kullanıldığı mevcut literatürü gözden geçirmek ve sentezlemektir.

## 2. Kronik Migrende Nörokimyasal Değişiklikler ve Morfolojik Özellikler

Nörogörüntüleme seçeneklerinin gelişmesi, migren tanılı hastalarda beyni keşfetmek için çok sayıda araç ile görüntüleme imkanı sağlar. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) ortaya çıkması ve gelişmesiyle birlikte, aynı taramada beynin işlevsel, nörokimyasal ve yapısal organizasyonu hakkında bilgi edinmek mümkün hale gelmiştir. Örneğin, yapısal MRG beyin yapısının hem hacim hem de yüzey tabanlı ölçümlerini değerlendirmek için kullanılabilir (Şekil 1).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tek veya birkaç vokselde elde edilir ve bu da metabolitlerin beyin boyunca uzamsal dağılımı hakkında çok az bilgi sağlar. Bununla birlikte, hızlandırılmış görüntü elde etme ve alanındaki son gelişmeler, MRS'nin 2D dilimlerde veya tüm beyin hacimlerinde hızlı ve yüksek uzaysal çözünürlük elde edilmesini sağlamıştır (Bogner ve ark., 2021; Tsai ve ark., 2012). MRS görüntüleme yöntemiyle, metabolit dağılımlarını doğrudan beyin anatomisiyle ilişkilendirmek mümkün hale gelir. Bireysel metabolit görüntüleri, bireyler arasındaki voksellerin beynin aynı bölümüne karşılık gelmesini sağlayan ortak bir anatomik referans çerçevesine uzamsal olarak çarpıtılabilir (Şekil 1). Daha sonra, fonksiyonel MRG gibi diğer görüntüleme yöntemlerine benzer şekilde çalışma popülasyonları arasında istatistiksel haritalama yapılabilir (Niddam ve ark., 2015).



Şekil 1. Beyin Yapılarının Nörogörüntüleme ile Bölümlendirilmesi

Son yıllarda migren hastalarında beyin metabolizmasını araştırmak için MRS görüntüleme uygulamasına artan bir ilgi vardır. Kantitatif MRG teknikleri, migren hastalarında ve kronik günlük baş ağrısı olan hastalarda periaqueductal gri, kırmızı çekirdek ve bazal gangliyonlarda artmış demir birikimi olduğunu göstermiştir (Dominguez ve ark., 2019; Tepper ve ark., 2012). Demir birikimine sahip olma riskinin daha yüksek olması, daha yüksek atak sıklığı veya daha uzun hastalık süresi ile ilişkilendirilmiş ve migren ile bu anormallikler arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Tekrarlayan migren atakları ile beyin sapında ve merkezi ağrı işlemede rol oynayan derin gri madde çekirdeklerinde artan demir birikimi arasında gözlenen ilişki, migrenin beyin yapısı ve homeostazı üzerinde birikmiş etkileri olduğu olasılığını desteklemektedir. Bununla birlikte, bir takip çalışması 9 yıl boyunca demir birikiminde önemli bir ilerleme bulmamıştır (Palm-Meinders ve ark., 2017). Cevaplanmamış bir diğer soru da nörogörüntüleme değişikliklerinin epizodik ve kronik migren hastalarında ortak mı olduğu yoksa özellikle migren kronikleşmesine mi dahil olduğudur. Epizodik migrene kıyasla kronik migrende ağrı inhibitör ve talamokortikal yolda daha belirgin bir işlev bozukluğu olduğunu gösteren kanıtlar vardır (Lee ve ark., 2019; Niddam ve ark., 2018).

Yapısal MRG'ler, hem non-invaziv hem de in vivo olarak milimetre ila milimetre altı ölçekli ayrıntılara erişim sağlayarak klinik beyin anatomisi alanını büyük ölçüde geliştirmiştir. Farklı deneklerden elde edilen anatomik görüntülerin uzamsal olarak standartlaştırılmış bir koordinat uzayına çarpıtılmasıyla, görüntüler daha sonra sistematik olarak analiz edilebilir ve denek grupları arasındaki farklılıkları tanımlamak için kullanılabilir. Gri madde (GM) hacmini/yoğunluğunu veya konsantrasyonlarını ölçen voksel tabanlı morfometri, beyin yapısındaki değişiklikleri araştırmak için en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Geliştirilen bir başka teknik olan yüzey tabanlı morfometri, kortikal kalınlığı ölçmenin yanında sulkus derinliği gibi kortikal şeklin diğer yönlerini de çalışabilmektedir. Ortaya çıkışından bu yana yüzey tabanlı morfometri, daha doğru hizalama yoluyla gruplardaki denekler arası varyasyonu en aza indirerek gruplar arası ince farklılıkları tespit etmede voksel tabanlı morfometriden daha hassas olabileceği için büyük ilgi görmüştür. Morfolojik farklılıkların doğrudan grup karşılaştırmalarının yanı sıra, voksel-voksel (voksel tabanlı morfometri de) veya vertex-vertex (yüzey tabanlı morfometride), yapısal ağ analizi GM yüzey veya hacim tabanlı ölçümlerden herhangi biri kullanılarak uygulanabilir. Bu yaklaşımla, beyin anatomik bölgelere ayrılır ve yapısal kovaryans veya grafik teorik ağ analizleri ile çıkarılan diğer ağ ölçümleri, beyin bölgeleri küme ağlarının özelliklerini ve bu kümeler arasındaki etkileşimleri karakterize etmek için hesaplanabilir (Mijalkov ve ark., 2017). GM ölçümlerini kullanan yapısal ağ analizinin aksine, yapısal beyin bağlantısı, yani beyaz madde lif yolları, difüzyon ağırlıklı MRG (dMRI)

uygulanarak doğrudan ölçülebilir (Jeurissen ve ark., 2019).

Yüzey tabanlı morfometri uygulayarak, kronik migren hastalarının bilateral insular korteks (IC), kaudal orta frontal girus (MFG) ve parietal loblar üzerindeki alanlarda kortikal kalınlığın azaldığını göstermiştir. Bunların bazıları yukarıda bahsedilen voksel tabanlı morfometri çalışmalarında bulunanlarla birlikte lokalize olmuştur. Ayrıca, sağ IC içindeki ortalama kortikal kalınlık, başlangıçtaki (taramadan önceki ay) aylık migren sıklığı ile negatif korelasyon göstermiştir (Lai ve ark., 2020). Bulgular değerlendirildiğinde, diğer kronik ağrı bozukluklarında olduğu gibi, kronik migrenin de yakın kalıcı endojen ağrılı girdiyi takiben ağrıyla ilişkili bazı bölgelerde yapısal yeniden düzenlemeye uğrayabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Bu düşünce, daha düşük atak sıklığına sahip migren tipleri ile karşılaştırıldığında, daha yüksek atak sıklığına sahip migren hastalarında IC'de GM hacminin azaldığını gösteren yakın tarihli bir çalışmadan destek almaktadır (Maleki ve ark., 2012).

Kronik migren hastalarında yapılan 2 çalışmada hipotalamus veya beyin sapındaki metabolit seviyeleri; sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında gruplar arasında hiçbir değişiklik bulunamamıştır (Lai ve ark., 2012; Wang ve ark., 2006). Yapılan başka bir MRS görüntüleme çalışmasında, bilateral talamus, oksipital korteksler ve anterior singulat kortekslerdeki N-asetil-aspartat konsantrasyonlarını içeren hipotez odaklı bölge analizi, metabolitlerin istatistiksel haritalaması kullanılarak keşifsel bir voksel bazlı analiz ile birleştirilmiştir (Niddam ve ark., 2018). İncelenen bölgeler, daha önce ağrı algısı, kortikal hipereksitabilite ve hastalık ilerlemesi ile ilişkili bir yol olan talamokortikal yolun önemli bölgelerini meydana getirmektedir (Bernstein & Burstein, 2012; Younis ve ark., 2019). N-asetil-aspartat miktarındaki azalmaları, kronik migren hastalarında bilateral talamus ve sağ anterior singulat kortekste bulunmuştur. Sağ talamustaki N-asetil-aspartat seviyeleri kronik migren grubundaki migrenli yıl sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bir nörokimyasal bağlantı analizi, kronik migren grubunda sağ talamus-anterior singulat, sağ talamus-okcipital korteks ve sol ve sağ anterior singulat arasında bölgeler arası N-asetil-aspartat korelasyonlarının önemli ölçüde değiştiğini ortaya koymuştur. N-asetil-aspartat esas olarak nöronlarda sentezlendiğinden ve nöronal bütünlüğün bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Rae, 2014). Bu sonuçlar nöronal işlev bozukluğunun yanı sıra talamokortikal yol boyunca nöronal yeniden yapılanma olarak da yorumlanabilir. Bununla birlikte, N-asetil-aspartatın hem sitoplazmada hem de mitokondride sentezlendiği dikkate değerdir (Rae, 2014). Bu nedenle N-asetil-aspartat'daki bir azalma mitokondriyal disfonksiyonun varlığı olarak da değerlendirilebilir. Ayrıca, kronik migrende sol talamusta kreatin seviyeleri azalmıştır (Rae, 2014). Toplam kreatin esas olarak beyin enerji metabolizmasının ve depolanmanın iki temel bileşeni olan kreatin ve fosforilasyon ürünü

fosfokreatin bileşiklerinden oluşur. Fosfokreatin, kimyasal enerjinin birincil kaynağı olan adozin trifosfatın yenilenmesi için kullanılır ve kreatin, adozin trifosfatı adozin difosfata dönüştürerek geri dönüşümü sağlamak için kullanılabilir. Bu nedenle daha düşük kreatinin seviyeleri sol talamusta değişmiş bir enerji homeostazını temsil edebilir ve bu da daha düşük N-asetil-aspartat seviyelerinin gösterdiği gibi mitokondriyal disfonksiyonla ilişki gösterebilir. Öte yandan, sadece bu sonuçlar ile kronik migrenin talamik enerji eksikliği nedeniyle, nöronal canlılığın azalması nedeniyle enerji talebinde bir azalmayla mı ilişki gösterdiğini tespit etme olanağı bulunmamaktadır.

Kronik migren hasta gruplarını içeren iki çalışmada yüzey tabanlı morfometri kullanılarak kronik migrenli hastalarda kortikal kalınlıkta sağlıklı gruba kıyasla bir değişiklik bulunmamıştır (Woldeamanuel ve ark., 2019). Voksel tabanlı morfometri ile ölçülen GM hacminde ise kronik migrende sağlıklı gruba kıyasla sağ amigdala ve putamende artış bulunması dikkat çekicidir (Neeb ve ark., 2017). Kronik migren ayrıca daha kapsamlı beyin yapısal değişiklikleriyle de ilişkilidir. Schwedt ve arkadaşları kortikal kalınlık, kortikal yüzey alanı ve fronto-temporal beyin alanlarının bölgesel hacimlerdeki değişikliklerin kronik migren hastalarını kontrollerden ve epizodik migreni olan hastalardan sırasıyla %86 ve %84 doğrulukla ayırt edebildiğini bildirmiştir (Schwedt ve ark., 2015). Epizodik migren hastalarını kontrollerden ayırma doğruluğu ise yalnızca %67'dir. Kronik migren hastalarında epizodik migren hastalarına kıyasla daha fazla demir birikimi tespit edilmiştir. Daha büyük hacimde demir birikimi, %80 ila 93 arasında değişen bir duyarlılık ve %71 ila 97 arasında değişen bir özgüllük ile kronik migreni tanımlayabilir (Dominguez ve ark., 2019). Kronik migren hastalarında anti-nosiseptif ağdaki artmış demir seviyeleri, merkezi ağrı işlemede yer alan çekirdeklerin tekrarlanan aktivasyonuna fizyolojik bir yanıt oluşturabilir ve bu da migrenin kronikleşmesinde rol oynayabilir. Migren hastalarında baş ağrısı algısı ışığa maruz kalma ile şiddetlenebilir. Retinadan gelen fotik sinyallerin, ağrı ve görsel algının işlenmesinde rol oynayan kortikal alanlara yansıyan talamik trigeminovasküler nöronlar üzerinde birleşebildiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu da görsel ve trigeminal ağrı işleme sistemi arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (Nosedo & Burstein, 2013). İlginç bir şekilde, kontroller ve epizodik migren hastaları ile karşılaştırıldığında, kronik migren hastalarına uygulanan görsel stimülasyon sırasında spinal trigeminal çekirdek ve superior kolliküllerde artmış aktivite göstermiştir. Görsel stimülasyon sırasında artan trigeminal aktivasyon, baş ağrısı deneyiminden önemli ölçüde etkilenmiştir. Bu bulgular, görsel ve trigeminal sistemler arasındaki çapraz bağlantıyı desteklemekte ve kronik migrenli hastalarda bu iki yolun daha belirgin bir şekilde hassaslaştığını göstermektedir (Schulte ve ark., 2018).

Yapılan MRG alışmaları, migren ataklarının oluşumunda hipotalamusun rolüne de dikkat çekmiştir. Fonksiyonel MRG alışmaları, epizodik migren hastalarında migren atağının baş ağrısı fazı öncesinde ve sırasında hipotalamik aktivitenin arttığını ortaya koymuştur. Prekital faz sırasında hipotalamus ve spinal trigeminal nükleus arasında ve iktal faz sırasında hipotalamus ve pons arasında değişmiş bir fonksiyonel bağlantı da gösterilmiştir (Schulte & May, 2016). Bu bulgular, hipotalamus-beyin sapı ağının migren ataklarında rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hipotalamusun farklı bölgeleri migren atağının başlangıcında ve migrenin kronikleşmesinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Aşırı ilaç kullanımı olan ve olmayan kronik migren hastaları, kontroller ve epizodik migren hastaları ile karşılaştırıldığında, trigeminal ağrılı stimülasyon sırasında ve dinlenme durumunda n hipotalamusta seçici bir aktivite artışı göstermiştir. Bu da n hipotalamusun kronik migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. En arka hipotalamik kısım ise özellikle migren atağının akut baş ağrısı fazı ile ilişkilendirilmiştir (Schulte ve ark., 2017).

Klinik MRG taramaları kullanılarak beyin yapısının objektif ölçümleri, klinik nörogörüntüleme protokollerinde kolayca bulunabildiği için büyük pratik kullanıma sahiptir. Yapılan alışmalar, kronik migrendeki yapısal değişikliklerin bazılarının baş ağrısı yüküyle ilişkili olduğunu (Lai ve ark., 2020), diğerlerinin ise klinik sonucu tahmin edebildiğini göstermiştir (Hubbard ve ark., 2016).

### **3. Kronik Migrende Nörogörüntüleme Tedavide Kullanılabilir mi?**

MRS görüntüleme sadece kronik migren patofizyolojisinin metabolik yönlerini aydınlatmak için araçlar sağlamakla kalmaz, aynı zamanda tedaviyle ilgili konularda ve hastalığın ilerlemesinin potansiyel biyobelirteçleri hakkında ek yönlendirici olabilir. Örneğin, bozulmuş beyin enerji homeostazının restorasyonu, kronik migren hastalarında semptomların azaltılması için önemli bir yol sağlayabilir. Enerji restorasyonu, doğrudan mitokondriyal işlevi hedef alan müdahaleler, beyin için alternatif bir enerji substratının takviyesine yanıt olarak gerçekleşebilir (Gross ve ark., 2019; Ostojic, 2020). Kronik migren hastalarında talamik kreatininin azaldığına dair yukarıda bahsedilen bulguya dayanarak, oral kreatin takviyesinin bu azalmayı düzeltmeye yardımcı olabileceği ve bunun migren semptomlarının hafifletilmesi açısından potansiyel yarar sağlayabileceği düşünülmüştür (Ostojic, 2020). Daha önce kk denek gruplarında, 2-4 haftalık sürekli oral kreatin takviyesinin talamus da dahil olmak üzere beyin kreatin seviyelerini yaklaşık %8-15 oranında arttırabildiği gösterilmiştir (Dechent ve ark., 1999). Kronik migren hastalarında talamik kreatininin azalması yaklaşık %10'dur ve bu da onu olası değiştirilebilir aralıkta yapar (Niddam & Wang, 2020). Ağızdan kreatin takviyesinin önleyici veya durdurucu

migren ilaçlarıyla nasıl etkileşime girdiği ve uzun vadeli etkileri olup olmadığı konusunda çalışmalar devam etmektedir. Son olarak, oral kreatin takviyesi ile talamik kreatin seviyelerini değiştirerek, N-asetil-aspartat'daki eşzamanlı azalmanın enerji homeostazındaki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını ve geri dönüşümlü olup olmadığını incelemek de mümkün olacaktır. Hastalığa özgü biyobelirteçler bağlamında, azalmış talamik kreatin ve N-asetil-aspartatın kronik migrene özgü mü yoksa diğer ağrı durumlarında da mevcut mu olduğunu açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. N-asetil-aspartat'daki azalmalar, daha önce nöropatik ağrısı olan hastalarda bulunduğu için spesifik değil gibi gözükmektedir (Gustin ve ark., 2014).

#### **4. SONUÇ**

Yapılan çalışmalar ile kronik migren patofizyolojisini anlamamızda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Nörogörüntüleme bulguları, migrenin zaman içinde ilerleyebilen klinik ve patofizyolojik özelliklere sahip bir spektrum bozukluğu olduğu görüşünü desteklemektedir. Kronik migren hastalarının beyinde hem bozulmuş metabolizma hem de yapısal değişikliklerin varlığını göstermiştir. Talamik kreatin ve N-asetil-aspartat azalmaları, kronik migren hastalarında değişmiş bir enerji metabolizması ve homeostaz kavramını desteklemektedir. Ayrıca kronik migren, diğer kronik ağrı bozuklukları gibi, neredeyse kalıcı endojen ağrılı girdiyi takiben ağrıyla ilişkili beyin bölgelerinde yapısal değişikliklere uğrayabilir. Görüntüleme yöntem ve teknikleri de hastalık durumu ve ilerlemesi için potansiyel biyobelirteçler sağlayabilir, ancak doğrulama için ve tedavi seçeneklerinde yaygınlaşması için daha büyük kohortlarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **Yazar Katkıları**

Yazının/çalışmanın ortaya çıkması ve sürdürülmesinde fikir/görüş sahibi olma ya da katkıda bulunma: H.Ç., O.K.Ç.; Plan ve tasarlama: H.Ç. ; Revizyon, denetim veya gözden geçirme: O.K.Ç.; Verilerin toplanması veya toplanan verilerin analize hazırlanması için işlemesi: H.Ç., O.K.Ç.; Literatürün gözden geçirilmesi: H.Ç.; Makalenin/Çalışmanın yazımı: H.Ç., O.K.Ç.; Son kontrol etme ve gözden geçirme: O.K.Ç.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar veya yazarların aile üyeleri arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Yazarların herhangi bir şirkette potansiyel çıkar çatışmasına yol açabilecek danışmanlık, uzmanlık, çalışma koşulları, hissedarlık veya benzeri durumları bulunmamaktadır.



## Finansal Destek

Bu çalışma sırasında ne araştırma konusu ile doğrudan bağlantılı herhangi bir ilaç firmasından ne de değerlendirme sürecini olumsuz etkileyebilecek tıbbi alet ve malzeme sağlayan veya üreten bir firmadan maddi veya manevi destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Al-Salama, Z. T. (2021). Metyrapone in Cushing's Syndrome: A Profile of its Use. *Drugs & Therapy Perspectives*, 37(9), 393-406.
- Braun, L. T., & Reincke, M. (2020). What is The Role of Medical Therapy in Adrenal-Dependent Cushing's Syndrome? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(3), 101376.
- Castinetti, F. (2023). Pharmacological Treatment of Cushing's Syndrome. *Archives of Medical Research*, 102908.
- Daniel, E., & Newell-Price, J. D. (2015). Therapy of Endocrine Disease: Steroidogenesis Enzyme Inhibitors in Cushing's Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 172(6), R263-R280.
- Rogóz, Z., Skuza, G., Wójcikowski, J., & Daniel, W. A. (2003). Effects of Combined Treatment with Imipramine and Metyrapone in The Forced Swimming Test in Rats. Behavioral And Pharmacokinetic Studies. *Polish journal of pharmacology*, 55(6), 993–999.
- Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., Boguszewski, C. L., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Carmichael, J. D., Casanueva, F. F., Castinetti, F., Chanson, P., Findling, J., Gadelha, M., Geer, E. B., Giustina, A., Grossman, A., Gurnell, M., Ho, K., ... & Biller, B. M. K. (2021). Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: A Guideline Update. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(12), 847–875.
- Hakami, O. A., Ahmed, S., & Karavitaki, N. (2021). Epidemiology and Mortality of Cushing's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(1), 101521.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 38(1), 1–211.
- Healy, D. G., Harkin, A., Cryan, J. F., Kelly, J. P., & Leonard, B. E. (1999). Metyrapone Displays Antidepressant-Like Properties in Preclinical Paradigms. *Psychopharmacology*, 145, 303-308.
- Igaz, P., Tombol, Z., Szabo, P., Liko, I., & Racz, K. (2008). Steroid Biosynthesis Inhibitors in The Therapy of Hypercortisolism: Theory and Practice. *Current Medicinal Chemistry*, 15(26), 2734-2747.
- Jeffcoate, W., Silverstone, J., Edwards, C., & Besser, G. (1979). Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Response to Lowering of Plasma Cortisol. *QJM: An International Journal of Medicine*, 48(3), 465-472.
- Johnson, D. A., Grant, E. J., Ingram, C. D., & Gartside, S. E. (2007). Glucocorticoid Receptor Antagonists Hasten and Augment Neurochemical Responses to A Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1228-1235.

- Lacroix, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). Cushing's Syndrome. *The Lancet*, 386(9996), 913-927.
- Levin, J., Zumoff, B., & Fukushima, D. K. (1978). Extraadrenal Effects of Metyrapone in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 47(4), 845-849.
- Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., & Tabarin, A. (2015). Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2807-2831.
- Pivonello, R., Ferrigno, R., De Martino, M. C., Simeoli, C., Di Paola, N., Pivonello, C., Barba, L., Negri, M., De Angelis, C., & Colao, A. (2020). Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of The Current and Recent Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 648.
- Raven, P., O'Dwyer, A.-M., Taylor, N., & Checkley, S. (1996). The Relationship Between The Effects of Metyrapone Treatment on Depressed Mood and Urinary Steroid Profiles. *Psychoneuroendocrinology*, 21(3), 277-286.
- Rigel, D. F., Fu, F., Beil, M., Hu, C.-W., Liang, G., & Jeng, A. Y. (2010). Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Characterization of The Aldosterone Synthase Inhibitor FAD286 in Two Rodent Models of Hyperaldosteronism: Comparison with The 11 $\beta$ -Hydroxylase Inhibitor Metyrapone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 334(1), 232-243.
- Sampath-Kumar, R., Yu, M., Khalil, M., & Yang, K. (1997). Metyrapone is a Competitive Inhibitor of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Reductase. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 62(2-3), 195-199.
- Schöneshöfer, M., Schefzig, B., & Arabin, S. (1980). Short-Term Kinetics of Serum Adrenal Steroids and Plasma ACTH After A Single Dose of Metyrapone in Man. *Journal of Endocrinological Investigation*, 3, 229-236.
- Simões Corrêa Galendi, J., Correa Neto, A. N. S., Demetres, M., Boguszewski, C. L., & Nogueira, V. D. S. N. (2021). Effectiveness of Medical Treatment of Cushing's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 732240.