



Migrende Moleküler Mekanizmalar, Nöroinflamasyon ve Tedavi İlişkisi

Dr. Hülya MARAŞ GENÇ

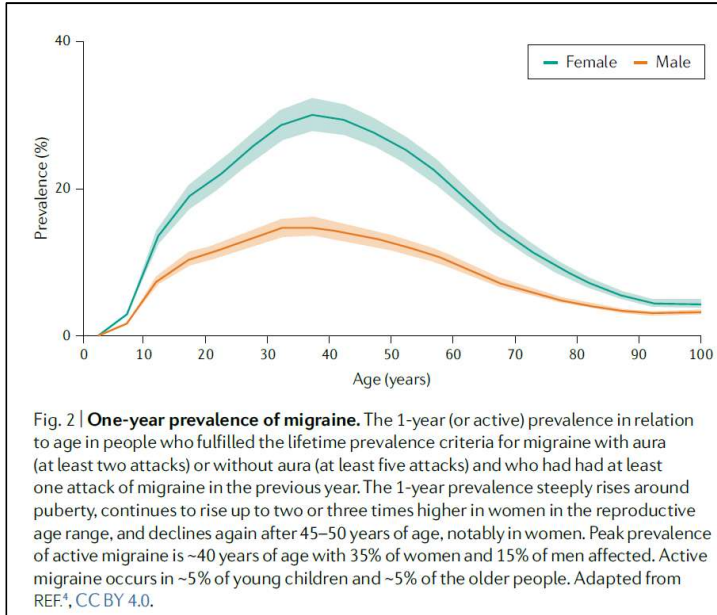
İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

3 Mayıs 2026

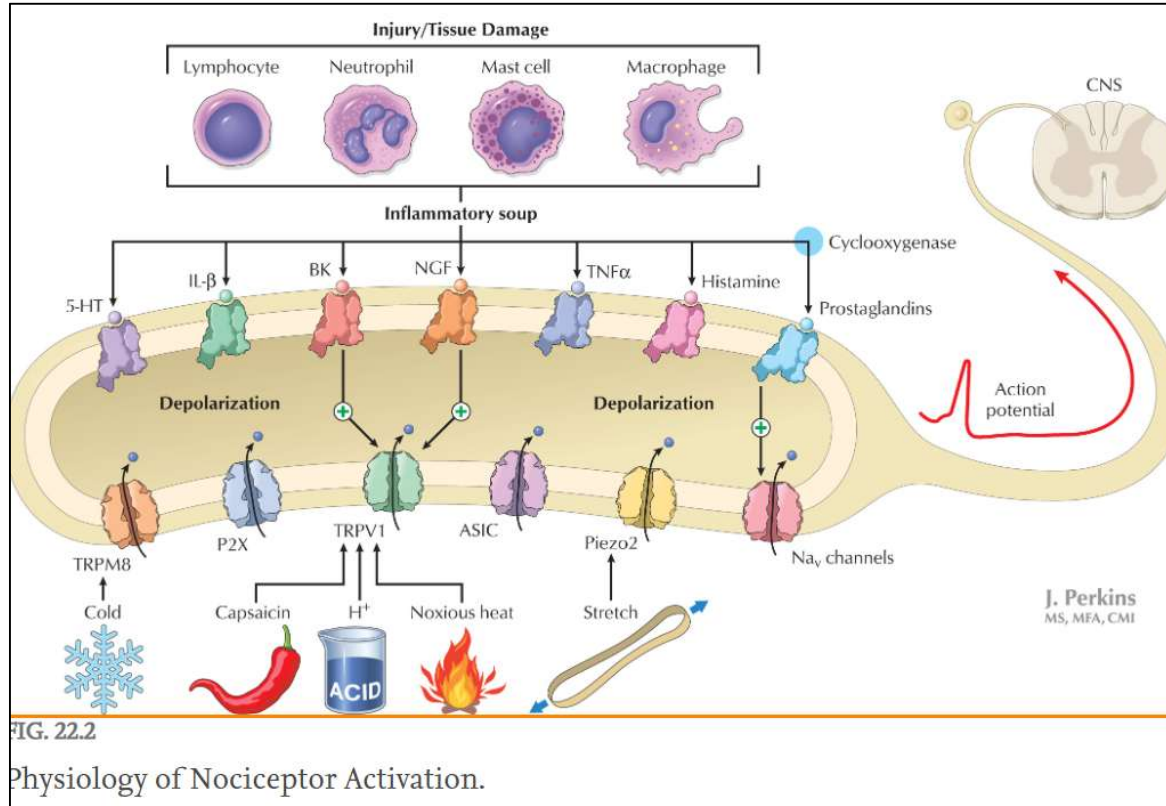
Migren

→ Antik Yunanca “hemikranos” (yarım baş) kökenli



- 1 yıllık migren prevalansı
- Puberte sonrası artar
- Kadınlarda X2-3
- 40 yaşlarında tepe
- Çocuklarda ve yaşlılarda aktif migren %5

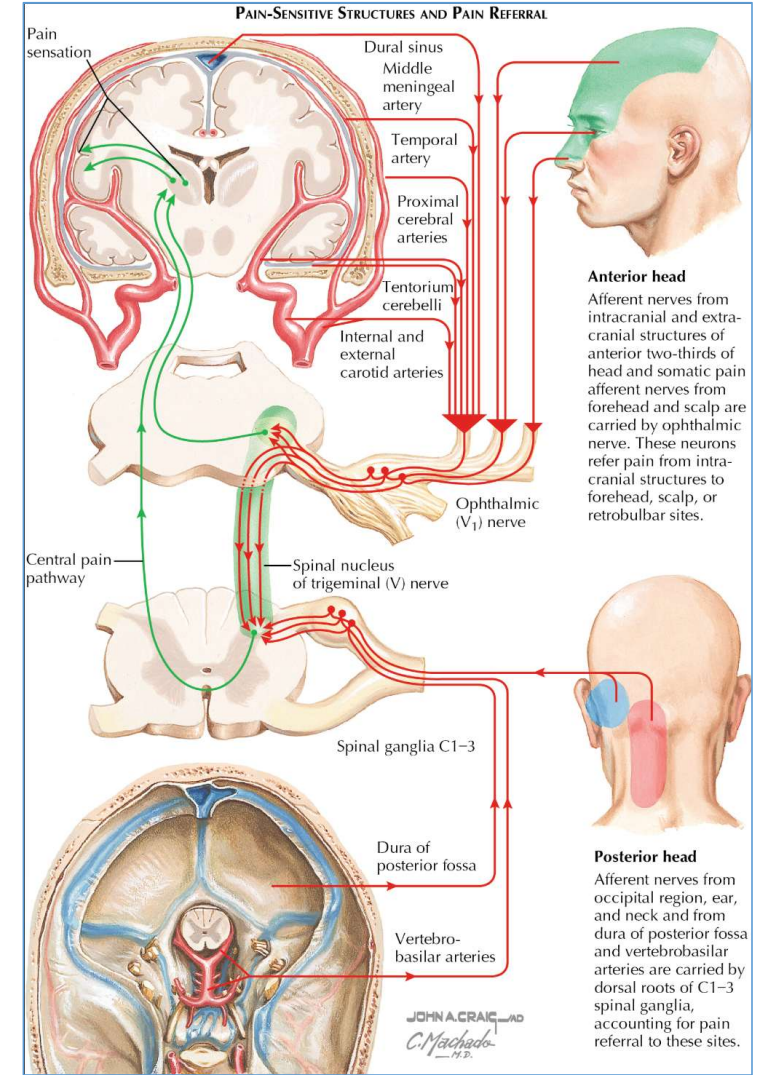
Ağrı fizyolojisi



- **Nosisepsiyon: Ağrı algısı**
Nosiseptör: Nosiseptif uyarınları algılayan özel duyu nöronları
 - **Nosiseptörler** farklı uyarınları membran depolarizasyonuna çevirerek voltaj kapılı sodyum kanalları aracılığıyla aksiyon potansiyeline dönüştürür ve ağrı sinyalini oluşturur.
- ✓ Trigeminal sistemde ağrı iletimi C ve A δ lifleri aracılığıyla gerçekleşirken, santral sensitizasyon durumunda A β lifleri de nosiseptif iletime katılarak allodiniye neden olabilir.

Ağrı duyarlı yapılar ve ağrının yansımaları (primer afferent ve innervasyonlar)

- Baş ağrısı, trigeminal ganglion ve **C1–C3** kökenli primer afferent nosiseptif nöronların aktivasyonu ile ilişkilidir
- Bu nöronlar:
 - Ekstrakraniyal ve intrakraniyal ağrıya duyarlı yapıları innerve eder
- Trigeminal sistem:**
 - Özellikle V1–V2 → **ön baş ve yüz**
 - Dura, venöz sinüsler, tentorium
 - Meningeal ve serebral arterler
- Servikal sistem (C1–C3):**
 - Posterior fossa dura
 - Vertebrobasiler sistem
 - Üst boyun ve oksipital bölge



Vasküler teori

- 1980'lere kadar migrenin temel açıklaması vasküler teoriydi
 - Baş ağrısı: damar dilatasyonu
 - Aura: vazokonstriksiyon
- Bu görüşü destekleyen bulgular:
 - Ergotamin (vazokonstriktör) migren tedavisinde etkilidir
 - Nitrogliserin (vazodilatör) baş ağrısını tetikler
 - Atak sırasında eksternal karotis dallarında genişleme görülür
 - İntrakraniyal damarların uyarılması baş ağrısı oluşturur
- Ancak bu teori, migrenin tüm mekanizmalarını açıklamakta yetersiz kalmıştır

THE LANCET, OCTOBER 27, 1979

Hypothesis

NEUROTRANSMITTERS AND THE FIFTH CRANIAL NERVE: IS THERE A RELATION TO THE HEADACHE PHASE OF MIGRAINE?

MICHAEL A. MOSKOWITZ JOHN F. REINHARD, JR
JORGE ROMERO ELDAD MELAMED
DOUGLAS J. PETTIBONE

*Laboratory of Neural and Endocrine Regulation, Department
of Nutrition and Food Science, Massachusetts Institute of
Technology, Cambridge, and Section of Neurology,
Department of Medicine, Peter Bent Brigham Hospital,
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, U.S.A.*

Trigeminovasküler teori

- Migren baş ağrısı, **trigeminal vasküler sistem aktivasyonu ile ortaya çıkar**
 - TVS:
 - Trigeminal ganglion ve üst servikal köklerden köken alan küçük çaplı duyuşal nöronlar
 - Pia, dura, büyük serebral damarlar ve venöz sinüsleri innerve eder
 - Aktivasyon sonrası:
 - Nöreseptif sinyal medulladaki **trigeminal nükleus kaudalise** iletilir
 - Burada ikinci nöronlara aktarılır
- ❑ Ağrı kaynağı **meningeal ve vasküler yapılar**

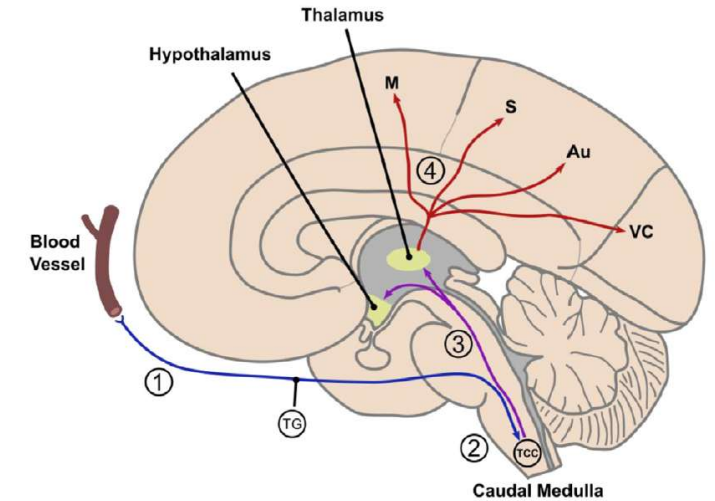
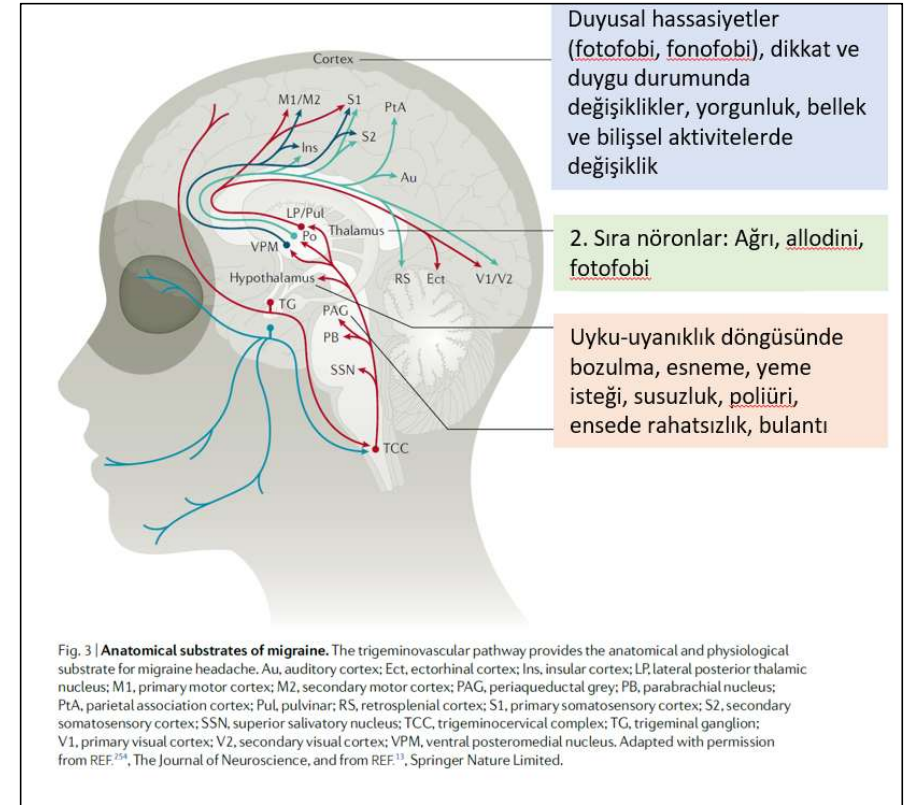


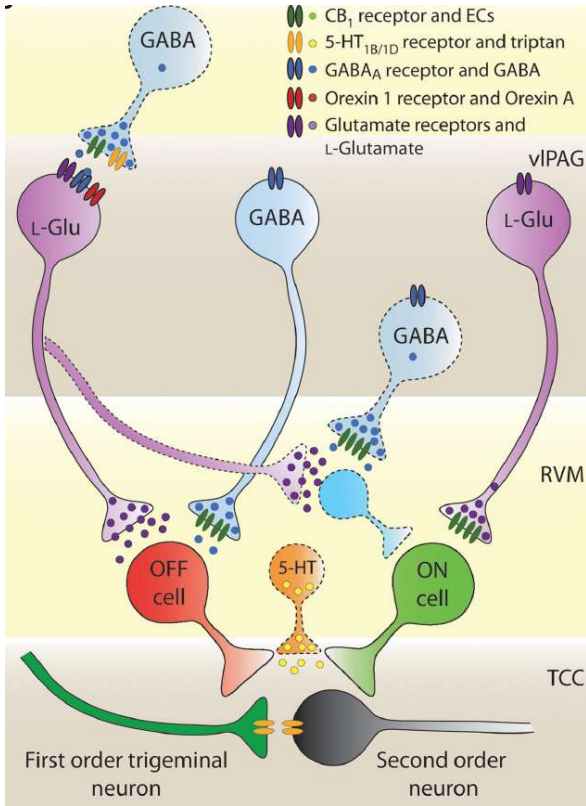
FIGURE 2. Migraine pathophysiology. Au, auditory; M, motor cortices; S, sensory; TCC, trigeminal cervical complex; TG, trigeminal ganglion; VC, visual cortex. 1: Peripheral afferents innervate the cranial vasculature and meninges contributing to pain sensation. 2: Peripheral afferents including upper cervical afferents converge at the TNC in the caudal medulla to form the TCC. 3: Second-order neuron nociceptive afferents project to the thalamus. 4: Third-order thalamocortical neurons project to multiple cortical areas leading to migraine pain and associated symptoms (bidirectional communication). The color version of this figure is available in the online edition.

Ağrı İletimi ve Modülasyonu

- Trigeminal nükleus kaudalis → **talamus** → **somatosensoriyel korteks**
→ Ağrının bilinçli algılanması
- İnlen modülasyon sistemleri:
→ Periaqueductal gray (PAG)
→ RVM (nucleus raphe magnus)
→ Kortikal inhibitör yollar
- Ek projeksiyonlar:
→ Subkortikal ve limbik yapılar



Beyin sapı- İnen Ağrı modülasyonu



Migren ağrısı sadece periferden gelen bir sinyal değil, beyin sapı tarafından aktif olarak modüle edilir

- **VIPAG (ventrolateral periaqueductal gray)** → ağrı kontrol merkezi
- **RVM (rostral ventromedial medulla)** → “ON” ve “OFF” hücreleri
- **TCC (trigeminal complex)** → migren ağrısının işlendiği yer

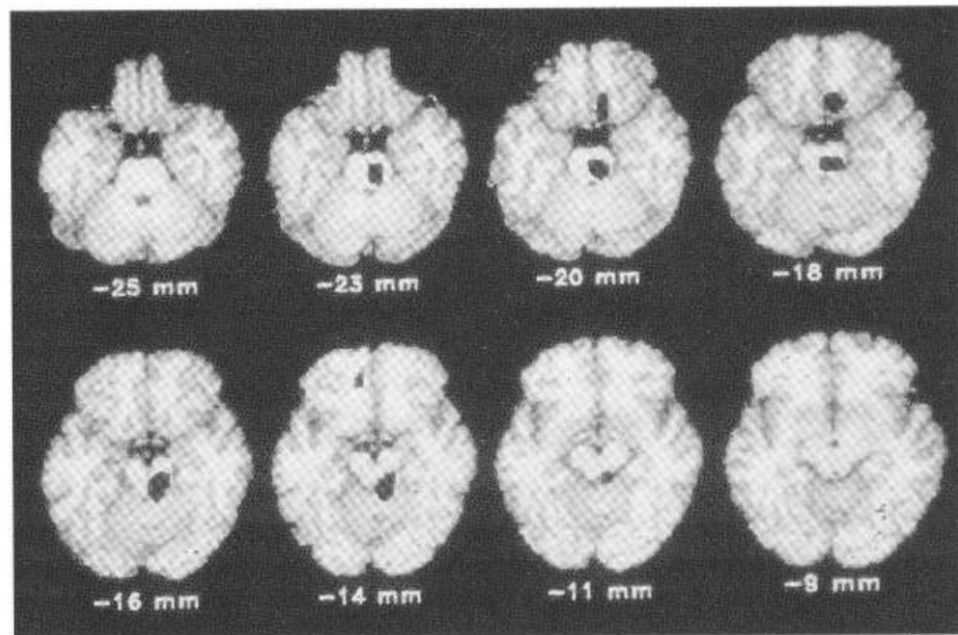
RVM’de iki hücre tipi var:

- **ON hücreleri** → ağrıyı artırır
- **OFF hücreleri** → ağrıyı baskılar

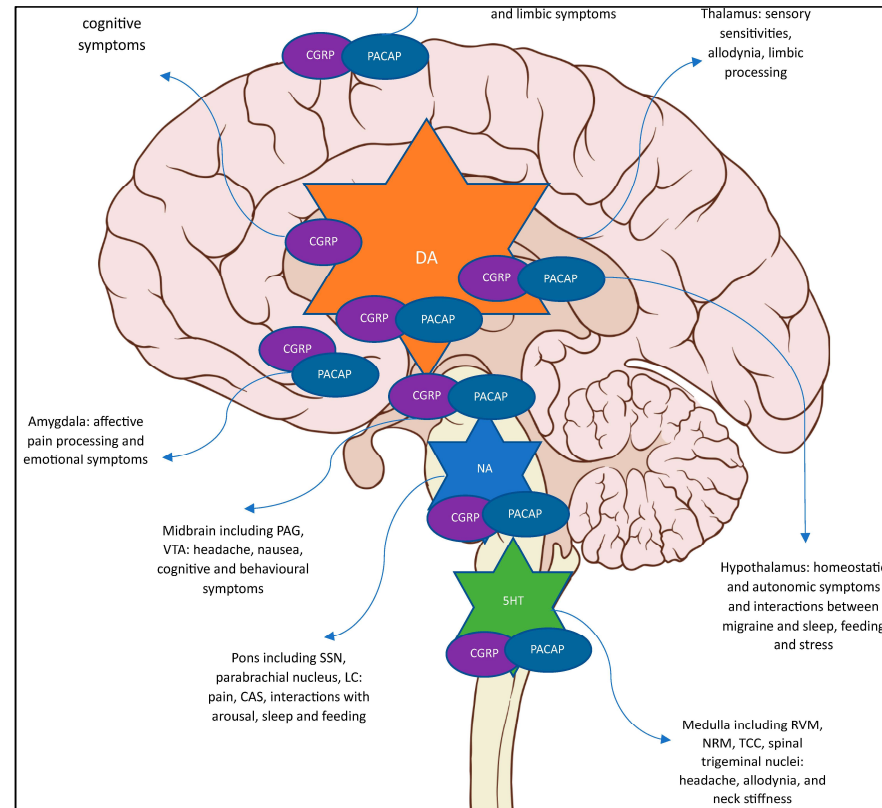
- **GABA ↑** → OFF hücreleri baskılanır → ağrı artar
- **GABA ↓** → OFF hücreleri aktif → ağrı azalır

Beyin sapı tutulumu- insan pet çalışmaları

Fig. 1 Comparison of acute migraine attack and headache-free interval in nine patients with migraine without aura. The activations during the attack are shown as statistical parametric maps that show the areas of significant rCBF increases ($P < 0.001$) in red superimposed on an anatomical reference image derived from a T1-weighted MR image. Numbers refer to the relative distance to the ACPC-line (joining the anterior and posterior commissures), which is situated at 0 mm. The anterior part of the brain corresponds to the top of the image, the posterior parts to the bottom. The left side of each image is the right side of the brain. Significant increases in regional cerebral blood flow were detected over several planes in the brain stem slightly lateralized to the left, anterior to the aqueduct and posterior to the cranial nerve nuclei in the periaqueductal grey matter and midbrain reticular formation, as well as in the infero antero-caudal part of the cingulate gyrus (Brodmann area 25).



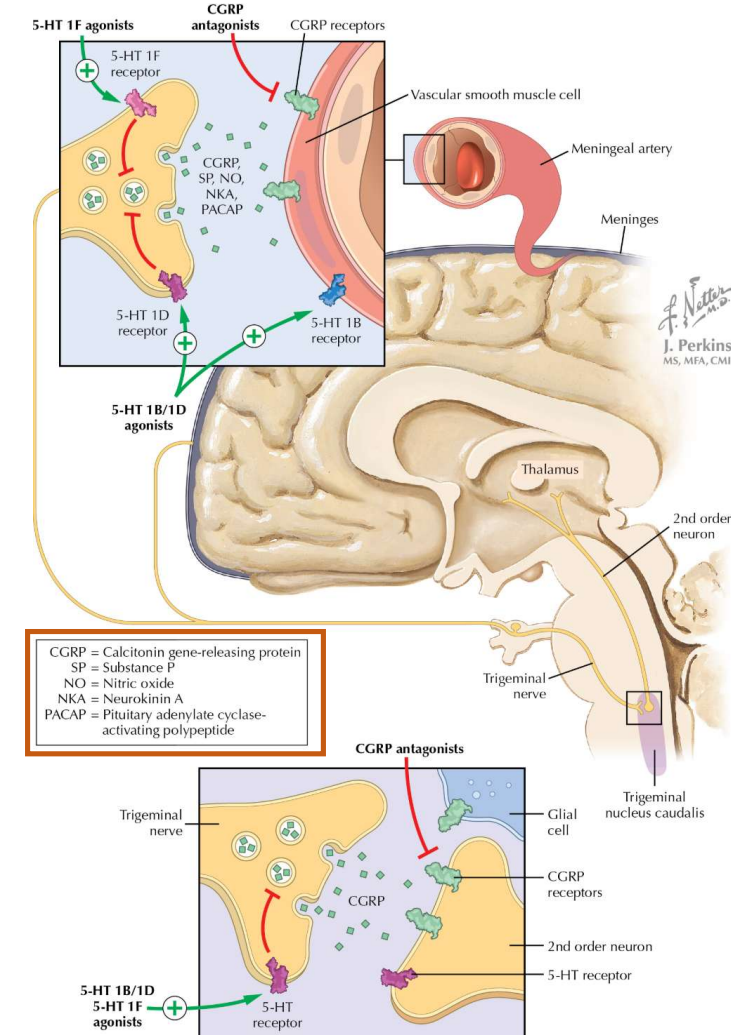
Migren patofizyolojisinin nöropeptidleri



Karsan, N.; Gosalia, H.; Goadsby, P.J. Molecular Mechanisms of Migraine: Nitric Oxide Synthase and Neuropeptides. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 11993.

Nörojenik inflamasyon

- Trigeminovasküler sistem aktivasyonu → nöropeptid salınımı (CGRP, SP, PACAP)
- Mast hücre degranülasyonu ve vazodilatasyon gelişir
- Damar geçirgenliği artar → plazma protein ekstrasvazasyonu
- Lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar mediatör salınımı
- Mikroglia aktivasyonu → santral inflamasyon



Migren Atağı Fazları

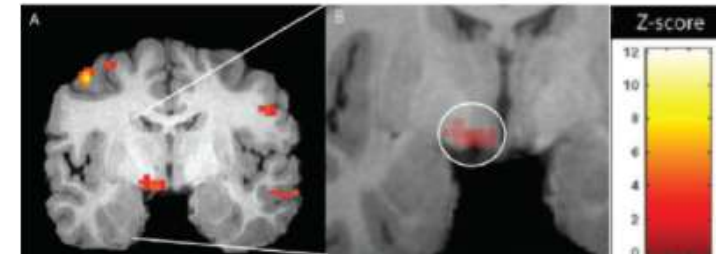
- Migren atağı **4 fazda** gelişebilir:
- Tüm hastalarda her faz görülmez



Prodromal faz (Premonitör fazı)

- Migren ağrısından $\leq 48-72$ saat öncesine kadar başlayabilir
- Çocuklarda %67-85 (ebeveynler tarafından farkedilir)
- **Semptomlar:** Yorgunluk, bulantı, esneme, fotofobi, fonofobi, ensede gerginlik, bilişsel semptomlar

- Çalışmalar migren ağrısı öncesinde hipotalamusun aktive olduğunu göstermiştir.
- Hipotalamus: Nosiseptif işleme, uyku-uyanıklık döngüsü, beslenme, susuzluk, otonom ve endokrin düzenlemeden sorumlu



Prodromal faz

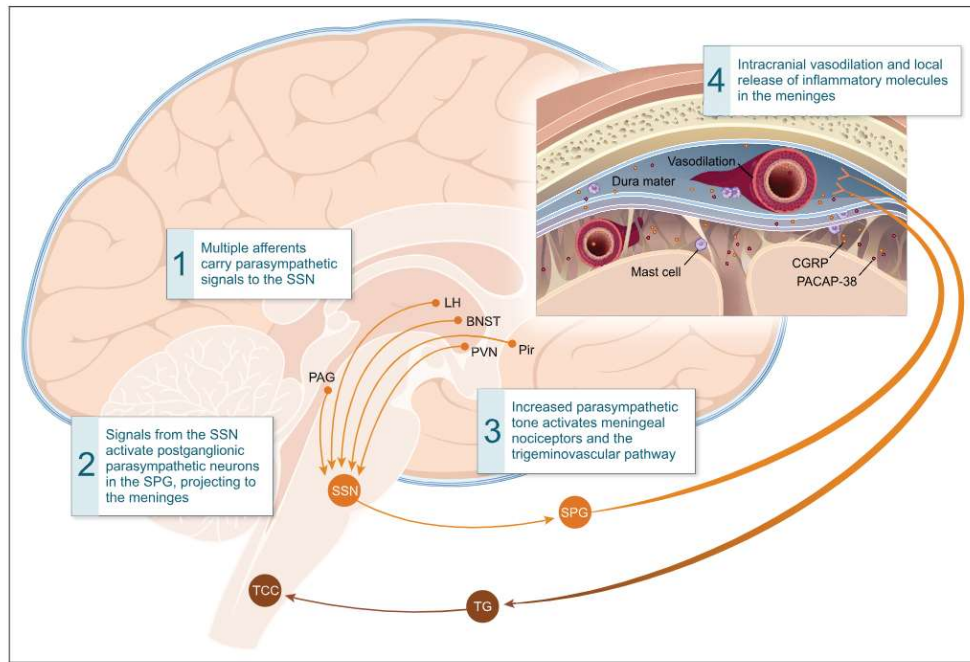


Fig. 1.—Activation of meningeal nociceptors by increased parasympathetic tone. BNST=bed nucleus of stria terminalis; LH=lateral hypothalamus; PAG=periaqueductal gray; Pir=piriform cortex; PVN=paraventricular hypothalamic nucleus; SPG=sphenopalatine ganglion; SSN=superior salivatory nucleus; TCC=trigeminal cervical complex; TG=trigeminal ganglion.

•Hipotalamus aktivasyonu

•Beyin sapı çekirdekleri ile bağlantı (LC, raphe, PAG)

•Homeostaz bozulması

•Parasempatik aktivite $\uparrow \rightarrow$ meningeal nosiseptör aktivasyonu

•TNC'ye giden sinyallerin modülasyonu

Sonuç olarak

•Ağrı eşiği düşer

•PACAP infüzyonu, CGRP'ye kıyasla daha belirgin prodromal semptomlara yol açarak migrenin erken fazlarıyla daha güçlü bir ilişki göstermektedir.”

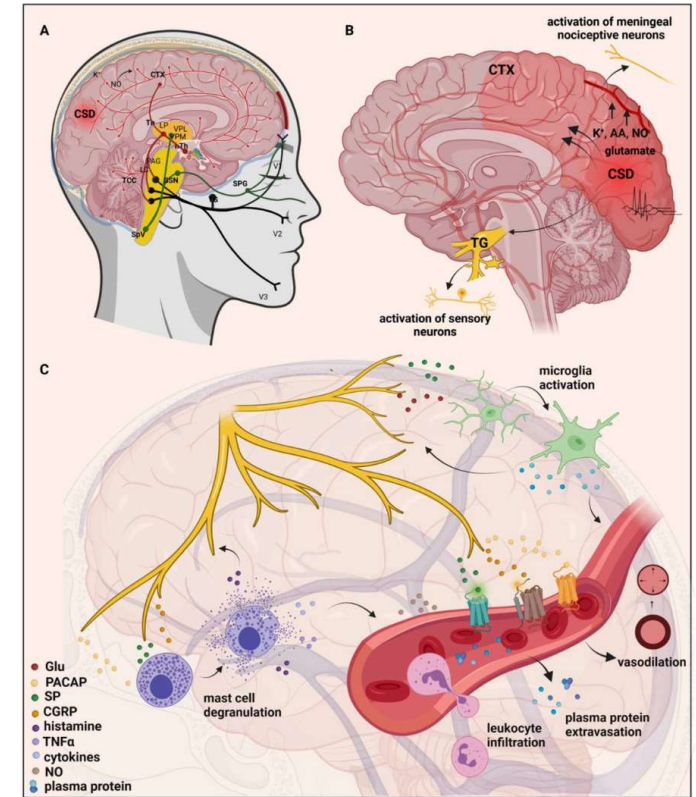
%55-70 çocukta kraniyal otonomik bulgular görülebilir, %10-20'si unilateral

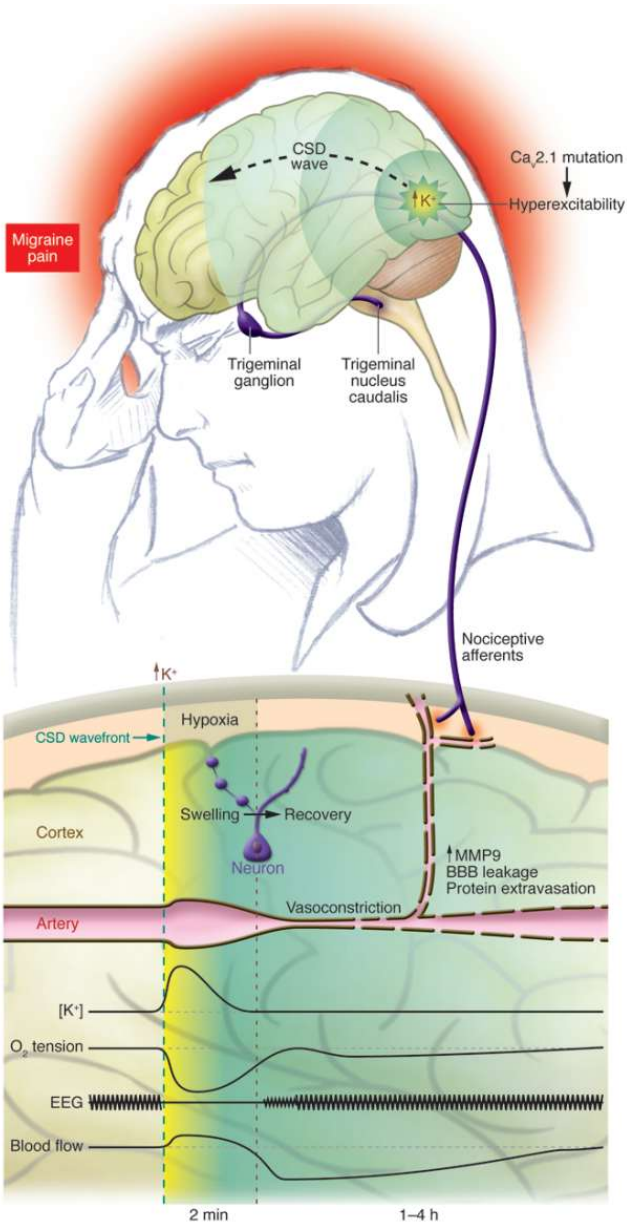
Raieli V et al. J Child Neurol, 2015

Gelfand AA et al. Neurology, 2013

Aura ($\approx 30\%$ hastada)

- Migren aurası, kortekste yayılan yavaş bir depolarizasyon dalgası ardından nöronal baskılanma **Kortikal yayılan depresyon (KYD)**
- Yayılım hızı: **3–5 mm/dk** (görsel aura ile uyumlu)
- KYD sırasında:
 - İlk **hiperemi**
 - Ardından **oligemi / relatif hipoksi**
- İyon değişiklikleri:
 - $\uparrow K^+$, glutamat
 - $\uparrow Ca^{2+}$ girişi
- KYD, trigeminal sistemi aktive ederek **baş ağrısını tetikleyebilir**
- ➞ Aura ile ilişkili migreni açıklar, ancak **aurasız migren için yetersizdir**



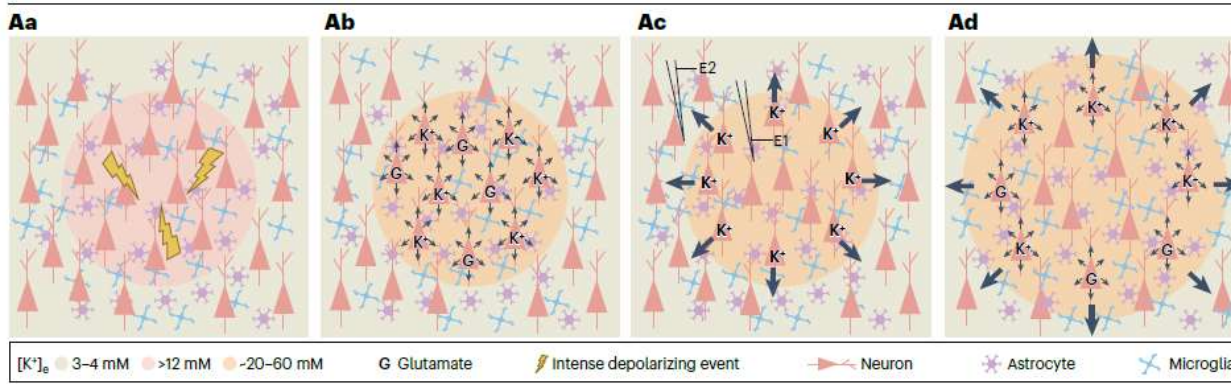


Kortikal yayılan depresyon ve sonuçları

- K^+ hızla normale döner, ancak membran potansiyelinin düzelmesi yüksek enerji gerektirir
- O_2 tüketimi artar → kısa süreli **hipoksi** gelişir
 - Hipoksi, kan akımındaki azalmadan değil; CSD sonrasında iyon dengesinin yeniden sağlanması için gerekli olan O_2 kullanımındaki belirgin artıştan kaynaklanmaktadır.
- Nöronal değişiklikler:
 - Şişme, morfolojik bozulma
 - Dendritik diken kaybı (15–20 dk'da düzelir)
 - Sonrasında vazokonstriksiyon ve kan akımı azalması
- KBB bozulur → plazma protein sızıntısı
→ Trigeminal sistem aktivasyonu
→ **Migren ağrısı**
- **Preconditioning** gelişir → nöroproteksiyon ve artmış iskemik tolerans

Aurasız migrende, kortikal yayılan depresyonun, serebellum gibi bilinçli olarak algılanmayan depolarizasyon bölgelerinde ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir.

J. Clin. Invest. 119:16–19 (2009). doi:10.1172/JCI38051.



Yayılmı sınırlayan mekanizmalar

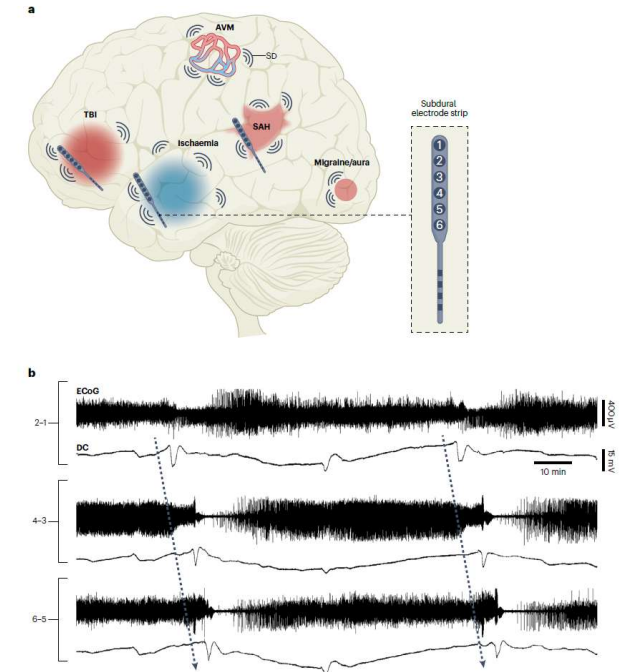
•Astrositlerin:

- K⁺ alımı
- Glutamat temizliği

❖ KYD'nin başlamasını ve yayılmasını sınırlar
İnsanlarda, **en düşük astrosit/nöron oranı primer görsel kortekste** bulunur

❖ Beyin eksitabilitesini artıran veya ekstrasellüler K⁺ ve eksitator nörotransmitterlerin tamponlanma kapasitesini azaltan durumlar (genetik, çevresel, hormonal, ilaçlar, patolojik süreçler) → KYD'nin ortaya çıkmasını ve yayılmasını kolaylaştırır

KYD, artmış ekstrasellüler K⁺ ve glutamat aracılığı ile komşu nöronları depolarize ederek gri maddede yavaş yayılan, enerji bağımlı bir depolarizasyon dalgasıdır.

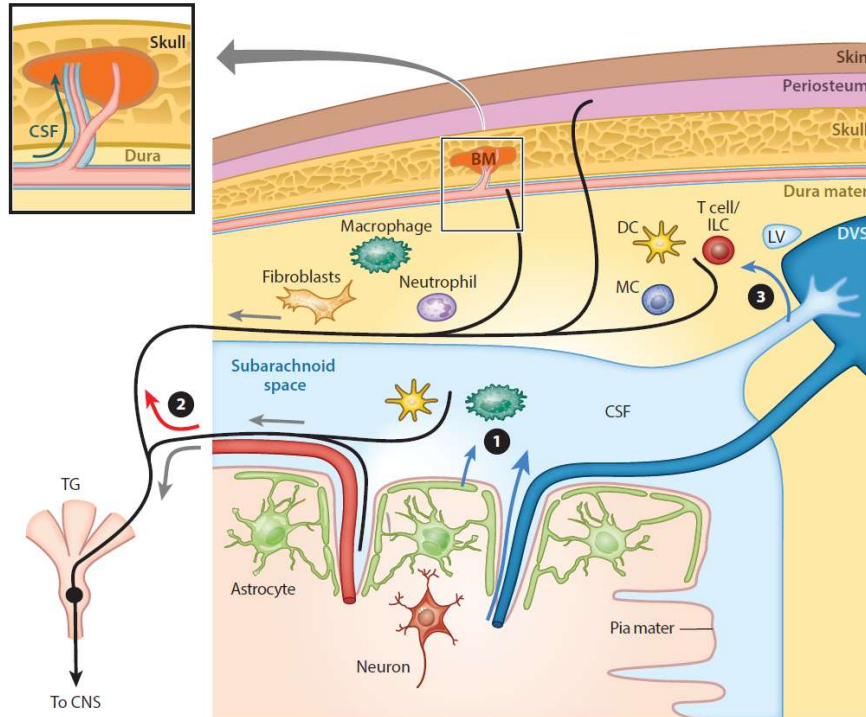


1) Spreading depression in the human brain. a, A schematic model of how a spreading depression can be triggered in various neurological conditions, such as migraine, traumatic brain injury (TBI), focal ischaemia, rachnoid haemorrhage (SAH) and arteriovenous malformation (AVM), ally starting at the periphery of the pathology and propagating away the normal tissue. In the human brain, a spreading depression is typically ared by a subdural electrode close to the pathological region. Note the subdural electrode strip is not drawn to scale. b, A representative

electrophysiological tracing from a subdural electrode illustrating the propagation of spreading depression, causing depression of spontaneous synaptic activity on the electrocorticogram (ECoG) and the large-amplitude negative slow potential shift on direct-coupled recordings (DC). In this example, three recurrent spreading depressions propagate sequentially from electrode pair 2–1 to pairs 4–3 and 6–5 across the cortical mantle. Part a, image courtesy of I. Tamim. Part b, image courtesy of J. Hartings; adapted with permission from ref. 9.

Ayata, C., Hougaard, A., Schiff, S.J. *et al.* Tsunamis hiding in plain sight: spreading depression in clinical neurology. *Nat Rev Neurol* **22**, 251–266 (2026)

Kortikal yayılan depresyon → meningeal nosisepsiyon aktivasyonu



Kortikal nöron ve glialardan salınan aljezik mediatörler

BOS'a geçer
(pial bölgeden
difüzyon veya
glinfatik akım
ile)

Pial damarlar
çevresindeki meningeal
afferent aktivasyonu

Subdural immun hücre
aktivasyonu

Antidromik akson refleksi →
kolateral dural afferentlerden
np salınımı

Nörojenik inflamasyon →
dural afferent
sensitizasyonu

Kalvaryal kemik ileğine BOS
geçışı → meningeal immun
hücre üretimi, kolateral
afferent aktivasyonu

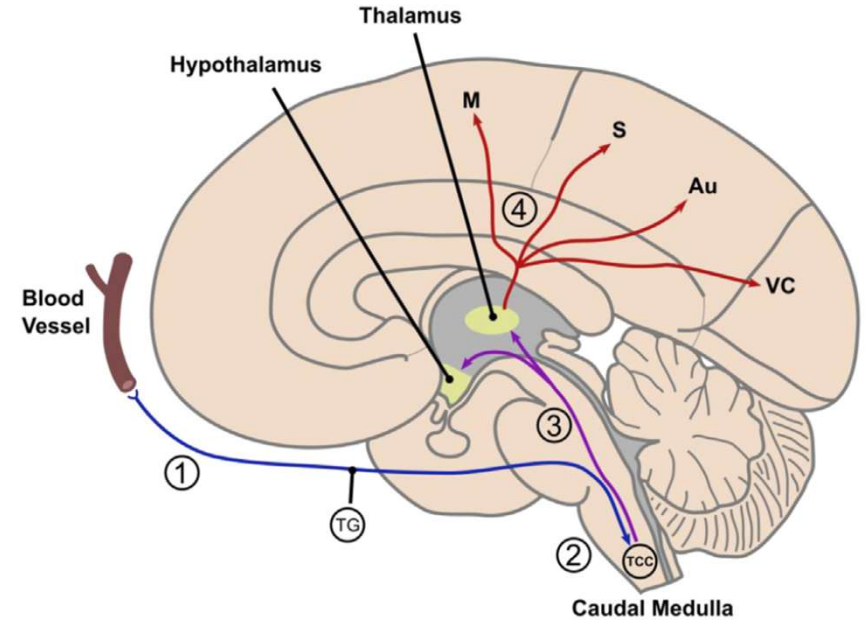
Lokal drenaj → lomber
BOS'ta sitokin artışı
olmamasını açıklayabilir

KYD ve Olası Nöroprotektif Etkiler

- Migren hastalarında, özellikle auralı olanlarda, zaman içinde bilişsel testlerdeki düşüşün migreni olmayan bireylere göre daha az olduğu gösterilmiştir (Kalaydjian A, 2007)
 - Bu durum hem atakları azaltabilir hem de belleği koruyabilir
- KYD'ye bağlı hipoksi akut bir risk oluşturur, ancak uzun vadede:
 - Kortikal devrelerde güçlenmeye yol açabilir
- KYD, kısa süreli iskemiye benzer şekilde bir **ön koşullama (preconditioning)** uyarısıdır
 - İskemik toleransı artırır
- Bu etki; BDNF gibi nörotrofik faktörlerin salınımı dahil olmak üzere çok faktörlü mekanizmalarla oluşur

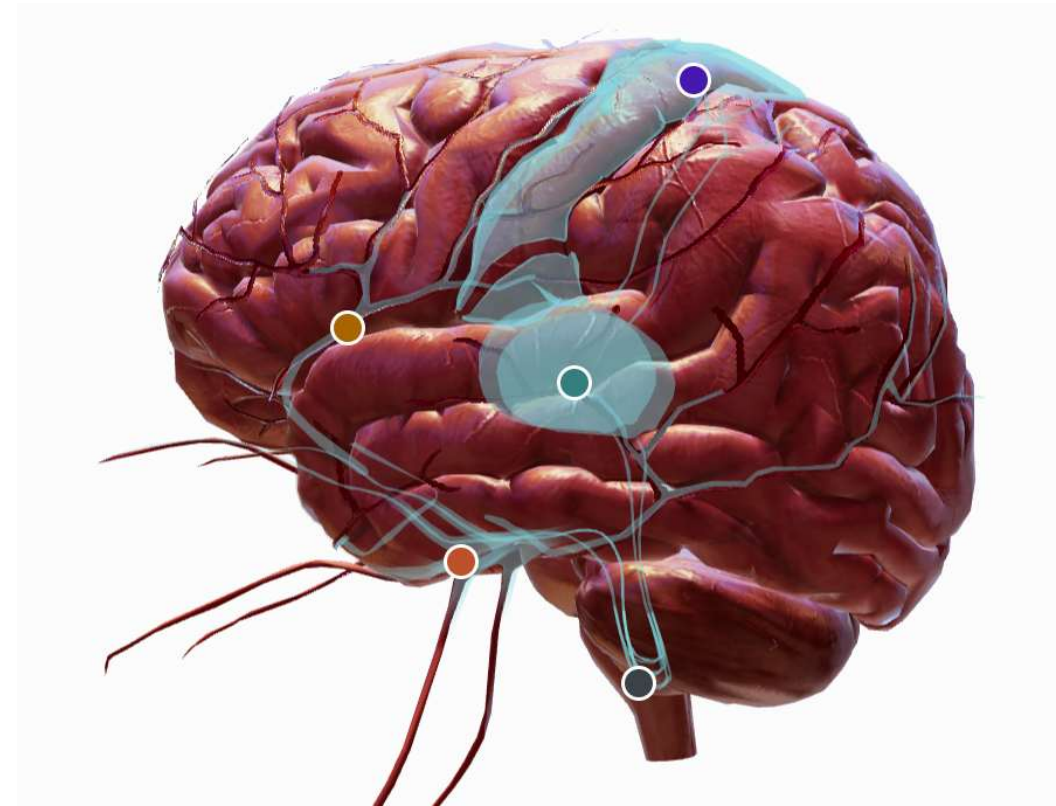
Migren baş ağrısı

- Baş ağrısı- 4-72 saat
- Tek taraflı zonklayıcı
- Fotofobi, fonofobi
- Bulantı, kusma
- Allodini
- Ense sertliği
- Kranial otonomik semptomlar
- Bilişsel semptomlar



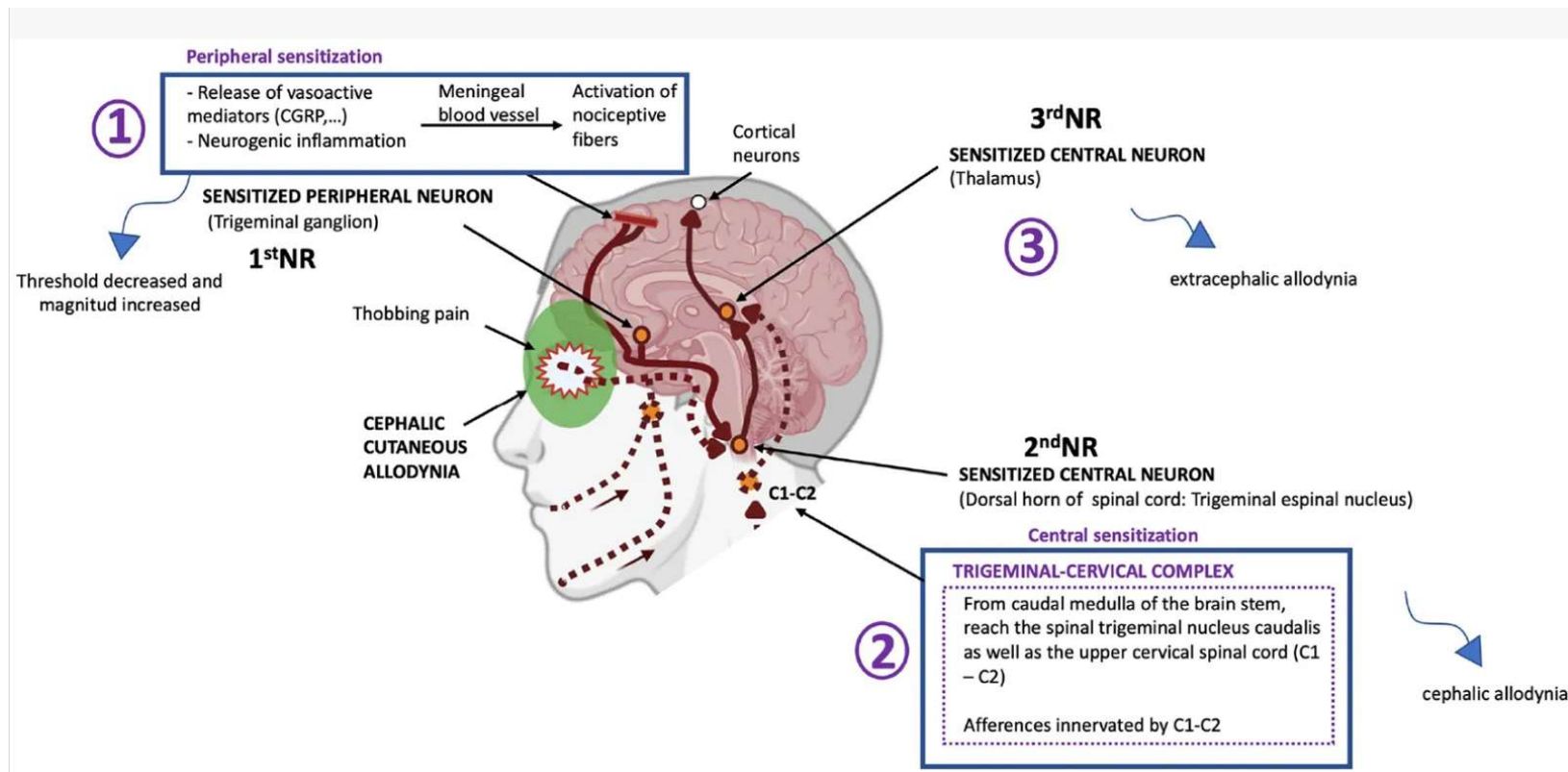
- Trigeminovasküler yolak aktivasyonu
- Meningeal- vasküler nörojenik inflamasyon
- CGRP dahil nöropeptidlerin salınımı
- Periferik ve santral sensitizasyon

- Sensory cortex ^{11,14,24} CGRP
- Thalamus ^{2,11,14,24} CGRP
- Trigemincervical complex ^{11,24}
- Trigeminal ganglion ^{9,11,14,24,26} CGRP
- Meningeal nerves and vessels ^{9,11,24,25} CGRP



Sensitizasyon

- Sensitizasyon: Tekrarlayan aktivasyon sonrası nöronların **artan** **yanıtlılığı**
- **Periferik sensitizasyon:**
 - Primer afferent nöronlarda
 - Ağrı eşiğinde düşüş
- **Santral sensitizasyon:**
 - Trigeminal nükleus kaudalis ve üst merkezlerde
 - Ağrının yayılması ve şiddetlenmesi
- Sonuç olarak → **Allodini**
 - Uzamış ataklar
 - Episodik migren → **kronik migren dönüşümü**



Mínguez-Olaondo A, et al (2022) Cutaneous Allodynia in Migraine: A Narrative Review. Front. Neurol.

Migren- Postdrom

- %60-94 görülür. Nöropsikiyatrik, duyuşal, GIS ve genel semptomlar
- Yorgunluk, ense sertliği
- Bu döneme dair çalışmalar daha az
- Premonitor fazdaki artmış nöronal aktivite, postdromeda benzer mi?
- 16 migren vakası, ng ile ataklar tetiklenmiş
- Globale yakın hipoperfüzyon
- Triptanlar postdroma etki etmiyor (altta yatan diensefalik ve beyin sapı fonksiyonlarını etkilemiyor)
- Anksiyete ve depresyon gibi komorbiditeler, postdrom varlığı/yokluğu ile ilişkili değil.

Postdrom belirtiler

Nonheadache Feature	Percent of Patients Who Recalled Each Postdromal Symptom at Baseline (n = 83)	Percent of Attacks in Which Postdromal Symptoms Were Prospectively Reported During the Electronic Diary Study (n = 425)
Tired/weary	75%	88%
Difficulty with concentration	67%	56%
Stiff neck	16%	42%
Light sensitive	13%	36%
Intolerant/irritable	22%	29%
Dizziness	10%	19%
Yawning	15%	14%
Pale face	18%	21%
Noise sensitive	12%	32%
Hunger/food craving	15%	15%
Thirst	13%	32%
Emotional	13%	24%
Difficulty with thoughts	15%	33%
Constipation	4%	7%
Frequent urination	7%	21%
Nausea/vomiting	6%	15%
Difficulty reading or writing	10%	17%
Difficulty with speech	5%	9%
Other	32%	44%

Prodrom ve postdrom semptomların örtüşmesi, bu sürecin atak boyunca devam ediyor olabileceğini; ancak baş ağrısı, bulantı ve aura tarafından maskelenebileceğini düşündürmektedir.

Postdrom- Migren

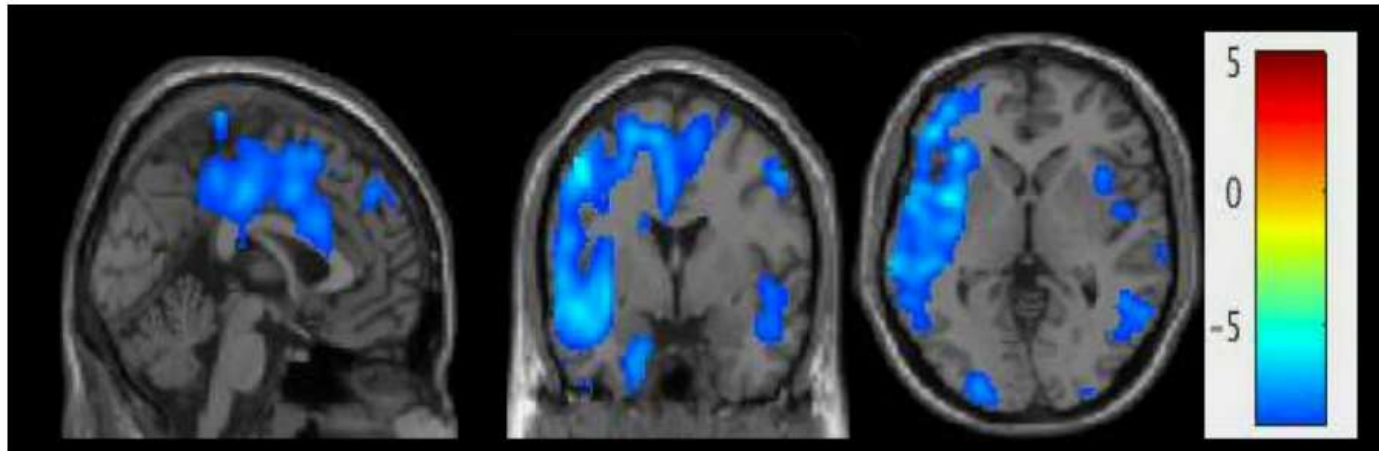
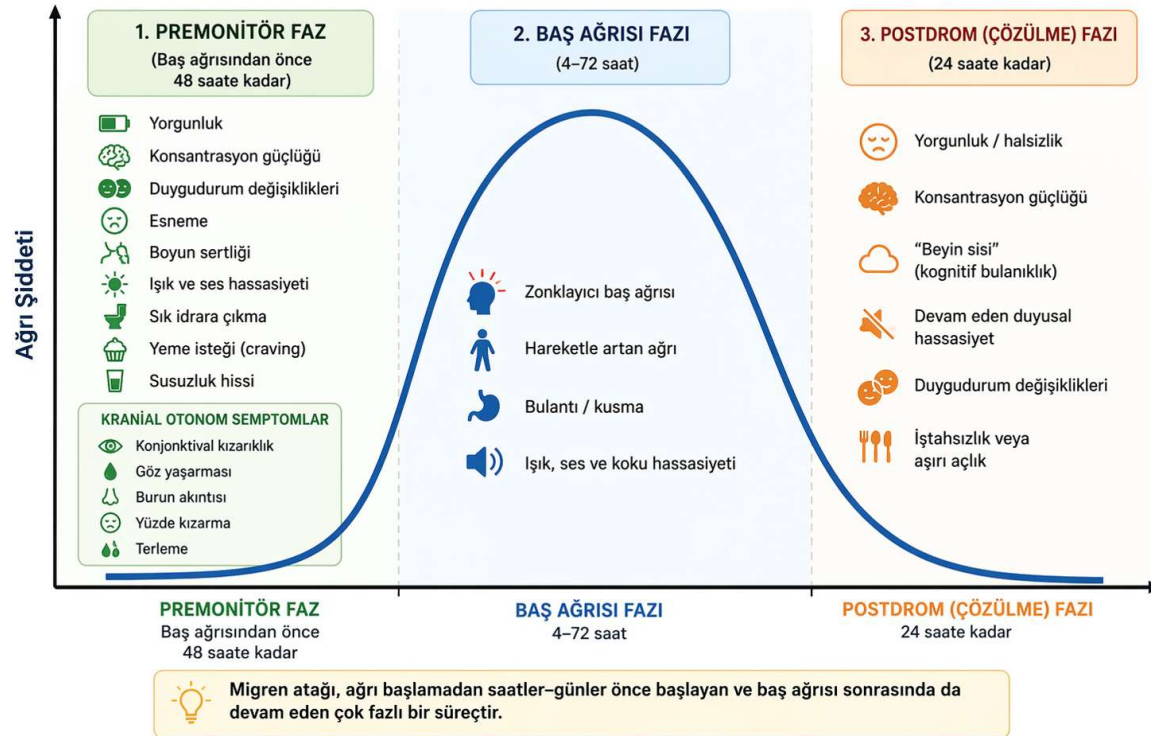


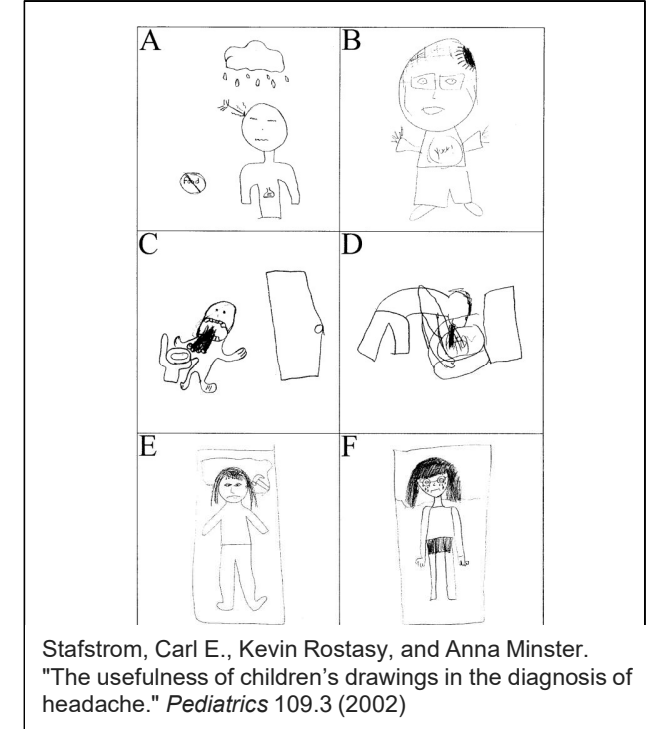
Figure 30. Reduction in rCBF in the postdrome phase compared to baseline at whole brain level and following small volume correction. (Sagittal, coronal and axial sections). Figures show reduction in rCBF over the superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, superior frontal, medial frontal gyrus, Insula, precentral gyrus, inferior frontal gyrus, inferior temporal gyrus, lingual gyrus, cingulate gyrus with peak reduction over the Left precentral gyrus ($P < 0.001$) at a whole brain analysis level. Small volume correction did not yield additional areas. The colour bar on the right indicates the colour coding of the T -scores.

Migren Atağının Tipik Zaman Çizelgesi (Aurasız)



Örnek vaka

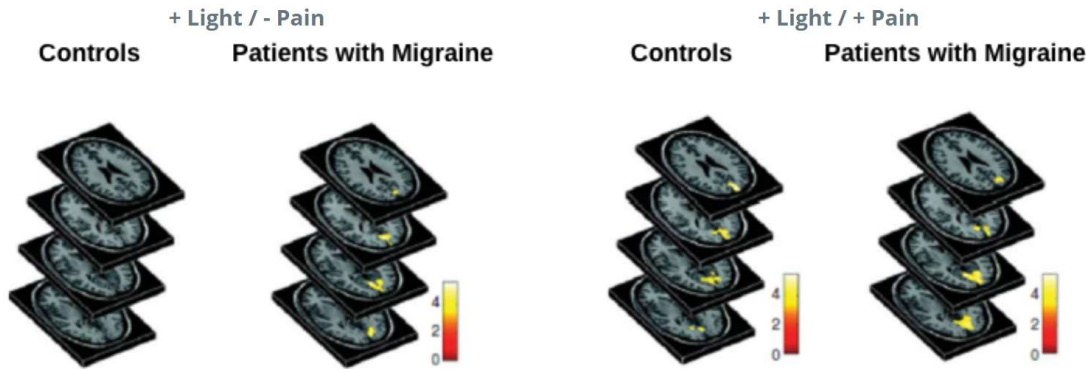
- 9 yaş erkek çocuk,
- 7 yaşından itibaren beyin sapı aralı migreni var
- Zamanla aile atağı 2 gün öncesinden başlayacağını fark ediyor
- Atak öncesi disinhibisyon, davranış değişiklikleri, hiperaktif, nedensiz gülme ve ağlama
- Kardeşini rahatsız edici davranışlar
- 2 gün sonrasında 12 saat süren baş ağrısı,
- 1 saat süren dengesiz yürüme, çift görme
- Baş ağrısı geçtikten sonra, solgun görünümde, gözler şiş, kızarıklık, iştahı azalmış, huysuz, uyumak istiyor, kardeşine sürekli uzak durması gerektiğini söylüyor → 12 saat sürüyor
- Ataklar arasında çok sakin, mutlu bir çocuk ve davranışsal sorunum yok



Premonitör semptomlar (48 saat önce!)
→ **Davranışsal ve emosyonel değişiklikler**
→ **Kranial otonom bulgular (postdromda)**

İnteriktal migren beyni

Between attacks, 7 patients exhibited altered cortical responses due to heat-pain and luminous stimulations⁴¹



Activation of the visual cortex bilaterally was observed in patients with migraine but not in controls

In a PET study using ¹⁵O-labelled water, 7 patients exhibited altered cortical responses due to heat-pain and luminous stimulations between migraine attacks, as compared to matched control subjects.

Adapted with permission from Bouilloche N, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:978-984. ⁴¹

Yapısal Değişiklikler

↓ Gri madde:

→ ACC, insula, frontal-parietal bölgeler, bazal ganglion, serebellum

↑ Gri madde:

→ Somatosensoriyel korteks

↑ Beyaz cevher lezyonları

↓ Beyaz cevher bütünlüğü

☞ Olası neden:

Tekrarlayan nosiseptif yük / iskemi

Ya da atakların sonucu

Fonksiyonel Değişiklikler

• Artmış duyuşal yanıtlar:

→ Görsel, işitsel, somatosensoriyel

• ↑ Nosiseptif işleme

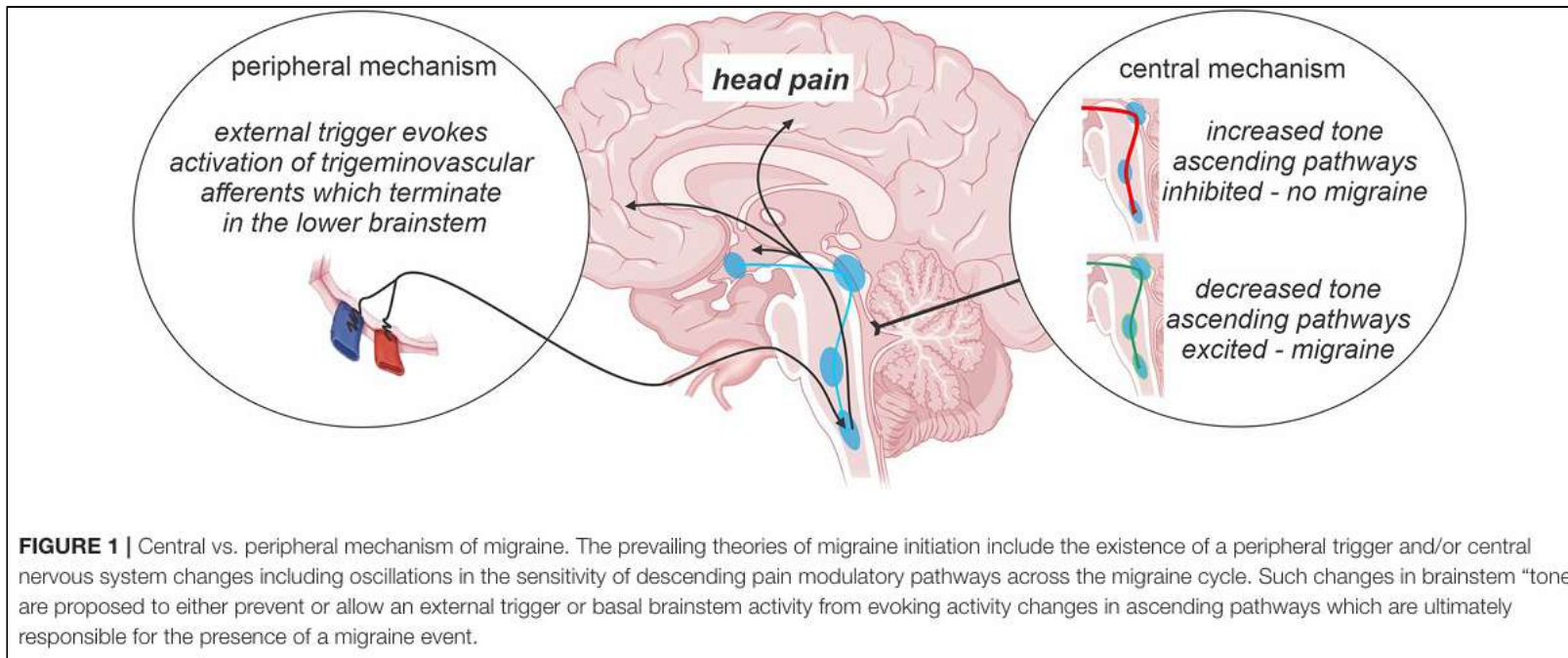
• Pons düzeyinde anormal ağrı modülasyonu

☞ Klinik karşılık:

• Bozulmuş habituasyon

• Azalmış ağrı kontrolü

Migrende periferik ve santral mekanizmalar



Migrenin başlangıcında **primer afferent aktivasyonu şart mı?** → **Tartışmalı**

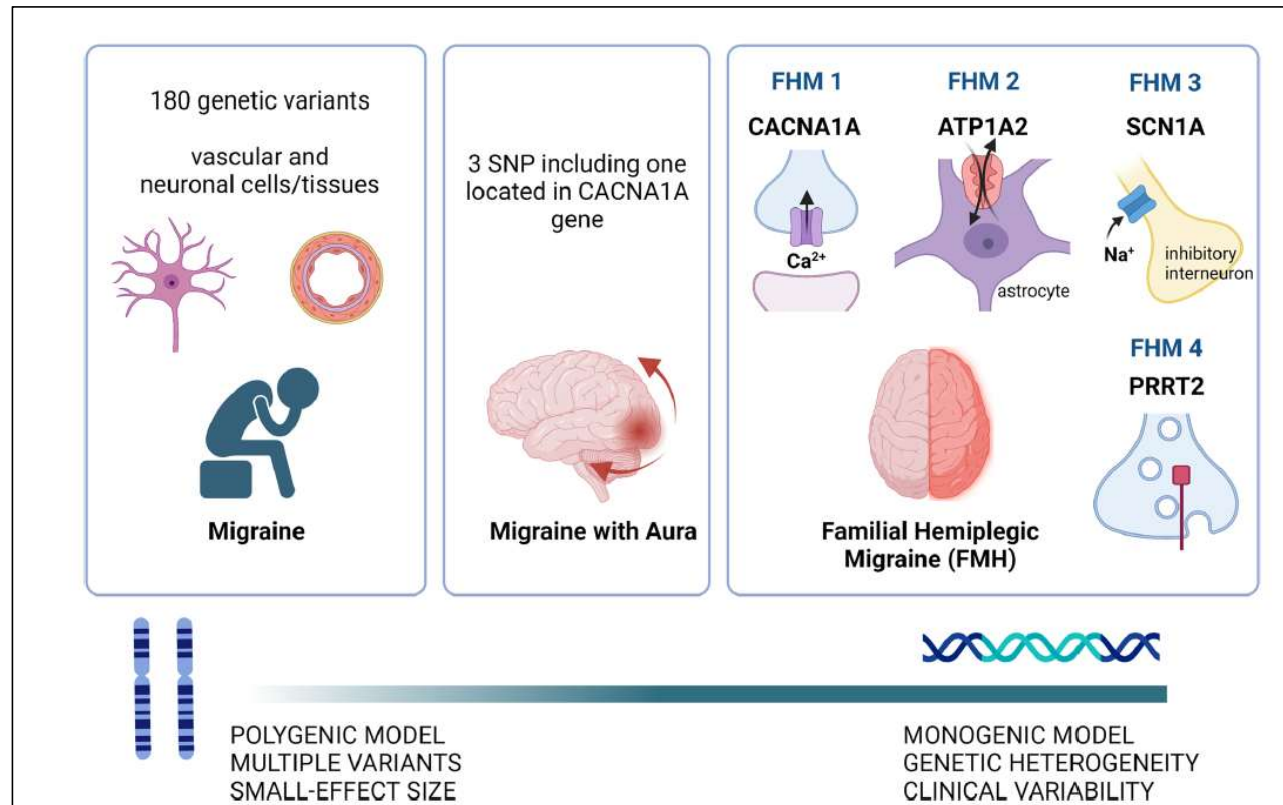
Bulgular:

→ Atak sırasında juguler kanda **CGRP artışı** → Primer afferent aktivasyonunu destekler

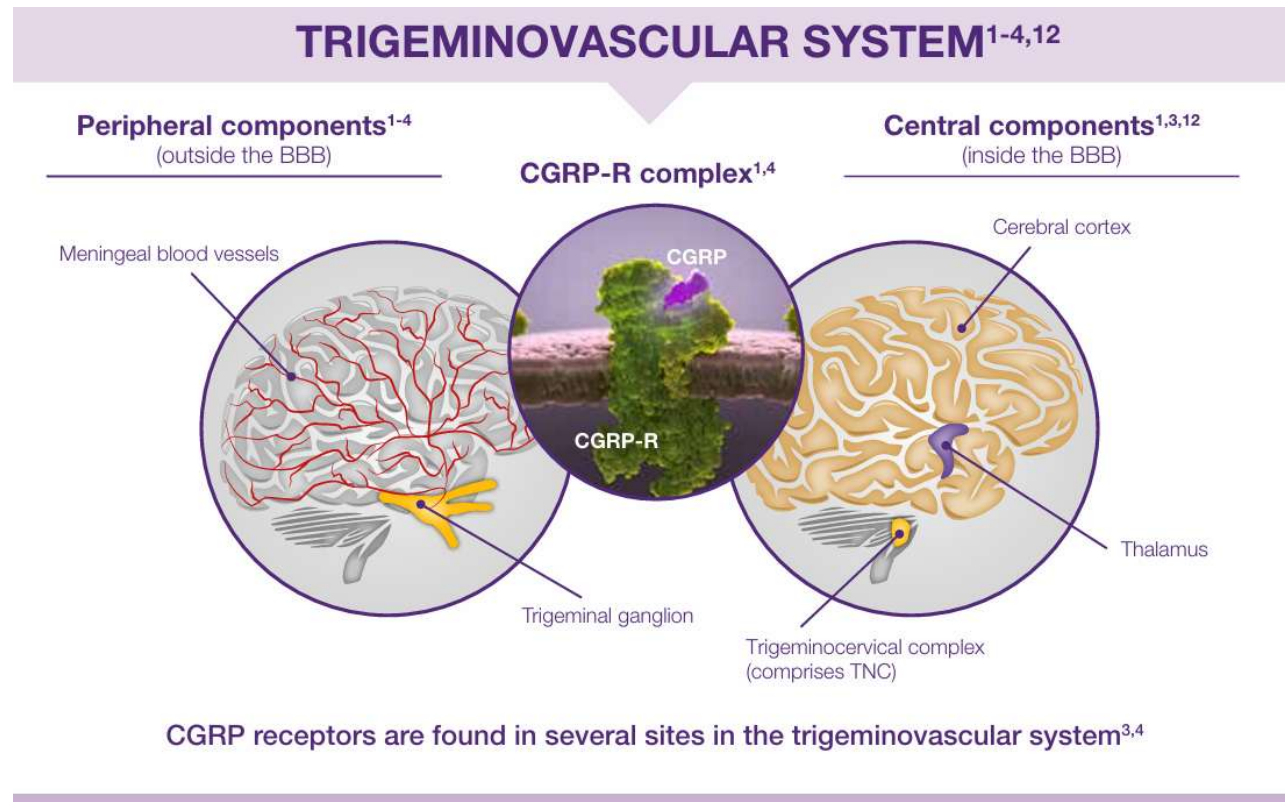
Ancak:

→ Bazı hastalarda **santral disinhibisyon / anormal aktivasyon** ön planda olabilir

Migren ve Genetik



CGRP ekspresyonu



Trigeminal Ganglion ve CGRP

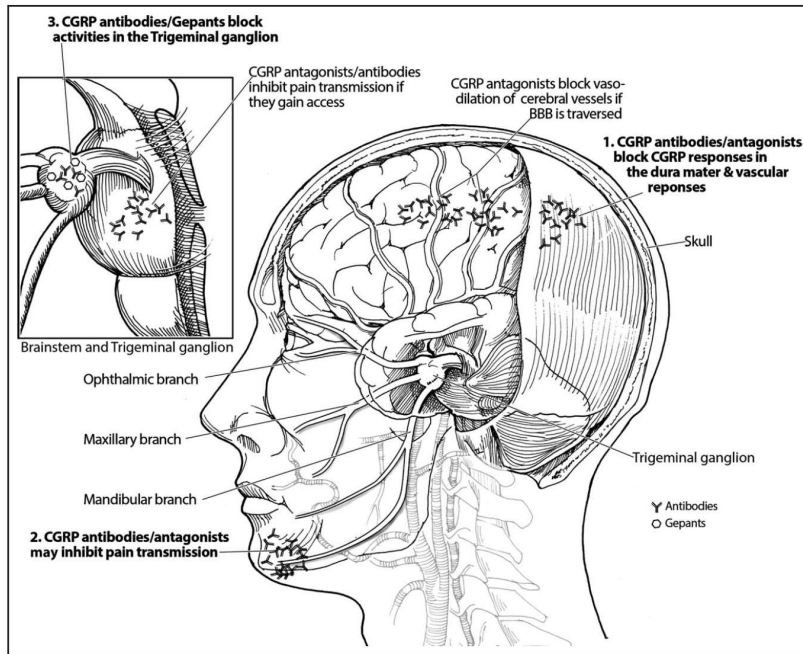


Fig. 2.—Schematic illustration of some of the intracranial sites where the novel CGRP antibodies, the CGRP receptor antibody, and gepants putatively have their main site of action: (i). The trigeminal ganglion with neurons and nerve fibers, satellite glial cells, and blood vessels all have components of the CGRP system. (ii). Dura mater with the meningeal artery and its branches. (iii). Extracranial structures lack blood-brain barrier, which allows these agents to interact with the CGRP signaling at many sites. The central part of the trigeminovascular system, the trigeminal nucleus caudalis, and the spinal cord at C₁ and C₂ levels might also be modified by the antibodies and gepants; however, this would more likely be an indirect effect.

Kan-beyin bariyeri ve büyük molekül yapısı nedeniyle
→→ Anti-CGRP ve anti-CGRP reseptör antikorları SSS'ye anlamlı geçmez

✓ Bu nedenle etki yeri büyük olasılıkla periferik
-CGRP bağlanma bölgeleri trigeminal ganglionda gösterilmiştir.

→ CLR/RAMP1 ile korelasyon

Evans blue çalışmaları:

→ Trigeminal ganglion KBB ile korunmuyor

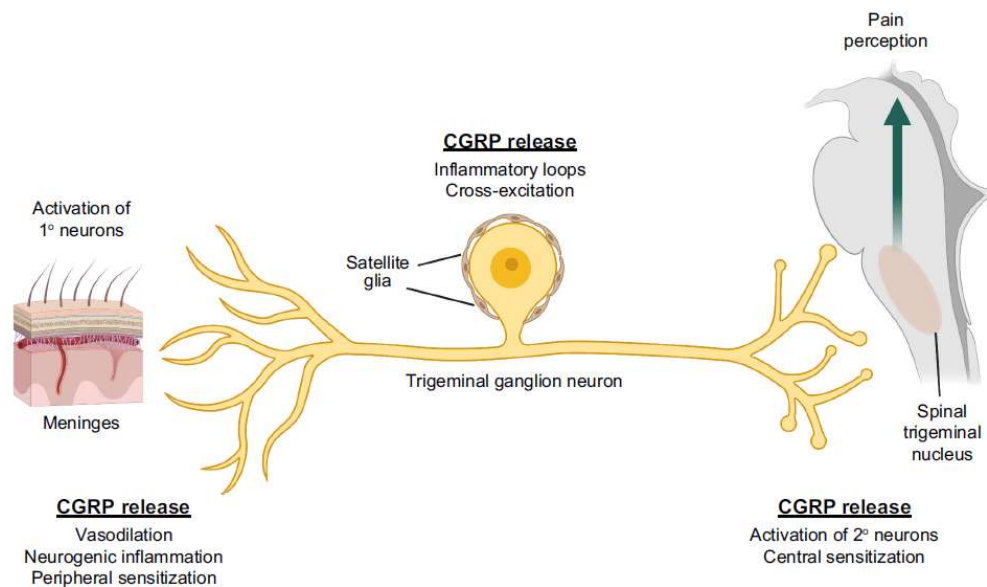


Figure 14. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the trigeminovascular system. CGRP acts at 3 distinct regions within the system. Upon activation, afferent trigeminal fibers release CGRP in the dura and pia layers of the meninges. CGRP actions on immune cells, glial Schwann cells, and trigeminal fibers can cause vasodilation and neurogenic inflammation and potentiate release and peripheral sensitization. Within the ganglia, CGRP can act on satellite glia and neural cell bodies to initiate inflammatory signaling that could further CGRP release and excitation of nociceptive cell bodies. In the spinal trigeminal nucleus, CGRP modulates signals that can lead to activation of second-order neurons and central sensitization. These second-order neurons project to higher brain areas to pain perception. Image created with BioRender.com, with permission.

Russo& Hay, 2023

RUSSO AND HAY

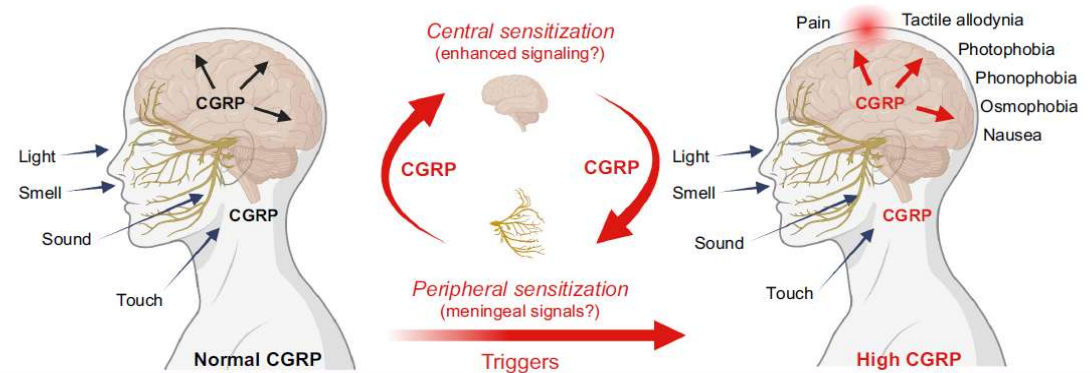
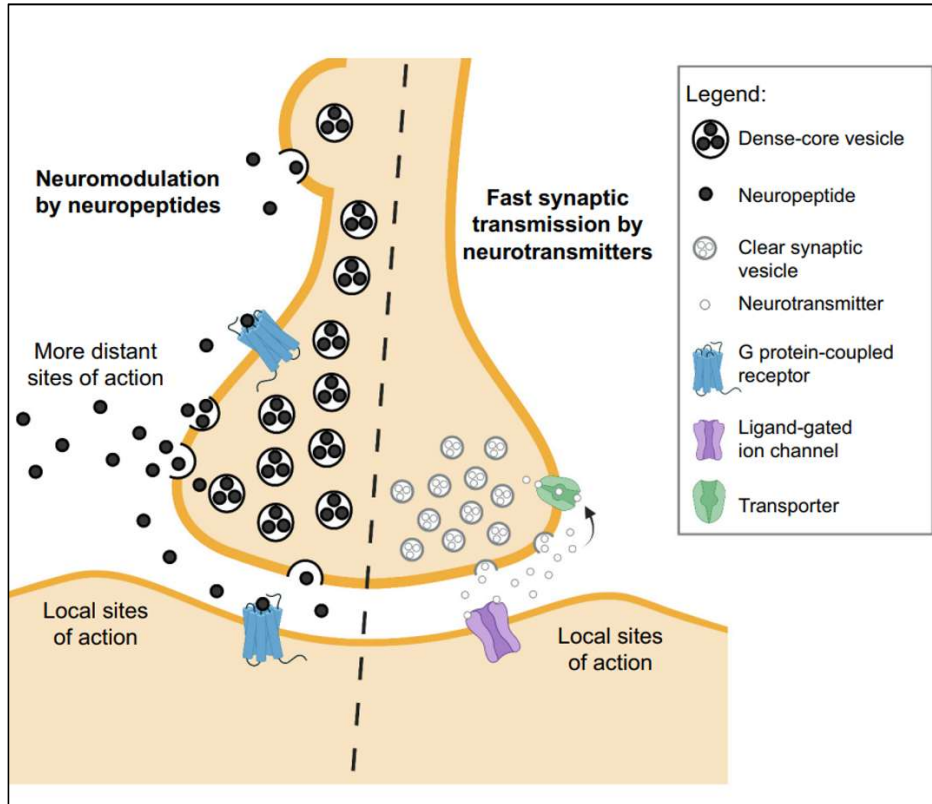


Figure 15. Proposed roles of central and peripheral calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine. Normal levels of CGRP in the central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) are proposed to modulate sensory inputs. When central or peripheral CGRP levels are elevated, perhaps in response to CNS signals, such as repeated cortical spreading depression (CSD) events, or peripheral signals, such as an altered trigeminovascular microenvironment, peripheral and central sensitization can occur, possibly in a reinforcing loop of positive feedback and feedforward signals between the PNS and CNS as indicated. The increased signaling leads to heightened sensitivity to sensory input that is manifested as photophobia and other migraine symptoms, with pain occurring possibly as a protective response to drive the person to reduce sensory input.



- **CGRP salınımı çok güçlü**
 *1 vezikül $\approx 10^4$ (10.000) CGRP molekülü
 *1 nöron saniyede $\approx 10^3$ vezikül salabilir
 →
 *Tek bir nörondan saniyede milyonlarca CGRP salınır
 *Anti-CGRP antikorlar:
 ✗ Tüm CGRP'yi bağlayamaz
 ✓ Ama miktarı azaltır

Propranolol

Non-selektif beta-1 reseptör antagonisti

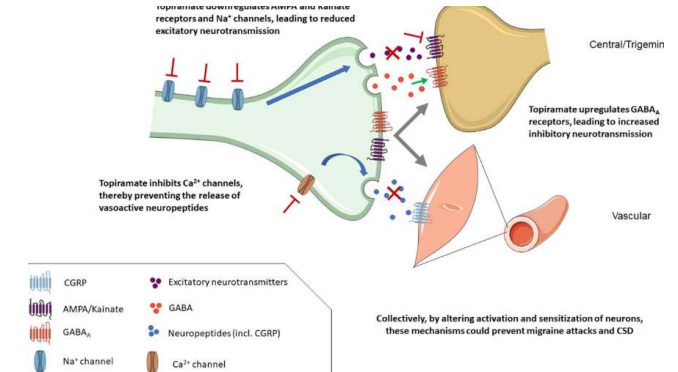
- 5-HT sentezinde deęişiklik
- 5-HT reseptör antagonizması
- Locus coeruleus'ta noradrenerjik aktivite azalması
- Periaqueductal gri maddede GABA deęişiklięi

Topiramet

- Sodyum kanal blokajı
- GABA-A aktivasyonunu artırır
- L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder
- Glutamat reseptörlerini inhibe eder
- Mekanizma net deęildir

Kalsiyum kanal blokerleri

- Verapamil, nifedipin
- Damar düz kasında Ca kanallarını bloke eder
- Serotonerjik sistem üzerinde etkili olabilir

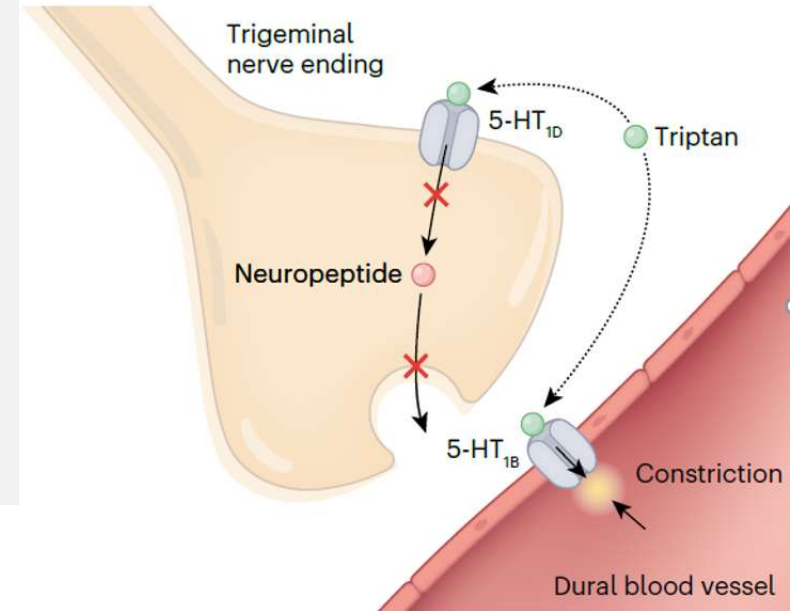


Ergot Alkaloidleri

- Çocuklarda kullanılmaz
- **Ergotamin** ve **dihidroergotamin (DHE)**, çavdar mantarından elde edilen ilk antimigren ilaçlardır
- **DHE**, ergotaminin 9–10 pozisyonunda hidrojenlenmiş analogudur
- Etki mekanizması:
 - Birden fazla **5-HT₁ reseptörüne agonisttir** (5-HT_{1A}, 1B, 1D, 1F)
 - Ayrıca **5-HT₂, adrenerjik ve dopaminerjik reseptörleri** etkiler **Etkileri:**
 - İnflamatuvar nöropeptid salınımını azaltır
 - **Arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon** yapar (triptanlara benzer)
- **Kısıtlılık:**
 - Bulantı ve kusmayı azaltmaz
 - Bu nedenle genellikle **antiemetik ile birlikte kullanılır**

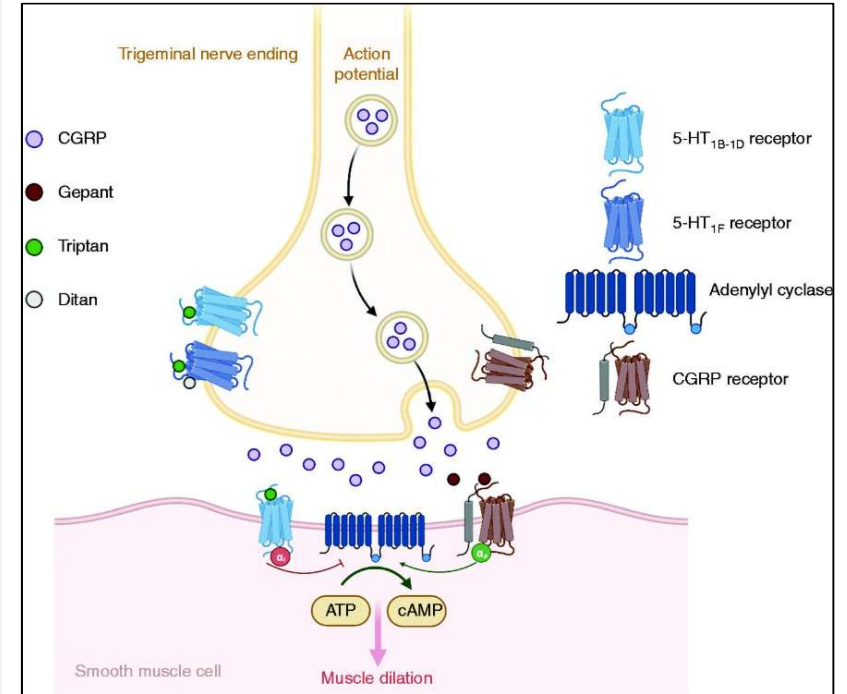
Triptanlar

- **5-HT_{1B} / 5-HT_{1D} / 5-HT_{1F} reseptör agonistleridir**
→ Diğer reseptörlere afiniteleri düşüktür
- Etki mekanizması:
 - Presinaptik **5-HT_{1D} ve 5-HT_{1F} aktivasyonu**; 5-HT_{2A} etkisi daha az
 - **CGRP ve diğer vazodilatör peptidlerin salınımını inhibe eder**
- Bu etki:
 - İntrakraniyal damar genişlemesini önler
 - Migren patofizyolojisini baskılar
- Ayrıca:
 - **5-HT_{1B} reseptör aktivasyonu**
 - **Doğrudan vazokonstriksiyon** oluşturur
- Ayrıca 5-HT_{1B} aracılı dopamin salınımını azaltarak bulantı ve kusmayı da hafifletir.



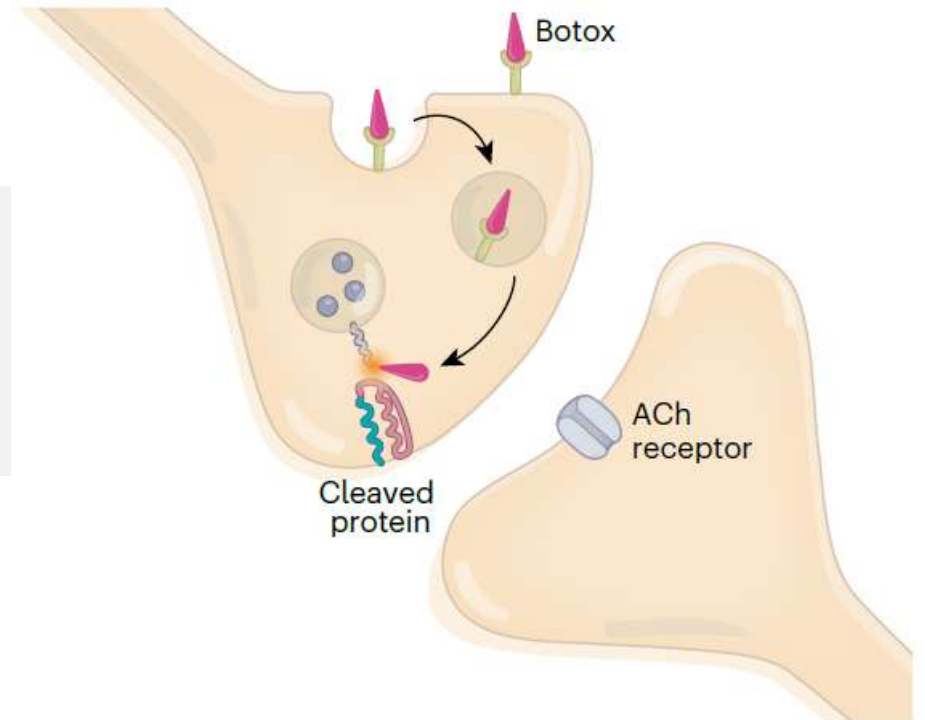
5-HT_{1F} - Ditanlar

- **Lasmiditan**, migrenin akut tedavisinde kullanılan yeni bir selektif 5-HT_{1F} agonistidir
- 5-HT_{1F} reseptörlerine, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D}'ye göre yaklaşık **400 kat daha yüksek afinite** gösterir
- Bu reseptörler başlıca **trigeminal sinirlerde** bulunur
→ Trigeminal ganglion aktivasyonunu belirgin şekilde inhibe eder
- Diğer 5-HT reseptörlerine (özellikle 5-HT_{1B/1D}) düşük afinite gösterir
- Bu nedenle:
→ **Vazokonstriksiyon ile ilişkili yan etkiler daha azdır**
→ Triptanlara göre daha güvenli olabilir
- Özellikle:
 - İskemik kalp hastalığı
 - Raynaud fenomeni
 - Miyokard enfarktüsü öyküsü

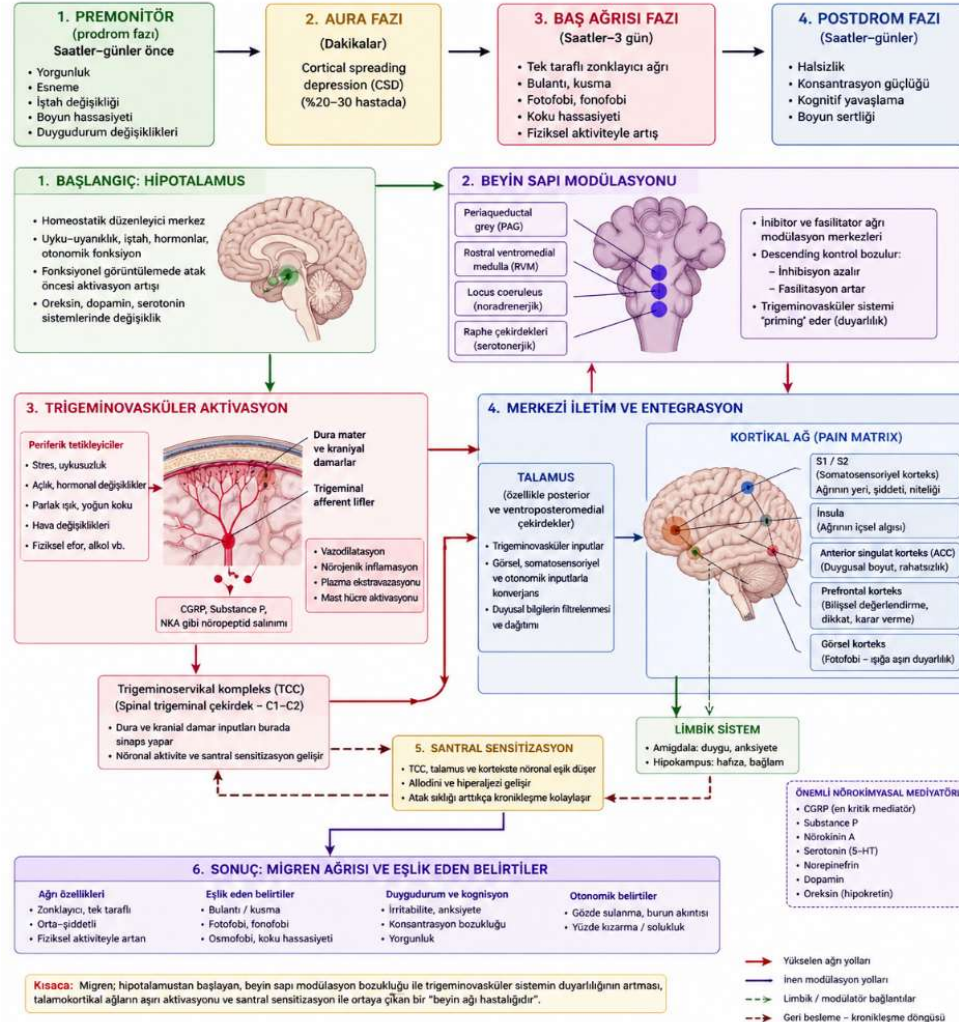


Botox

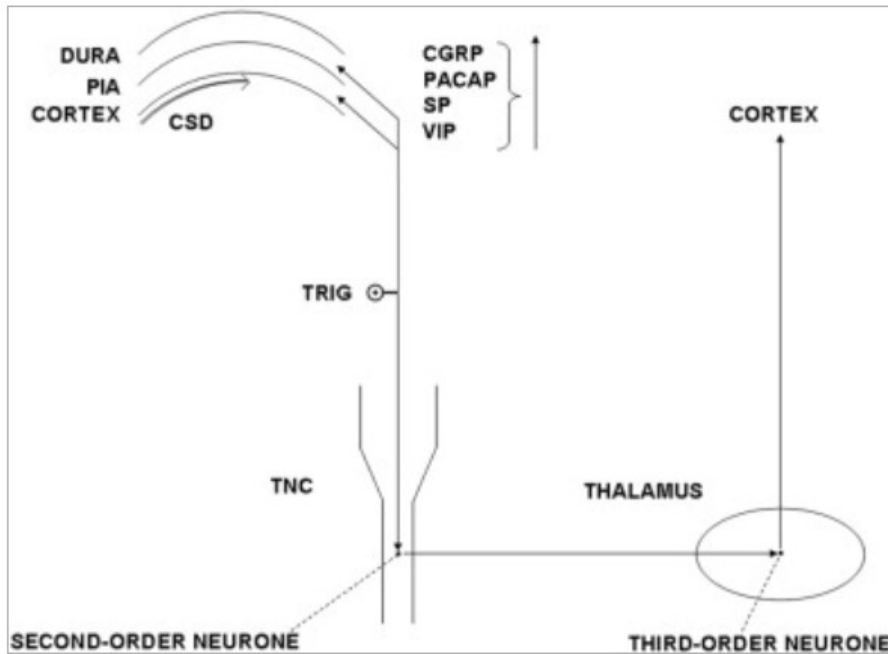
Botox, trigeminal sinir uçlarında nöropeptid salınımını inhibe ederek periferik sensitizasyonu azaltır ve kronik migrende profilaktik etki gösterir



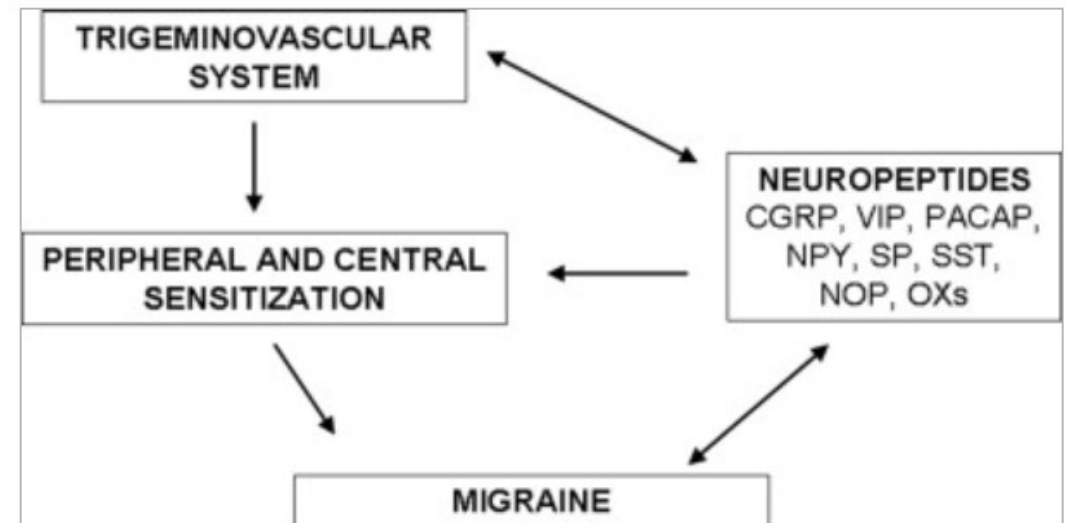
MİĞREN PATOFİZYOLOJİSİ – GÜNCELLENMİŞ MODEL



Özet



Migraine and neuropeptides



Dinlediğiniz için teşekkürler

