

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

**EPİZODİK VE KRONİK MİGRENLİ OLGULARDA SEREBRAL
HÜCRESEL HASARIN GÖSTERGESİ OLAN SERUM NSE VE S100B
DÜZEYLERİYLE İNFLAMATUVAR NÖROPEPTİT CALSİTONİN GEN
RELATED PEPTİD ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Vuslat ACAR**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Murat GÖNEN**

ELAZIĞ

2016

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN V.

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince, engin bilgisi, hoşgörü ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeye çok değerli katkılarda bulunan kıymetli hocam; tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Murat GÖNEN'e, tezimin tasarlanmasından yazıma kadar her basamağında desteğini gördüğüm, saygıdeğer hocam Fırat Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bülent MÜNGEN'e, hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bana örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe paylaşan Doç. Dr. Caner F. DEMİR'e, Prof. Dr. M. Said BERİLGİN'e, Yrd. Doç. Dr. Emrah AYTAÇ'a teşekkür ederim. Tezimin gerçekleştirilmesi için gerekli laboratuvar çalışmalarının yürütülmesini sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Dilara KAMAN'a, 4 yıllık eğitim süresinde beraber çalışmaktan gurur duyduğum arkadaşım Dr. Serpil DOĞAN'a, değerli asistan arkadaşlarıma, başta klinik sorumlu hemşiremiz Nagihan DEMİR olmak üzere tüm sağlık personeline teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan canım annem ve her konuda desteğini esirgemeyen eşim Güray ACAR'a sabrı için teşekkür ederim.

ÖZET

Migren hastalığının etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konudaki en son görüş; internal veya eksternal tetikleyici bir etmenle beyinde meninkslerde sensoriyel sinir uçlarından calcitonin gen-related peptide (CGRP), substance P(SP) ve neurokinin A(NKA) gibi peptitlerin meniskler içine salınması, bunların meninkslerde nörojenik inflamasyona yol açması, bu durumun sensoriyel sinir uçlarında ağrılı impulsları doğurması, ortaya çıkan bu ağrı impulslarının trigeminal sinir aracılığı ile beyine iletilerek migren baş ağrısının ortaya çıkmasıdır. Bizim çalışmamızda da olgulardaki NSE ve S100B düzeyleri ile CGRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlandı.

Bu çalışmada IHS kriterlerine göre migren tanısı almış 30 kronik migren ve 30 epizodik migren hastası, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Hastalardan ve/veya yakınlarından detaylı bir anamnez alınarak epizodik migrenli olgularda ve kronik migrenli olgularda baş ağrısız bir günde; Serum S100B, NSE ve CGRP ölçümü için venöz kan örneği alınarak santrifüj edildi. S100B, NSE ve CGRP kitinin temini için FÜBAP (Fırat üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Geliştirme)'tan maddi destek sağlanması talep edildi. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanıldı.

Çalışma sonuçlarımızda; istatistiksel olarak; epizodik ve kronik migren grubunda; S100B, NSE ve CGRP değerlerinde kontrol grubuna kıyasla yükseklik tespit edilmedi. Nöronal hasarın göstergesi olan NSE ile CGRP arasında anlamlı korelasyon sadece epizodik migrenlilerde interiktal dönemde tespit edilirken, hem epizodik hem kronik migren grubunda; CGRP yüksekliği ile protein S100B arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Bu da migren baş ağrısı patogenezinde; kan beyin bariyerinin bütünlüğünün her hastada, her ağrı periyodunda bozulmayabileceğini veya migren patofizyolojisinden sorumlu olabilecek nöroinflamasyonun ağrının varlığı ve şiddetiyle paralellik göstermeyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epizodik Migren, kronik migren, nöron spesifik enolaz, S100B, calsitonin gen related peptid

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM NSE AND S100B LEVELS WHICH IS THE INDICATOR OF CELLULAR DAMAGE AND CALCITONIN GEN RELATED PEPTID IN EPISODIC AND CHRONIC MIGRAIN CASES

Etiopathogenesis of the disease of migraine is not completely known. The latest view on the subject explains the migraine as the release of peptides such as calcitonin, gen-related peptide (CGRP), substance P (SP), and neurokinin A (NKA) from sensorial nerve ends in the brain, stimulated by an internal or external factor, into the meninx, causing neurogenic inflammation in the meninx, thus creating pain impulses at sensorial nerve ends, and transmittance of these pain impulses into the brain via trigeminal nerve, causing the migraine headache.

The objective of this study, conducted with a group of episodic migraine cases, is to measure serum NSE and S100B levels that are a precise indicator of cellular damage in the brain, and serum levels of calcitonin gen-related peptide (CGRP) that causes meningeal neurogenic inflammation, which is a significant concept of the process that results in headache attacks during the period without headache, and also to measure the above mentioned parameters in a group of chronic migraine patients during the period without headache.

This study included 30 patients with chronic migraine and 30 patients with episodic migraine were diagnosed with migraine according to the IHS criteria and agreed to participate in the study after being informed about the study objectives and implementation methods; and a control group composed of 20 healthy volunteers who agreed to participate in the study after being informed about the study objectives and implementation methods. The control group who consisted of 20 healthy volunteers were chosen so as to be compliant with the patients with migraine in terms of age and gender. After a detailed anamnesis was taken from the patients and/or their relatives, venous blood sample would be taken from episodic migraine cases and from chronic migraine cases in a day without headache for serum S100B, NSE and CGRP measurements. The blood samples would be left for coagulation and would be obtained. To acquire S100B, NSE, and CGRP kit funding would be

requested from Firat University Scientific Research and Project Development department (FUBAP). SPSS version 22.0 software package would be used for statistical analyses. Data that would be collected in the study would be presented as mean \pm standard deviation.

The study concluded that S100B, NSE and CGRP scores of the episodic and chronic migraine group were found to be not statistically higher than those of the control group. The researchers observed a significant correlation between the NSE and the CGRP only in the patients with episodic migraine who were in the interictal phase of their diseases, while they could not observe a significant correlation between the mediator CGRP level and neurogenic inflammation of both episodic and chronic migraine groups, and protein S100B, an indicator of glial cell injury, which gave rise to thought that in the migraine headache pathogenesis, the integrity of blood-brain barrier may not be impaired in each patient.

Keywords: episodic migraine, chronic migraine, neuron-specific enolase, S100B, calcitonin gen related peptid

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Migren Tarihçesi	3
1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Tanı Kriterleri Ve Sınıflama	5
1.1.3.1. Aurasız migren	7
1.1.3.2 Auralı migren	7
1.1.3.2.1. Tipik auralı migren	8
1.1.3.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura	8
1.1.3.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura	8
1.1.3.2.2. Beyin sapı auralı migren	9
1.1.3.2.3. Hemiplejik migren	9
1.1.3.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren	10
1.1.3.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren	10
1.1.3.2.4. Retinal migren	10
1.1.3.3. Kronik migren	10
1.1.3.4. Migren komplikasyonları	12
1.1.3.5. Olası migren	12
1.1.3.5.1. Aurasız migren	12
1.1.3.5.2. Auralı olası migren	12
1.1.4. Migren başağrısı fizyopatolojisi	12
1.1.5. Klinik	16

1.2. Nörolojik Hasarlanmanın Biyokimyasal Göstergeleri	18
1.2.1. S100B Proteini	19
1.2.1.1. S100B Proteinin Yapısı ve Özellikleri	19
1.2.1.2. S100B'nin Dağılım ve Lokalizasyonu	19
1.2.1.3. S100B Proteinlerinin Fonksiyonu	19
1.2.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	21
1.2.2.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri	21
1.2.2.2. NSE'nin Dağılım ve Lokalizasyonu	21
1.2.2.3. NSE Analizi	22
1.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit	23
1.3.1. CGRP Yapısı ve Özellikleri	23
1.3.2. Dağılım ve Lokalizasyon	25
1.3.3. Migren Patofizyolojisindeki Rolü	25
3. BULGULAR	30
3.1. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B, NSE ve CGRP düzeylerinin değerlendirilmesi	30
3.2. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B, NSE ile CGRP düzeylerinin korelasyonunun değerlendirilmesi	31
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	36
6. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer baş ağrısı sendromları	6
Tablo 2. Migren sınıflaması ICHD-3	6
Tablo 3. Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri	18
Tablo 4. NSE'nin insan dokularındaki miktarları	22
Tablo 5. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B düzeyi değerlendirmesi	30
Tablo 6. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum NSE ve CGRP düzeyi değerlendirmesi	31
Tablo 7. Kontrol Grubunda Korelasyon Değerleri	31

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Auralı migren patogeneziyle ilgili yapı ve mekanizmalar 15
- Şekil 2.** CGRP reseptörünün şematik çizimi 24



KISALTMALAR LİSTESİ

AHM	: Ailesel hemiplejik migren
APUD	: Amin precursor uptake and decarboxylation
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CSD	: Yayılan kortikal depresyon dalgası
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili polipeptit
EEG	: Elektroensefalografi
IHS	: Uluslararası başağrısı derneği
LEP	: Lazer uyarılmış potansiyeller
MAPK	: Mitogen activated protein kinaz
MBP	: Miyelin basic protein
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Resonans Spektroskopi
NDPH	: Yeni günlük persistan başağrısı
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 nevrалjiye benzer baş ağrısı
TCA	: Trisiklik antidepressanlar
TNC	: Trigeminal sinir kaudal çekirdeği

1. GİRİŞ

Baş ağrısı, insanlık tarihi boyunca en önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur. Hekimlere başvuran hastaların birçoğu ve nöroloji polikliniklerine gelen hastaların yarısından fazlasının şikayeti baş ağrısıdır (1).

Migren genetik olarak yatkın kişilerde değişik tetikleyici faktörlerin biraraya gelmesiyle ortaya çıkan, baş ağrısının ön planda olduğu ve değişik semptomların eşlik ettiği multifaktöriyel nörovasküler bir sendrom olarak tanımlanabilir (2).

Primer baş ağrıları içerisinde yer alan migren; 4 ile 72 saat arasında devam eden sıklıkla, tek taraflı, pulsatil, fotofobi/fonofobi, bulantı/kusma gibi belirtilerin bir kaçının veya hepsinin eşlik edebildiği, tekrarlayan, orta-ciddi baş ağrısı atakları ile karakterize bir hastalıktır (3, 4).

Migren tanısı için herhangi bir biyolojik belirteç ya da görüntüleme bulgusu yoktur. Tanı tamamen iyi bir öykü ve nörolojik muayene ile konmaktadır. Gerektiğinde ayırıcı tanı için ileri tetkiklere başvurulabilir (2).

Baş ağrısının patofizyolojisi genellikle santral adrenerjik ve serotoninerjik ağrı modüle eden sistemleri içine alan nörovasküler teoriye göre açıklanmaya çalışılır. Migren ağrısından nörojenik inflamasyonun sorumlu olduğu ve trigeminovasküler sistemin aktive olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık 20 yıl önce baş ağrısının patofizyolojik açıklaması olarak vasküler baş ağrısının damarların dilatasyonu, gerilim baş ağrısının (tension headache) ise baş ve boyun kaslarının kontraksiyonuyla ortaya çıktığı düşünülüyordu. Wolf'un ilk çalışmaları ağrıya duyarlı intrakranial yapıları göstermiştir. Bu yapılardan intrakranial olanlar; venöz sinüsler, dural, meningeal arter ve venler, 5, 7, 9 ve 10 kranyal sinirler, Willis poligonu yapan büyük arterlerin proksimalleri, kafa tabanındaki dura materin damarlara komşu parçaları, ekstrakranial olanlar ise; üst servikal sinirlerin ağrıya duyarlı lifleri, paranazal sinus mukozaları, deri ve deri altı dokusu, dişler ve kaslardır. Beyin yüzeyinin ağrıya duyarlı olmadığı, cerrahların yaptığı araştırmalar sonucunda bildirilmiştir. İntrakranial arterlerin dilatasyonu ya da BOS (beyin omurilik sıvısı) yollarının tıkanması nedeniyle artan kafa içi basıncı ya da ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonunun, beynin gerilmesi ile ağrıyı yarattığı düşünülmektedir (5).

Migren hastalığının etyopatogeneziyle ilgili en son görüş; internal veya eksternal tetikleyici bir etmenle beyinde meninkslerde sensoriyel sinir uçlarından calcitonin gen-related peptide (CGRP), Substance P(SP) ve Neurokinin A(NKA) gibi peptitlerin meniskler içine salınması, bunların meninkslerde nörojenik inflamasyona yol açması, bu durumun sensoriyel sinir uçlarında ağrılı impulsları doğurması , ortaya çıkan bu ağrı impulslarının trigeminal sinir aracılığı ile beyine iletilerek migren baş ağrısının ortaya çıkmasıdır (6-9).

Yeni yapılan çalışmalar eksojen CGRP uygulaması veya endojen CGRP salınımının protein kinaz A aktivasyonu ile hücre içi cAMP artışı ve K kanalları aktivasyonu ile NO üretimine yol açtığı göstermiştir. CGRP şu ana kadar mikrosirkülasyonda tanımlanan en potent vazodilatör madde olup, prostaglandinlerden yaklaşık olarak 10 kat daha potenttir. Asetilkolin, adenosin, supstans P gibi klasik vazodilatörlerden ise 2-3 kat daha etkilidir. CGRP'nin vasküler tonusun ve koroner ve serebral kan akımının düzenlenmesinde fizyolojik bir role sahip olduğuna inanılmaktadır (10, 11).

Migrenli hastaların bir kısmındaysa süreç kronikleşmektedir. Kronik migren, patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamış olan mekanizmalarla, aylar yıllar içerisinde epizodik migrenin ilerleyerek daha şiddetli bir forma dönüşmesi ile ortaya çıkar. Epizodik migrenli hastalarının her yıl yaklaşık %3'ü kronik forma dönüşmektedir (12, 13).

Kronik ağrı sürecinde ise; trigeminal nükleus kaudalise gelen devamlı nosiseptif impulslar ağrının sumasyonu (wind-up) ile sonuçlanır. Belli bir frekansın üzerindeki her uyarandan sonra, izleyen uyarana arka boynuz nosiseptif nöron cevaplılığının hem süresinin hem de şiddetinin artması Wind-up fenomenidir. Bu süreçte, aktivasyon eşiğinde azalmaya paralel olarak baş ağrısı eşiği düşer ve ağrı artık kronik hale gelir. Kronik ağrıda, santral sensitizasyonun ağrı ile birlikte ve hatta ağrısız dönemlerde bile, sürekli devam ettiği düşünülmüştür (14, 15).

Migrenli hastalarda nöronal hasar geliştiğine dair radyolojik ve biyokimyasal veriler ortaya son yıllarda konulmaya başlanmıştır (16, 17).

Yakın zamanda kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında kronik migrenli olgularda serumda S100B düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek, epizodik migren olgularından ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek

olduğu saptanmıştı. Bu sonuçlarla hem epizodik migren olgularında hem de kronik migren olgularında beyinde hücrel hasar geliştiği, kronik migren olgularında hücrel hasarın daha büyük boyutta olduğu kanaatine varılmıştı (18). Keza bu çalışmada epizodik migrenli olgularda atak dışı dönemlerde serum NSE ve S100B düzeylerini sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş ve migren hastasında interiktal dönemde de devam eden bir bozukluğun mevcut olduğu kanaatine varılmıştı. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda epizodik ve kronik migrenli olgularda interiktal dönemde serum CGRP düzeylerinin normal kontrollerden yüksek olduğu bulundu (19, 20). Bu bulgu da; bizim, migrenli olgularda interiktal dönemde de devam eden bir bozukluk sürecinin mevcut olduğu şeklindeki düşüncemizi desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da bir grup epizodik migrenli olguda başağrısız dönemde beyinde hücrel hasarın hassas bir göstergesi olan serum NSE ve S100B düzeyleri ile başağrısı ataklarına yol açan süreçte önemli bir kavram olan meningeal nörojenik inflamasyona yol açan inflamatuvar nöropeptitlerden önemli bir tanesi olan calcitonin gen-related peptide (CGRP) 'in serum düzeylerinin ölçülmesi; keza bir grup kronik migren hastasında başağrısız bir günde yine yukarıda ifade ettiğimiz parametrelerin ölçmesi planlandı. Çalışmamızda olgulardaki NSE ve S100B düzeyleri ile CGRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlandı. Yani olgularda atakları başlatan CGRP in düzeyleri ile hücrel hasarın göstergesi olan NSE ve S100B düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılması hedeflendi.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Migren Tarihçesi

Baş ağrısına dair kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Bu konuda en eski kaynak Sümerler dönemine kadar dayanmaktadır. Hipokrat M.Ö 400'lü yıllarda migren baş ağrısına öncülük edebilecek olan, kusma ile rahatlayan görsel aurayı tanımlamıştır (7).

Milattan sonra 2. yüzyılda Aretaeus bulantı ile birlikte olan, ağrısız dönemlerin takip ettiği ve sıklıkla başın bir tarafında hissedilen bir baş ağrısı tanımlamıştır. Aretaeus bu klasik tanımla migreni ilk tarif eden kişi olarak kabul edilmektedir (21). İlk kez Galen'in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı

Yunanca “hemicrania” kelimesinden migren terimi türetilmiştir. Migrenin diğer sık karşılaşılan baş ağrılarından ayrımı 1783 yılında Tissot tarafından yapılmıştır ve migren supraorbital nevralji olarak adlandırılmıştır. İzleyen yüzyılda migren için farklı vasküler teoriler ileri sürülmüştür. Spesifik bilimsel migren çalışmaları 19. yüzyıldan sonra başlar. Liveing 1873’de migren hakkında “Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı” başlıklı yazısı ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuş olup, otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlı gelişen bir sinir fırtınası olarak migreni tariflemiştir (7).

John Graham ve Harold Wolff 20. yüzyıl başlarında migrenin vasküler bir baş ağrısı olduğundan ve ağrının da primer olarak vazojenik etkili olduğunu bildiren bir teori yayınlamışlardır. Bu teoriye göre; baş ağrısı, eksternal ve internal karotis arterinin dallarında aşırı pulsasyon ve genişlemeye aura belirtileri ise intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona bağlı olarak oluşmaktadır (22). 1938 yılında ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etki ettiği gösterilmiş ve bu migrenin vasküler teorisi için bir kanıt olarak kullanılmıştır (7).

Leao tarafından 1944 yılında, Olesen ve Lauritzen tarafından da geçen dekatta, nörojenik teori ileri sürülmüştür. Rafe nukleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların, aura döneminde, bölgesel bir kan akımı azalması yaptığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bununda, yayılan depresyon (spreading depresyon) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (23).

1.1.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda insanların yaklaşık %90’ının hayatlarının herhangi bir döneminde farklı nedenlere bağlı baş ağrısı yaşadıkları, 1 yıllık prevalansın %90, yaşam boyu prevalansın ise yaklaşık %99 olduğu belirtilmektedir (24).

Dünya üzerinde yaklaşık 240 milyon insanın her yıl yaklaşık 1,4 milyar migren atağı geçirdiği tahmin edilmektedir (25). Migren prevalansı 8 ila 40 yaşları arasında bir artış gösterir, her iki cinste de bu yaştan sonra azaldığı görülmektedir. Migrenin yaşam boyu prevalansı kadınlarda %18, erkeklerde ise %6 olarak kabul edilebilir. Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara göre daha

yüksektir. Daha sonra ergenlik yaklaştıkça kızlardaki prevalansı erkeklere oranla artar (26).

Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyoloji çalışmasında, 15-55 yaşları arasındaki bireylerde migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için %21,8 erkekler için %10,9'dur (27). 2009 yılında yapılan prevalans çalışmasında ise bu oran kadınlarda %12-14, erkeklerde ise %6-8 olarak bulunmuştur (28). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11,4–14,7 arasında değişirken Ege, Akdeniz ve Doğu Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek değerlere çıktığı gözlenmiştir (29).

Genel olarak kadın üstünlüğü, birçok kadında menstruasyon ile ilişkili migrenin olması, genelde gebelikte migrenin hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda auralı migrenin artması, migren patofizyolojisinde kadınlık hormonlarının rolü olduğunu açıkça göstermektedir (25). Köseoğlu ve ark. (30) Kayseri'de kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, migrenli hastaların % 35,6'sında adet dönemleri ile baş ağrıları arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Migren her yaşta başlayabilmesine rağmen, ilk atak en çok ergenlik çağında ortaya çıkar. Eğer migren ilk kez ileri yaşlarda ortaya çıktıysa kuşku ile yaklaşılmalıdır. Çünkü primer baş ağrılarını taklit eden önemli intrakranial bozuklukların insidansı bu yaşlarda fazladır (31).

Bazı çalışmalarda eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan kişilerde migren prevalansı daha yüksek bulunurken (32), sosyoekonomik durum arasında herhangi bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (33).

1.1.3. Tanı Kriterleri Ve Sınıflama

Özellikle yeni tanımlanan bazı baş ağrılarını içermemesi ve yetersiz kalması nedeniyle, IHS 1988 sınıflamasının yerine, 2004 yılında IHS yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri kılavuzu yayınlamıştır. 2013'te ise genetik alanındaki ilerlemeler ile familial hemiplejik migren alt tipleri belirlenmiş; baziller migren, beyin sapı auralı migren adıyla değiştirilmiş ve retinal migren, auralı migren alt başlığına alınmıştır (34).

Primer baş ağrısı sendromları ve migren alt gruplarının sınıflandırması aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Primer baş ağrısı sendromları (ICHD-3 Sınıflamasına Göre)

ICHD-3 Kodu	Tanı
1.	Migren
2.	Gerilim tipi baş ağrısı
3.	Trigeminal otonomiksefalalji
3.1.	Küme tipi baş ağrısı
3.2.	Paroksizmal hemikrania
3.3.	Kısa süren tek taraflı nevrâlji form baş ağrısı atakları
3.4.	Hemikrania continua
4.	Diğer primer baş ağrısı hastalıkları (öksürük, egzersiz, cinsel ilişki, gökgürülüsü, soğuk uyan, ekstremitelerdeki basınç, primer bıçaklayıcı, nummüler, hipnik ve yeni günlük persistan baş ağrıları)

Tablo 2. Migren sınıflaması ICHD-3

ICHD-3	Tanı
1.1.	Aurasız migren
1.2.	Auralı migren
1.2.1.	<i>Tipik auralı migren</i>
1.2.1.1.	<i>Baş ağrılı tipik aura</i>
1.2.1.2.	<i>Bas ağrısız tipik aura</i>
1.2.2.	<i>Beyin sapı auralı migren</i>
1.2.1.	<i>Hemiplejik migren</i>
1.2.3.1.	<i>Ailevi hemiplejik migren</i>
1.2.3.2.	<i>Sporadik hemiplejik migren</i>
1.2.4.	<i>Retinal migren</i>
1.3.	Kronik migren
1.4.	Migren komplikasyonları
1.4.1.	<i>Status migrenosus</i>
1.4.2.	<i>Enfarktsız kalıcı aura</i>
1.4.3.	<i>Migrenözenfarkt</i>
1.4.4.	<i>Migren aurası ile tetiklenen nöbet</i>
1.5.	Olası migren
1.5.1.	<i>Aurasız olası migren</i>
1.5.2.	<i>Auralı olası migren</i>
1.6.	Migrenle ilişkili olabilecek diğer eptzodik bozukluklar
1.6.1.	<i>Rekurren gastrointestinal sorunlar</i>
1.6.1.1.	<i>Siklik kusma sendromu</i>
1.6.1.2.	<i>Abdominal migren</i>
1.6.2.	<i>Benign paroksizmal vertigo</i>
1.6.3.	<i>Benign paroksizmal tortikollis</i>

1.1.3.1. Aurasız migren

Tanımı: 4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, genelde tek taraflı, orta veya şiddetli, zonklayıcı nitelikte olan, günlük fiziksel aktivite ile artan, fotofobi ve fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır (2).

Tanı kriterleri:

A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da tedavisi başarısız)

C. Baş ağrısında aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin bulunması:

1. Tek taraflı konum
2. Zonklayıcı
3. Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu
4. Rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme ya da merdiven tırmanma)

ile artma ya da bu aktivitelerden kaçınma

D. Baş ağrısına aşağıdaki kriterlerden en az birinin eşlik etmesi:

1. Bulantı ve/veya kusma
2. Fotofobi veya fonofobi

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

1.1.3. 2 Auralı migren

Tanımı: 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 kriterleri:

A. B-D kriterlerini karşılayan en az 2 atak

B. Tam olarak geri döndürülebilen aşağıdaki aura belirtilerden bir veya daha fazlası:

1. Görsel
2. Duyusal
3. Konuşma ve/veya dil
4. Motor
5. Beyinsapı
6. Retinal

C. Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:

1. en az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakika içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar.

2. her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer.
3. en az bir aura semptomu tek taraflıdır.
4. auraya baş ağrısı eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın olmaması

1.1.3.2.1 Tipik auralı migren

Tanı kriterleri:

A. B-C kriterlerini karşılayan en az 2 atak

B. Her biri tam olarak geri dönüşlü olan görsel, duyuşal ve/veya konuşma/dil semptomları içeren ancak motor, beyin sapı veya retinal belirtiler içermeyen aura.

C. Aşağıdaki dört özelliğın en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakika içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Auraya baş ağrısı eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın olmaması

1.1.3.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura

Tanı kriterleri

- A. Tipik auralı migrenin tüm kriterlerini karşılar
- B. Migren karakteristiğine sahip olan ya da olmayan baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içerisinde başlar.

1.1.3.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura

Tanı kriterleri

- A. Tipik auralı migrenin tüm kriterlerini karşılar
- B. Auraya baş ağrısı eşlik etmez ya da 60 dakika içinde başlamaz.

1.1.3.2.2. Beyin sapı auralı migren

Tanı kriterleri:

A. B-D kriterlerini karşılayan en az 2 atak

B. Her biri tam olarak geri dönüşlü olan görsel, duyuşal ve/veya konuşma/dil semptomları içeren ancak motor veya retinal belirtiler içermeyen aura.

C. Aşağıdaki beyin sapı semptomlarından en az ikisi:

1. dizartri 2. vertigo 3.tinnitus 4. hipakuzi 5. diplopi 6. ataksi 7. bilinç düzeyinde azalma

D. Aşağıdaki dört özelliğın en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakika içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Auraya baş ağrısı eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın olmaması

1.1.3.2.3 Hemiplejik migren

Tanı kriterleri:

A. B-C kriterlerini karşılayan en az 2 atak

B. Her ikisini de içeren aura:

1. Tamamen geri döndürülebilir motor güçsüzlük
2. Tamamen geri döndürülebilir görsel, duyuşal ve/veya konuşma/dil semptomlar

C. Aşağıdaki dört özelliğın en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakika içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar.
2. Her bir nonmotor aura semptomu 5-60 dakika sürer ve motor semptomlar 72 saatten kısa sürer.
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır.
4. Auraya baş ağrısı eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

D.Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın olmaması

1.1.3.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren (FHM: Familial hemiplegic migraine)

Hemipleji, auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa sürebilir veya günlerce, haftalarca devam edebilir. Başağrısı hemipareziden önce olabilir veya hiç bulunmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve inmeye benzeyebilir.

Ataklar, sıklıkla minör kafa travması ile tetiklenebilir. Ailesel hemiplejik migren, otozomal dominant geçişlidir. Ailelerin yaklaşık yarısında 19. kromozomdaki nöronal voltaja bağlı P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a subünitesini kodlayan CACNA1A geninde mutasyon mevcuttur (FHM1). Diğer yarısında ise ATP1A2 (FHM2) ve SCN1A (FHM3) gen mutasyonları saptanmıştır (35, 36).

Tip 1 ailesel hemiplejik migren (FHM1)

Hemiplejik migrenin kriterlerini sağlar ve CACNA1A geni üzerinde neden olan bir mutasyon kanıtlanmıştır.

1.1.3.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren

Sporadik hemiplejik migrende tek taraflı motor güçsüzlük ile giden auralı migren atakları mevcuttur. Aile öyküsü yoktur.

1.1.3.2.4. Retinal migren

En az iki defa tekrarlayan, migren başağrısı ile birlikte tek gözde ortaya çıkabilen parlak ve dalgalanma şeklinde ışıklar, görme kaybı şeklinde görsel bulguların varlığı ve bu semptomların hiçbir organik nedenle ilintili olmaması, retinal migren tanı ölçütlerini oluşturur.

1.1.3.3. Kronik migren

Kronik migren, ICHD-3'e göre en az 3 ay süre ile ayda 15 veya daha fazla günün baş ağrısı ile geçirilmesi ve bunların en az 8'indeki baş ağrısının migrenöz karakterde olması şeklinde tanımlanmaktadır (34). Migren, hastaların yaklaşık

%3'ünde kronikleşir (37). Bu dönüşüm birkaç ay veya birkaç yıl içinde gerçekleşebilir. Genetik özellikler, yaşam biçimi, stres faktörlerine maruziyet, komorbiditelerin yanı sıra özellikle analjezik aşırı kullanımı (38) ve ayda 6-9'dan fazla atağın olması migrende kronikleşme için önemli belirleyicilerdir (39).

Bigal ve ark (40), 402 hasta ile yapılan bir çalışmada ayda ≥ 15 gün migren başağrılı gün sayısının 30 yaş altındaki olgularda %71 iken, 60 yaş üstünde %22'ye kadar gerilediğini gözlemlemiştir.

Başlangıçtaki atak sıklığı ve ağrılı gün sayısı, progresyon için en önemli risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur. Başlangıçtaki ağrılı gün sayısı ne kadar fazlaysa başağrısının kronikleşme süresinin daha kısa olduğu saptanmış, ayda en az üç atak geçirenlerin riskli grupta olduğu gözlemlenmiş ve riskin atak sıklığındaki artışla orantılı olarak arttığı sonucuna varılmıştır (41).

Tekrarlayan ağrı ataklarının; biyolojik değişikliklere ve santral sensitizasyona, serbest radikallerin oluşumuna ve beyin sapındaki değişikliklere neden olarak migrenin progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (15).

Migrenin psikiyatrik hastalıklar ile arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmesine rağmen, migren progresyonu ile olan ilişkisini gösterebilecek çalışmalar az sayıdadır (42).

Tanı kriterleri:

A. En az üç ay boyunca her ayın en az 15 günü baş ağrısı olması ve aşağıdaki B ve C kriterlerini karşılaması

B. Aurasız migren kriterlerinden B-D ve/veya auralı migren kriterlerinden B ve C'yi sağlayan en az beş atak geçirmiş hastada görülür.

C. Üç aydan uzun süre boyunca her ay 8 gün olmak üzere aşağıdakilerden birini sağlamak:

1. Aurasız migren C ve D kriterleri.
2. Auralı migren B ve C kriterleri.
3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğuna inanılmış ve triptan ya da ergot türevi ile rahatlama sağlanmış.

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.1.3.4. Migren komplikasyonları

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.

1.1.3.5. Olası migren

1.1.3.5.1. Aurasız migren

A-D kriterlerinin biri haricinde hepsini sağlayan ya da auralı migren A-C ve D kriterleri biri haricinde hepsini sağlayan

B. ICHD-3 kriterini sağlamayan herhangi baş ağrısı bozukluğu

1.1.3.5.2. Auralı olası migren

C. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

1.1.4. Migren başağrısı fizyopatolojisi

Migren, internal ve eksternal çevredeki ani değişikliklere karşı gelişen nörovasküler bir reaksiyondur. Her birey, sinir sisteminin çeşitli seviyelerindeki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengeye dayanan yatkınlık derecesiyle herediter bir migren eşliğine sahiptir (43).

Migren patofizyolojisi uzun yıllar süren çalışmalar sonrasında ve son dönemlerde eklenen genetik çalışma verileriyle büyük oranda anlaşılmaya başlanmıştır. Harold Wolf'un 1952'de öne sürmüş olduğu 'vasküler teori'nin yerini günümüzde 'nörovasküler teori' almıştır. Vasküler teoride, migrende görülen aura fazının kranyal damarlardaki vazokonstriksiyona, başağrısı fazının ise

vazodilatasyona ikincil geliştiği öne sürülmekteydi (44). Nörovasküler teoriye göre vasküler değişikliklerin nöronal olaylara bağlı olduğu, anormal nörotransmitter salınımı ve anormal nöronal ateşlenmeye bağlı kortikal hipereksitabilite olduğu öne sürülmektedir (45).

Nörovasküler ağrı sendromu olarak değerlendirilmeye başlanan migrenin patofizyolojisinden serebral kortekste anormal nöronal eksitabilite, kortikal yayılan depresyon (KYD) ve trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu sorumlu tutulmaktadır. Migren ağrısının oluşumunda özellikle son mekanizma önemlidir ve birçok çalışmada trigeminal sistem üzerinde santral ve periferik sistemlerin etkilerinin olduğu gösterilmiştir (46, 47).

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları ve intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (48, 49).

Ağrı duyusu trigeminal sinir kaudal çekirdeğinden (TNC) 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 (50).

Aksonal dallanma nedeniyle küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları(orta meningeal arter) inerve etmektedir. Trigeminal vasküler sistem aktive olunca, impulslar santral olarak C2-C3'ün dorsal boynuzuna uzanan trigeminal sinir kaudal çekirdeğinin lamina I ve II'sindeki birinci sinapsa doğru iletilir. TNC'deki nöronların aktivasyonu, c-fos geninde aktivite artışına yol açarak klinikte daha fazla ağrıya neden olur. Beyin sapı nosiseptif çekirdeklerinin sensitizasyonu, nörojenik inflamasyon sürecinden eş zamanlı ya da önce oluşur (51).

Şimdiye kadar anlatılan santral iletimin dışında, nöropeptitlerin de geniş dallanmış perivasküler trigeminal akson terminallerinden antidromik olarak salındıkları bilinmektedir. P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve

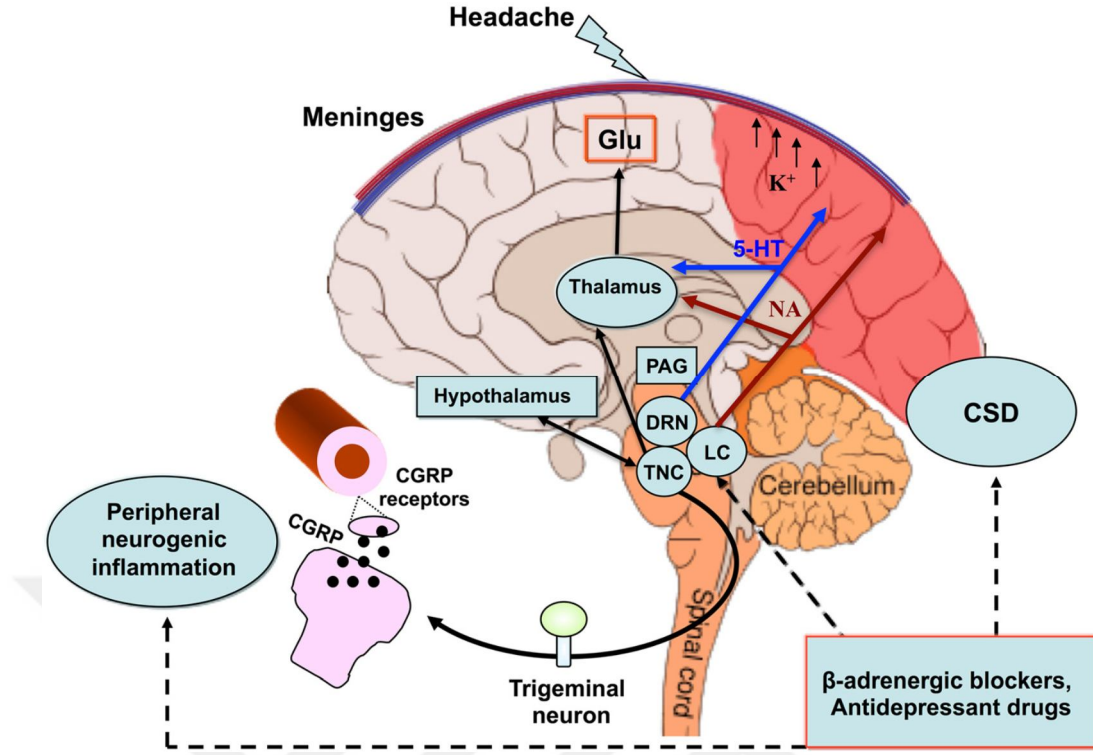
nörokinin A nöropeptidleri, nosiseptif afferentleri aktive edebilen nörojenik bir inflamatuvar süreci başlatırlar ve böylece santral ağrı başlatılmış olur. Nörojenik inflamasyon; vazodilatasyon, mikrovilli ve vakuol oluşumu ile vasküler endotel aktivasyonu, dural damarlardan çevre dokuya plazma proteini sızmasındaki artış, platelet agregasyonunda artış, mast hücresi degranülasyonu ve lokal hücrel immün yanıtın aktivasyonu gibi birçok mekanizmanın sonucunda gerçekleşir (7,52,53). Bugün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla bu inflamasyon bloke edilmektedir (54, 55). Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir (56, 57).

Kortikal yayılan depresyon dalgasının migren aurasının altında yatan temel mekanizma olduğu ve migren profilaksisinde kullanılan amitriptilin, beta bloker ve antiepileptik ilaçların, uzun dönem kullanımlarının KYD'nu baskıladığı da bugünkü bilgilerimiz arasındadır (58).

Bu veriler, KYD'nun sadece migren baş ağrısında değil, aynı zamanda migren aurasının da altında yatan temel mekanizma olduğu düşüncesini güçlendirmektedir.

Migren Aurası Fiziopatolojisi

Migren aurasının serebral korteksten kaynaklandığı, klinik gözlemler, kan akım ölçümleri ve nörogörüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir. Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20- 40 dakika önce ortaya çıkan görsel aura, en sık aura formu olup, bir görme alanında hızlanarak ve genişleyerek laterale doğru yayılır. Duyusal aura da benzer şekilde yavaş bir hızla yürür ve sıklıkla önce karıncalanma ve iyileşirken uyuşukluk oluşturur. Eğer görsel ve duyusal gibi birden çok aura semptomu varsa, sırasıyla oluşurlar. Eksitasyonun yavaş ve devamlı olmasını açıklayabilecek bilinen tek bozukluk Leao'nun kortikal yayılan depresyonudur (59-62).



Şekil 1. Auralı migren patogeneziyle ilgili yapı ve mekanizmalar (63)

Olesen ve ark. (64) migren atakları sırasında hastalarda, ana bir arterin spazmı ile uyumsuz olan ama KYD oluşumu ile tümüyle örtüşen yavaş yayılan kortikal hipoperfüzyonun ilk kanıtlarını göstermişlerdir. Birçok olguda serebral hipoperfüzyonu hiperemi izler. Bu durum aura evresinde potent bir vazodilatör olan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) salıverilmesi ile açıklanmıştır (65).

Auranın başağrısına neden olabileceği görüşü uzun yıllardır ileri sürülmesine karşın sebep sonuç ilişkisi son zamanlarda gösterilmiştir (66). Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dakika süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş; bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir (66, 67).

Aura döneminde meydana gelen oligemi dönemi serebral perfüzyonda azalma ile sonuçlanabilse de iskemik sınıra gelecek kadar azalma meydana gelebileceğine dair kanıt yoktur. Bununla birlikte, yayılan kortikal depresyon ile nöronal metabolizmanın artması, oligemi sırasındaki azalan kan akımının bu metabolik ihtiyaç karşısında yetersiz kalması ve bozulmuş kan beyin bariyeri nedeni ile dolaşımdaki proinflatuar mediatörlerin santral sinir sistemine geçmesi gibi

faktörlerin iskemik sürece katkıda bulunabileceği hipotezi ileri sürülmektedir (68). Migren atağı sırasında nöroinflamatuvar yanıt ile birlikte trombosit aggregasyonundaki artış ve pıhtılaşma sisteminde aktivasyon, serotonine ve diğer vazoaaktif maddelere bağlı aşırı vasokonstriksiyon, iskemik sürece katkıda bulunabilen diğer faktörlerdir (69, 70). Son zamanlarda tekrarlayan KYD dalgalarının beyin fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere yol açabileceği ve muhtemelen, hassas bireylerde serebellum gibi zedelenebilir beyin bölgelerinde sessiz iskemik lezyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür (71).

Kronik Migren Patofizyolojisi

Kronik baş ağrılarının (kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı gibi) ortak bir patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Esas olarak, santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu ile antinosiseptif sistemlerdeki yetersizlik altta yatan iki mekanizmadır (72).

Migrenin kronikleşme sürecinde; meninkslerdeki periferik nosiseptif afferentlerin anormal eksitasyonu, TNC'teki nöronlarda uyarılabilirliğin artışı, PAG'taki (periaquaduktal gri cevher) ağrı modülasyonunda bozulma, medulladaki on-hücrelerinin aktivasyonu ile anormal serotoninin modülasyonu, spontan santral ağrı jenerasyonu, santral sensitizasyonun yer aldığı düşünülmektedir (73).

Kronik migrenli hastalarda yapılmış bir çalışmada, beyin sapı PAG yüksek demir seviyeleri (bozulmuş nöronal fonksiyonun göstergesi) bulunmuştur (15). PAG beyin sapında bulunan endojen analjeziyi sağlayan güçlü bir nosiseptif merkezdir. Tekrarlayan migren atakları ile PAG ta demir birikimi olduğu ve bunun sonucunda PAG'in disfonksiyonu ile trigeminovasküler sistemin kontrolünün bozulduğu düşünülmektedir.

1.1.5. Klinik

Migren baş ağrısı tek bir klinik formda değildir. Özellikleri ve eşlik eden belirtileri nedeniyle kişiler arasında değişkenlik gösterir, hatta aynı kişide bile zaman içinde migren belirtileri değişkenlik gösterebilir (74, 75). Çoğu migren hastasında birden fazla baş ağrısı tipi görülebilir ve hasta hangi baş ağrısı tipinin hangi şikayetlerle birlikte olduğunu karıştırabilir (76).

Migrenlilerin %60 kadarında baş ağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken %10 olguda ise ataklar ayda 5 veya daha fazladır. En sık rastlanan migren formu “aurasız migren” olup migrenlilerin %90 kadarında bulunmaktadır. Geri kalan olgularda ise “auralı migren” atakları tek başına veya aurasız migren atakları ile birlikte (7).

Tipik migren atağı prodrom, aura, başağrısı ve postdrom olmak üzere dört fazdan oluşur.

Prodrom fazı; Belirtilerinden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülen bu evre baş ağrısından saatler hatta bazen günler önce başlayabilir, migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir (7). Huzursuzluk, yorgunluk, depresyon, öfori, fotofobi, açlık, susama hissi ve uyku hali gibi belirtileri içerir. Hastalar iyi sorgulanarak bu semptomlar birçok hastada saptanabilir. Hipotalamusun suprakiazmatik nukleusu sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkezlerden birisidir ve hipotalamus migrenin periyodisitesinden sorumlu olabilir (7).

Aura fazı; migren hastalarının %30’unda görülmektedir. Aura fazı başağrısından hemen önce, başağrısı ile birlikte, bazen başağrısı olmadan da görülebilen, 5-20 dakika kadar süren, 60 dakikadan kısa olan fokal nörolojik defisitler ile karakterizedir. En sık görsel auralar gözlenmekle birlikte duyu ve motor belirtiler, daha az sıklıkla da dil veya beyin sapı işlev bozukluklarına da rastlanabilmektedir (12). En çok tarif edilen pozitif görsel belirtiler; yanıp sönen ışık parlamaları (fotopsia) veya şekilli kompleks görsel halüsinasyonlar (teicopsia, fortification spectra) ve görme alanındaki kısmi/tam görme defektleriyle seyreden negatif görsel belirtilerdir. Bazı hastaların görsel ilüzyonlar tarifledikleri saptanmış ve bu durum, cisimlerin şekil-büyükölük algısındaki bozulmayı ifade eden “Alice Harikalar Diyarında Sendromu” olarak adlandırılmıştır (77).

Baş ağrısı fazı; sıklıkla frontotemporal ve oküler bölgede hissedilen, genellikle zonklayıcı karakterde ve orta- ağır şiddettedir. Baş ağrısı genellikle hareket ile artar. %60 oranında tek taraflıdır fakat hastaların %40’ında ağrı başlangıçtan itibaren iki taraflı olabilir. Ağrı ortalama 4-24 saat sürer ancak 72 saate dek uzayabilir. Hastaların büyük bir kısmında bulantı ve kusma baş ağrısına eşlik eder. Hastalar tipik olarak ışık ve sese rahatsızlık duyarlar. Baş ağrısı esnasında burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, karın ağrısı, poliüri, solukluk, kızarıklık, sıcaklık veya

soğukluk hissi, üşüme veya titreme, terleme, çarpıntı, baş dönmesi, göz altlarında lokalize ödem, kafa derisinde duyarlılık, önceden belirgin olmayan arter veya venin belirgin hale gelmesi, ensede hassasiyet gibi sistemik belirtiler görülebilmektedir (7).

Postdrom fazı; Ağrının azalarak kaybolması ile belirgin bir rahatlama gözlenir. Acıkma ve idrara çıkma isteği belirir. Duygu durum değişiklikleri, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık, kafa derisinde hassasiyet, konsantrasyon güçlüğü sık görülmektedir. Hastalarda migren atağı sırasında bu fazların hepsi bir arada görülmeyebilir ve tanı için de gerekli değildir (77).

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 (78).

Beyine özgü proteinler ilk olarak 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından tanımlanmıştır. Kromatografik ve elektroforetik ayrılma özelliklerine göre bu proteinleri 14-3-2 ve 14-3-3 olarak adlandırıp; amonyum sülfatta % 100 çözünür olan proteini S100 olarak isimlendirmişlerdir (79).

Tablo 3. Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri (78)

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. S100B Proteini

1.2.1.1. S100B Proteinin Yapısı ve Özellikleri

S100 ailesinin bir üyesi olan S100B; 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. Her iki monomer rotasyonun çift ekseninde yerleşmiş ve çift sülfidit bağıyla birbirine tutunmuştur.

İnsanlarda S100B 'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (80).

1.2.1.2. S100B'nin Dağılım ve Lokalizasyonu

S100B protein ailesinin aminoasit dizi homolojisi ve benzer yapısal özelliklere göre yaklaşık 18 üye içerdiği gösterilmiştir. Proteinler dokuya spesifik eksprese edilir ve farklı subsellüler lokalizasyona sahiptirler. S100 proteini α veya β alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda bulunabilmektedir. β alt birimi beyne spesifiktir (81, 82).

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 bulunmuştur (83, 84).

S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (85).

Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenzin ve lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (86, 87). S100B içeren diğer hücrelerin salgınım mekanizması bilinmemektedir. Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , İnsan Endotelyal Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (88).

1.2.1.3. S100B Proteinlerinin Fonksiyonu

Hücre kültürlerinde ve in vitro deneylerde S100B'nin aksiyon mekanizması ve birçok hedef proteinler keşfedilmiştir. S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B

hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Fakat hücreden saldıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (80).

Geçmişte nörolojik bozukluk hikayesi olmayan hastalarda BOS S100B proteini konsantrasyonlarında erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmış ve erkeklerde daha yüksek değerlerin ölçüldüğü gösterilmiştir (89, 90).

Beyin omurilik sıvısında 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 (91).

S100B düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar (81, 83, 84, 89-97):

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- Menejit

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 tanısallık ve prognostik değeri iyi incelenmemiştir. Ayrıca çalışmalarda daha çok BOS düzeylerinin incelendiği görülmektedir (84, 89, 91, 94, 97).

1.2.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Nöron spesifik enolaz, santral sinir sisteminde glukoz metabolizmasında görev alan bir stoplazmik glikolitik enzim olan enolazın dimerik izoenzimidir. Nöron sitoplazması dışında nöroendokrin diferensiasyon gösteren hücrelerin de sitoplazmasında NSE'ye rastlanmaktadır (98, 99). Sitotoksik ajanlara maruz kalmış nöronlardan NSE salınımının olduğu daha önce yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiş olup, artmış NSE düzeylerinin ölen nöronal hücre miktarını belirleme de iyi bir belirteç olduğu kabul görmüştür. Yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda iskemik ve travmatik beyin hasarında NSE düzeylerinde artış görülmüştür (100).

1.2.2.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri

Enolazın üç immünolojik subünitesi vardır (α , β , γ). İki adet γ ünitesinden oluşan dimerik yapıda bir enzimdir (101).

Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi glial hücrelerde saptandığından nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En asidik form NSE, en az asidik form NNE şeklinde gösterilmiştir (102-104).

Enzim, 72 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve biyolojik yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. Nöronal hasar ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda NSE'nin serebrospinal sıvıya ve sonrasında kana karıştığı tespit edilebilir (105-107).

1.2.2.2. NSE'nin Dağılım ve Lokalizasyonu

Dokularda α izoenzimi en yaygın olarak bulunmaktadır. Karaciğer enolazı $\beta\beta$, kas enolazı $\alpha\alpha$ dimerlerinden oluşur. NSE nöronların stoplazmasında ve periferel

santral nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) lokalizedir (108). Karaciğer ve kastaki çok düşük NSE düzeyleri periferal sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir.

Nöron spesifik enolaz nonnöronal dokularda da saptanabilmektedir.

Böbrekte; makula densa hücreleri, henle kulpunun epitel hücreleri, kalpte; iletim sistemi, akciğerlerde; bronş epitel hücreleri ile tip 2 pnömositlerde saptanmıştır (109, 110).

Tablo 4. NSE'nin insan dokularındaki miktarları (109)

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

1.2.2.3. 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 plazmada NSE düzeyini, hemolizin belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (111, 112).

Dokularda NSE düzeyleri oldukça düşüktür ve doğum sonrasında ilk günler içinde düzeyi hızla yükselmektedir (113).

Beyinde iskemik inme, meningoensefalit, status epileptikus ve kafa travmasında NSE'nin arttığı gösterilmiştir. NSE'nin serumdaki miktarının beyin hasarının boyutuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (114).

Nöron spesifik enolaz ve S-100 proteinin salınım şekilleri kompleks nörogial etkileşimleri gösterilebilmektedir (115). Klinikte nörolojik belirti ve semptomların gelişmediği hastalarda geçici salınım serebral hasardan ziyade mikroemboli ve kompleman aktivasyonu sonucu kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile birlikte olabilmektedir.

Serum ve BOS'da NSE ve S-100 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.

1.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP)

Kalsitonin gen ilişkili polipeptit migren başağrısında anahtar mediyatörlerden biri olan vazoaaktif bir nöropeptiddir (116, 117). Güçlü bir vazodilatatördür. Hücre düzeyinde etkisini adenilat siklaz ve cAMP üzerinden gerçekleştirir. Mikrovasküler alanda daha potent vazodilatasyon yapar. Değişik doku ve organlarda vazodilatatör etkisini göstermekle birlikte en belirgin etkisini serebral sirkülasyonda göstermektedir. Migren patogeneğinde vazodilatatör etki ile rol oynadığı ifade edilmiştir (118).

Trigeminovasküler sistemde, trigeminal gangliadaki hücreler CGRP'nin ana kaynağını oluşturmaktadır. Trigeminal sinirin aktivasyonu perivasküler sinir uçlarından CGRP salgılanmasına neden olur (119). Perivasküler trigeminal afferentlerin uyarımı ile terminallerden salınan CGRP vazodilatasyon ve mast hücre degranülasyonu ile nörojenik inflamasyona ve nosiseptif transmisyona neden olur (116, 117).

Kalsitonin gen ilişkili polipeptin enjeksiyonu ile auralı ve aurasız migren hastalarının %57-75'inde migren benzeri başağrıları ortaya çıkmış, CGRP'nin bu etkisinin sağlıklı kontrollerde ortaya çıkmaması nedeniyle migrenlilerin trigeminovasküler sistemlerinin ekzojen CGRP'ye daha duyarlı oldukları öne sürülmüştür (120, 121).

1.3.1. CGRP Yapısı ve Özellikleri

Kalsitonin gen ilişkili peptit, 37 aminaositli bir nöropeptittir. İnsan CGRP'si medullar tiroid karsinomlu hastaların tiroid dokusundan izole edilmiştir (122).

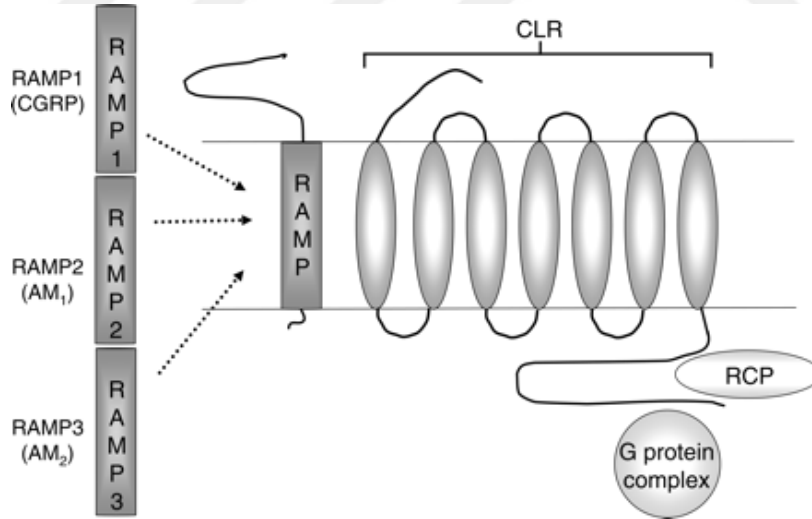
Santral sinir sisteminde CGRP; motor, duyuşal ve integrasyon sistemlerini modüle eder. Ayrıca CGRP, ağrı farkındalığını sağlar ve substance P'nin salınımını

artırarak ekstatuar etkiye sahiptir. Bununla birlikte periferik olarak, nöromusküler kavşakta asetilkolin esterazın ekspresyonunu inhibe ederek sinaptik iletimi düzenler. Dural mast hücrelerinden pro-inflamatuar maddelerin-histamin gibi-bulunduğu granüllerin degranüle olmasını ve bu maddelerin salınımını sağlar (123).

Kalsitonin peptid ailesi içinde; kalsitonin, intermedin (adenomedullin-2) , amilin, adrenomedullin ve CGRP sayılabilir. α -CGRP ve β -CGRP olmak üzere iki izoformu bulunur (124). α -CGRP ve β -CGRP izoformunun biyolojik aktiviteleri oldukça benzerdir. α -CGRP santral ve periferik sinir sisteminde çok yaygın bir biçimde bulunmaktadır (125). α -CGRP'nin trigeminal ganglion nöronlarında primer olarak salınan izoform olduğu da bildirilmiştir ve insan serebral arterlerinde α -CGRP sayesinde dilatasyon olduğu gösterilmiştir (126).

Kalsitonin gen related peptidin, CGRP1 ve CGRP2 olarak bilinen 2 tane reseptörü vardır (127).

Genellikle, CGRP reseptörleri 2 kısımdan oluşur; birincisi kalsitonin-reseptör benzeri reseptör (CLR) olarak da bilinen bir G-protein bağlı reseptör; diğeri ise reseptör aktivitesini modifiye edici protein (RAMP) olarak bilinen aksesuar bir proteindir (128).



Şekil 2. CGRP reseptörünün şematik çizimi

Merkezi sinir sisteminde CGRP için düşük ve yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri bildirilmiştir (129). Dorsal kök ganglionlarında ve diğer nöronlarda CGRP reseptörleriyle substance P, nöradrenalin, nöropeptid Y, vazoaaktif intestinal peptid gibi nörotansmitter ya da nöromodülatörlerin reseptörleriyle beraber bulunur (130).

Kalsitonin gen ilişkili peptit reseptörleri periferde Schwann hücrelerinde, arterlerin düz kaslarında ve mast hücreleri gibi mononükleer hücrelerde de bulunur (131).

Kalsitonin gen ilişkili peptit, hücre düzeyinde etkisini adenilat siklaz ve siklik adozin monofosfat (cAMP) üzerinden gerçekleştirir (132). Protein kinaz A ve C, fosforilasyonda ve takiben glutamat reseptör aktivasyonu ile ilişkilidir.

Kalsitonin gen ilişkili polipeptitin trigeminovasküler sistemde pek çok bölgede anahtar hücresel olaylarda yer aldığı düşünüldüğü için selektif CGRP reseptör antagonistleri antimigren ilaç olarak geliştirilmiştir (127). Kalsitonin gen ilişkili peptitin etkileri, reseptörleri CGRP8–37 ve olcegepant (133) tarafından antagonize edilmektedir.

1.3.2. Dağılım ve Lokalizasyon

Kalsitonin gen ilişkili polipeptit, perifer ve santral sinir sisteminde, kardiyovasküler sistemde, respiratuar ve gastrointestinal sistemde bulunmaktadır. CGRP içeren nöronlar vücuttaki tüm majör organları ve eklemleri innerve etmekte ve immün, respiratuar, endokrin, gastrointestinal, muskuloskeletal ve kardiyovasküler sistemin modülasyonunda kullanılmaktadır (134). Periferde kan damarları ile yakından ilişkili olan sinirlerin olduğu alanlarda, özellikle de kapsaisine duyarlı miyelinsiz duysal C lifleri ile miyelinli A liflerinde bulunur (135). C liflerinde taşıkinin SP ve norokinin A gibi peptitlerle birlikte bulunurlar. Santral ve perifer sinir sisteminde daha yoğun bulunan CGRP ve 3 aminoasit farklı olan enterik sinirler ve hipofizde yoğun olan CGRP formları tanımlanmıştır (136, 137).

1.3.3. Migren Patofizyolojisindeki Rolü

Kalsitonin gen ilişkili peptidin kranial vazodilatasyon ve nosisepsiyonda fasilasyon özellikleri, onu migren patofizyolojisinde oldukça önemli kılmaktadır (134).

Migren başağrısı indüklenmesinde, yayılmasında ve modülasyonunda; korteks, periaquaduktal gri madde, locus cereleus, dorsal raphe, spinal dorsal horn ve root gangliayla ilişkili olarak, santral sinir sisteminin tüm alanlarında, CGRP'nin aktif olabileceği düşünülmüştür (135).

Öncelikle, migren ataklarında da, küme baş ağrısı gibi diğer nörovaskular baş ağrısı türlerinin epizodlarında olduğu gibi CGRP serum konsantrasyonları yükselmektedir (52, 138-140). Ayrıca, triptanlarla migren ağrısının azaltılması kanda CGRP konsantrasyonlarının azalması veya normale dönmesi ile de aynı zamana rastlamaktadır (139, 141, 142).

Sonuç olarak; kalsitonin gen ilişkili peptidin migrenin patofizyolojisiyle ilgili olduğunu düşündüren en az dört yol bulunmaktadır (134). Birincisi; CGRP reseptörlerinin aktivasyonu ile serebral ve ekstraserebral damarlarda vazodilatasyondur. Bu etkiyi olcegepant bloke eder (143, 144). İkincisi; dural mast hücrelerinde CGRP reseptörlerinin aktivasyonu neticesinde sitokinler ve inflamatuvar ajanların nörojenik inflamasyona yol açmasıdır. Üçüncüsü; beyin sapındaki trigeminal nükleusların ikinci nöronlarındaki CGRP'nin artmasıdır, buradaki postsinaptik CGRP reseptörleri de olcegepant ile bloke edilebilmektedir (53, 145). Dördüncüsü; trigeminal ganglionda CGRP'nin kendi sentezini artırması ve NO ve birtakım proinflamatuvar sitokinlerin salınımlarını uyarmasıdır (146).

Durham ve Russo (147, 148) KCL veya inflamatuvar kokteyl ve trigeminal sensorial nöron stimülasyonundan sonra, sumatriptanın CGRP salınımını inhibe etmesiyle migren tedavisini sağladığını bildirmiştir. Ayrıca intravenöz CGRP, migren olmayan kişilerde hafif migrenöz olmayan baş ağrısına neden olmuştur (149).

Diğer bir dizi çalışma da migrende CGRP transkripsiyonunun olası endojenöz düzenleyicilerini belirlemek amacıyla yürütülmüştür (150). Daha önce yapılan çalışmalarda migrende en düzenli artış gösteren sitokin olarak belirlenen ve nöron büyüme faktörüne benzer şekilde nöronlar da dahil olmak üzere birçok hücre türünde MAPK (Mitogen activated protein kinaz) yollarını aktive eden sitokin TNF- α , önceki çalışmaların ışığında incelenmiştir (151). Araştırmaların sonuçlarında; CGRP içeren sıçan trigeminal gangliyon nöronlarının çoğunda TNF- α -1 reseptörlerinin varlığı ortaya çıkmıştır. TNF- α -1, CGRP kolaylaştırıcı aktivitesini artırmış ve MAPK yollarını aktive etmiştir. Bu sonuçlar, migren sırasında trigeminal gangliyon nöronlarında CGRP sentezi ve salgılanmasını artıran, MAPK'lerin de dahil olduğu, TNF- α -1 tarafından indüklenen bir proinflamatuvar işaretleme dizisinin varlığını göstermektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Etik Kurul onayı alındı (Tarih 13.01.2015, Kurul Toplantı Sayısı:01, Karar No:11). Çalışmanın finansmanı için FÜBAP biriminden destek sağlandı (Proje No: tf.1545)

Bu çalışmada Ekim 2015 - Mayıs 2016 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 30 kronik migren ve 30 epizodik migren hastası, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 20 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 30 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 30 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 20 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 60 migren hastasının 30'u epizodik 30'u kronik migren olmak üzere sınıflandırıldı. Kronik migrenli hastaların tamamı hastalıklarının belirli dönemlerinde bir veya daha fazla profilaktik tedavi almıştı. Projemize dahil olma kriterleri gereğince ilaç aşırı kullanımı olmayan ve son 3 ayda profilaksi almamış hastalar kabul edildi. 30 kronik migren hastasının 6 sında beyin MR görüntülemesinde birkaç adet iskemik gliotik odak olarak yorumlanan beyin iskemisine sekonder nonspesifik gliotik odaklar saptandı. Kalan 24 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. 30 epizodik migren hastasının tamamı aurasız migren tariflemekteydi. Epizodik migren hastalarının hemen hepsi ağrı sırasında non steroid analjeziklerden ve büyük bir kısmı da triptanlardan kullanıyordu. 30 epizodik migren hastanın 10 tanesi profilaktik tedavi alma öyküsü vardı. 10 hastanın 5 tanesi SSRI, SNRI, TCA grubu antidepresan ilaçlardan kullanmış. 5 tanesi ise antikonvülzan grup ilaçlardan kullanmış idi. 30 epizodik migren hastasının 3 tanesinin beyin MR görüntülemesinde birkaç adet iskemik gliotik odak olarak yorumlanan beyin iskemisine sekonder nonspesifik gliotik odaklar saptandı. Diğer hastaların beyin MR görüntülemesi normal idi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun herhangi bir ilaç kullanım ve hastalık öyküsü yoktu.

Çalışma için sağlam gönüllülerden ve hasta gruplarından kubital venden 5 ml kan alındı. Alınan venöz kanlar 2000 devirde santrifüj edildikten sonra, serum örnekleri -80°C derecede çalışma gününe kadar saklandı. Serum human NSE (Sunred Biological Technology, Katalog no: 201-12-0938 Shangai, China), serum human S100B (Sunred Biological Technology, Katalog no: 201-12-4851 Shangai, China) ve serum human CGRP (Sunred Biological Technology, Katalog no: 201-12-1062 Shangai, China) düzeyleri ELISA (Enzyme-linked immuno sorbent assay) yöntemi kullanılarak ticari kitler ile kit prosedürlerine uygun şekilde tayin edildi. Ölçülen değerler NSE için ng/mL, S100B için ng/L ve CGRP için pg/mL cinsinden kaydedildi. Her üç parametre için intra-Assay: CV <10, inter assay: CV<12 idi.

Verilerin analizinde SPSS 21.0 paket istatistik programı kullanıldı. Normallik ve homojenite testleri sonrasında s100 parametresinin değerlendirilmesinde One-way anova testi yapıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. CGRP ve NSE parametrelerinde ise normalite ve homojenite testlerinde anormal dağılım bulunduğundan Kruskal Wallis Testi ve devamında Mann Whitney-u Testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $p < 0.016$ değeri anlamlı kabul edildi. Bu anlamlılık düzeyine sadece kontrol ve kronik migren parametrelerinde ulaşıldı. Korelasyon analizleri için Spearman's korelasyon testi kullanıldı.



3. BULGULAR

Bu çalışmada Ekim 2015 - Mayıs 2016 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 30 kronik migren ve 30 epizodik migren hastası, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından migrenli hastalar ile uyumlu olmasına dikkat edildi.

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

Verilerin analizinde SPSS 21.0 paket istatistik programı kullanıldı. Normalite ve homojenite testleri sonrasında s100 parametresinin değerlendirilmesinde One-way anova testi yapıldı ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. CGRP ve NSE parametrelerinde ise normalite ve homojenite testlerinde anormal dağılım bulunduğundan Kruskal Wallis testi ve devamında Mann Whitney-u testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $p<0.016$ değeri anlamlı kabul edildi. Bu anlamlılık düzeyine sadece kontrol ve kronik migren parametrelerinde ulaşıldı. Korelasyon analizleri için Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

İstatistiksel olarak epizodik ve kronik migren gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B düzeyi değerlendirmesi

Gruplar	S100B (Ort±SD)
Kontrol	669,98±438,55
Epizodik migren	672,16±457,93
Kronik migren	617,16±520,86

Veriler ort±SD olarak ifade edildi (one-way ANOVA)

İstatistiksel olarak epizodik migren grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmazken, kronik migren grubunda kontrol grubuna göre değerler anlamlı düşük bulundu.

Tablo 6. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum NSE ve CGRP düzeyi değerlendirmesi

Gruplar	CGRP	NSE
	Median (min-max)	Median (min-max)
Kontrol	143,2830(32,15-1143,55)	19,5165(7,42-86,99)
Epizodik migren	107,9965(30,13-640,32)	14,1465(4,25-89,39)
Kronik migren	90,5760 (33,77- 332,06) *	12,4115 (2,20-35,09) *

Veriler Median (min-max) olarak ifade edildi. * kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı gösterir (mann whitney –u testi)

3.2. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum S100B, NSE ile CGRP düzeylerinin korelasyonunun değerlendirilmesi

Kontrol grubunda S100B dğerlerinin CGRP değerleriyle anlamlı oranda pozitif korelasyon gösteriği buludu (Tablo 7, r değeri: 0,514, p değeri: 0.020)

Tablo 7. Kontrol Grubunda Korelasyon Değerleri

Kontrol grubu		S100B	CGRP	NSE
S100B	Correlation Coefficient	1,000	,514*	-,244
	Sig (2-tailed)	.	,020	,301
	N	20	20	20
CGRP	Correlation Coefficient	,514*	1,000	,367
	Sig (2-tailed)	,020	.	,112
	N	20	20	20
NSE	Correlation Coefficient	-,244	,367	1,000
	Sig (2-tailed)	,301	,112	.
	N	20	20	20

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Epizodik migren grubunda S100B değerinin CGRP değeri ile (r değeri :0,853, p değeri: 0,00); S100B değerinin NSE değeri ile (r değeri :0,477, p değeri:0,008); CGRP değerinin NSE değeri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (r değeri :0,684, p değeri:0,000)

Tablo 8. Epizodik Migren Grubunda Korelasyon Değerleri

Epizodik grubu		S100B	CGRP	NSE
S100B	Correlation Coefficient	1,000	,853**	,477**
	Sig (2-tailed)	.	,000	,008
	N	30	30	30
Spearman's rho	Correlation Coefficient	,853**	1,000	,684**
	CGRP Sig (2-tailed)	,000	.	,000
	N	30	30	30
NSE	Correlation Coefficient	,477**	,684**	1,000
	Sig (2-tailed)	,008	,000	.
	N	30	30	30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Kronik migren grubunda S100B değerinin CGRP değeri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (r değeri: 0,728, p değeri:0,000).

Tablo 9. Kronik Migren Grubunda Korelasyon Değerleri

Kronik Migren Grubu		S100B	CGRP	NSE
S100B	Correlation Coefficient	1,000	,728**	,085
	Sig (2-tailed)	.	,000	,654
	N	30	30	30
Spearman's rho	Correlation Coefficient	,728**	1,000	,219
	CGRP Sig (2-tailed)	,000	.	,245
	N	30	30	30
NSE	Correlation Coefficient	,085	,219	1,000
	Sig (2-tailed)	,654	,245	.
	N	30	30	30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Sonuç olarak; S100B değerinin CGRP değeri ile korelasyonunda, epizodik ve kronik migren gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Yalnız epizodik migren grubunda NSE,S100B ve CGRP değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi.

4. TARTIŞMA

Beyin hasarında biyokimyasal bir belirteç bulmak bir hayli güç bir durum olagelmıştır. Bunun nedenlerinden bir tanesi de nöronal hasarla ilişkilendirilen proteinlerin kana geçişinde kan beyin bariyerinin engel olması ve/veya plazmaya bu ürünlerin sızmasında gecikmeye yol açmasıdır (152).

Çalışmamızda; epizodik ve kronik migren grubunda; S100B, NSE ve CGRP değerlerinde kontrol grubuna kıyasla yükseklik tespit edilmedi. Nöronal hasarın göstergesi olan NSE ile CGRP arasında anlamlı korelasyon interiktal dönemde sadece epizodik migrenlilerde tespit edilirken, kronik migren grubunda saptanmadı. Hem epizodik hem kronik migren grubunda; migren baş ağrısı ve nörojenik inflamasyonda ağrı modülasyonunda rol oynayan medyatör CGRP yüksekliği ile glial hücre hasarının göstergesi protein S100B arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Nöron Spesifik Enolaz ve S100B düzeylerinin SSS hasarlarında artış gösterip göstermediğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlanan Derwall ve ark.'nın (153) 2009 yılında Almanya'da yaptığı bir çalışmada; hipotermiye bağlı kardiyak arrest hastalarında SSS hasarı ile S100B düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Piazza ve ark.'nın (154) 2007 yılında İtalya'da yaptığı bir çalışmada ise ensefalopatili sepsis hastalarında S100B düzeyleri yüksek iken ensefalopatinin şiddeti ile S100B düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla beraber, Weigand ve ark. (155) yaptıkları çalışmada, yoğun bakımda sepsisli hastalarda NSE düzeylerinin klinik gidişi ön görmede kullanılabileceğini ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir. Nguyen ve ark. (156) 2006 yılında Belçika'da yoğun bakım ünitesinde takip edilen 170 ciddi sepsis ve septik şok tanılı hasta ile bir çalışma yapmış ve NSE ile S-100B düzeylerini beyin hasarı ile ilişkili olarak saptamıştır. Çalışmamızda; S100B, NSE ve CGRP değerlerinde kontrol grubuna kıyasla yükseklik tespit edilmemesi; migren baş ağrısı patogenezinde; kan beyin bariyerinin bütünlüğünün, migren kliniğinde, interiktal dönemin her safhasında bozulmayabileceğini ve CGRP 'nin sadece ağrı varlığında yükseldiğini düşündürmektedir.

Yakın zamanda ortaya çıkan yayınlarda, trigeminal gangliodaki nöronlar ve satellit hücrelerin regülasyonunda CGRP'nin önemli olduğunu göstermiştir. Örneğin

trigeminal ganglionlardaki hücre gövdelerinden salınan CGRP; trigeminal nöronlardan kendi salınımını artırabilir, satellit hücrelerden bazı pro-inflamatuar maddelerin ve NO'nun salınımını stimüle edebilir. Otokrin ve parakrin özelliklere sahip olabilir (146).

Gallai ve ark. (157) 30 genç auralı migren ve 45 aurasız migren hastaları ve bunların 30 yaş kontrollü grup ile yaptığı çalışma ile iktal ve interiktal plazma CGRP düzeylerini ölçmüşlerdir. Auralı migren hastalarında atak sırasında artmış CGRP düzeyleri ve daha az olarak aurasız migren hastalarında artmış CGRP düzeyleri ile en azından juvenil migren hastalarında, migren ataklarında CGRP'nin rol oynadığı bir kez daha öngörülmüştür. Biz çalışmamızda; hem epizodik hem kronik migren grubunda; migren baş ağrısı ve nörojenik inflamasyonda ağrı modülasyonunda rol oynayan medyatör CGRP yüksekliği ile glial hücre hasarının göstergesi protein S100B arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Bu da migren baş ağrısı patogenezinde; nöroinflamasyonun, ağrının varlığı ve şiddetiyle paralellik göstermemesinin kanıtı olabilir.

Lassen ve ark. (120) çift kör, plasebo kontrollü çapraz çalışmada CGRP injeksiyon etkilerini tarif etmiştir. 10 migren hastasına 20 dakika süre ile intravenöz CGRP verilmiş ve migren hastalarında baş ağrısına neden olurken plasebonun etkisi olmamıştır. Baş ağrısı infüzyon sırasında ortaya çıkmıştır ve infüzyon kesildikten sonra kaybolmuş veya azalmıştır. Aurasız migren için IHS (International Headache Society) kriterlerinden 3'ünü karşılayan, karakteristik migren baş ağrısı; gecikmiş ve daha şiddetli olarak, 9 hastada ortalama 5 saat sonra ortaya çıkmıştır. CGRP' nin, bu migren hastalarında migren benzeri 20 baş ağrısına geç zamanlı neden olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda hastalarda S100B ve NSE düzeylerini yüksek tespit etmememiz, örnekleri ağrısız –interiktal- dönemde almamızdan veya ağrı sırasında aktif olan, beyinde hücresel hasarla ilişkilendirilen nörojenik inflamasyonun, ağrısız dönemde veya kan beyin bariyerinin bozulmadığı dönemlerde, serumda bu markerların düzeyiyle ölçülememesinden kaynaklanabilir. CGRP ile S100B ve NSE arasındaki korelasyonda, sadece epizodik migrende ağrısız dönemde anlamlı pozitiflik elde edilirken, kronik migrenlilerde bu değerler arasında anlamlı korelasyon olmaması; migrenin patogenezinin sorumlu olabilecek

nöroinflamasyonun, ağrının varlığı ve şiddetiyle paralellik göstermemesinin kanıtı olabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Bekar D, Keçeci H, Akyüz A. Migrende elektrofizyoloji ve nörotransmitterler. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 23: 209-213.
2. Saip S, Siva A. Migren kliniği ve tedavisi. Emre M (Editör). Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013:138-142.
3. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. Atherosclerosis 2009; 205: 15-22.
4. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346: 257-270.
5. Baykan B, İdrisoğlu Hİ. Baş ağrısı. İTF Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2011: 380.
6. Ertaş M. Migren. Vural O (Editör). Türkiye Klinikleri J Neur 2003; 1: 116-123.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Isis Medical Media 1998: 1-7.
8. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology 1994; 44: 6-16.
9. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. Curr Opin Pediatr 2004; 16: 628-636.
10. Canova CR, Courtin C, Reinhartnn WH. C-reactive protein (CRP) in cerebro-vasküler events. Atherosclerosis C-reactive protein (CRP) in cerebro-vasküler events. 1999: 14749-14753.
11. Girgis SI, Mac Donald DW, Stevenson JC. Calcitonin gene-related peptide: Potent vasodilator and majör product of calcitonin gene. Lancet 1985; 2: 14-16.
12. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and Mechanisms of Migraine Chronification Headache 2008;48: 7-15.

13. Buse DC, Manack A, Serrano D. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81: 428-432.
14. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614–624.
15. 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.
16. 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.
17. 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; 261: 784-790.
18. Özdoğan S. Kronik Migren ve Epizodik Migrende Serumda S100B ve Nöron Spesifik Enolaz Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Etyopatogenez Açısından Değeri. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 2013.
19. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014; 54: 987-995.
20. Cernuda-Morollón E1, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191-1196.
21. Koehler PJ, van de Wiel TW. Aretaeus on migraine and headache. *J Hist Neurosci* 2001; 10: 253-261.
22. Rowland LP. Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995; 839.
23. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 7th edition, Mc Graw Hill International Editions, 2001: 10: 175-204

24. Ewans RW, Mathew N. Baş Ağrısı El Kitabı. Ertaş M (Çeviren). s.1-55, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2005.
25. Philips P. Migraine As A Woman's Issue-Will Research And New Treatments Help? JAMA 1998; 280: 1975-1976.
26. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41: 646-657.
27. Siva A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003; 2: 94-97.
28. İnan LE Nörolojide Yeni Ufuklar Başağrıları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 15-61.
29. Siva A, Kaytaz A (ed). Baş ağrısı Dünya ve Türkiye'de görülme sıklığı, kişiye ve topluma getirdiği. Baş Ağrıları, Baş Dönmeleri. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları, 1998; 1055-1077.
30. Köseoğlu E, Nacar M, Talaslıoğlu A, Çetinkaya F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. Cephalalgia 2003; 23: 381-388.
31. Boes CJ, Cutrer FM, Dodick DW, Garza I, Swanson JW. Neurology in Clinical Practice 2008; 2: 2026-2042.
32. Atasoy HT, Ünal AE, Atasoy N, Emre U, Sümer M. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. Headache 2005; 45: 25-31.
33. Hasvold T, Johnsen R, Forde OH. Non-migrainous headache, neck or shoulder pain and migraine differences in association with background factors in a city population. Scand J Prim Health Care 1996; 14: 92-99.
34. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
35. Thomsen L, Eriksen K, Roemer F. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. Brain 2002; 125: 1379-1391.

36. Thomsen L, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, et al. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain* 2007; 130: 346-356.
37. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157-1168.
38. D'Amico D, Grazzi L, Usai S, Rigamonti A, Curone M, Bussone G. Disability pattern in chronic migraine with medication overuse: a comparison with migraine without aura. *Headache* 2005; 45: 553-560.
39. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62: 788-790.
40. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. *Neurology* 2005; 65: 1556-1561.
41. 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: 81-90
42. Stewart WF, Scher AI, Lipton RB. The Frequent Headache Epidemiology study (FrHE): Stressful life events and risk of chronic daily headache. *Neurology* 2001; 56: 138-139.
43. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43: 11-15.
44. Wolf HG. Headache and other head pain. 2nd edition. London: Oxford University Press, 1963: 221-228.
45. Silberstein SD, Migraine Seminar. *Lancet* 2004; 381-390.
46. Kaube H, Keay KA, Hoskin KL. Expression of c-fos like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res* 1993; 629: 95-102.

47. Goadsby PJ, Hoskin KL, Knight YE. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain* 1997; 73: 23–28.
48. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44: 43-75.
49. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 41, 813-856.
50. Okay V (ed). Baş Ağrısı Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri* 2003; 1: 2-8.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms in migraine headaches. *Trend Pharmacol Sci* 1992; 13: 307-311.
55. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990; 99: 202-206.
56. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache, *Cephalalgia* 2004; 24: 611–622.
57. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–270.
58. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA: Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006; 59: 652-61.

59. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7: 32.
60. Hadjikhani N. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 4687-4692.
61. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Wikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548- 554.
62. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447- 461.
63. Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C et al. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14: 62: 12-18.
64. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344-352.
65. Goadsby PJ, Edmundson L, Erkman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183-187.
66. Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nat Med* 2002; 8: 110-149.
67. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8: 136-142.
68. Murinova N, Krashin DL, Lucas S. Vascular risk in migraineurs: interaction of endothelial and cortical excitability factors. *Headache* 2014; 54: 583-590.
69. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990; 8: 801-815.
70. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1020-1026.
71. Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Current Opinion in Neurology* 2006; 19: 294-298.

72. 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.
73. Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 287-95.
74. Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107–117.
75. Winner P. Overview of pediatric headache. *Current Treatment Options In Neurology* 2004, 6: 471-487.
76. Brown NR, Rips LI, Shevelle SK. The subjective dates of natural events in very long term memory. *Cognitive Psychology* 1985; 17: 139–177.
77. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Jankovic J (Ed). Tan E, Özdemir SE. *Neurology in Clinical Practice*. 5. Baskı, Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2008; 134-210.
78. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84: 378-393.
79. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol* 2003; 462: 67–71.
80. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 614-632.
81. 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.
82. Heizmann CW. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ* 1999; 20: 538-542.
83. 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.

- 84.** 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.
- 85.** Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-142.
- 86.** Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, et al. Activation of A₁ Adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia* 1999; 27: 275-281.
- 87.** Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J, Goncalves CA, Wofchuk S, Rodnight R. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS Lett* 2000; 486: 203-207.
- 88.** Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *J Biol Chem* 1992; 267: 9689-9694.
- 89.** 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.
- 90.** Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wever RA, Geei WJ, van and Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992; 38: 813-816.
- 91.** Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W, The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-429.
- 92.** Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hornnes OR, Borm GF, Vavers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 247-251.
- 93.** Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *Brit Med J* 1998; 316: 577-582.
- 94.** Schmidh S. S100B: pathogenic and pathophysiologic significance in neurology. *Nervenarzt* 1998; 69: 639-646.

95. Yuekui L, Stewen W, Barger, Ling L, Mrak R E, Sue M, Griffin T. S-100 beta induction of the proinflammatory cytokine interleukine-6 in neurons. *J Neurochem* 2000; 74: 143-150.
96. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694-2698.
97. Rosen HL, Rosengren J, Herlitz C, Blomstrand. Increased serum levels of the 100protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998; 29: 473-477.
98. 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.
99. Zappe AC, Uludag K, Oeltermann A, Ugurbil K, Logothetis NK. The influence of moderate hypercapnia on neural activity in the anesthetized nonhuman primate. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2666-2673.
100. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 750-754.
101. Janice AR, Gaelwyn BDJ, Norman AL. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1031-1036.
102. Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res* 1970; 18: 25-34.
103. Donald S, Marangos PJ, Athanasios PZ, Bringhtman M, Goodwin F K. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978; 199: 313-314.
104. Murty Ven MR, Viallard JL, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem* 1986; 32: 593-596.
105. Cunningham RT, Young IS, Winder J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.

106. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115: 106-111.
107. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989; 46: 753-756.
108. 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.
109. Batandier C, Brambilla E, Jacrot M. Isoenzyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. *Cancer* 1987; 60: 838-843.
110. Fujita K, Hamoto H, Imaizumi M. Evaluation of x-enolase as a tumor marker for lung cancer. *Am J Clin Pathol* 1987; 60: 362-369.
111. Anastasides KO, 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.
112. Kato K, Asai R, Shmizu A. Immunoassay of three enolase isoenzymes in human serum and in blood cells. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 353-363.
113. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, et al. Protein S-100B serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology* 2003; 60: 947-951.
114. Song TJ, Choi YC, Lee KY, Kim WJ. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous meningitis. *Yonsei Med J* 2012; 53: 1068-1072.
115. Manfred H, Ebert A D, Galzky I, Wunderlich M T, Kunz W S, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke* 2000; 31: 645-650.
116. Geppetti P, Capone JG, Trevisani M, Nicoletti P, Zagli G, Tola MR. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited. *J Headache Pain* 2005; 6: 61-70.

117. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: 36-37.
118. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (cgrp) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 745–753.
119. Durham PL. CGRP receptor antagonists A fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med* 2004; 350: 1073–1074.
120. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54-61.
121. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30: 1179-1186.
122. Morris HR, Panico M, Etienne T, Tippins J, Girgis SI, MacIntyre I. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1984; 308: 746–748.
123. Rossi SG, Dickerson, IM, Rotundo RL. Localization of the calcitonin gene-related peptide receptor complex at the vertebrate neuromuscular junction and its role in regulating acetylcholinesterase expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 24994–25000.
124. Juaneda C, Dumont Y, Quirion R. The molecular pharmacology of CGRP and related peptide receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 432–438.
125. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996; 17: 533–585.
126. Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase. *Cephalalgia* 1996; 16: 310–316.

127. Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 124: 309–323.
128. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitoninreceptor-like receptor. *Nature* 1998; 393: 333–339.
129. Segond BG, Pastor A, Biskup C, Schlegel C, Benndorf K, Schaible HG. Localization of functional calcitonin gene-related peptide binding sites in a subpopulation of cultured dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2002; 110: 131–145.
130. Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Sameda H, Moriya H. Substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory DRG neurons innervating the lumbar intervertebral discs in rats. *Ann Anat* 2002; 184: 235–240.
131. Ma W, Chabot JG, Powell KJ, Jhamandas K, Dickerson IM, Quirion R. Localization and modulation of calcitonin gene-related peptide-receptor component protein-immunoreactive cells in the rat central and peripheral nervous systems. *Neuroscience* 2003; 120: 677–694.
132. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (cgrp) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15: 745–753.
133. Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 420–423.
134. Durham PL. Inhibition of calcitonin gene-related peptide function: a promising strategy for treating migraine. *Headache* 2008; 8: 1269–1275.
135. Averbeck B, Reeh PW. Interactions of inflammatory mediators stimulating release of calcitonin gene-related peptide, substance P and prostaglandin E(2) from isolated rat skin. *Neuropharmacology* 2001; 40: 16–423.
136. Brain SD, Grant AD. Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin. *Physiol Rev* 2004; 84: 903-934.

137. Petermann JB, Born W, Chang JY, Fischer JA. Identification in the human central nervous system, pituitary, and thyroid of a novel calcitonin gene-related peptide, and partial amino acid sequence in the spinal cord. *J Biol Chem* 1987; 262: 542–545.
138. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human *in vivo* evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attack therapies. *Brain* 1994; 117: 427–434.
139. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 320–327.
140. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerine-induced cluster headache attack. *Pain* 1995; 60: 119–123.
141. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: aclinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993; 13: 151–165.
142. Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 277–280.
143. Kapoor, K. Arulmani, U. Heiligers, J. P.Garrelts, I. M. Willems, E. W.Doods, H. et al. Effects of the CGRP receptor antagonist BIBN4096BS on capsaicin-induced carotid haemodynamic changes in anaesthetised pigs. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 329–338.
144. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 202–213.
145. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1171–1181.
146. Zhang Z, Winborn C, Marquez de Prado B, Russo A. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci* 2007; 27: 2693–2703.

147. Durham PL. Emerging neural theories of migraine pathogenesis: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46: 3-8.
148. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci* 1999; 1: 3423-3429.
149. Petersen KA, Birk S, Lassen LH, Kruuse C, Jonassen O, Lesko L, et al. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2005; 25: 139-147.
150. Bowen EJ, Schmidt TW, Firm CS, Russo A, Durham P. Tumor necrosis factor- α stimulation of calcitonin gene-related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem* 2006; 96: 65-77.
151. Schafers M, Svensson C, Sommer C, Sorkin L. Tumor necrosis factor-alpha induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 2517-2521.
152. Marginean IC, Stanca DM, Vacaras V, Soritau O, Margiean M, Muresanu DF. Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life* 2011; 4: 148-150.
153. Derwall M, Stoppe C, Brucken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Critical Care* 2009; 13: 58.
154. Piazza O, Russo E, Cotena S, Esposito G, Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anaesth* 2007; 99: 518-521.
155. Weigand MA, Volkmann M, Schmidt H, Martin E, Bohrer H, Bardenheuer HJ. Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Anesthesiology* 2000; 92: 905-907.
156. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1967-1974.

157. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995; 15: 384-390.



6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi Namık Kemal İlkokulu, orta ve lise öğrenimimi Elazığ Anadolu Lisesi' nde tamamladım. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden mezun oldum. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen eğitime devam etmekteyim.

