

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK MİGREN VE EPİZODİK MİGRENDE SERUMDA
S100B VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE ETYOPATOGENEZ AÇISINDAN
DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevim ÖZDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent MÜNGEN**

ELAZIĞ

2014

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Nöroloji Anabilim Dalı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince; Tez Danıőmanım deęerli hocam Prof. Dr. Bűlent MŪNGEN'e,

Tezimin laboratuvar aőamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr Nevin İLHAN'a, istatistik aőamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Sűleyman S. KOCA'ya ve Uzm. Dr. Servet Yolbaő'a,

İhtisasım boyunca emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Serpil BULUT, Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR' e, hemőire ve sekreter arkadaşlarıma,

Uzmanlık eęitimim sűresince destek olan en baőta sevgili anneme ve tűm aileme teőekkűr ederim.

ÖZET

Migren başağrılarının benign yani iyi huylu başağruları olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda migrenli hastalarda nöronal hasar geliştiğine dair radyolojik ve biyokimyasal veriler ortaya konulmaya başlanmıştır. Migren hastalarında başağrısı döneminde ve interiktal dönemde beyinde hücresel hasar gelişip gelişmediğini araştırmak amacıyla; özellikle nöronal hasarın hassas bir göstergesi olarak kabul edilen serum NSE düzeyleri ve glial hücre hasarının göstergesi olarak kabul edilen serum S100B düzeyleri son yıllarda bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Keza kronik migren olgularında yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada epizodik migren atakları olan 26 hastada interiktal dönemde ve 27 kronik migren hastasında nöronal hasarı gösteren serum NSE düzeyleri ve glial hasarı gösteren serum S100B düzeylerine bakarak hücresel hasar olup olmadığı araştırıldı. Gerek epizodik migren başağruları olan hastalarımızda ve gerekse kronik migreni olan hastalarımızda serum NSE ve S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek idi. Sonuçlarımız daha önceki çalışmalar ile kısmen benzerlik kısmen farklılık göstermektedir.

Çalışma sonuçlarımız gerek epizodik gerekse kronik migrenli hastalarda hem nöronal hem de glial etkilenme olduğunu düşündürmektedir. Epizodik migreni olan olgularımız ile kronik migreni olan olgularımız birbirleri ile karşılaştırıldığında NSE ve S100B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da kronik migrenli olgularda düzeyler daha yüksek idi.

Literatürde bu hususla ilgili çalışma henüz yoktur. Nöron spesifik enolaz ve S100B düzeylerinin kronik migrenlilerde epizodik migrenlilerden daha yüksek olması kronik migrenlilerde hücresel hasarın daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Epizodik migren olgularımızda interiktal dönemde bu marker'ları yüksek bulundu. Bu durum hastalarda gelişen hücresel hasarın sadece başağrısı ataklarının yol açtığı bir durum olmadığını, interiktal dönemde de ilerleyici bir sürecin devam ettiğini telkin etmektedir. S100B yüksekliğinin kan beyin bariyerindeki bozulmaya da işaret ettiği bildirilmiştir. Bu muhtemel ilerleyici süreçte kan beyin bariyerinde bozulmanın da rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epizodik migren, kronik migren, nöron spesifik enolaz, S100B

ABSTRACT

COMPARISON SERUM S100B AND NEURON SPECIFIC ENOLASE LEVELS IN EPISODIC MIGRAINE AND CHRONIC MIGRAINE AND THEIR VALUE FROM THE POINT OF ETIOPATHOGENESIS

Migraine headaches are generally accepted as benign headaches. But in recent years the advent of neuronal damage in patients with migraine based on radiological and biochemical data has begun to be revealed. To investigate whether cellular damage develops during migraine headache and interictal period, serum NSE levels, especially considered a sensitive indicator of neuronal damage, and S100B serum levels which is indicative of glial cell damage was investigated in several studies in recent years. In these studies contradictory results were obtained. Likewise, any study performed in patients with chronic migraine are not available. In this study, the serum NSE and S100B levels were investigated in 26 patients with episodic migraine in the inter ictal period and in 27 chronic migraine patients to define whether cellular damage occurred. Serum NSE and S100B levels were significantly higher in the episodic and chronic migraine groups compared to control group. Our study has partly same and partly different results with respect to previous studies.

Our results have episodic migraine in patients with both chronic suggest that both neuronal and glial affected. Our patients with episodic migraine and chronic migraine patients with NSE and S100B compared to correspond with each other statistically significant differences were detected between levels. NSE and S100B were no statistically significant differences between the levels. However, although not statistically significant in patients with chronic migraine were higher levels.

Studies in the literature in this respect are not yet. neuron-specific enolase and S100B levels in chronic migraine is higher than episodic migraine cellular damage in chronic migraine suggests that there is more. Episodic migraine during the interictal this marker in our patients was high. In this case, the patient developed cellular damage caused by the attack only headache is not a condition, a progressive interictal also seem to suggest that the process continues. S100B height pointed to deterioration in the blood brain barrier has been reported that. These possible in the process of progressive deterioration of the blood brain barrier suggest that it may also play a role.

Keywords: Episodic migraine, chronic migraine, neuron-specific enolase, S100B

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Migren	2
1.1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.2. Birincil Baş ağrılarının Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri	4
1.1.3. Migren Komplikasyonları	7
1.1.4. Kronik Migren	8
1.1.5. Migren Baş ağrısının Fizyopatolojisi	10
1.1.6. Migren Baş ağrısının Kliniği	17
1.2. Nörolojik hasarlanmanın biyokimyasal göstergeleri	19
1.2.1. Protein S100B	19
1.2.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	22
1.2.2.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri	23
1.2.2.2. NSE Analizi	24
1.2.2.3. NSE ve S100B'nin incelendiği hastalıklar	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. BULGULAR	29
3.1. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi	29
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	33
6. ÖZGEÇMİŞ	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri	19
Tablo 2. NSE'nin insan dokularındaki miktarları	24
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları	29
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının serum S100B ve NSE düzeyleri	29
Tablo 5. Kronik ve epizodik migrenlilerde serum S100B ve NSE düzeyleri	30
Tablo 6. Kronik migren ve kontrol grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri	30
Tablo 7. Epizodik migren ve kontrol grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri	30

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Migrende kortikal yayılan depresyon (CSD) ve ağrı ilişkisi 12
- Şekil 2.** Migren fizyopatolojisi; Migrende normal duysal girdiyi düzenleyen beyin sapı yolları 17

KISALTMALAR LİSTESİ

AHM	: Ailesel hemiplejik migren
APUD	: Amin precursor uptake and decarboxylation
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CSD	: Yayılan kortikal depresyon dalgası
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili polipeptit
EEG	: Elektroensefalografi
IHS	: Uluslararası baş ağrısı derneği
LEP	: Lazer uyarılmış potansiyeller
MBP	: Miyelin basic protein
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Resonans Spektroskopi
NDPH	: Yeni günlük persistan baş ağrısı
NMDA	: N-metil D-aspartat
NNE	: Nonnöronal enolaz
NSAİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
PAG	: Periaquaduktal gri madde
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SNRI	: Selektif noradrenerjik reuptake inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SUNCT	: Kısa süreli, tek taraflı, konjonktival enjeksiyon ve sulanma ile birlikte olan nevraljiye benzer baş ağrısı
TCA	: Trisiklik antidepresanlar
TNC	: Trigeminal sinir kaudal çekirdeği

1. GİRİŞ

Migren, binlerce yıldan beri bilinen bir hastalıktır ve nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği primer, epizodik baş ağrısıdır (1, 2).

1940'lı yıllarda migren ile ilgili bilginiz, "geniş bir öyküsel literatür ve varsayımlarla fazlasıyla yüklenmiş ve kişilik yapısının etkisi altında kalmıştır" şeklinde yorumlar yapılırken son 20 yıldır migren baş ağrısının farmakolojisi, fizyopatolojisi, epidemiyolojisi ve genetiği hakkında büyük gelişmeler yaşandı.

Migrenin genel popülasyonda yaşam boyu prevalansı %16 olarak bildirilmektedir (1, 2). Erkeklerde yaşam boyu prevalansı %8 iken kadınlarda %25 bulunmuştur. Migrenin bir yıllık prevalansı ise erkeklerde %6, kadınlarda %15 olarak bulunmuştur.

Migrende ağrı ataklar halinde gelir. Klasik bir atak; Prodrom evresi, Aura evresi, Ağrı evresi, Ağrı sonrası evre olmak üzere dört evreden oluşur. Bu evrelerin hepsi her atakta olmayabilir. Ağrı çoğu zaman 4-72 saat içinde sonlanır ve ataklar arasında kişi normal hayatına devam edebilir. Migrenin etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için öncelikle doğru tanı koyulmalı, hastaya tanısı açıklanmalı ve hastayla işbirliği içinde uygun bir tedavi planlanmalıdır (1-3).

Migren, tanısı öyküye dayanılarak konan bir hastalıktır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda migrenin patofizyolojisinde yalnızca vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür (1, 2). Migren primer olarak nöronal bir süreçtir (4, 5). Migrenin altında yatan aşırı uyarılabilir bir serebral kortekstir. Bu aşırı uyarılabilirlikle birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan "yayılan kortikal depresyon dalgası" (CSD) migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Migren baş ağrılarının benign yani iyi huylu baş ağrıları olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda migrenli hastalarda nöronal hasar geliştiğine dair radyolojik ve biyokimyasal veriler ortaya konulmaya başlanmıştır (6, 7). Migren hastalarında baş ağrısı döneminde ve interiktal dönemde beyinde hücresel

hasar gelişip gelişmediğini araştırmak amacıyla; özellikle nöronal hasarın hassas bir göstergesi olarak kabul edilen serum NSE düzeyleri ve glial hücre hasarının göstergesi olarak kabul edilen serum S100B düzeyleri son yıllarda bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (8-11). Keza kronik migren olgularında yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada epizodik migren atakları olan hastalarda interiktal dönemde ve kronik migren hastalarında nöronal hasarı gösteren serum NSE düzeyleri ve glial hasarı gösteren serum S100B düzeylerine bakarak hücrel hasar olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

1.1. Migren

1.1.1. Genel Bilgiler

Toplumda çok sık görülmesi nedeniyle baş ağrısı önemli bir konudur. Kişi için en önemlisi ise baş ağrısı hayati tehlike yaratabilecek bir hastalığın bir belirtisi olabilir (1).

Baş ağrısı en eski uygarlıklardan beri insanları rahatsız eden ve üzerinde çalıştıkları hastalıklardan olagelmıştır. Milattan önce (M.Ö.) 7000 yılına ait neolitik insan kafataslarında trepanasyon denen bir işlemin uygulandığı ve bu işlemin baş ağrısını tedavi etmek amaçlı kullanıldığı düşünülmektedir (2).

Günümüze kadar, geçen bin yıllar süresince baş ağrısının tanısı ve tedavisinde pek çok ilerleme olmuştur.

Baş ağrısına ilişkin kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar dayanmaktadır. Bir sümer epik şiirinin yazılı olduğu ve baş ağrısını anlatan tablet bilinen en eski kaynaktır. M.Ö. 1200 yılına tarihlenen bir Mısır baş ağrısı reçetesi ve M.Ö. 2500 yılına ait olduğu bildirilen “Ebers Papirusu” migren, saplanıcı baş ağrısı ve nevralkjiyi tanımlamaktadır. Hipokrat da migren baş ağrısına öncülük edebilecek olan ve kusmayla rahatlayan görsel aurayı M.Ö. 400 yılında tanımlamıştır.

Milattan sonra 2. yüzyılda, Aretaeus, çoğunlukla başın bir tarafında hissedilen, bulantının eşlik ettiği ve ağrısız dönemlerin izlediği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Aretaeus bu tanımla migrenin buluşcusu olarak bilinir.

Migren terimi M.S. ikinci yüzyılda Yunanca’da yarım baş ağrısı anlamına gelen “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. Migrenin sık görülen diğer

başığrularından ayrımı ise ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır. Tisso migreni supraorbital nevralsi olarak isimlendirmiştir. İzleyen yüzyılda DuBois Reymond, Mollendorf ve Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler ileri sürmüşlerdir. 1783 yılında Liveing “Megrim, hasta edici başığrısı ve ilişkili bozukluklar üzerine; sinir fırtınalarının patolojisine bir katkı” isimli yazısını kaleme almış ve bu monograf ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Liveing bu makalesinde otonom sinir sistemindeki bozuklukları sinir fırtınaları olarak isimlendirmiş ve temel sorunu buna bağlamıştır (2). Deyl, Spitzer ise 1900 yılında başığrısının etyolojisine yönelik bazı hipotezler öne sürmüştür (1). 1930 yılında da Johnn Grahom ve Harold Wolf tarafından “vasküler teori” tanımlanmıştır. Vasküler teoriye göre aura intrakraniyal arterlerde vazokonstrüksiyona; başığrısı ise eksternal ve internal karotis arterlerinin dallarında aşırı vazodilatasyona bağlı gelişmektedir (12). Yine aynı yazarlar 1938 yılında ergotamin isimli ilaçla serebral vazokonstrüksiyon yaparak etki ettiğini göstermişler ve bunu da vasküler teoriye kanıt olarak sunmuşlardır (2). 1944 yılında Leao ve geçtiğimiz dekatta da Lauritzen ve Olesen migren için nörojenik teoriyi ileri sürmüştür. Nörojenik teoriye göre; aura rafe nükleusunda ve lokus seruleusta başlayan deşarjlar nedeniyle meydana gelmektedir. Bu deşarjlar bölgesel olarak kan akımı azalmasına sebep olurlar. Bölgesel kan akımı azalması nöronal depresyonu ortaya çıkarır ve bu nöronal depresyon da öne doğru yayılarak “yayılan depresyon dalgasını” (spreading depression) oluşturur (13).

Migren tedavisinde ergot kullanımı uzun dönemler boyunca kurtarıcı olmuştur. Ergot kullanımına dair tıbbi literatürdeki ilk yayınlar 1883 yılında Almanya’da Eulenberg, 1894 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nden Thompson ve yine aynı yılda İngiltere’den Campell tarafından bildirilmiştir. Stoll ve Hoffmann ise 1943 yılında dihidroergotamini sentezlemişlerdir. Horton, Peters ve Blumenthal ise Mayo Klinik’te dihidroergotamini migren tedavisinde başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Pot Humphrey ve ark. (14) tarafından sumatriptanın geliştirilmesiyle modern migren tedavisi dönemi başlamıştır.

Humphrey ve ark. (14) serotoninin başığrısını giderebileceği kavramına dayanarak serotonine benzeyen yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdu. Bu gelişme ile akut migren tedavisi çalışmaları yeni

bir boyut kazandı ve bugün triptanlar olarak bildiğimiz ilaçların etki mekanizmalarının açığa çıkmasını sağladı.

Migrenin önleyici tedavisi için modern yaklaşım ise migrenin aşırı serotonine bağlı olduğu inancı ile başladı. Sicuteri migren ve küme başağrılarında profilaktik tedavi için bir serotonin antagonisti olan metiserjid'in geliştirilmesine katkıda bulundu. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir.

Bazı anti-epileptik ilaçların migrende etkili olduğunun bulunması bu yeni çalışmaların sonuçlarındandır. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, başağrısına ilişkin temel bilimler de gelişmekte, klinisyenlerin başağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır (2). Başağrısı ile ilgili bilimsel çalışmalar özellikle 19. yüzyıldan sonra çok hızlanmıştır. Son yıllarda ailevi hemiplejik migrenin geni bulunmuş, migren ve küme başağrısında sorumlu olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir. Bütün bu gelişmelerin sonucu olarak da özellikle son 20 yılda başağrısı için tanı kriterleri geliştirilmiş ve farklı sınıflamalar yapılmıştır (15, 16).

1.1.2. Birincil Başağrılarının Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri

Primer başağrılarının tanımlanması çalışmaları zaman içinde bazı güçlükleri de ortaya çıkarmıştır. Epidemiyolojik çalışmaları güçleştiren en önemli etkenlerden birisi tanıya ilişkin tek bir standart ölçütün olmamasıdır. Bu sebeple olsa gerek ki birincil başağrılarının prevalans ve insidanslarıyla ilişkili yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (17). Başağrısının aralıklı ve tekrarlayıcı olabilen seyirlerinden dolayı hastalar iyilik dönemlerinde başağrılarının özellikleriyle ilgili ayrıntıları tam olarak hatırlayamayabiliyorlar (18, 19).

Temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacıyla çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır (15, 16, 20, 21). İlk başağrısı sınıflaması Ad-Hoc Committee tarafından 1962 yılında yapılmıştır (21). Bu sınıflamanın yetersizliği nedeniyle Olessen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Başağrısı Derneği" (IHS) 1988 yılında tüm başağrılarını içeren sınıflamayı ve tanı ölçütlerini bildirmişlerdir (15). IHS 1988 sınıflamasının özellikle yeni tanımlanan bazı başağrılarını içermemesi ve yetersiz kalması nedeniyle 2004 yılında IHS yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri kılavuzu yayınlamıştır. Bu son

sınıflamada başağrıları toplam üç kategoriye ayrılmış ve 14 başlık altında toplanmıştır:

A.Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması (16)

a. Birincil Baş Ağrıları

Migren:

Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks): Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır. *(aşağıda “*” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.)* (16).

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)

*(*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)*

C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı *(* tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)*

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır: *(*Bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir)*

1. Bulantı ve /veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.

Tanı Ölçütleri

A. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:

1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması

2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler

3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli

4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C. Organik hastalık işareti olmamalı

Özgün Auralı Migren: Özgül aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı: Özgün aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

Baş Ağrısız Özgün Aura: Burada baş ağrısı hiç gelişmez ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğer nedenleri araştırmak gereklidir.

Ailesel Hemiplejik Migren (AHM): Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. AHM'de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, BOS'da pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. %50'sinde süregelen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir.

Sporadik Hemiplejik Migren: Hastada kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı görülürken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında kas gücü kaybıyla giden auralı migren hikayesi bulunmamalıdır.

Baziler-Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren): Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren atağı olmalıdır.

Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

Tekrarlayıcı Kusmalar: 1988 sınıflamasında yoktu. Tekrarlayan bulantı ve kusma atakları vardır. Bu ataklar birbirinin aynısıdır. Atak sırasında halsizlik ve solukluk vardır. Çocuk ataklar arasında normaldir. Tespit edilebilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur.

Abdominal Migren: İdiyopatik tekrarlayan bir bozukluktur. 1-72 saat süren karın ağrısı vardır. Ağrı orta-ağır şiddettedir ve vazomotor belirtilerle, bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistem veya renal hastalık öyküsü yoktur.

Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi: Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Kendiliğinden geçer. Bazı ataklarda baş ağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir.

Retinal Migren: Tekrarlayan ataklar şeklinde monoküler görsel bozukluk (skotom, körlük) ve eşlik eden migren baş ağrısı vardır.

1.1.3. Migren Komplikasyonları

Kronik Migren: İlaç aşırı kullanımının bulunmadığı, ayda 15 ya da daha fazla gün olan, toplam 3 aydan fazla olan migren baş ağrısı.

Tanı Ölçütleri: Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 1.1 aurasız migren ölçütlerinden C ve D' nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

Migren Statusu: 72 saatten uzun süren ve işten düşüren migren atağının olması.

İskemi Olmaksızın Dirençli Aura: Bir haftadan uzun süren aura belirtileri vardır.

Migrene Bağlı İnfarkt: Bir ya da daha fazla migren aurası iskemik beyin lezyonu ile ilişkilidir. Görüntülemeye ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilir. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.

Migrene Bağlı Epileptik Nöbet: Migren aurası tarafından tetiklenen nöbettir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır.

Olası Migren (Migrenöz Bozukluk): Baş ağrısı ve/veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılıyorsa olası migren adı verilir.

1.1.4. Kronik Migren

Önceleri transforme migren olarak isimlendirilen kronik migren, 3 aydan uzun süreli ayda 15 veya daha fazla gün olan ve en az 8 günü IHS tanı kriterlerine uyan, bir triptan veya ergoya yanıt veren başağrısı olarak tanımlanır. Hasta giderek daha da sıklaşan auralı veya aurasız birbirinden bağımsız migren atağı geçirdiğini ifade eder. Bu tablonun sonucunda günlük veya neredeyse günlük başağrısına neden olacak şekilde sıklığı artan, interparoksizmal gerilim tipi başağrısı ortaya çıkar. Bu hasta grubunda kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin migren alevlenmeleri görülebilir. Hastaların çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız başağrısı periyotları olabilmektedir.

Tanı ölçütleri;

1) Aurasız migren için IHS kriterlerinde C ve D ölçütlerini karşılayan 3 aydan uzun zamandır ayda 15 gün ve daha fazla süren başağrısı

2) Başka bir bozukluğa bağlı olmama

Kronik günlük başağrısının prevalansı %2.95 ile %4.7 arasındadır (22, 23). Kronik migren ile kronik gerilim tipi başağrısının prevalansı eşittir ve kronik günlük başağrısı grubunun yaklaşık yarısı kadardır. Castillo ve ark. (24)'ın yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %41, kronik gerilim tipi başağrısı olan hastalarda ise %18 oranında ilaç aşırı kullanımı saptanmıştır. Kronik migrenin, kronik gerilim tipi başağrısına göre daha fazla fonksiyon kaybına neden olduğu ve daha şiddetli seyrettiği ortaya konmuştur. Kronik günlük başağrısı prevalansının, nüfusun %2.95 i olduğu, bunların da 2/3 ünün kronik migren hastası olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalara göre kronikleşme açısından bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında, kafa travması, ilaç aşırı kullanımı, beraberinde psikiyatrik hastalıklar, uyku bozuklukları ve strese neden olan yaşam olayları sayılabilir boşanma, vefat vs... (25).

Kronik baş ağrılarının (kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı gibi) ortak bir patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Esas olarak altta yatan iki mekanizma tanımlanmıştır. Santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu (duyarlılaşma) ve antinosiseptif sistemlerdeki yetersizlik olmasıdır (26). Trigeminal nöronların duyarlılaşması, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunda artışa sebep olur.

Migrende santral sensitizasyon, dura ve yüz bölgesinden girdiler alan spinal trigeminal nukleusta tanımlanmıştır. Ayrıca migren hastalarında atak sonrası görülen allodini ile santral sensitizasyonun klinik olarak ilişkili olduğu da bilinmektedir. Santral sensitizasyonla birlikte tekrarlayan epizodlar hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir. Atak sıklığı ile birlikte hastalık süresi ve allodini arasında da bir korelasyon bulunmuştur (27). Kronik ağrı sürecinde; trigeminal nükleus kaudalise gelen devamlı nosiseptif impulslar (uyarılar) ağrının sumasyonu (wind-up) ile sonuçlanır. Wind-up fenomeni belli bir frekansın üzerindeki her uyarandan sonra, izleyen uyarana arka boynuz nosiseptif nöron cevaplılığının hem süresinin hem de şiddetinin artmasıdır. Bu süreçte aktivasyon eşiğinde azalmaya paralel olarak baş ağrısı eşiği düşer ve ağrı artık kronik hale gelir. Kronik ağrıda, santral sensitizasyonun ağrıyla birlikte ve hatta ağrısız dönemlerde bile, sürekli devam ettiği düşünülmüştür (28, 29).

Kronik migrenli hastalarda yapılmış bir çalışmada, beyin sapı periaquaduktal gri maddede (PAG) yüksek demir seviyeleri (bozulmuş nöronal fonksiyonların bir göstergesi) saptanmıştır (30). Başka bir çalışmada, 16 kronik migrenli hastada lazer uyandırılmış potansiyel (LEP)'ler çalışılmıştır ve bu hastalarda ağrının kortikal modülasyonunda değişiklikler bulunmuş ve kronik migrende ağrının kortikal işlenmesinin diğerlerinden farklı bir patern ile karakterize olduğunu göstermişlerdir (30). Muhtemelen migren atağı ve hatta ataklar arasında da nosiseptif ve antinosiseptif sistemlerin bağlı olduğu kortikal ve subkortikal yapılar fonksiyonel olarak aşırı aktif hale geldiği düşünülmektedir (31).

Kronik migrenin ise akut baş ağrısı nedeni ile aşırı ilaç kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlaç aşırı kullanımı migrenin progresyonu ve kronik hale gelmesinde en önemli risk faktörü olarak düşünülmektedir (32). Migrenli hastalarda izlenen klinik olarak ilerleyici bu alt grup migren atak sıklığında persistan artış ile karakterizedir (33-35). Kronik migren kişilerin rutin günlük aktivitelerini yerine getirmesini zorlaştırarak engellilik oluşturmaktadır ve yaşam kalitesini bozmaktadır (36).

1.1.5. Migren Başağrısının Fizyopatolojisi

Migren atakları sırasında kafa derisi arterlerinin genişlemesi kafa derisinde kan akımının artmasına ve geniş amplitüdü pulsasyonlara neden olur. Radyoaktif Xenon ile yapılan serebral kan akımı çalışmaları auralı migrenin aura döneminde kortekste bölgesel kan akımında önemli azalmalar olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar ilk bakışta uzun yıllardır kabul edilen, aura döneminde serebral vazokonstriksiyon geliştiği ve baş ağrısı döneminde serebral kan akımının arttığı kuramını desteklemektedir. Ancak, vazokonstriksiyon- vazodilatasyon modelinin çeşitli zorlukları vardır. Birincisi, fonksiyonel MRG çalışmalarında migren aurası esnasındaki oligemi fazının fokal bir hiperemi fazından sonra geldiğine dair sağlam kanıtlar vardır. İkincisi, baş ağrısı kortikal kan akımı azalmışken başlayabilir ve vazodilatasyon'un ağrının tek mekanizması olduğu kuramını geçersiz kılar. Saniyede 2-3 mm hızda serebral kortekste yayılan oligemi belirli vasküler alanlara uymaz. Bu durum serebral arterlerin vazospazmı ve bunu izleyen serebral iskeminin auranın kaynağı olduğu kuramının geçerliliğini azaltır. Auradan sonraki baş ağrısı sıklıkla uygun olmayan taraftadır. Bir başka deyişle, serebral kan akımı değişiklikleri karşı hemisferde olmasına rağmen, sağ taraftaki bir görsel veya somatosensoryel auradan sonra baş ağrısı aynı tarafta olabilir. Son olarak, hastaların %60'ında migren vasküler veya iskemik hipotezle uyumlu olmayacak bir uyarıcı dönem ile ilişkilidir. Bu uyarıcı dönem ruhsal durum değişiklikleri, susuzluk, aşırı yeme isteği, aşırı esneme ve sersemlikten oluşur. Beyin sapı ve hipotalamik bölgeler öne sürülmesine karşın migren atağının başladığı beyin bölgesi hala belli değildir (36-38).

Yayılan oligemi ile ilgili gözlemler migrenin santral veya nöronal kuramını kuvvetlendirir. Çalışmalarda tomografik özel kan akımı teknikleri ile migren aurası sırasında gösterilen oligemi döneminin bir oksipital kutupta başladığı ve aynı taraftaki hemisfere doğru 3-4 mm/dakika hızda ilerlediği gösterilmiştir. Azalmış kan akımı alanı herhangi bir serebral arter dağılımına uymaz, fakat kortikal hücresel yapıda iskemiye gitmeyen major bir değişikliğe varana kadar (örn. santral sulkusta) belirgin bir dalga şeklinde orta ve arka serebral arterlerin suladığı alanlardan geçer. Woods tarafından 1994 yılında aurasız migreni olan hastada atak sırasında pozitron emisyon tomografi (PET) ile yayılan oligemi fenomeninin olduğu gösterildi. Bu

çalışma kan akımı değişikliklerinin auralı migrende olduğu gibi, aurasız migrende de olabileceğini düşündürdü. Oligemi dalgasının bu yavaş ilerleyişi eski gözlemlere vurgu yapmaktadır. Bunlardan ilki Laley'in 1941 yılında kendi migreninin parıltılı skotomunu incelerken bunun oksipital korteksinde yaklaşık 3mm/dakika hızla yayılan bir değişiklik olduğunu tamamen kuramsal olarak söylemesidir. Diğeri ise Leao 1944'de epilepsi araştırması sırasında primatların açığındaki beyinlerinden geçen bir kortikal elektrik depresyon dalgasının başlangıç noktasından 3-4 mm/dakika hızında hareket ettiğini göstermesidir (36, 37).

Leao ve Lashley'in gözlemlerinde not edilen yayılan depresyon (CSD), migren aurasının kortikal dolaşımın azalan metabolik ihtiyaçlar sonucu kapanmasına neden olan primer bir nöronal olay olduğu hipotezini doğurdu. Yayılan depresyonun insan korteksinde olduğu kanıtlanmamasına karşın, fonksiyonel MRG çalışmaları bunu kuvvetle desteklemiştir. Migrenli hastalarda hem beyin, hem de ekstraselüler dokularda enerji metabolizmasında bir bozukluk olduğunu düşündürecek kanıtlar vardır. Migrenli hastaların, beyin enerji metabolizmasındaki defektin kas ve trombositlerdeki mitokondri solunum zinciri ve matriks enzim aktivitelerinde belirlenen anormalliklere dayanarak, anormal mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda kaynaklandığı düşünülmüştür (36, 37). Welch ve Ramadan (39) Migrenli hastaların oksipital loblarında interiktal fosfor 31 manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmaları bu bulguları destekledi. Çalışmada migrenli hastalarda nifosfokreatin düzeyleri düşük saptandı. Fosforilasyon potansiyeli ve adenosin difosfat düzeylerini artmış olarak saptandı. İktal dönemde yapılan fosfor-31 MRS çalışmaları, enerji eksikliğinin vazospazm ve iskemiden ziyade, defektif aerobik metabolizma sonucu olduğuna işaret eden, intraselüler pH'da değişiklik olmadan yüksek enerjili fosfatlarda azalmayı göstermiştir (37) (Şekil 1).

bulgular birlikte ele alındığında kan damarları genişliği ve kan akımındaki değişikliklerin spontan depolarizasyona yatkınlık ve artmış nöronal eksitabilite tarafından tetiklenen bir primer nöronal olaya bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum mitokondri işlev bozukluğunun neden olduğu enerji metabolizmasındaki bozukluğa bağlı uzun süreli hipometabolizma ile sonlanır. Bu hipotez migrenlilerin oksipital korteksinde proton MRS incelemesinde interiktal laktat düzeylerinde artış bulunmasıyla desteklenmiştir (42).

Migren aurasının primer nöronal bir olay olduğu kuramı spontan migren aurası sırasında diffüzyon MRG'de bölgesel kan akımında azalma olmasına rağmen, diffüzyon katsayısında belirgin değişikliğin gösterilmediği çalışma ile daha da kuvvetlenmiştir. Diffüzyon ağırlıklı MRG doku iskemisine çok duyarlı olduğundan, araştırmacılar serebral akan akımındaki azalmanın doku iskemisi yapacak boyutta olmadığı sonucuna varıldı (43).

Plateletler ve Serotonin: Migrenlilerden elde edilen plateletlerin serotonin (5-hidroksitripamin), adenzin difosfat, katekolaminler ve tiramin gibi çeşitli vazoaaktif aminlerle karşılaştıklarında daha kolay agrege oldukları biliniyor. Plateletlerin kanda bulunan serotoninin çoğunu içerdikleri ve migren atağının başlangıcında plazma serotonin konsantrasyonunda önemli bir artış olduğu bilinmektedir. Buna paralel olarak idrarda serotoninin bir yıkım ürünü olan 5-hidroksiindolasetik asitin arttığı da bilinmektedir. Platelet agregasyonu serotonin salınımı için gereklidir. Migrenlilerin plateletleri ataklar arasında bile normalden daha az monoamin oksidaz içerir.

Migrende serotoninin rolü henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Serotonin büyük arterleri daraltır ve arteriyoller ile kapillerleri genişletir. Belki, bundan da önemlisi bir nörotransmitter olmasıdır. Serotonin içeren nöronlar uzantıları diğer nöronal merkezlere ve serebral mikrodamarlara yaygın dağılımı olan beyin sapı raphe çekirdeğinde özellikle yoğunlaşmıştır.

Bazı spesifik migren ilaçları için bağlantı yerlerinin varlığı, migren atağı sırasında ve sonrasında PET ile beyin sapı aktivasyonunun görüntülenmesi çalışmaları migrende beyin sapının rolünü göstermektedir (44). Bir başka çalışmada, migreni olmayan bir kişide endojen antinosiseptif sistemin parçası olan dorsal raphe ve periakudaktal gri maddede sterotaktik bir işlem neticesi oluşan lezyondan sonra tekrarlayıcı migren baş ağrıları tetiklenmiştir. Welch ve ark. (29) görsel uyarılar ile

provoke edilen ağrı atakları esnasında kırmızı çekirdek, substantia nigra ve oksipital korteksin eş zamanlı uyarıldığını gösteren kanıtlar bulundu.

Migren aurası ile baş ağrısı arasındaki bağlantı migren görsel aurası ile ilişkili kortikal yayılan depresyonun (CSD), trigeminovasküler afferentleri aktive ederek baş ağrısı gelişimi ile uyumlu bir seri kortikal ve meningeal olayı başlattığını ortaya koymaktadır (45).

Lazer noktalı kontrast görüntüleme kullanarak, CSD'nin trigeminal ve parasempatik aktivasyona bağlı olarak orta meningeal arter içerisinde uzun süreli kan akımı artışına neden olduğu gösterilmiştir. CSD'nin dura mater içerisine plazma proteini sızmasına neden olduğu da gösterilmiştir. CSD'ye bu nöroinflamatuvar yanıt kısmen, indüklenebilen nitrik oksit sentaz ve inflamasyonun up-regülasyonu sonucu olabilir (46). Bu bulgular ekstraserebral sefalik kan akımı artışı ve nörojenik inflamasyonun içiçe geçtiği kortikal nöroelektrik bir mekanizma ortaya çıkarır.

Baş Ağrısının Mekanizması

Tartışılan elimizdeki veriler; migren atağının başlangıcının, sinir sisteminden olduğunu kuvvetle düşündürmesine karşın, bu baş ağrısının mekanizmasını yeterince açıklamaz.

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve ağrı duyusunu taşıyan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlıdır. trigeminal inervasyondan yoksun beyin parankiminde ise ağrı duyusu bulunmamaktadır. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmının aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir. Trigeminal vasküler sistem aktive olunca, impulslar C2-C3'ün dorsal boynuzuna uzanan trigeminal sinir kaudal çekirdeğinin (TNC) lamina I ve II'sindeki birinci sinapsa doğru santral olarak iletilir. TNC'deki nöronların aktivasyonu, c-fos gen aktivitesinde artışa yol açarak klinikte daha fazla ağrıya neden olur. Beyin sapı nosiseptif çekirdeklerinin sensitizasyonu, nörojenik inflamasyon sürecinden eş zamanlı yada önce oluşur (30). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamus ventroposteromedial çekirdeğinde sonlanır, daha sonra birincil

somatosensoriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durum parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu ile oluşur (46).

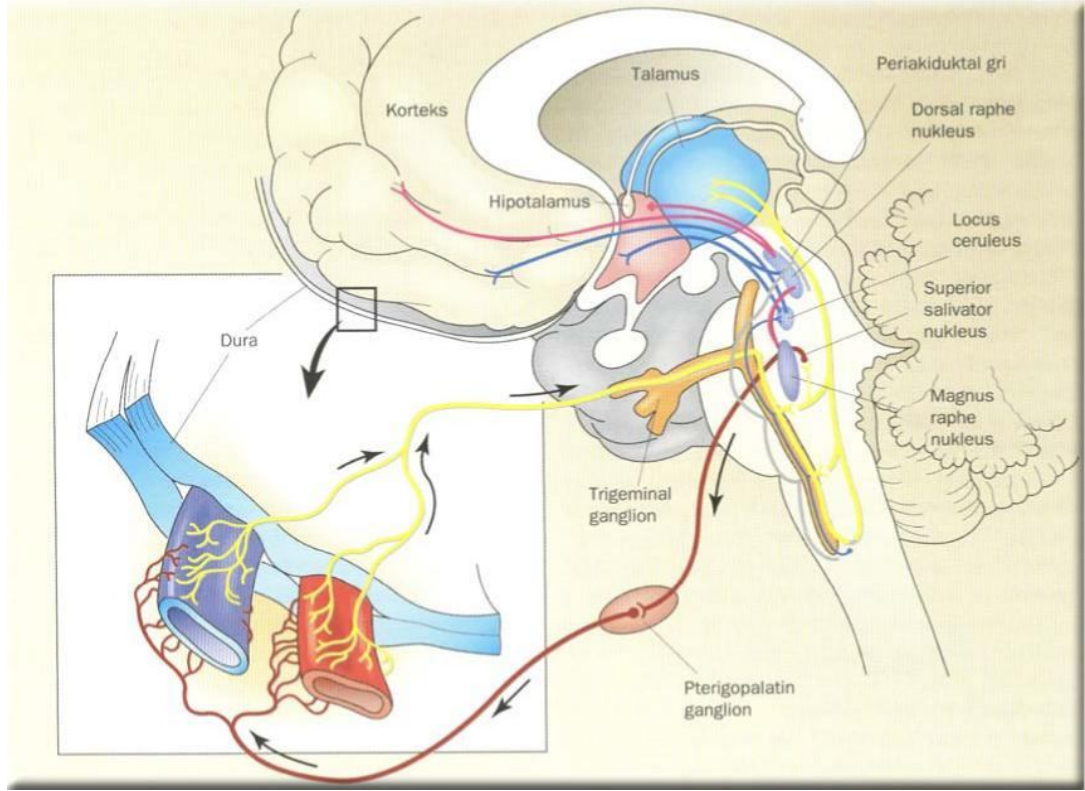
Şimdiye kadar anlatılan santral iletimin dışında, nöropeptitlerin de geniş dallanmış perivasküler trigeminal akson terminallerinden antidromik olarak salındıkları bilinmektedir. P maddesi, kalsitonin gen ilişkili polipeptit(CGRP) ve nörokinin A nöropeptidleri, nosiseptif afferentleri aktive edebilen nörojenik bir inflamatuvar süreci başlatırlar ve santral ağrı başlatılmış olur. Nörojenik inflamasyon; vazodilatasyon, mikrovilli ve vakuol oluşumu ile vasküler endotel aktivasyonu, dural damarlardan çevre dokuya plazma proteini sızmasındaki artış, platelet agregasyonunda artış, mast hücresi degranülasyonu ve lokal hücrel immün yanıtın aktivasyonu gibi birçok mekanizmanın sonucunda gerçekleşir (36, 47, 48).

Nörojenik inflamasyonu bloke eden ve vazokonstriksiyon yapan ilaçların migren atağının sonlandırılmasında başarılı olması, nörojenik inflamasyonun ağrı oluşumundaki önemini destekler. Nörojenik plazma ekstravazasyonu; ergo alkaloidleri, indometazin, asetilsalisilik asit, valproik asit ve yeni yüksek selektif serotonin (5H-T) reseptör agonistleri ile inhibe edilebilir. Ancak, nörojenik inflamasyonun kendisi ağrıdaki tek mekanizma değildir. Çünkü klinikte nörojenik inflamasyonun selektif inhibitörleri ile yapılan tedaviler başarısız olmuştur (49). Ergotamin bileşikleri ve “triptanlar” da TNC içindeki nöronların aktivitesini santral olarak etki ederek inhibe ederler. Bu durum bir atağın sonlandırılmasında önemli olabilir. Bu ilaçların TNC’deki postsinaptik nöron üzerine etkili olup olmadıkları belli değildir.

Migren patogenezi için tek bir hipotez henüz yoktur. Migrene yatkınlığın kalıtsal olduğu ve migrenlilerin beyinlerinin kalitatif ve kantitatif olarak migreni olmayanlardan farklı olduğu sanılmaktadır. Bu farklılıklar nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona eğilime neden olan faktörler tarafından etkilenen bir yatkınlık eşiği meydana getirir. Bu faktörler mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, intraselüler magnezyum eksikliği veya bunların kombinasyonu şeklindedir. Nöronal eksitabilite yayılan aktivasyon ve depresyon fenomeni ile daha sonra gelişen bölgesel kan akımındaki değişikliklerden sorumludur. Hayvan modellerinde periakvaduktal gri

madde içindeki P/Q kalsiyum kanallarının işlevlerinin blokajı TNC içinde burst aktivitesine neden olur. Üstelik yayılan kortikal depresyon trigeminal vasküler nosiseptif afferentleri direkt olarak aktive edebilir. Bu bulgular intrinsek beyin sapı disfonksiyonu veya kortikal nöroelektrik olayın nasıl trigeminal aktivasyon yaptığına ilişkin anatomik ve fizyolojik açıklama sağlayabilir. Trigeminal nosiseptif afferentler aktive olduktan sonra, meningeal damarları innerve eden nosiseptif trigeminal liflerin akson terminallerinden salınan nöropeptitler yolu ile nörojenik inflamasyon meydana gelir. TNC, steril perivasküler nörojenik inflamasyon ile aktive olan trigeminal vasküler afferentlerden de impulslar alır. Sonuç itibarıyla özetle; meningeal damarlarda nörojenik inflamasyon ile birlikte periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasının migren ağrısının oluşumundan sorumlu esas iki mekanizma olduğu düşünülmektedir (36, 37, 46).

Migrende normal duysal girdiyi düzenleyen beyin sapı yolları etkilenmektedir. Ağrı için anahtar konumdaki yollar arasında, meningeal damarlardan gelen ve trigeminal gangliondan geçerek, trigeminoservikal kompleksin ikinci sıra nöronları ile sinaps yapan trigeminovasküler girdiler yer almaktadır. Bu nöronlar da kuintotalamik traktusa dahil olarak beyin sapında çaprazlaşır ve talamusa ulaşır. Ponsta süperior salivatuvar nöronlar arasında refleks bağlantılar vardır böylece pterigopalatin, otik ve karotis ganglionlarınca yönlendirilen kranial parasempatik akım meydana gelir. Bu trigeminootonom refleks normal kişilerde mevcuttur, küme baş ağrısında en güçlüdür, migrende de genelde aktiftir. Beyin görüntüleme çalışmaları trigeminovasküler ağrı girdisinin kontrolünün önemli bir kısmının; dorsal raphe nukleusundan, lokus seruleustan ve nukleus raphe magnustan kaynaklandığını göstermektedir (36).



Şekil 2. Migren patofizyolojisi; Migrende normal duysal girdiyi düzenleyen beyin sapı yolları

1.1.6. Migren Başağrısının Kliniği

Migren tanısı öyküya dayalı olarak konmaktadır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır (50). Migren ataklar şeklinde gelen başağrılarıyla karakterizedir. Migrenli hastaların dörtte birindeyse ataklar halinde gelen başağrısı, aşırı ilaç kullanımı, artırıcı diğer etkenler veya eşlik eden diğer durumlar nedeniyle zaman içinde sıklaşıp günlük başağrısı karakterine dönüşür.

Migreni olan hastaların %60 kadarında başağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken %10 hastada ise ayda 5 veya daha fazladır. En sık görülen migren formu aurasız migren olup migren vakalarının %90'ını oluşturur. Geri kalan %10 olguda ise "auralı migren" atakları tek başına ya da aurasız migren atakları ile birlikte dir. Klasik bir migren atağı başlıca 4 evrede gerçekleşir:

1) Öncü Evre: Başağrısından saatler hatta bazen günler öncesinden başlayabilir. Belirtilerinden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülür. Bu dönemde

iştah değişikliği (acıkma, susama, canı birşey istememe), duygu durum değişikliği (huzursuzluk, depresyon, öfori), bilişsel bozukluk belirtileri (unutkanlık, beceriksizlik) gözlenebilir.

2) Aura Evresi: Auralı migren atakları migrenlilerin %10 kadarında görülür. Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben en fazla 1 saat içinde ağrı başlar (14, 15). Az bir hastada aura evresi 1 saatten fazla sürebilir. Aura evresini bazen başağrısı izlemeyebilir. Aura evresindeki bulgular çoğu kez görseldir ve bunlar çoğunlukla yarı alanı görmeme (hemianopi), yarım görme alanında bazen de bütün görme alanında parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Seyrek olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyinsapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor veya duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların biri, birkaçı yada tümü) şeklinde olabilir ve bunlar görsel bulgularla birlikte olabilir yada olmayabilir (1).

3) Başağrısı Evresi: Başağrısının şekli, süresi, şiddeti ve eşlik eden bulguları hastadan hastaya veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte çoğunlukla ağrı başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam edebilir. %30 hastada ise başlangıçtan itibaren iki yanlı başlar. Ağrı zonklayıcı özelliktedir. Genellikle şakak ve göze yayılım gösterir. Ağrı çoğu zaman ensede de hissedilir. Ağrılar çoğunlukla orta ve ileri derecededir. Migren ağrısı tipik olarak günlük bedensel hareketlerle (merdiven çıkmak öne eğilmek v.b.) artış gösterir. Ağrı sırasında çoğunlukla ışığa duyarlılık (fotofobi) ve sese duyarlılık (fonofobi) vardır. Sıklıkla kokuya artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Genellikle ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi olur ve kusma olabilir yada olmayabilir. Kusma ile ağrıda hafifleme gözlenebilir. Ağrı çoğunlukla 4 saatten uzun sürer ve ilaç kullanılmasa dahi genellikle 72 saat içinde sonlanır.

4) Ağrı Sonrası Evre: Ağrının geçmesinden sonraki evredir. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Ağrısız olan bu dönemde hasta bahsedilen belirtiler nedeniyle hala günlük işlevlerine dönemeyebilir (1).

1.2. Nörolojik hasarlanmanın biyokimyasal göstergeleri

Serebral hipoksi ve iskemiden sonra nörobilişsel testlere ek olarak nöronlar, glialar, endotel, platelet ve lökositlerden salıverilen bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi de beyin hasarlanmasının saptanması için kullanılmıştır (51).

Bu maddelerin saptanması, hızlı tanı konmasına ve erken tedaviye olanak sağlar. Erken dönemde nörolojik hasarın göstergesi olan markırların ölçümü, nörolojik ve nöropsikolojik testlerin neden olacağı zaman ve para kaybının önlenmesine olanak verir. Bu tür biyokimyasal markırların serebral hasarın ciddiyetini göstermesi mümkün olabilmekle birlikte, hasarlanmanın anatomik lokalizasyonu ve klinik önemi hakkında fikir vermesi mümkün değildir (52-55).

Tablo 1. Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri (51)

Kaynak	Gösterge
Glia	S-100 protein, Myelin Bazik protein (MBP) Glial fibriler asidik protein (GFAP)
Nöronlar	Nöron spesifik enolaz (NSE), Adenilat kinaz (AK), Kreatin kinaz beyin formu (CPK-BB) Guanin nükleotid bağlayan protein, Laktat dehidrogenaz, Glutamat
Enflamatuvar hücreler	IL6, Transforming büyüme faktörü-b, Adezyon molekülleri(ICAM-1),E-selektin, nöral hücre adezyon molekülleri(NCAM)
Metabolik	Laktat, Cu-Zn süperoksit dismutaz (CuZn-SOD)

1.2.1. Protein S100B

1965'te Moore; sinir sistemine spesifik olduğunu düşündüğü proteini sığır beyninden izole etmiş ve nötral pH'ta satüre amonyum sülfata %100 çözüldüğünden bu fraksiyon S100B olarak isimlendirilmiştir (53, 54). S100 insan melanoma hücrelerinde saptandı (55).

S100B Proteinin yapısı ve metabolizması: S100B geninin pozisyonu 21. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. S100B proteini temelde beyin gri cevherinde özellikle astrosit ve schwann hücrelerinde bulunan sitoplazmik asidik kalsiyum bağlayan bir proteindir. Protein birkaç homo ve heterodimerik formda mevcut bulunmaktadır. İki immünolojik ayrı alt ünitesi α (MW:10.400Da) ve β

(MW:10500Da)'dır. S100B izoformu 21000 Da'luk homodimer β - β olarak bulunmuştur. Her bir S100B alt birimi heliks-loop-heliks Ca^{2+} bağlama motifi içermektedir. İki F hand metal iyon bağlama lopu olduğu bildirilmektedir (56). S100B asidik Ca^{2+} bağlayan bir protein olmakla beraber S100B $\beta\beta$ dimerinin 4 Cu^{2+} bağlayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca S100B proteinlerinin Zn'ye affinitesi olduğu gösterildi (55, 56). S100B proteini böbrekte metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. S100B eliminasyonunun β -2 mikroglobuline benzer şekilde diğer küçük proteinlerle aynı olduğu kabul edilmektedir (56).

S100B Proteinlerinin Fonksiyonu: Tam olarak bilinmemekle birlikte S100B proteininin büyük çoğunlukla hücre içi yerleşimi nedeniyle Ca^{2+} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Zimmer ve ark. S100B'nin hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir (57). S100B'den son yıllarda nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. Ayrıca S100B proteini aksonal büyüme, glial proliferasyon ve Ca^{2+} homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (57, 58). Sıçanlarda, doğumda siyatik sinir kesisi sonrasında S100B uygulamasıyla yapılan tedavinin motor nöron ölümünü önlediği ve lezyonlu tarafın motor nöron çapını koruduğu görülmüş ve bu sonuçlara göre S100B'nin motor nöronlar için nörotropik faktör olduğu belirtilmiştir. S100B'nin hasarlı motor nöron bozukluklarında tedavi edici potansiyele sahip olabileceği belirtilmiştir (59). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda S100B'nin öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği belirtilmiştir (56).

S100B'nin Saptandığı Dokular: S100B protein ailesinin aminoasit dizi homolojisi ve benzer yapısal özelliklere göre yaklaşık 18 üye içerdiği gösterilmiştir. Proteinler dokuya spesifik ekspres edilir ve farklı subsellüler lokalizasyona sahiptirler. S100 proteini α veya β alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda bulunabilmektedir. β alt birimi beyne spesifiktir (53, 56).

Alt birimlere göre incelendiğinde;

S100 $\alpha\alpha$ izoformu iskelet kası, kalp ve böbrekte

S100 $\alpha\beta$ izoformu glial hücrelerde ve melanositlerde

S100 $\beta\beta$ izoformu gliyal hücreler, schwann hücreleri, Langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (55, 60).

S100B Düzeyinde Fizyolojik Değişiklikler: Yaş ve cinsiyetin S100B konsantrasyonlarına etkisi: Nörolojik lezyonlu hastalarda S100B, nöron spesifik enolaz (NSE), myelin basic protein (MBP) düzeylerinin BOS'ında incelendiği çalışmalar santral sinir sisteminde (SSS) hücre hasarının derecesi ile proteinlerinin konsantrasyonu arasında kantitatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (61, 62). 1-66 yaşlar arasındaki insanlarda 79 örnek, referans aralığı oluşturmak amacıyla incelendiğinde NSE, S100B, MBP'de yaşla orantılı benzer bir artış saptanmıştır (Yılda %1 kadar). Nörolojik hastalıklarda SSS'ne spesifik proteinler değerlendirildiğinde yaşa göre referans değerlerinin kullanılmasının gerektiği bildirilmiştir (63). Geçmişte nörolojik bozukluk hikayesi olmayan hastalarda BOS S100B proteini konsantrasyonlarında erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmış ve erkeklerde daha yüksek değerlerin ölçüldüğü gösterilmiştir (62, 63).

BOS' ta yaşla ilişkili S100B artışının birkaç açıklaması olabilir.

1- Artan yaşa bağlı myelin kaybının artışı

2- Hücrelerdeki düzeyinin yaşa bağlı artışına rağmen hücre turnover sayısının sabit kalışı

3- Yaşlılıkta azalan BOS akımına bağlı yarı ömrün artışı

Farklı nörolojik hastalıklı olgularda BOS'da S100B değerleri incelendiğinde hem yaş hem de cinsiyeti göz önüne almanın önemi vurgulanmaktadır (63).

S100B düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar (53, 55, 60-68)

1- Kardiyopulmoner bypass sonrası

2- Alzheimer hastalığı

3- Down sendromu

4- Multipl skleroz

5- Kardiyak arrest sonrası

6- Minör ve majör kafa travması

7- İntrakranial tümörler

8- Akut ensefalomyelit

9- Menenjit

10- Subaraknoid kanama

11- İskemik inme

12- İntraserebral kanama

- 13- Jakob- Creutzfeldt hastalığı
- 14- Parkinson hastalığı
- 15- İntoksikasyon
- 16- Multipl myelom
- 17- Majör depresyon
- 18- Myokard infarktüsü

Ancak kardiyopulmoner bypass ve kardiyak arrest sonrası, minör ve majör kafa travmaları, iskemik inme ve Jakob-Creutzfeldt hastalığı dışındaki patolojik durumlarda S100B'nin tanısal ve prognostik değeri iyi incelenmemiştir. Ayrıca çalışmalarda daha çok BOS düzeylerinin incelendiği görülmektedir (54, 60, 62, 65, 68). Periferik kanda S100B proteini ve klinik önemi ilk defa 1995'te 126 melanomlu hastada incelenmiş ve hastaların periferik kanında S100B düzeyleri (analizde $\alpha\beta$, $\beta\beta$ dimerleri ölçülmüş) hastalık ilerleyişinin bir ölçüsü olarak saptanabilmiştir (55).

S100B ekspresyonundaki artış Alzheimer ve Down sendromlu hastalarda plak oluşumunda patolojik faktör olarak gösterilmiştir (65). S100B'nin Down sendromlu çocuklarda BOS ve serumda artışı 21. kromozomun duplikasyonu ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artışla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (69). Nöronlarda hasarla ilişkili uyarıya cevap olarak astrositler ve mikroglial hücrelerinde interlökin-6 (IL-6) sentezlenebilmektedir (70, 71). Nörotropik sitokin S100B protein ve IL-6 Alzheimer hastalarının beyinde yüksek düzeyde saptanmıştır (72). S100B protein IL-6 salınımını uyarabilmektedir.

1.2.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Enolaz yaygın olarak bulunan glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolazın bir izomeridir. Enolaz, 2-fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik bir enzimdir. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α , β , γ). Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir. Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS'ta önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da; SSS'ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS'taki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (73).

Glikolitik yolda 11 farklı enzim bulunmaktadır. Bazı enzimlerin çok sayıda dokuya spesifik izoenzimleri bulunmakta ve her biri ayrı genler tarafından kodlanmaktadır. Hipoksi durumunda glikolitik enzimlerin transkripsiyon hızları kas hücrelerinde koordine olarak indüklenir. Benzer olay endotel hücrelerinde de tarif edilmiştir (74).

1.2.2.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri

1965 yılında Moore ve ark. iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteinini izole etmiştir. Daha sonraki yıllarda 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik kriterlere göre NSE ile aynı olduğu gösterilmiştir. Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi gliyal hücrelerde saptandığından nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En asidik form NSE, en az asidik form NNE şeklinde gösterilmiştir (75-78).

Enolaz α , β , γ alt birimlerinden oluşan dimerik bir enzimdir. $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$ şeklinde beş dimerik izoenzim ayırt edilmiş, $\beta\gamma$ izoenzimi ayırt edilememiştir (71-79). NSE ve NNE magnezyum varlığında 2 fosfoglisereata yüksek affinite göstermektedir.

NNE üre, klorür ve ısıya oldukça hassas olmasına karşın NSE ısı klorür ve üreye belirgin direnç göstermektedir. NNE 0,5 M NaCl içinde 15 dakikada tamamen inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için 3 saat kadar süre gerekmektedir. NNE 3 M üre konsantrasyonunda 10 dakikada inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için daha yüksek üre konsantrasyonu gerekmektedir (71, 80).

NSE'nin saptandığı dokular: Dokularda α izoenzimi en yaygın olarak bulunmaktadır. Kas enolazı $\alpha\alpha$, karaciğer enolazı $\beta\beta$ dimerlerinden oluşur. NSE α ve γ dimerlerinden oluşur. Beyinde en fazla $\alpha\alpha$ dimerleri bulunmakla beraber $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ dimerleri de bulunmaktadır (71-79, 81).

NSE nöronların stoplazmasında ve periferik santral nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) lokalizedir (74). Değişik insan dokularında NSE'nin dağılımı Tablo 2 'de beyin dokusunda önemli miktarda bulunan NSE'nin dağılımı ise Tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. NSE'nin insan dokularındaki miktarları (82).

İnsan		
Doku	ng/NSE/mg protein	İmmünohistokimyasal
	ng/NSE/mg protein	NSE lokalizasyonu
Beyin	14,000	Nöronlar ve nöroendokrin hücreler
Pineal bez	8,060	Pinealositler
Adrenal bez	-	-
Korteks	100	Saptanmamış
Medulla	940	Kromaffin hücreleri
Troid bezi	250	Saptanmamış
Kas	-	Saptanmamış
Karaciğer	3	Saptanmamış

Karaciğer ve Karaciğer ve kastaki çok düşük NSE düzeyleri periferel sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir. NSE nonnöronal dokularda da saptanabilmektedir. Böbrekte makula densa hücreleri, henle kulpunun epitel hücreleri, kalpte iletim sistemi, akciğerlerde bronş epitel hücreleri ve tip 2 pnömositlerde saptanmıştır (81, 83).

1.2.2.2. NSE Analizi

Serumda NSE ELİSA ve immünoradyometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Hiperlipemi ve hiperbilirubinemi NSE düzeyini etkilemektedir. Nörospesifitesi nedeniyle enolazın $\gamma\gamma$ izoformu özellikle ilgi alanındadır. $\alpha\gamma$ izoformu eritrositlerde bol olduğundan hemolizin plazmada NSE düzeyini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (74).

Dokularda NSE düzeyleri oldukça düşüktür ve doğum sonrasında ilk günler içinde düzeyi hızla yükselmektedir (55, 80, 84).

1.2.2.3. NSE ve S100B'nin incelendiği hastalıklar

Nöron spesifik enolaz ve S100B proteinin salınım şekilleri kompleks nörogial etkileşimleri gösterilebilmektedir (85). Klinikte nörolojik belirti ve semptomların gelişmediği hastalarda geçici salınım serebral hasardan ziyade mikroemboli ve

kompleman aktivasyonu sonucu kan beyin bariyerinin artan geçirgenliđi ile birlikte olabilir.

Serum ve BOS'da NSE ve S100B proteinlerinin ölçümü:

1- Hasara uğrayan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde

2- Hastalık prognozunun saptanmasında

3- Hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde

4- Hastalıkların ayırıcı tanısında

5- Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Etik Kurul onayı alındı.(26.07.2012, Kurul Toplantı Sayısı: 13, Karar No: 04).Çalışmanın finansmanı için FÜBAP biriminden destek sağlandı. (Proje No: TF. 13.04)

Bu çalışmada Eylül 2012 - Şubat 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniği ve başağrısı polikliniğine başvuran hastalar arasından, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden IHS kriterlerine göre migren tanısı almış 27 kronik migren ve 26 epizodik migren hastası, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 27 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından migrenli hastalar ile uyumlu olmasına dikkat edildi.

Çalışma öncesinde olgulara konu hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışma grubundaki hastalardan ve/veya yakınlarından detaylı bir anamnez alınarak özgeçmişleri, soygeçmişleri, alışkanlıkları, migren başağrısının tipi, süresi, sıklığı, lokalizasyonu, aura olup olmadığı, kullanmakta olduğu ve daha önce kullandığı ilaçlar sorgulandı. Çalışmaya alınan migren hastalarının başağrısı tipleri . IHS tanı kriterleri göz önüne alınarak gruplar belirlendi.

Epizodik migren grubu olarak seçilen 26 hasta için:

- IHS kriterlerine göre aurasız veya auralı migren tanısı almış olması,
- Son üç ay içinde herhangi bir profilaktik tedavi almamış olması,
- Semptomatik ilaç kötüye kullanım öyküsü bulunmaması,
- Son 72 saattir ağrısız olması (interiktal dönemde olması) kriterleri

belirlendi.

Kronik migren grubu olarak seçilen 27 hasta için

- IHS kriterlerine göre kronik migren tanısı almış olması,
- Son üç ay içinde herhangi bir profilaktik tedavi almamış olması,
- Semptomatik ilaç kötüye kullanım öyküsü bulunmaması kriterleri

belirlendi.

Kontrol grubu olarak seçilen 27 kişi için

- Yaş ve cinsiyet açısından diğer iki grupla uyumlu olması,

- IHS kriterlerine göre herhangi bir primer yada sekonder baş ağrısı öyküsü olmaması kriterleri belirlendi.

Çalışmaya alınan 53 migren hastasının 26 si epizodik 27 si kronik migren olmak üzere sınıflandırıldı. Kronik migrenli hastaların tamamı hastalıklarının belirli dönemlerinde bir ve ya daha fazla profilaktik tedavi almıştı. Bunlardan 2 tanesi medikal tedaviler dışında akupunktur ve botox tedavileri alma öyküsü vardı. Projemize dahil olma kriterleri gereğince ilaç aşırı kullanımı olmayan ve son 3 ayda profilaksi almamış hastalar kabul edildi. 27 kronik migren hastasının 16 sında beyin MR görüntülemesinde küçük damar hastalığı olarak yorumlanan beynin iskemisine sekonder gliotik odaklar saptandı. Kalan 4 kronik migren hastasının beyin MR görüntülemesi normal idi. Epizodik migrenli hastalar için de projemize dahil olma kriterleri gereğince ilaç aşırı kullanımı olanlar ve profilaksi alanlar kabul edilmedi. 26 epizodik migren hastasının 6 sı auralı diğerleri aurasız migren tariflemekteydi. Epizodik migren hastalarının hemen hepsi ağrı sırasında non steroid analjeziklerden ve büyük bir kısmı da triptanlardan kullanıyordu. 26 epizodik migren hastanın 13 tanesi profilaktik tedavi alma öyküsü vardı. 13 hastanın 10 tanesi SSRI, SNRI, TCA grup antidepressan ilaçlardan kullanmış. 3 tanesi ise antikonvulzan grup ilaçlardan kullanmış idi. 26 epizodik migren hastasının 3 tanesinin beyin MR görüntülemesinde küçük damar hastalığı olarak yorumlanan beynin iskemisine sekonder gliotik odaklar saptandı. Diğer hastaların beyin MR görüntülemesi normal idi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun herhangi bir ilaç kullanım ve hastalık öyküsü yoktu.

Sağlam gönüllülerden ve hasta gruplarından interiktal dönemde 5 cc venöz kan alındı. Alınan kanlar 5000 devirde 3 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki serum kısmı NSE ve S100B proteinlerinin analizleri için kullanılmaya kadar -80°C’ de saklandı.

Yeterli kan örnekleri tamamlandıktan sonra -80 °C’ de saklanan serumlar çözdürülerek NSE ve S100B proteinlerinin düzeyleri ölçüldü. Serum h-NSE diametra marka (diametra S.r.I. Italy REF: DK0073 LOT:2969) ve S100B düzeylerinin ölçümü Diametra marka (diametra S.r.I. Italy REF:DK0074 LOT:3112) immunoassay kitleri ile kit prosedürüne uygun olarak immünoenzimatik kolorimetrik metodu ile yapıldı. Sandviç ELISA prensibine dayalı bu sistemde, kuyucuklar h-NSE

ve S100B için spesifik antikor ile kaplıdır. Numune, standard ve kontroller bu kuyucuklara pipetlendikten sonra horseradish peroksidaz enzimi ile bağlı ikinci bir antikor eklendi. İlk inkübasyon sırasında h-NSE ve S100B antijenleri bağlandı ve yıkama işleminden sonra ikinci antikor eklenerek oluşan renk değişikliği ile absorbanslar saptandı. Örneklerdeki h-NSE ve S100B miktarları bir seri standartla karşılaştırılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL ve pg/mL olarak verildi.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Analizlerde parametrik veriler için student-t, non-parametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik verilerde dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise ki-kare (Chi-square) testi ile analiz edildi. Veriler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak ortaya çıkan bulgular ve istatistik analizler, literatür bilgileriyle karşılaştırılarak tartışıldı.

3. BULGULAR

Bu çalışmada Eylül 2012 - Şubat 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği ve başağrısı polikliniğine başvuran hastalar arasından, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden IHS kriterlerine göre migren tanısı almış 27 kronik migren ve 26 epizodik migren hastası, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 27 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından migrenli hastalar ile uyumlu olmasına dikkat edildi.

Hastaların 45 i kadın, 8'i erkek; kontrol grubunun 20 si kadın, 7 erkekti. Hastaların yaş ortalaması 38.3, kontrol grubunun yaş ortalaması 36.3 idi (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

	Hasta (n=53)	Kontrol (n=27)	p
Yaş (yıl)	38.3±12.9	36.3±8.3	0.14
Cinsiyet (K/E)	45/8	20/7	0.241

3.1. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi

Hastalar ve kontrol gruplarının serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4, $p<0.05$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının serum S100B ve NSE düzeyleri

	Hasta (n=53)	Kontrol (n=27)	p
S100B(pg/mL)	131.9±82.7	78.9±40.5	0.002
HNSE(ng/mL)	32.5±10.8	26.2±11.1	0.017

Kronik migren ve epizodik migren grupları arasında serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi:

Kronik migren ve epizodik migren grupları serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırıldığında kronik migren serum S100B ve NSE düzeyleri ile epizodik

migrenli hastalardaki serum S100B ve NSE düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5, $p>0.05$).

Kronik migren ve epizodik migren gruplarının serum S100B ve NSE düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Ancak Kronik migren hastalarının ortalama serum S100B ve NSE düzeyleri epizodik migren hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 5. Kronik ve epizodik migrenlilerde serum S100B ve NSE düzeyleri

	Kronik (n=27)	Epizodik (n=26)	p
S100B(pg/mL)	145.7±103.1	120.4±54.4	0.266
HNSE(ng/mL)	32.6±8.8	32.4±12.4	0.936

Kronik migren ve kontrol grubu arasında serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi:

Kronik migren ve kontrol gruplarının serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırıldığında kronik migren grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 6, $p<0.05$).

Tablo 6. Kronik migren ve kontrol grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri

	Kronik (n=27)	Kontrol (n=27)	P
S100B(pg/mL)	145.7±103.1	75.2±36.1	0.002
HNSE(ng/mL)	32.6±8.8	25.7±10.9	0.015

Epizodik migren ve kontrol grubu arasında serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi:

Epizodik migren ve kontrol gruplarının serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırıldığında epizodik migren grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 7, $p<0.05$).

Tablo 7. Epizodik migren ve kontrol grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri

	Epizodik (n=26)	Kontrol (n=27)	p
S100B(pg/mL)	120.4±54.4	75.2±36.1	0.001
HNSE(ng/mL)	32.4±12.4	25.7±10.9	0.042

4. TARTIŞMA

Migren başağrılarının benign yani iyi huylu başağrıları olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda migrenli hastalarda nöronal hasar geliştiğine dair radyolojik ve biyokimyasal veriler ortaya konulmaya başlanmıştır (6, 7). Migren hastalarında başağrısı döneminde ve interiktal dönemde beyinde hücrel hasar gelişip gelişmediğini araştırmak amacıyla; özellikle nöronal hasarın hassas bir göstergesi olarak kabul edilen serum NSE düzeyleri ve glial hücre hasarının göstergesi olarak kabul edilen serum S100B düzeyleri son yıllarda bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (8-10). Keza kronik migren olgularında yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada epizodik migren atakları olan hastalarda interiktal dönemde ve kronik migren hastalarında nöronal hasarı gösteren serum NSE düzeyleri ve glial hasarı gösteren serum S100B düzeylerine bakarak hücrel hasar olup olmadığını araştırdık. Gerek epizodik migren başağrıları olan hastalarımızda ve gerekse kronik migreni olan hastalarımızda serum NSE ve S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek idi. Sonuçlarımız daha önceki çalışmalar ile kısmen benzerlik kısmen farklılık göstermektedir. Epizodik migreni olan olgularımız ile kronik migreni olan olgularımız birbirleri ile karşılaştırıldığında NSE ve S100B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da kronik migrenli olgularda düzeyler daha yüksek idi. Literatürde bu hususla ilgili çalışma henüz yoktur. Çalışma sonuçlarımız gerek epizodik gerekse kronik migrenli hastalarda hem nöronal hem de glial etkilenme olduğunu düşündürmektedir. Kronik migrenlilerde bu marker'ların epizodik migrenlilerden daha yüksek olması kronik migrenlilerde hücrel hasarın daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Olgularımızda interiktal dönemde bu marker'ları yüksek bulduk. Bu durum hastalarda gelişen hücrel hasarın sadece başağrısı ataklarının yol açtığı bir durum olmadığını, interiktal dönemde de ilerleyici bir sürecin devam ettiğini telkin etmektedir. S100B yüksekliğinin kan beyin bariyerindeki bozulmaya da işaret ettiği bildirilmiştir (9). Bu muhtemel ilerleyici süreçte kan beyin bariyerinde bozulmanın da sözkonusu olduğu düşünülebilir. Çalışmamızdaki kronik migren olgularının 16 tanesinde, epizodik migren olgularının ise 3 tanesinde küçük damar tıkaçıcı hastalığını gösteren MR bulguları mevcut idi.

Gruplar arasındaki bu bariz farklılık kronik migrenlilerde daha fazla hücrel hasar olduğu görüşünü desteklemektedir. Epizodik migrenli hastalarda nörolojik muayene (kognitif fonksiyonlar dahil) normaldir. Bu durum hastalardaki hücrel hasarın subklinik düzeyde olduğunu göstermektedir. Kronik migrenlilerde ise durum tam olarak açık değildir.

Status migrenozus migrenlilerde önemli bir komplikasyon ve ciddi bir kriz durumudur. Bu tablo gelişen olgularda nöral hasarın durumu belli değildir.

Kronik migrenlilerde hücrel hasarın epizodik migrenlilerden daha yüksek olması; epizodik migrenli olgularda kronik migren gelişimini engelleyici tedbirlerin alınması gerektiğini, keza kronik migren tablosu geliştiği takdirde ciddiyetle tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Beyinde nöronal hasarın ve glial hasarın göstergesi olan serum S100B ve NSE düzeyleri ayrıca migren hastalarının ve özellikle kronik migren hastalarının tedavilerinde (profilaktik tedaviler başta olmak üzere), tedaviye cevabın takibinde ve değerlendirilmesinde yardımcı bir kriter olarak kullanılabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Ertaş M. Migren Turkiye Klinikleri J Neur 2003; 1: 116-123.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Isis Medical Media, 1998: 1-7.
3. Lipton RB, Silberstein SD. Why study comorbidity of migraine? Neurology 1994; 44: 4-5.
4. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology 1994; 44: 6-16.
5. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. Curr Opin Pediatr 2004; 16: 628-636.
6. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA 2012; 308:1889-1897.
7. Zheng Z, Xiao Z, Shi X, Ding M, Di W, Qi W, et al. White matter lesions in chronic migraine with medication overuse headache: a cross-sectional MRI study. J Neurol 2014: [Epub ahead of print]
8. Azapagasi E, Alehan F, Saygi S, Bayraktar N, Yazici AC. Serum concentrations of neuron-specific enolase in pediatric migraine. Turk J Pediatr 2012; 54: 150-155.
9. Yilmaz N, Karaali K, Ozdem S, Turkay M, Unal A, Dora B. Elevated S100B and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: evidence for neurodegeneration? Cell Mol Neurobiol 2011; 31: 579-585.
10. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Möller JC, Oertel WH, Schepelmann K. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. Headache 2009; 49: 245-252.
11. Celikbilek A, Sabah S, Tanik N, Ak H, Atalay T, Yilmaz N. Is serum S100B protein an useful biomarker in migraine? Neurol Sci 2014. [Epub ahead of print]
12. Rowland LP. Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995: 839.

13. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology, Sixth edition. McGraw-Hill, 1997:175-204
14. Humphrey PP. The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47: 10-19.
15. International Headache Society. (ICHD-3) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2013; 33: 628-808.
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24: 16-151.
17. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis: IHS criteria. *Neurology* 1994; 44: 6-10.
18. Johansen CB, Linet MS, Stewart WF. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology* 1995; 45: 1076-1082.
19. Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107–117.
20. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-1101.
20. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDB. *JAMA* 1962; 179: 127-128.
22. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB, Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497-506.
23. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Prevalance and description of choronic daily headache in the general population in france. *Pain* 2009; 102: 143-149.

24. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascuaş J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190-196.
25. Evans WR, Mathew TN. Başağrısı El Kitabı, İkinci Baskı, Lippincott Williams&Wilkin, 2000.
26. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain* 2008; 9: 295–300.
27. Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain* 2005; 6: 331-333.
28. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614–624.
29. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-637.
30. De Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache* 2005; 45: 1208-1218.
31. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61: 2-8.
32. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009; 29: 1021-1027.
33. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004; 291: 493-494.
34. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB, Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81-89.
35. Bigal ME, Rapaport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003; 43: 336-342.
36. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ (ed). Historical Introduction, Pathophysiology

and Epidemiology of Headache, Migraine Diagnosis and Treatment in Headache in Clinical Practice. Second Edition, Martin Dunitz Ltd, 2002: 1-30.

37. Boes CJ, Capobianco DJ, Cutrer FM, Dodick DW, Garza I, Swanson JW. Headache and other craniofacial pains in editorial neurology in clinical practice. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC (eds). The Neurological Disorders. Elsevier, 2007: 2026-2034.
38. Allan HR, Robert HB. Headache and Other Craniofacial Pains in Editorial. Principles of Neurology, 7th edition, USA: Mc Graw Hill International Editions, 2005: 144-154.
39. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. J Neurol Sci 1995; 134: 9-14.
40. Silberstein S. Migraine. Lancet 2004; 31: 381-391.
41. Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Köksal A, Aküzüm N, Baybaş S. Migrenli hastalarda serum-tükrük magnezyum düzeylerinin ağrı ve anksiyete-depresyon ile ilişkisi. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 5: 419-424.
42. Watanabe T, Haraoka S, Shimokama T. Inflammatory and immunological nature of atherosclerosis. Int J Cardiol 1996; 54: 51-60.
43. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. Ann Neurol 1998; 43: 25-31.
44. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1995; 1: 658-660.
45. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Medicine 2002; 8: 136-142.
46. Okay V (ed). Baş Ağrısı Özel Sayısı Türkiye Klinikleri 2003; 1: 2-8.
47. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol 1993; 33: 48-56.

48. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol* 2005; 58: 698-705.
49. May A, Goadsby PJ Pharmacological opportunities and pitfalls in the therapy of migraine. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 341-345.
50. Winner P. Overview of pediatric headache. *Current Treatment Options in Neurology* 2004; 6: 471-487.
51. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84: 378-393.
52. Güler T. Kardiyak cerrahi sonrasında santral sinir sistemi komplikasyonları. *GKD Anest Yoğ Bak Dern Dergisi* 2000; 7: 120-146.
53. Shaaban A M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-298.
54. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W, The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-429.
55. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases. *J Am Acad Derm* 1999; 41: 962-969.
56. Heizmann CW. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ* 1999; 20: 538-542.
57. Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells. *Neuroscience* 1993; 53: 919-925.
58. Hunter M J, Walter J C. High level expression and dimer characterization of the S-100 EF-hand proteins. *J Biol Chem* 1998; 273: 12427-12435.
59. Waski Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci* 1997; 151: 7-12.

60. Büttner T, Weyers S, Postert T. S-100 Protein: Serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-1965.
61. Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hommes OR, Borrn GF, Wavers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *ActaNeurol Scand* 1995; 92: 247-251.
62. Oystein N, Langbakk B, Romner B. Age and Sex-Related Changes of S-100 Protein Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with No Previous History of Neurological Disorder. *Clin Chem* 1997; 43: 541-543.
63. Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wever RA, Geei WJ, Borm GF. Agerelated changes of neuron-spesific enolase. S-100 protein, and myelin basic protein concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992; 38: 813-816.
64. Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakop disease by measurment of S100 protein in serum: prospective case-control study. *Brit Med J* 1998; 316: 577-582.
65. Schmidh S. S100B: pathogenic and pathophysiologic significance in neurology. *Nervenarzt* 1998; 69: 639-646.
66. Yuekui L, Stewen W. Barger, Ling L, Mrak R E, Sue M, Griffin T. S100B induction of the proinflammatory cytokine interleukine-6 in neurons. *J Neurochem* 2000; 74: 143-150.
67. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, et al. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694-2698.
68. Rosen HL, Rosengren J, Herlitz C. Blomstrand. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998; 29: 473-477.
69. Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, Jöki P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postoperative cerebral injury. *J Thor Cardiovasc Surg* 1998; 116: 281-285.

70. Frei K, Malipiero UV, Leist T P, Zinkemagel RM, Fontana A. On the cellular source and function of interleukin-6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur J Immun* 1989;19: 689-694.
71. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta*1989; 183: 13-31.
72. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2004; 227; 49-53.
73. Hassan MH, Touitou Y, Foubert L, Young WF, Brucker E. Serum neuron-specific enolase in patient with pituitary adenomas. *Clin Chem* 1997; 43: 540-541.
74. Discher DJ, Nanette HB, Xiaosu W, Peterson CA, Webster KA. Hypoxia regulates P enolase and pyruvat kinase-M promoters by modulating Sp 1/Sp 3 binding to a conserved GC element. *J Biol Chem* 1998, 273: 26087-26093.
75. Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW, Suntzeff V. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res* 1970; 18: 25-34.
76. Donald S, Marangos PJ, Athanasios PZ, Bringhtman M, Goodwin FK. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978; 199: 313-314.
77. Schobitz BD, Voorhuis AM, De Kloet ER. Localization of interleukin-6 mRNA and intrleukin-6 receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* 1992; 136: 189-192.
78. Murty Ven MR, Viallard JL, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem*1986; 32: 593-596.
79. Rodys JA, Taylor CB, Timperley WR. Enolase isoenzymes as diagnostic markers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984; 11: 1-6.
80. Marangos PJ, Schmechel DE. The neurobiology of the brain enolase in: neurochemistry and neuropharmacology. *Ann Rev Neurosci* 1980; 4: 211-247.
81. Mohr JP, Grotta JC, Wolf PA. (Eds). *Stroke pathophysiology, diagnosis and management, USA* 2011.

82. Batandier C, Brambilla E, Jacrot M. Isoenzyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. *Cancer* 1987; 60: 838-843.
83. Fujita K, Hamoto H, Imaizumi M. Evaluation of gamma-enolase as a tumor marker for lung. *Cancer* 1987; 60: 362-369.
84. Anastasaides KD, Mullins RE, Conn RB. Neuron specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 1987; 97: 245-249.
85. Herrmann M, Ebert AD, Galzky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke* 2000; 31: 645-650.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Nevşehir’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri’de tamamladım. 2001 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesini kazandım. 2007 yılında mezun oldum. 2007 – 2009 yılları arasında Yozgat Şefaatli Devlet Hastanesi acil serviste çalıştım. 2009-2010 yıllarında Malatya Darende Devlet Hastanesi acil serviste çalıştım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladım ve halen bu bölümde çalışmaktayım.