

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

**KRONİK MİGRENLİ OLGULARDA SERUM S100B VE
NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Serpil DOĞAN**

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

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Murat GÖNEN _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimlerini aktaran baŐta tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Murat Gonen ve Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Bülent Müngen olmak üzere Prof. Dr. M. Said Berilgen, Doç Dr. Caner Feyzi Demir ve Yrd. Doç. Dr. Emrah Aytaç'a, beraber çalıŐmaktan mutluluk duyduğum baŐta Dr. Vuslat Acar olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin laboratuvar aŐamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Dilara Kaman'a, istatistik aŐamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Selçuk İlhan'a ve tezimin örnek toplama aŐamasındaki desteklerinden dolayı öncelikle servis sorumlu hemŐiresi Nagehan Yücedağ olmak üzere tüm nöroloji hemŐirelerine ve Nöroloji Anabilim Dalı çalıŐanlarına,

Her zaman destekleri ile yanımda olan canım annem ve babama , sevgili eŐim Fadlı Doğan'a ve biricik kızım Elif Defne'ye teşekkür ederim...

ÖZET

Kronik migren, 3 aydan uzun süreli ayda 15 veya daha fazla gün ağrının olduğu, bunların en az 8 günü IHS migren tanı kriterlerine uyan ve bir triptan veya ergoya yanıt veren başağrısı olarak tanımlanır. Migren hastalarında başağrısı döneminde ve interiktal dönemde beyinde hücresel hasar gelişip gelişmediğini araştırmak amacıyla; özellikle nöronal hasarın göstergesi olan serum NSE düzeyleri ve glial hücre hasarının göstergesi olan serum S100B düzeyleri son yıllarda bazı çalışmalarda araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamıza 30 kronik migrenli hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta grubuna amitriptilin 25 mg/gün başlandı ve 75mg/gün dozuna ulaşıldı. Hastalar 75 mg/gün dozunda 3 aylık tedavi aldıktan sonra ve tedavi öncesi durumları değerlendirildi. Bu çalışma ile serum NSE ve serum S100B düzeylerine bakarak, beyinde hücresel hasar oluşup oluşmadığını eğer var ise yapılan tedavi sonunda hastanın klinik olarak iyileşmesiyle birlikte beyindeki hücresel hasarın da azalıp azalmadığını ortaya koymak hedeflendi. Çalışmanın sonuçlarına göre sağlıklı gönüllü grubu ile kronik migrenli hastalar arasında serum NSE ve S100B düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastalarda serumdaki S100B ve NSE düzeylerinin ailede hastalık öyküsü ve yaşla ilişkisi değerlendirildi ve anlamlı farklılık izlenmedi. Kronik migrenli hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası bu iki belirteç arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcutken, sağlıklı gönüllü grubunda korelasyon yoktu.

Yine daha önce yapılan epizodik migren hastalarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı çalışmalarda çıkan hasta grubundaki artmış serum S100B ve NSE düzeyleri kronik migrenli hastalarda epizodik migrenli hastalardan farklı bir nöroglial etkilenme sürecinin olduğunu düşündürebilir. Ancak çalışmalarda çıkan çelişkili sonuçlar serum S100B ve NSE düzeylerinin nöronal hasar belirteci olarak tedavi ve prognozun tayininde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Migren, S100B, Nöron Spesifik Enolaz

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING SERUM S100B AND NEURON SPECIFIC ENOLAZ LEVELS IN CHRONIC MIGRATING PATIENTS

Chronic migraine is defined as a headache where the pain lasts for 15 or more days per month for a period of longer than 3 months and at least 8 days with pain that meets the IHS migraine diagnostic criteria and responds to triptan or ergotamine. Several recent studies investigated serum NSE levels, which are especially indicative of neuronal damage, and serum S100B levels, which is a marker of glial cell injury to determine whether cellular brain damage develops during the headache and interictal periods in migraine patients, and conflicting results were obtained.

The present study included 30 chronic migraine patients and 20 healthy individuals in the control group. Initially 25 mg/day amitriptyline was administered to the patient group and the dose was raised eventually to 75 mg/day. The conditions of the patients were evaluated before and after they received 3 months of 75 mg/day dose therapy. The aim of the present study was to investigate whether there was any cellular damage in the brain, and if there was, whether the cellular damage in the brain was reduced as the patient clinically recovered at the end of the treatment by observing serum NSE and serum S100B levels. Based on the results of the study, there was no significant difference between serum NSE and S100B levels of the group of healthy volunteers and chronic migraine patients. Correlation between serum S100B and NSE levels, and age and medical history in the family was evaluated and no significant difference was observed. There was a positive correlation between these two markers before and after treatment in the chronic migraine patient group, but there was no correlation in the healthy volunteer group.

Increased serum S100B and NSE levels in the patient group that were observed in previous studies conducted to compare episodic migraine patients with healthy volunteers could mean that there is a different neuroglial response process in chronic migraine patients when compared to episodic migraine patients. However, conflicting results obtained in various studies suggest that it is necessary to conduct further studies to use serum S100B and NSE levels as neuronal damage markers in treatment and determination of the prognosis.

Keywords: Chronic Migraine, S100B, Neuron-Specific Enolase

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Migren	3
1.1.1. Tarihçe	3
1.1.2. Birincil Baş ağrılarının Sınıflandırılması	5
1.1.3. Migren Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri	6
1.2. Aurasız migren	7
1.3. Auralı migren	7
1.3.1. Tipik auralı migren	8
1.3.1.1. Baş ağrısı ile birlikte tipik aura	8
1.3.1.2. Baş ağrısı olmadan tipik aura	8
1.3.2. Beyin sapı auralı migren	8
1.3.3. Hemiplejik migren	9
1.3.4. Retinal migren	10
1.4. Kronik migren	10
1.5. Migrenin komplikasyonları	11
1.5.1. Migren Statusu	11
1.5.2. Enfarktsız persistan aura	11
1.5.3. Migrenöz enfarkt	11
1.5.4. Migrenin tetiklediği epilepsi nöbetleri	11
1.6. Olası migren	11
1.7. Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar	11
1.8. Kronik Migren	11

1.9. Migren patofizyolojisi	14
1.9.1. Kronik Migren Fizyopatolojisi	18
1.10. Migrenin Klinik Özellikleri	19
1.10.1. Öncül (Prodromal) Evre	19
1.10.2. Aura Evresi	20
1.10.3. Başağrısı Evresi	20
1.10.4. Ağrı Sonrası (Postdrom) Evre	21
1.11.1. İlaç dışı tedavi	22
1.11.2. İlaç tedavisi	23
1.11.2.1. Akut Atak Tedavisi	23
1.11.2.2. Profilaktik Tedavi	24
1.11.2.3. Kronik migren tedavisi	26
1.12. Nörolojik hasarlanmanın biyokimyasal göstergeleri	27
1.12.1. Protein S100	28
1.12.1.2. Yaş ve cinsiyetin S100 konsantrasyonlarına etkisi:	29
1.12.1.3. S100 düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar	30
1.2.2. Nöron Spesifik Enolaz	31
1.12.2.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri	31
1.12.2.2. NSE Analizi	32
1.12.2.3. NSE ve S100'ün incelendiği hastalıklar	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3. BULGULAR	36
3.1. Tedavi öncesi hastalar ve kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi	36
3.2. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi	37
3.3. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların serum S100B ve NSE düzeylerinin ailede migren öyküsüne göre değerlendirilmesi	37
3.4. Tedavi öncesi hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyon açısından değerlendirilmesi	38
3.5. Tedavi sonrası hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyon açısından değerlendirilmesi	38

3.6. Kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyon açısından değerlendirilmesi	39
3.7. Tedavi öncesi hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi	39
3.8. Tedavi sonrası hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi	39
3.9. Kontrol grubunun yaşa göre serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi	40
4. TARTIŞMA	41
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) ICHD-3 beta versiyon (2013) sınıflama sisteminde primer başağrısı bozuklukları	5
Tablo 2.	Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) ICHD-3 beta versiyon (2013) sınıflama sisteminde migren alt tipleri	6
Tablo 3.	Migren kronikleşmesinde risk faktörleri.	13
Tablo 4.	Migreni başlatan ve kötüleştiren faktörler	22
Tablo 5.	Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri	27
Tablo 6.	Tedavi öncesi hastalar ve kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri	36
Tablo 7.	Tedavi öncesi ve sonrası hastaların serum S100B ve NSE düzeyleri	37
Tablo 8.	Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ailede migren öyküsüne göre serum S100B ve NSE düzeyleri	37
Tablo 9.	Tedavi öncesi hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyonu	38
Tablo 10.	Tedavi sonrası hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyonu	38
Tablo 11.	Kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyonu	39
Tablo 12.	Tedavi öncesi hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeyleri	39
Tablo 13.	Tedavi sonrası hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeyleri	40
Tablo 14.	Kontrol grubunun yaşa göre serum S100B ve NSE düzeyleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Trigeminovasküler aktivasyonunun neden olduğu migren başağrısı 16
- Şekil 2.** Migren patofizyolojisinin kısa şeması 17



KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BTX	: Botulinum Toxin
CGRP	: Calcitonin Gene-Related Peptide
CSD	: Yayılan kortikal depresyon dalgası
EEG	: Elektroensefalografi
EM	: Epizodik Migren
FHM	: Familial hemiplegic migraine
FMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
ICHD	: The International Classification of Headache Disorders
IHS	: International Headache Society
İAKB	: İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı
KM	: Kronik Migren
KGB	: Kronik Günlük Baş ağrısı
LEP	: Lazer uyarılmış potansiyeller
MBP	: Miyelin basic protein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NO	: Nitrik Oksit
PAG	: Periakuaduktal gri madde
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SNRI	: Selektif noradrenerjik geri alım inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
TCA	: Trisiklik antidepresan
TNC	: Trigeminal nükleus kaudalis
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Migren genetik olarak yatkın kişilerde, değişik tetikleyici faktörlerin araya girmesiyle ortaya çıkan, baş ağrısının ön planda olduğu ve değişik semptomların eşlik ettiği multifaktöriyel nörovasküler bir sendrom olarak tanımlanabilir (1).

Dünyada erişkin popülasyonun önemli bir kısmını etkiler ve oldukça yüksek prevalansa sahip nörovasküler bir bozukluktur (2, 3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre migren, dünyada ağır iş görmezliğe neden olan ilk 20 hastalık içerisinde yer almaktadır (4). Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Prevalans beyaz ırkta, siyah ve sarı ırka göre daha yüksektir. Literatürde yaşam boyu prevalansı kadınlar için %15-25, erkekler için %6-9 olarak bildirilmiştir (5, 6). 2008 yılında ülkemizde yapılan epidemiyoloji çalışmasında migren prevalansı kadınlarda %24.6, erkeklerde %8.5 ortalama %16.4 olarak bulunmuştur (7). Kadınlarda daha sık olmasının nedeni kesin olarak ortaya konulmamasına rağmen; kadın cinsiyet hormonlarının bu durumla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Başlama yaşı en sık 2. ve 3. dekattadır. Migren prevalansı 4. dekada kadar giderek artarken, bu dekattan sonra bayanlarda daha fazla olmak üzere prevalans yaşla birlikte azalır (8, 9). Migren ataklarının ilk kez 50 yaş üzerinde başlamasına %2 oranında rastlanmaktadır (10, 11).

Migrende ağrı ataklar halinde ortaya çıkar. Klasik bir atak; prodrom evresi, aura evresi, ağrı evresi, ağrı sonrası evre olmak üzere dört evreden oluşur. Bu evrelerin hepsi her atakta görülmeyebilir. Genellikle ağrı 4-72 saat içinde sonlanır ve kişi ataklar arasında normal hayatına devam edebilir. Migrenin etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için öncelikle doğru tanı konulmalı, hastaya tanısı açıklanmalı ve hastayla işbirliği içinde uygun bir tedavi planı yapılmalıdır (12, 13, 14).

Bir kısım migrenli hastada süreç kronikleşmektedir. Kronik migren, epizodik migrenin aylar yıllar içerisinde ilerleyerek daha şiddetli bir forma dönüşmesiyle ortaya çıkar. Ancak halen patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Epizodik migrenli hastalarının her yıl yaklaşık %3'ü kronik forma dönüşmektedir (15, 16).

Kronik migren, 3 aydan uzun süreli ayda 15 veya daha fazla gün ağrılı olan, bunların en az 8 günü IHS migren tanı kriterlerine uyan ve bir triptan veya ergoya yanıt veren baş ağrısı olarak tanımlanır. (17). Kronik migren günlük aktivitelerde

ciddi kısıtlılık, okul ve iş devamsızlığı gibi yaşam kalitesi üzerine ciddi etkileri ile beraber, yüksek tedavi maliyetlerini de beraberinde getirmektedir (18).

Son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde migrenin patofizyolojisinde yalnızca vasküler teoriden uzaklaşılmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür (13).

Migrenin altında yatan aşırı uyarılabilir bir serebral kortekstir. Bu aşırı uyarılabilirlikle beraber iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan “yayılan kortikal depresyon dalgası” (CSD) migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Migren hastalarında başağrısı döneminde ve interiktal dönemde beyinde hücrel hasar gelişip gelişmediğini araştırmak amacıyla; özellikle nöronal hasarın hassas bir göstergesi olarak kabul edilen serum NSE düzeyleri ve glial hücre hasarının göstergesi olarak kabul edilen serum S100B düzeyleri son yıllarda bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (19-22). Keza literatürde kronik migren olgularında yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Yakın zamanda yaptığımız 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 olduğunu saptadık. 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 vardık (23).

Bu çalışmada bir grup kronik migrenli hastada nöronal hasarı gösteren serum NSE düzeyleri ve glial hasarı gösteren serum S100B düzeylerine bakarak hastalarda beyinde hücrel hasar oluşup oluşmadığını, eğer var ise yaş, cinsiyet, ailede hastalık öyküsü, hastalığın süresi ve tedavi ile ilişkisini ve yapılan tedavi sonunda hastanın klinik olarak iyileşmesi ile beyindeki hücrel hasarın da azalıp azalmadığını araştırmak hedeflenmiştir.

1.1. Migren

1.1.1. Tarihçe

Başağrısına dair araştırmalar çok uzun yıllardan beri yayınlanmıştır ve kaynaklar MÖ. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Başağrısına öncülük edebilecek ve kusma ile rahatlayacak görsel aurayı MÖ. 400'lü yıllarda Hipokrat tanımlamıştır.

Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokya'da yaşamış olan Aretaeus, sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir başağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migreni ilk tarif eden kişi olmuş ve migrenin kaşifi olarak kabul edilmiştir.

Yaklaşık MS 200 yılında ilk kez Galen tarafından periyodik yarım başağrısı için Yunanca "hemicrania" terimi kullanılmıştır. Migrenin diğer sık karşılaşılan başağrılarından ayrımı 1783 yılında Samuel Auguste Tissot tarafından yapılmıştır ve migren supraorbital nevrалji olarak isimlendirilmiştir.

Liveing 1873' de migren hakkında 'Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı' başlıklı ilk monografiyi yazarak migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Sorunu -sinir fırtınaları- olarak adlandırdığı otonom sinir sistemindeki bozukluklarla ilişkilendirmiştir (12, 24).

Johnn Grahom ve Harold Wolf tarafından "vasküler teori" 1930 yılında tanımlanmıştır. 1938 yılında yine aynı yazarlar ergotamin isimli ilaçların serebral vazokontrüksiyon yaparak etki ettiğini göstermiştir. Bu durumu vasküler teoriye kanıt olarak sunmuşlardır (12).

1944 yılında Leao (25) ve geçtiğimiz dekatta da Lauritzen ve Olesen migren ile ilgili nörojenik teoriyi ileri sürmüştür.

Almanya'da 1883 yılında Eulenberg, 1894 yılında ABD'den Thompson ve 1894'te İngiltere'den Campbell migren tedavisi için ergot kullanımı ile ilgili ilk bildirimleri yayınlamıştır. 1916 yılında Stoll, Claviceps Purpurea'den izole etmiş, Ergot extractı olarak İtalya'da 1862 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

Migren tedavisinde güncel yaklaşımlar Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanı geliştirerek başlamıştır. Serotoninin (5HT) başağrısını giderebileceğinden yola çıkarak, řu anda triptanlar olarak adlandırılan ve ağrı atağı

döneminde kullanılan serotonine benzeyen bir bileşik olmasına rağmen daha az yan etkili ve dayanıklı olması ile ayrılan ilacı oluşturmuşlardır (12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ailevi hemiplejik migrenin (Familial hemiplegic migraine (FHM)) genleri (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) bulunmuş; aynı zamanda migren ve küme baş ağrısı ile bağlantılı olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir (17, 26).

Tıbbın diğer dallarında olduğu gibi hastalıklara global bir bakış için sınıflandırma önemlidir. Bugün tüm dünyada Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society (IHS))'nin sınıflaması kullanılmaktadır. Bu dernek tüm dünyadan, klinisyen ve araştırmacılardan oluşan bir komite (Headache Classification Committee of the International Headache Society) oluşturarak tüm baş ağrılarını ve bunların tanı kriterlerini içeren sınıflama (The International Classification of Headache Disorders (ICHD)) yayınlamaktadır. İlkini 1988'de, ikincisini 2004'te ve son olarak ICHD-3 beta versiyon adında 2013 yılında yayınlamıştır (17).

1.1.2. Birincil Başağrılarının Sınıflandırılması

Tablo 1. Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) ICHD-3 beta versiyon (2013) sınıflama sisteminde primer başağrısı bozuklukları

1. Migren

- Aurasız migren
- Auralı migren
- Kronik Migren
- Migren Komplikasyonları
- Olası migren
- Migrenle ilişkili olabilen epizodik sendromlar

2. Gerilim tipi başağrısı

- Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
- Sık epizodik gerilim tipi başağrısı
- Kronik gerilim tipi başağrısı
- Olası gerilim tipi başağrısı

3. Trigeminal otonomik sefalaljiler

- Küme başağrısı
- Paroksizmal hemikranya
- Kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları
- Hemikrania Kontünua
- Olası trigeminal otonomik başağrısı

4. Diğer primer başağrıları

- Primer öksürük başağrısı
 - Primer egzersiz başağrısı
 - Cinsel aktivite ile ilişkili primer başağrısı
 - Primer gökgürültüsü başağrısı
 - Soğukun tetiklediği primer başağrısı
 - Dışardan basınç ile ilişkili primer başağrısı
 - Primer saplama başağrısı
 - Nummular başağrıları
 - Hipnik başağrısı
 - Yeni günlük ısrarlı başağrısı
-

1.1.3. Migren Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri

Tablo 2. Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) ICHD-3 beta versiyon (2013) sınıflama sisteminde migren alt tipleri

1.1 Aurasız Migren

1.2 Auralı Migren

1.2.1 Tipik auralı migren

1.2.1.1 Başağrısı ile birlikte tipik aura

1.2.1.2 Başağrısı olmadan tipik aura

1.2.2 Beyin sapı auralı migren

1.2.3 Hemiplejik migren

1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren

1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren Tip 1 (AHM1)

1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren Tip 2 (AHM2)

1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren Tip 3 (AHM3)

1.2.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren diğer lokus

1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren

1.2.4 Retinal Migren

1.3 Kronik migren

1.4 Migren Komplikasyonları

1.4.1 Migren Statusu

1.4.2 Enfarktsız persistan aura

1.4.3 Migrenöz enfarkt

1.4.4 Migren aurasının tetiklediği nöbet

1.5 Olası Migren

1.5.1 Olası aurasız migren

1.5.2 Olası auralı migren

1.6 Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar

1.6.1 Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık

1.6.1.1 Siklik kusma sendromu

1.6.1.2 Abdominal migren

1.6.2 Benign paroksismal vertigo

1.6.3 Bening paroksismal tortikollis

1.2. Aurasız migren

Tanı ölçütleri;

- 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 yerleşim
 - 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 ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
 - 1. Bulantı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

1.3. Auralı migren

Tanı Ölçütleri;

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- B. Tamamen reversible olan aşağıdaki aura belirtilerinden bir veya daha fazlası:
 - 1. Vizüel
 - 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 dakikadan daha fazla bir zaman 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. Baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

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

1.3.1. Tipik auralı migren

Tanı Ölçütleri;

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Her biri tam olarak reversible olan vizüel, sensoryal ve/veya konuşma/dil semptomlarını içeren ancak motor, beyin sapı veya retinal belirtiler içermeyen aura.

C. Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman 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. Baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

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

1.3.1.1. Baş ağrısı ile birlikte tipik aura

Tanı Ölçütleri;

A. Tipik baş ağrılı aura için 1.3.1 kriterlerini sağlar.

B. Migren karakteristiğine sahip olan ya da olmayan baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içerisinde başlar.

1.3.1.2. Baş ağrısı olmadan tipik aura

Tanı Ölçütleri;

A. Tipik baş ağrılı aura için 1.3.1 kriterlerini sağlar.

B. Baş ağrısı auraya eşlik etmez ya da 60 dakika içinde başlamaz.

1.3.2. Beyin sapı auralı migren

Tanı Ölçütleri;

A. B ve D kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Her biri tam olarak reversible olan vizüel, sensoryal ve/veya konuşma/dil semptomlarını içeren ancak motor veya retinal belirtiler içermeyen aura

C. Aşağıdaki beyin sapı semptomlarından en az ikisi:

1. Dizartri
2. Vertigo
3. Tinnitus
4. Hipoakuzi
5. Diplopi
6. Ataksi
7. Bilinç düzeyinde bozulma

D. Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman 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. Başağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

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

1.3.3. Hemiplejik migren

Tanı Ölçütleri;

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Her ikisini de içeren aura:

1. Tamamen reversible motor güçsüzlük
2. Tamamen reversible, vizüel, sensoryal ve/veya konuşma/dil semptomları

C. Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
2. Her bir motor olmayan aura semptomu 5-60 dakika sürer ve motor semptomlar <72 saat sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Başağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

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

Ailesel hemiplejik migren (familial hemiplegic migraine (FHM)) ve sporadik hemiplejik migren olmak üzere ikiye ayrılır.

1.3.4. Retinal migren

Tanı Ölçütleri;

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Atak sırasında ortaya çıktığı aşağıdakilerden biri ya da her ikisi ile doğrulanan, tamamen reversible monoküler pozitif ve/veya negatif vizüel olaylardan (örneğin; sintilasyonlar, skotom veya körlük) oluşan aura:

1. Klinik görme alanı muayenesi
2. Bir monoküler alan defekti ile ilgili hastanın çizimi (net talimatlardan sonra yapılan)

C. Aşağıdaki üç özellikten en az ikisi:

1. Aura kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır
2. Aura semptomları 5-60 dakika sürer
3. Başağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

D. Başka bir ICHD-3 tanısı veya amorozis fugaxa yol açan başka bir nedenle daha iyi açıklanamaması

1.4. Kronik migren

Tanı Ölçütleri;

A. 3 aydan uzun süredir ayda 15 gün veya daha fazla B ve C kriterlerini karşılayan başağrısı (gerilim tipi benzeri ve / veya migren benzeri)

B. Aurasız migren 1.2. kriterlerinden B-D ve/veya auralı migren 1.3. kriterlerinden B ve C'yi sağlayan en az beş atak geçirmiş olmak

C. 3 aydan uzun süre boyunca her ay 8 veya daha fazla gün olmak üzere aşağıdakilerden birini sağlamak:

1. Aurasız migren 1.2. C ve D kriterleri
2. Auralı migren 1.3.B ve C kriterleri
3. Hasta tarafından başlangıcında migren olduğuna inanılmış ve triptan ya da ergot türevi ile rahatlama sağlanmış olması

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

1.5. Migrenin komplikasyonları

1.5.1. Migren Statusu

72 saatten uzun süren ve hastayı güçsüz bırakan migren ataklarıdır.

1.5.2. Enfarktsız persistan aura

Aura semptomlarının radyolojik olarak serebral enfarkt kanıtı görülmeden 1 hafta veya daha uzun sürmesidir.

1.5.3. Migrenöz enfarkt

Bir veya daha fazla aura semptomunun nörogörüntüleme ile de ortaya konulmuş bir iskemik beyin lezyonunu ile bağlantılı olmasıdır.

1.5.4. Migrenin tetiklediği epilepsi nöbetleri

Auralı migren atağı tarafından tetiklenen bir nöbet görülmesidir.

1.6. Olası migren

Başka başağrısı bozukluğu kriterlerini karşılamayan ve migrenin alt tiplerinden birinin bütün kriterlerini yerine getirmek için gerekli özelliklerinden birinin eksik olduğu migren benzeri ataklardır.

Aurasız olası migren ve Auralı olası migren olmak üzere ikiye ayrılır.

1.7. Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar

Bu grup bozukluklar 1.2. Aurasız migren veya 1.3. Auralı migren hastalıklarına sahip olanlar veya bu hastalıklardan birini geliştirme olasılığı yüksek olanlarda oluşur. Tarihsel olarak çocuklukta kaydedilmiş olsa da erişkinlikte de ortaya çıkabilir (16).

1.8. Kronik Migren

Yakın zamanda elde edilen veriler ‘migrenin’ epizodik ataklarla giden ve farklı klinik seyirler gösterebilen kronik ve kimi zaman progresif özellik taşıyan bir beyin hastalığı olduğunu düşündürmektedir. Özel muayenelerle belirlenen subklinik

serebellar tutulum, MRG'de serebral ve serebellar sessiz infarktlarla karşılaşılması, yine MRG'de periaqueductal artmış demir birikiminin gösterilmesi, ağrı ile ilişkili bazı kortikal alanlarda incelme saptanması gibi bulgular migrenin progresif bir beyin hastalığı olabileceği yönündeki görüşleri güçlendirmektedir.

Özellikle son yıllarda hem hastalara getirdiği fiziksel ve psikolojik yük açısından, hem de olayın doğrudan ve dolaylı yol açtığı ekonomik boyutun büyüklüğü ve yeni yapılan tedavi çalışmaları kronik migreni daha da çok tartışılır hale getirmiştir. Nitekim çalışmalar kronik migren prevalansının %1.4-2,2 arasında değiştiğini bu oranın kadınlarda (%1,7-4) erkeklere (%0,6-0,7) göre 2,5-6,5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (1).

Kronik migrenli hastalarda, bazı günlerde başağrısına eşlik eden semptomlar (bulantı, fotofobi /fonofobi), migrende görüldüğü gibi karakteristik olabilirken, bazen de gerilim tipi başağrısından ayırt edilemeyebilir (27).

Castillo ve ark. (28)'nin yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %31, kronik gerilim tipi başağrısı olan hastalarda ise %17 oranında ilaç aşırı kullanımı saptanmıştır. Her ne kadar kronik migrenin tanı kriterleri ilaç aşırı kullanımı olan kronik başağrılı hastaların 'kötü ilaç kullanımı başağrısı' olarak sınıflandırılmasını önermekte ise de, kronik migrenlilere yönelik çalışmalarda ilaç aşırı kullanım prevalansının da %31 ile %61 arasında değiştiği kaydedilmekte ve ayın en az 15 günü başağrısı olan bunun da %50'den fazlası migrenle uyumlu bulunan tüm hastaların kronik migren olarak kabul edilmesi eğilimi giderek güç kazanmaktadır (1).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda epizodik başağrıların ve migrenin KGB'a progresyonunda etkili görülen değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri bildirilmiştir (29, 30). Tablo 3'de migrenin kronikleşmesinde rol alan risk faktörleri verilmiştir.

Tablo 3. Migren kronikleşmesinde risk faktörleri.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:
Atak sıklığı	Yaş
Ağrılı gün sayısı	Kadın cinsiyet
Analjezik aşırı kullanımı	Medeni durum
Stresli yaşam olayları	Eğitim seviyesi
Obezite	Sosyoekonomik düzey
Horlama	Genetik
Uyku problemleri	
Komorbid ağrı durumları	
Baş-boyun travması	
Sigara içme	
Kafein tüketimi	

Progresyon için en önemli risk faktörlerinden biri başlangıçtaki atak sıklığı ve ağrılı gün sayısı 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 atak sıklığındaki artışla orantılı olarak riskin arttığı sonucuna varılmıştır (31). Tekrarlayan ağrı ataklarının; biyolojik değişikliklere ve santral sensitizasyona, serbest radikallerin oluşumuna ve beyin sapında değişikliklere sebep olarak migrenin progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (32). Migren ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmesine rağmen, migren progresyonu ile olan ilişkisini gösterebilecek çalışmalar az sayıdadır (33).

İlaç aşırı kullanımının migren için kötü bir prognostik faktör olduğu, fakat migreni ya da başağrısı olmayan birinde ise başağrısı oluşturmayacağı düşünülmektedir (34-36). Başağrısı yakınması olmaksızın başka rahatsızlıkları için örneğin romatizmal yakınmaları için NSAİ kullananlarda KGB gelişmediği görülürken tam tersine migren öyküsü olanlarda analjezik kullanımının KGB için güçlü bir risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir (37).

Çalışmalar migrenin progresyonuna neden olan özellikle de değiştirilebilir risk faktörleri üzerine yoğunlaşmıştır (15, 38). Hasta değerlendirilirken risk faktörleri açısından demografik özellikler, obezite, depresyon gibi eşlik eden hastalıklar, stresli yaşam olayları, kafa travması, muhtemel biyolojik belirteçler ve genetik özellikler dikkate alınmalıdır.

İlerleyen dönemlerde yeni verilere göre progresyonu engellemek için yüksek risk faktörlerine yönelik agresif tedaviler planlanabilir.

“Amerikan migren prevalans ve korunma” çalışması Amerika Birleşik Devletleri’nde migren ve KM epidemiyolojisini araştıran geniş bir araştırmadır. Bu çalışmaya göre; yaklaşık %2 kişide KM saptanmıştır (39). Ayrıca bu çalışmada KM’lilerin yaş ortalamasının, vücut kitle indekslerinin EM’lilere göre daha fazla, eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Tüm gün çalışabilme oranı KM’lilerde %37,8 iken EM’lilerde daha yüksektir (%52,3).

Kronik migren sosyal yaşamı, fiziksel ve mesleki performansı büyük oranda etkiler (40, 41). KM’li hastaların yaşamı, migren atak sıklığı daha az olan hastalara göre daha fazla etkilenmektedir. KM’de ağrılı gün sayısı fazlalığı ile birlikte eşlik eden hastalık yükünün de fazla olması nedeniyle EM ile karşılaştırıldığında kısıtlılığı çok daha yüksektir (16, 42). Migren kısıtlılık ölçeği (MIDAS) (43) ile hastalar değerlendirildiğinde; KM’lilerde EM’lilere oranla ortalama skorun daha yüksek; kısıtlılığın 2 kat daha fazla (KM: %20, EM: %11, 1) olduğu saptanmıştır (44, 45).

1.9. Migren patofizyolojisi

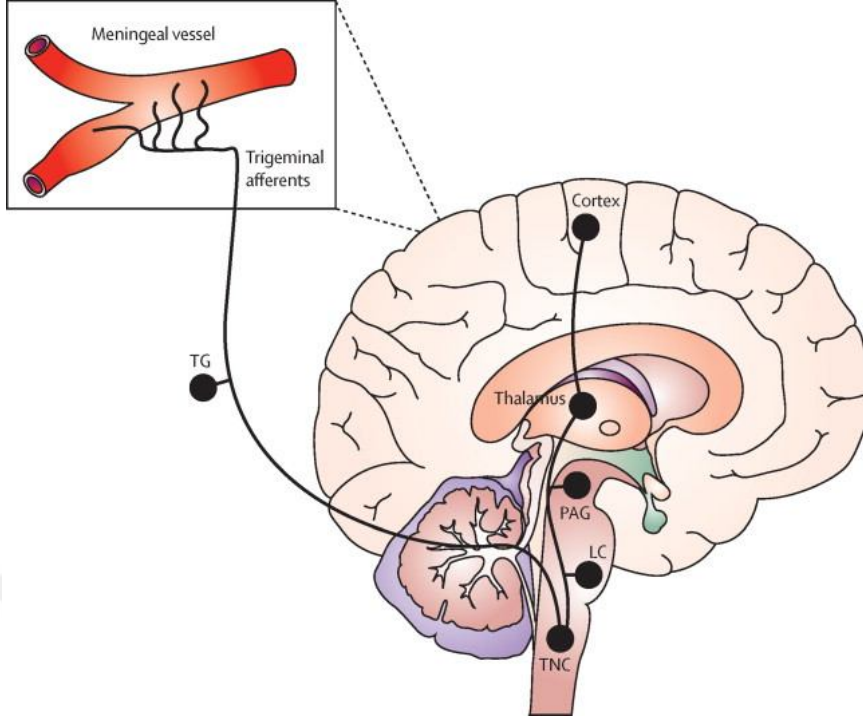
Uzun yıllardır migren patogenezine ilişkin araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde trigeminovasküler sistem ve ağrıya eşlik eden periferik mekanizmalar tanımlanmıştır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile beraber migren ağrısı sırasında beyin sapı aktivasyonu gösterilmiştir. Nörotransmitter salınımında etkili olan iyon kanalı mutasyonları genetik ve nörofizyolojik inceleme ile ortaya konmuştur (46).

Migren fizyopatolojisinde kilit rol oynayan başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal sinir ve vasküler yapıları iyi bilmek gerekmektedir. Trigeminal sinir intrakraniyal damarların proksimalini, pia, araknoid ve duramaterdeki damarları oftalmik dalı ile inerve etmektedir. Meninksler ve büyük damarlar trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler alanda bulunması nedeniyle ağrıya duyarlı iken, trigeminal innervasyonu bulunmayan beyin parankimi ağrıya duyarsızdır. Ağrı duyusu trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktive olması ile trigeminal ganglionna ulaşır. Trigeminal gangliondan da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının yer aldığı ve C2 seviyesinden bulbusa kadar

uzanan trigeminal nükleus kaudalise (TNC) iletilir. Periferik trigeminal liflerin aktivasyonu, içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substans P) perivasküler alana antidromik olarak salınması sonucunda vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonu ile steril nörojenik inflamasyon oluşturur. Oluşan vazodilatasyon ve dem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla aktive olmasına ve daha fazla ağrıya yol açar. TNC den çıkan ağrı duyusunu taşıyan lifler beyin sapında orta hatta çapraz yaparak trigeminal lemnisks oluşturur ve talamusun VPM nükleusunda sonlanır. Sonrasında primer somatosensöriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrı ile birlikte görülen affektif ve emosyonel semptomlardan parabrakial nukleus, talamusun intralaminer nükleusu, amigdala ve insular korteksin de içinde olduğu farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (46).

Günümüzde migren modellerinde nörojenik enflamasyonun varlığı gösterilmiştir. CGRP düzeylerinin ataklar arasında yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TNC'den n beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla nitrik oksit (NO) ve vasoaktif intestinal peptid (VIP) salınmakta ve bu durum vazodilatasyona neden olmaktadır (46). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) alışmaları ile beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne srlmştir (47).

Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda lokus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi, beyin sapı çekirdekleri PAG (periaquaduktal gri madde), singulat korteks ve insular korteksi de içeren çeşitli beyin yapıları rol oynamaktadır. Ağrı sürecinde nosiseptif ve antinosiseptif iki sistem etkileşmektedir (48, 49).



TG=trigeminal ganglion. PAG=periaquaduktal gri madde. LC=loqus seruleus.
TNC=trigeminal nükleus kaudalis

Şekil 1. Trigeminoasküler aktivasyonunun neden olduğu migren başağrısı (50)

Migren çoğu kez öncesinde bir nörolojik defisit olmaksızın ortaya çıkarken %10-15 kadarında ağrıların hemen öncesinde 5-60 dakika arası süren geçici nörolojik belirtiler görülebilir (auralı migren) (51). Görsel auraya neden olan yayılan kortikal depresyon dalgaları serebral korteks boyunca yayılır ve tipik olarak pozitif semptomları (sintilasyonlar) izleyen negatif fenomen (skotom) ile ortaya çıkar. Migrende asküler teorisinin öncüsü, Harold G. Wolff, aura semptomlarının serebral vazokonstriksiyon, baş ağrısının ise vazodilatasyonla ilişkili olduğunu belirtmiştir (52).

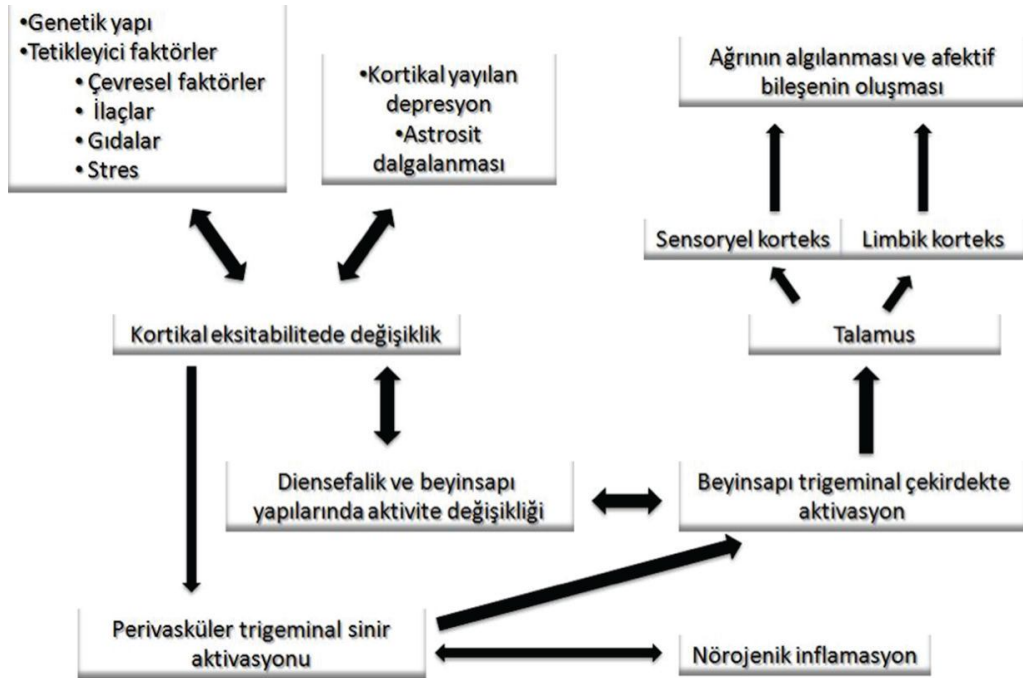
Lashley 1941’de, görsel auranın altta yatan nedeninin karşı oksipital korteks olduğunu göstermiş ve görme korteksinde 3 ile 5 mm/dk hızla yayılan bir anormalliğe bağlı olduğunu belirtmiştir. (53). Daha sonra Leo, serebral korteksteeki yayılan depresyon dalgalarını elektrofizyolojik olarak ortaya koymuştur. (25, 54). Leo auranın, yayılan kortikal depresyon fenomeni ile ilişkili olduğunu savunarak migrende nöronal teoriyi geliştirmiştir.

Migrende görsel aura semptomlarının oksipital korteksteeki kan akımı değişikliği ile ilgili olduğu fMRI çalışmaları ile gösterilmiştir (55, 56).

Önemli olarak, aura sırasında kortekste gözlenen oligemi, migren ağrısı sırasında da sürmekte ve hatta bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Auranın başağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir öne sürülmesine karşın aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi 2002 yılında Bolay ve ark. tarafından (57) kanıtlanmıştır. Deney hayvanlarında CSD nin nörojenik inflamasyona neden olduğu ve trigeminal sinirin beyinsapındaki 2. sıra ağrı nöronlarını aktive ettiği, yani migren aurasının başağrısını tetikleyebileceği gösterilmiştir (48). Bu meningeal değişikliklerin serebral kortekste oligemi görülürken ortaya çıkmış olması insan verileriyle de tutarlılık göstermektedir.

Görsel uyarı ile oksipital korteks aktivasyonu, fMRI tekniği ile saptanmıştır. Cao ve ark. (58), 1999'daki çalışmalarında, deneklerin %50'lik kısmında migreni görsel olarak tetiklemiş ve atağın erken evresindeki olayları ilk olarak değerlendirmişlerdir. Görsel olarak tetiklenen baş ağrısı ve görsel değişikliğin olduğu migren hastalarında, nöronal aktivasyon başlangıcında supresyonun giderek yayıldığı ve oksipital korteks oksijenizasyonunda azalmanın olduğu sonucuna varmışlardır.

Spontan auralı migrende de, Cao ve ark. (58)'nin çalışmasında olduğu gibi Hadjikhani ve ark. (56) 2001'deki çalışmasında fMRI görüntülemesinde aynı değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (59).



Şekil 2. Migren patofizyolojisinin kısa şeması (60)

Migren patogenezinde tek bir hipotez henüz yoktur. Migrenlilerin beyinlerinin kalitatif ve kantitatif olarak migreni olmayanlardan farklı olduğu ve migrene yatkınlığın kalıtsal olduğu sanılmaktadır. Bu farklılıklar nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyon eğilimine yol açan faktörler tarafından etkilenen bir yatkınlık eşiği meydana getirmektedir.

Tekrarlayan ve/veya uzayan trigeminovasküler sistem aktivasyonu periferik ve santral sensitizasyona neden olabilir. Duyarlı nöronlar aktivasyon, spontan aktivite artışı ve reseptif alanda genişleme açısından daha düşük bir eşiğe sahip olur. Sensitizasyonun varlığı bir migren atağı boyunca artan ağrı, rahatsızlık ve belki de migren tedavilerinin etkinliğini azalatarak tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabilir.

Bunun sonucunda özetle; meningeal damarlarda nörojenik inflamasyon ile birlikte periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasının migren ağrısının oluşumundan sorumlu esas iki mekanizma olduğu düşünülmektedir (12, 14, 27).

1.9.1. Kronik Migren Fizyopatolojisi

Kronik baş ağrılarının (kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı gibi) ortak bir patogenezi olduğu düşünülmektedir. Temel olarak altta yatan iki mekanizma; santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu (duyarlılaşma) ve antinosiseptif sistemlerdeki yetersizliktir (61).

Santral sensitizasyon, migrende dura ve yüz bölgesinden girdiler alan spinal trigeminal nükleusta tanımlanmıştır. Ayrıca migren hastalarında atak sonrasında görülen allodini ile santral sensitizasyonun klinik olarak ilişkili olduğu da bilinmektedir. Santral sensitizasyon ile beraber tekrarlayan epizodlar hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir. Atak sıklığının yanında hastalık süresi ve allodini arasında da bir korelasyon bulunmuştur (62). Kronik ağrı sürecinde; trigeminal nükleus kaudalise gelen sürekli nosiseptif impulslar (uyarılar) ağrının sumasyonu (wind-up) ile sonuçlanır. Wind-up fenomeni belirli bir frekansın üzerinde olan her uyarandan sonra, izleyen uyarana arka boynuz nosiseptif nöron cevaplılığının hem süresinin hem de şiddetinin artmasıdır. Bu süreçte aktivasyon eşiğinde azalmaya paralel olarak baş ağrısı eşiği düşer ve ağrı artık kronik duruma gelir. Kronik ağrıda, santral sensitizasyonun ağrıyla birlikte ve hatta ağrısız dönemlerde bile, sürekli

olarak devam ettiği düşünülmektedir (63). Kronik migrenli hastalarda yapılmış bir çalışmada, beyin sapı periakvaduktal gri maddede (PAG) yüksek demir seviyeleri (bozulmuş nöronal fonksiyonun göstergesi) tespit edilmiştir (32). Başka bir çalışmada, 16 kronik migrenli hastada lazer uyandırılmış potansiyel (LEP)'ler çalışılmış ve bu hastalarda ağrının kortikal modülasyonunda değişiklikler bulunmuş ve ağrının kortikal işlenmesinin kronik migrende diğerlerinden farklı bir patern ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir (64). Muhtemelen migren atağı ve hatta ataklar arasında da nosiseptif ve antinosiseptif sistemlerin bağlı olduğu kortikal ve subkortikal yapılar fonksiyonel olarak aşırı aktif duruma gelmektedir (65).

1.10. Migrenin Klinik Özellikleri

Migren, tanısı öyküye dayanılarak konulan bir hastalıktır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılmaktadır (13, 14).

Migrende ağrı ataklar halinde gelir. Atakta 4 evre bulunabilir. Bunlar:

1. Öncül (Prodromal) Evre
2. Aura Evresi
3. Baş ağrısı Evresi
4. Ağrı Sonrası (Postdrom) Evre

Bu evrelerin hepsi her atakta olmayabilir. Ağrı çoğu zaman 4-72 saat içinde sonlanır ve ataklar arasında kişi normal hayatına devam edebilir

1.10.1. Öncül (Prodromal) Evre

Psikolojik, nörolojik, otonom ve sistemik semptomlarla karakterize olup; en yaygın görülenleri, konsantrasyon ve dikkat azalması, düşüncede yavaşlama, artmış duyarlılık hali ve tepkisellik, durgunluk/donukluk, kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma, depresif ruh hali, öforik davranış gibi nöro-psikolojik değişikliklerdir. %50-60 hastada bildirilen bu belirtilere hipotalamusun yol açtığı düşünülmektedir ve baş ağrısından saatler, bazen günler öncesinde başlayabilir. Bazı migrenli hastalarda boynun fileksiyon hareketinde kısmi kısıtlılık olabilir. Bu durum ense sertliği ile karışabilir.

Migren atağında genellikle beynin birden fazla bölgesinin etkilendiği nörojenik bir başlangıç dönemi vardır. Bu bölgeler serebral hemisferler, her iki frontal lob, hipotalamus, santral nöradrenerjik sistemler ve lokus seruleustur (24, 47).

1.10.2. Aura Evresi

Auralı migren atakları %10-15 hastada görülür ve genellikle baş ağrısından önce başlar. Bu evre 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben en geç 1 saat içinde başağrısı başlar. Nadir olarak aura evresi başağrısıyla birlikte başlar. Az sayıda hastada aura evresi 1 saatten fazla sürebilir. Aura evresini bazen başağrısı izlemeyebilir. Aura evresindeki bulgular çoğunlukla görseldir ve bu bulgular en çok yarı alanı görememe (hemianopsi), yarım görme alanını bazen de tüm görme alanını kapsayan parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Motor (hemiparezi veya pleji), duysal (hemihipoestezi veya parestezi), beyin sapı işlev bozukluğu (beyin sapı belirtileri; çift görme, bulantı, kusma, başdönmesi, motor veya duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların biri, birkaçı ya da tümü) afazi, oftalmopleji, şeklinde aura bulguları daha nadir olarak görülür ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (11).

Migren atakları aura olarak bilinen fokal geçici nörolojik belirtilerle birlikte olan veya olmayan tiplere ayrılrsa da bir kısım hastada her iki tipi birlikte görmek mümkündür. Hem auralı hem de aurasız migren atağında baş ağrısı evresi benzerdir (12, 24).

1.10.3. Başağrısı Evresi

Başağrısının şekli, süresi, şiddeti ve eşlik eden bulguları hastadan hastaya veya ataktan atağa değişebilir (13). Genellikle zonklayıcı karakterde frontotemporal ve oküler bölgede hissedilen ve orta-ağır şiddette bir ağrıdır. Başağrısı sıklıkla hareket ile artar. %60 oranında tek taraflı görülür ancak hastaların %40'ında ağrı başlangıçtan itibaren iki taraflı olabilir.

Çoğu hastada bulantı ve kusma başağrısına eşlik eder. Hastalar tipik olarak ışık ve sestten rahatsız olurlar. Başağrısı sırasında terleme, çarpıntı, baş dönmesi, burun tıkanıklığı, göz altlarında lokalize ödem, iştahsızlık, açlık, karın ağrısı, poliüri, solukluk, kızarıklık, sıcaklık veya soğukluk hissi, üşüme veya titreme, kafa derisinde

duyarlılık, önceden belirgin olmayan arter veya venin belirgin hale gelmesi, ensede hassasiyet gibi sistemik belirtiler görülebilmektedir (66).

Ağrı atak ilacı kullanılmadığı zaman sıklıkla 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir. Seyrek olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun migren atakları da olabilir. Uyku genellikle ağrıyı dindiricidir (24, 46).

1.10.4. Ağrı Sonrası (Postdrom) Evre

Postdrom evre, saatler veya günler sürebilir. Başağrısı olmayan bu evrede hasta bu belirtiler nedeniyle normal günlük aktivitelerine dönemeyebilir (23, 46). Kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık, duyu durumda değişiklikleri, kafa derisinde hassasiyet, konsantrasyon güçlüğü sık görülmektedir. Bir kısım hastada ise atak sonrasında, yenilenmiş olma hissi, kendini çok iyi hissetme veya öfori olabilir (66).

Hastalarda migren atağı sırasında bu evrelerin hepsi birlikte görülmeyebilir ve tanı için de gerekli değildir (66). Tablo 4'de migreni başlatan ve kötüleştiren faktörler verilmiştir.

Tablo 4. Migreni başlatan ve kötüleştiren faktörler (67)

Mental ve endojen nedenler

- Stres
- Mental gerginlik
- Hormonal değişiklikler (menstruasyon)
- Okuma
- Araba kullanmak
- Yorgunluk
- Diyet
- Yiyecekler (özellikle çikolata, peynir, deniz ürünleri, çay, kahve)
- Açlık (öğün atlama)
- Alkol
- Sigara
- İlaçlar (östrojen, ergotamin, indometazin, nifedipin, dipiridamol)

Kronobiyolojik Faktörler

- Uykusuzluk
- Aşırı uyuma
- Seyahat

Çevresel faktörler

- Koku
- Aşırı ışık
- Gürültü
- Hava durumu

Fiziksel Aktivite

- Fiziksel gayret
- Seksüel aktivite
- Öksürme

Baş boyun hareketleri

- Öne eğilmek
 - Boyun hareketleri
 - Kafa travması
 - Alçak yastıkta yatmak
-

1.11. Migren Başağrısı Tedavisi

Migren tedavisi, ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

1.11.1. İlaç dışı tedavi

- Hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesi
- Yaşam şeklinin düzenlenmesi:
 - Düzenli uyku ve beslenme
 - Egzersiz
 - Relaksasyon teknikleri
- Tetikleyicilerin farkında olma ve kaçınma

- Diyet (Alkol, nitritler, aspartam, peynir)
- Çevresel faktörler (Parlak ışık, hava değişiklikleri, yükseklik, koku)
- İlaçlar
- Hormonal faktörler (Menstruasyon, ovulasyon, oral kontraseptif)
- Biyofeedback
- Kognitif-davranışsal tedaviler (68)

1.11.2. İlaç tedavisi

İlaç tedavisi, akut atak ve profilaktik tedavi olarak iki alt gruba ayrılır.

1.11.2.1. Akut Atak Tedavisi

Atak tedavisinde amaç, migren ataklarını, etkili, hızlı, tutarlı ve 24 saat içinde tekrarı olmaksızın kalıcı bir şekilde tedavi etmektir (68).

Migrenin atak tedavisinin başarılı sayılması için aşağıdaki kriterleri karşılaması gerektiği kabul görmüştür.

- Tedavi verildikten 2 saat sonra baş ağrısının kesilmesi veya hissedilir düzeyde azalması
- Üç ataktan ikisinde tutarlı etki
- Tedaviden 24 saat sonra baş ağrısının tekrarlamaması ve daha fazla ilaca gereksinim duyulmaması.

Eğer atak tedavisi bunları karşılıyorsa etkili olduğu kabul edilmektedir (67, 69, 70).

Basamaklı tedavide, ilk tercih nonspesifik migren ilaçlardır. Nonspesifik migren ilaç tedavisinden hasta fayda görmez ise spesifik migren ilaçlarına (triptanlara veya ergotamin ve türevlerine) geçilir. Atağa uygun tedavide, migren ataklarının şiddetine, süresine, sıklığına, semptomlara, eşlik eden hastalıkların varlığına, daha önce kullanılan tedavilerin başarı durumuna ve hastanın tercihine göre uygulanacak tedaviye karar verilir. Hafif şiddetteki ataklarda non-spesifik migren ilaçları, orta ve şiddetli ataklarda triptanlar veya ergotaminler tercih edilir.

Bulantı veya kusmanın eşlik ettiği durumlarda antiemetik ilaçlar verilir. İlaç aşırı kullanım baş ağrısından kaçınmak için akut atak tedavisi için kullanılacak olan

basit analjezikler ayda 15 tablettten fazla, NSAİ ve ergotamin türevleri ayda 10 tablettten fazla, triptanlar ise ayda 9-10 tablettten fazla alınmamalıdır (71).

1.11.2.2. Profilaktik Tedavi

Profilaktik tedavinin amaçları, migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, özürlülük yaratan durumu ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırmak ve akut atak tedavilerini en aza indirmek ve hastanın en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamaktır (68).

Akut tedaviye karşın günlük rutini bozan ataklar, haftada ≥ 2 atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün, seyrek ama uzun süren veya özürlülüğe yol açan ataklar, atak ilaçlarına kontrendikasyon, ciddi yan etki ya da atak ilaçlarının aşırı kullanımı, giderek sıklaşan ataklar, beyin sapı auralı migren, hemiplejik migren gibi nörolojik hasar riski olan özel durumlar profilaktik tedavi endikasyonlarıdır.

Bu amaçla kullanılan ilaçların fizyolojik mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, santral hipereksitabiliteyi baskıladığına inanılmaktadır. İlacın atakların sıklığında 3 ay içinde en az %50 azalma sağlaması, etkinlik için genel kabul edilen kriterdir (72). Yeterli süre; etkinlik kararı için en az 2 ay ve tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilmektedir (68).

Profilaktik Tedavide Kullanılan İlaçlar:

1. Beta-adrenerjik blokerler
2. Antidepresanlar
3. Antiepileptik ilaçlar
4. Kalsiyum kanal blokerleri
5. Serotonin antagonistleri
6. Onabotulinumtoksin A
7. Diğer ilaçlar (68)

1. Beta-adrenerjik blokerler

Migrenin önleyici tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Propranolol, timolol, nadolol, atenolol ve metoprolol etkindir. Angina veya hipertansiyonda tercih edilir. Diyabet, hipertiroidizm, tirotoksikoz ve periferel vasküler hastalıklarda dikkatli kullanılmalı, sporcularda tercih edilmemelidir (68).

2. Antidepresanlar

Amitriptilin migrenin profilaktik tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilen trisiklik antidepresandır. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilirler.

Serotonin geri alım inhibitörlerinin ve diğer antidepresanların etkinliğine dair kanıtlar güçlü değildir. Amitriptilin dışındaki antidepresanlar eşlik eden diğer psikiyatrik hastalık durumlarında tercih edilebilirler (68).

3. Antikonvülzanlar

Daha çok eşlik eden epilepsi, bipolar bozukluk, anksiyete ve kilo sorunu olanlarda iyi bir tercihtir. Karaciğer hastalığı, kanama diyatezi, nefrolitiazis, obezite varlığında dikkatli kullanılmalıdır (73). Divalproeks sodyum ve valproatın migrende etkili olduğu gösterilmiştir. Doz ayarlaması titrasyona göre yapılmalıdır. Topiramet da migrende kullanılan en yeni ilaçlardan olup gittikçe artan kullanıma sahiptir (74). Bununla birlikte zonisamid, gabapentin, levetirasetam, lamotrigin gibi ajanlar da kullanılmaktadır (75).

4. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Özellikle beta blokerlere dirençli hastalarda akla gelmelidir. Kullanılmasındaki amaç, intrakraniyal vazokonstriksiyon üzerindeki etkilerine dayanmaktadır (76). En iyi ve en çok kanıt flunarizin kullanımı ile ilgilidir. Çalışmalarda plasebodan anlamlı üstün olduğu gösterilmiş, propranolol ile karşılaştırılmasında da anlamlı fark bulunmamıştır (77).

5. Serotonin antagonistleri

Metiserjid, yarı sentetik ergo türevi olup tedavide ilk kullanılan ilaçlardandır ve etkili olduğu da öne sürülmüştür. Ancak uzun süre kullanımında retroperitoneal, endokardiyal, retroplevral fibrozis gibi yan etkiler oluşturabilmektedir. 6 aylık tedaviden sonra bir ay ara vermek ve tetkik yapmak faydalıdır. Pizotifen de benzer etkilere sahiptir, sedasyon ve kilo artışı klinik pratikte kullanımını sınırlamaktadır. Siproheptadin aynı zamanda antihistaminiktir ve çocukluk çağı migreninde kullanılır (76).

6. Botulinum Toksini tip A

Onabotulinumtoksin A (BTX) presinaptik asetilkolin salınımını geri dönüşümsüz bloke eden bir nörotoksindir. Muhtemelen etki mekanizmasının P

maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nörotransmitterlerin salınımını inhibe etmek, kas spazmı ve sinir iletimini etkilemek şeklinde olduğu ileri sürülmektedir (78, 79).

7. Diğer ilaçlar

Migren tedavisinde etkinlikleri kesin gösterilmemiş olmakla birlikte, klinikte pratikte kullanılabilen ve halen araştırılmakta olan ilaçlar:

- İntranasal ve IV lidokain
- Isomepten mukuat
- Riboflavin
- Magnezyum
- Co-Q enzimi
- Herbal ilaçlar (Petasideshybridus ve Tanacetumparthneium)
- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
- Cox-2 İnhibitörleri (68)

1.11.2.3. Kronik migren tedavisi

Kronik migrenli bütün hastalarda koruyucu tedavi uygulanmalıdır. Ancak sadece %3-13 hastanın profilaktik ilaç kullandığı toplum temelli çalışmalarda gösterilmiştir (80, 81). Koruyucu tedavi akut atak tedavisini de daha etkin hale getirmektedir (81, 82).

Kronik migren tedavisinde kullanılan ilaçlar migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile aynıdır. Hipertansiyon ve kalp ritm bozukluklarında kullanılan beta-blokerler (propranolol, metoprolol, nebivolol), kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, flunarizin), antiepileptikler (valproik asit, topiramet, gabapentin, vs.), antidepresanlar (amitriptilin, venlafaksin, serotonin geri alım inhibitörleri), pizotifen ve memantindir. Ayrıca BTX periferik duyarlılığı baskılayarak santral duyarlılığa ilerlemesini engelleme yolu ile etkili olmaktadır (81).

Kronik migren tedavisinde gabapentin ve pregabalinin de kısmen etkili olduğu ortaya konmuştur (83). Tizanidin bir kas gevşetici ve alfa-2 adrenerjik agonisttir. Günde 24 mg uygulanmasının plaseboya oranla kronik baş ağrısında etkili olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla ek tedavi olarak kullanılmaktadır (84).

Kronik migren tedavisinde çoğul bir yaklaşım gerekmektedir. Eğitim, sosyal destek, beklenti düzeyinin optimizasyonu ve yakın takip yanı sıra yaşam tarzında düzenlemeler (uyku, diyet, alkol, kahve vb.) önem taşımaktadır. Tetikleyicilerin saptanması ve önlenmesi yanı sıra davranışsal tedavi stratejileri de ele alınmaktadır. Psikiyatrik değerlendirme birçok olguda değerlidir (81).

1.12. Nörolojik hasarlanmanın biyokimyasal göstergeleri

Beyin hasarlanmasının saptanması için serebral hipoksi ve iskemiden sonra nörobilişsel testlere ilave olarak nöronlar, glialar, endotel, platelet ve lökositlerden salıverilen bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi de kullanılmıştır (85).

Tablo 5. Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri (85)

Kaynak	Gösterge
Glia	S100 protein, Myelin Bazik protein (MBP) Glial fibriler asidik protein (GFAP)
Nöronlar	Nörona 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)

Bu maddelerin saptanması, hızlı tanı konmasına ve erken tedaviye olanak sağlamaktadır. Erken dönemde nörolojik hasarın göstergesi olan markırların ölçümü, nörolojik ve nöropsikolojik testlerin neden olacağı zaman ve para kaybının önlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu tür biyokimyasal markırların serebral hasarın ciddiyetini göstermesi mümkün olabilmekle birlikte, hasarlanmanın anatomik lokalizasyonu ve klinik önemi hakkında fikir vermesi mümkün değildir (86).

Santral sinir sistemi etkilenmesinin işaretleri olarak kabul edilen beyin glikoz metabolizmasında bir enzim dimeri olan NSE (88, 89) ve hücre içi bir

kalsiyum bağlayıcı protein dimeri olan S100B (90, 91) güncel çalışmalardaki popülerliğini muhafaza etmektedir.

1.12.1. Protein S100

Moore (92) 1965'te, santral sinir sistemine spesifik bir protein olarak düşündüğü bir subsellüler fraksiyonu sığır beyninden izole etmiş ve bu fraksiyon nötral PH'ta amonyum sülfatta %100 çözündüğünden S100 olarak isimlendirilmiştir. (93, 94). 1980'de S100 insan melanoma hücre dizilerinde saptanmıştır (87).

Hücre içi yerleşimi nedeniyle tam olarak bilinmemekle birlikte, S100 proteininin büyük çoğunlukla Ca^{2+} reseptör proteini fonksiyonu gördüğü düşünülmektedir.

Zimmer ve ark. (94) S100'ün hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi birçok süreci düzenlediğini ileri sürmüşlerdir (65).

Sadece omurgalı canlılarda sentezlenen S100B grubu proteinler, bazı patolojik durumlar meydana geldiğinde normalde S100B sentezlemeyen hücrelerde sentezlenmektedirler.

Hücre içi çalışan S100B proteinleri hücre farklılaşması, çoğalması, apoptozisi, Ca^{2+} homeostazi ve enerji metabolizması ile birlikte birçok farklı enzim, sitoskeletal üniteler, reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve nükleik asitlerle etkileşimlere girerek hücrenin migrasyonu, inflamasyonu ve invazyonunun düzenlenmesinde görev almaktadırlar (95).

Astrositler, belirli nöronal popülasyonlar, Schwann hücreleri, melanositler, kondrositler, adipositler, iskelet kası miyofibrilleri ve ilişkili satellit hücreleri, bazı dendritik hücre ve lenfosit popülasyonları ve birkaç başka hücre tipinden S100B sentezlenebilmektedir (95). Hücre proliferasyonunu ve göçünü indükleyici olarak rol oynar. Apoptozun ve diferensiasyonun bir inhibitörü olarak da görev yapmaktadır (96).

Sıçanlarda, doğumda siyatik sinir kesisi sonrasında S100B uygulaması ile yapılan tedavinin motor nöron ölümünü önlediği ve lezyonlu tarafta motor nöron çapını koruduğu görülmüş ve buna göre S100B'nin motor nöronlar için nörotopik faktör olduğu belirtilmiştir. Hasarlı motor nöron bozukluklarında S100B'nin tedavi edici potansiyeli olabileceği belirtilmiştir (97).

Yapılan çalışmalarda S100B'nin hafıza oluşumunda da rol oynadığı gösterilmiştir. S100B oluşmayan fareler de yapılan çalışmalarda korkulu tekrarlar, yer belirlemede sorunlar ve hipokampal bölgede longterm potansiyasyonda yükseliş saptanırken, S100B'nin hipokampal bölgeye verilmesi ile longterm potansiyasyonun düzeldiği görülmüştür. Bütün bu bilgiler ışığında dengeli S100B konsantrasyonunun normal hafıza için gerekli olduğu düşünülmektedir (91, 98).

Beyin onarımında, sinirsel gelişim ve farklılaşmada S100B'nin önemli bir faktör olduğunu ve beyin hasarından sonra ekstrasellüler konsantrasyondaki artışlardan kaynaklanan ilave hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (91).

1.12.1.1. S100'ün Saptandığı Dokular

Bu protein (S100) ailesinin aminoasit dizi homolojisi ve birbirine benzeyen yapısal özelliklere göre yaklaşık 18 üyeden oluştuğu gösterilmiştir. Proteinler dokuya spesifik eksprese edilir ve ayrı subsellüler lokalizasyona sahiptirler. Alfa veya beta alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda S100 proteini bulunabilmektedir. Beta alt birimi beyin için spesifiktir (93, 99).

Alt birimlere göre incelendiğinde;

- S100 $\alpha\alpha$ izoformu iskelet kası, kalp ve böbrekte
- S100 $\alpha\beta$ izoformu glial hücrelerde ve melanositlerde
- S100 $\beta\beta$ izoformu gliyal hücreler, schwann hücreleri, Langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (87, 100).

1.12.1.2. Yaş ve cinsiyetin S100 konsantrasyonlarına etkisi

Nörolojik lezyonlu hastaların BOS'ında S100, nöron spesifik enolaz (NSE), myelin basic protein (MBP) düzeylerinin incelendiği çalışmalar santral sinir sisteminde (SSS) hücre hasarının derecesi ile proteinlerin konsantrasyonu arasında kantitatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (101, 102). 1-66 yaşları arasındaki insanlarda 79 örnek, referans aralığı oluşturmak amacıyla incelendiğinde NSE, S100, MBP'de yaşla orantılı olarak benzer bir artış bulunmuştur (yılda %1 kadar). Nörolojik hastalıklarda SSS'ne spesifik proteinler değerlendirilirken yaşa göre referans değerlerinin kullanılmasının gerektiği bildirilmektedir (103).

Daha önce nörolojik bozukluk öyküsü olmayan hastalarda BOS S100 proteini konsantrasyonlarında erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmış ve erkeklerde daha yüksek değerlerin ölçüldüğü gösterilmiştir (102, 103).

Yaşla ilişkili olarak BOS'ında S100 artışının birkaç açıklaması olabilir.

1- Artan yaşla birlikte miyelin kaybının artışı

2- Hücrelerdeki düzeyin yaşa bağlı artışına karşın hücre turnover sayısının sabit kalışı

3- BOS akımının yaşlılıkta azalmasına bağlı yarı ömrün artışı.

Bu durum farklı nörolojik hastalığı olan olguların, BOS'ında S100 değerleri incelenirken hem yaş hem de cinsiyeti göz önüne almanın önemini vurgulamaktadır (102).

1.12.1.3. S100 düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar: (86, 93, 100-110)

1- Kardiyopulmoner bypass sonrası

2- Alzheimer hastalığı

3- Down sendromu

4- Multipl skleroz

5- Kardiyak arrest sonrası

6- Minör ve majör kafa travması

7- İntrakranial tümörler

8- Akut ensefalomyelit

9- Menenjit

10- Subaraknoid kanama

11- İskemik inme

12- İntraserebral kanama

13- Jakob- Creutzfeldt hastalığı

14- Parkinson hastalığı

15- Entoksikasyon

16- Multipl myelom

17- Majör depresyon

18- Myokard infarktüsü

Fakat kardiyopulmoner bypass ve kardiyak arrest sonrası, iskemik inme minör ve majör kafa travmaları ve Jakob-Creutzfeldt hastalığı dışındaki patolojik durumlarda S100B' nin tanısal ve prognostik değeri hakkında çok fazla inceleme bulunmamaktadır. Bununla birlikte çalışmalarda daha çok BOS düzeylerinin incelendiği görülmektedir (94, 100, 101, 108, 109).

Periferik kanda S100 proteini ve klinik önemi, ilk kez 1995'te 126 melanomlu hastada incelenmiş ve serum S100 düzeyinin metastatik malign melanom klinik evrelemesi ve izlenmesindeki önemi gösterilmiştir (87). Alzheimer hastalarında S100B ekspresyonundaki artış, plak oluşumunda patolojik faktör olarak gösterilmiştir (107).

1998'de Rosen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, kardiyak arrest sonrası hipoksik beyin hasarının, serum S100 düzeylerinin ölçümü ile tahmin edilebileceği ve kısa süreli sonuçların erken prognostik değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir (109).

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 (19,111). Bu enolaz izoenzimleri (alfa-gama) ve (gama-gama) (daha yaygın) ilk olarak nöron sitoplazmasında keşfedildiği için NSE adını almıştır (112).

1.12.2.1. NSE'nin yapısı ve özellikleri

İnsanda ve hayvanlarda NSE serebral enfarkt sonrası beyin hasarının spesifik bir nörobiyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir (98, 112). Beyinde iskemik inme, meningoensefalit, status epileptikus ve kafa travmasında NSE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (113). Serumdaki NSE miktarının beyin hasarının boyutu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (113).

Sitotoksik ajanlara maruz kalan nöronlardan NSE salınımının olduğu daha önce yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiş olup, artmış NSE düzeylerinin ölen nöronal hücre miktarını göstermede iyi bir belirteç olduğu kabul edilmiştir. İskemik

ve travmatik beyin hasarında yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda NSE düzeylerinde artış görülmüştür (93). Nöron spesifik enolaz sitoplazmik bir enzim olduğu için ancak hücre hasara uğradığında ortaya çıkabilmektedir (88).

Yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısı analizleri ile nöron spesifik enolazın kardiyak arrestten sonra gelişen serebral fonksiyon bozukluğu problemleri için prognostik belirteç olarak anlamlı olduğu daha önce hayvanlar ve insanlar üzerinde gösterilmiştir (114).

1.12.2.2. NSE Analizi

Nöron spesifik enolaz düzeyleri dokularda oldukça düşüktür ve doğum sonrasında ilk günler içerisinde düzeyi hızla yükselmektedir (87, 89).

Fizyolojik olarak NSE'nin periferik kanda serum konsantrasyonu $8,7 \pm 3,9$ ng/ml (erkeklerde $8,9 \pm 3,9$, kadınlarda $8,3 \pm 4,0$) dir ve ihmal edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir. Serebrospinal sıvıda ise NSE konsantrasyonu $17,3 \pm 4,6$ ng/ml (erkeklerde $17,4 \pm 4,2$, kadınlarda $17,0 \pm 5, 2$) dir (112).

Geçmişte yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısında bulunan enzim düzeylerinin serumda bulunan düzeylere göre belirteç olarak daha anlamlı olduğu savunulurken, yapılan sonraki çalışmalarda serumda bulunan düzeylerinde uzun dönem nörolojik prognoz ve kardiyak arrest sonrası yaşam beklentisi açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (115).

Nöron spesifik enolaz serumda ELISA ve immünoradyometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Hiperlipemi ve hiperbilirubinemi NSE düzeyine etki edebilmektedir. Özellikle enolazın $\gamma\gamma$ izoformu nörosesifitesi nedeniyle ilgi alanındadır. $\alpha\gamma$ izoformu eritrositlerde çok miktarda bulunduğundan hemolizin plazmada NSE düzeyini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (116-118).

1.12.2.3. NSE ve S100'ün incelendiği hastalıklar

Nöron spesifik enolaz ve S100 proteinin salınım şekilleri kompleks nöroglial etkileşimleri gösterilebilmektedir (104). Klinikte nörolojik belirti ve semptomların ortaya çıkmadığı hastalarda geçici salınım serebral hasardan daha çok mikroemboli ve kompleman aktivasyonuna bağlı kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile birlikte olabilmektedir.

Serum ve BOS'da NSE ve S100 proteinlerinin ölçümü:

- 1- Hasara uğrayan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde
- 2- Hastalık prognozunun saptanmasında
- 3- Hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde
- 4- Hastalıkların ayırıcı tanısında
- 5- Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ekim 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında Fırat Üniversite Hastanesi Nöroloji Kliniği ve başağrısı polikliniğinde takip edilen, 30 kronik migren hastası çalışma grubu olarak ve yaş ve cinsiyetçe uyumlu 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan olgulardan sözlü ve yazılı onam alındı.

I-Araştırmaya dahil edilme kriterleri

A-Kronik migren grubu için:

- IHS kriterlerine göre kronik migren tanısı almış olması,
- Son üç ay içinde herhangi bir profilaktik tedavi almamış olması,
- Semptomatik ilaç kötüye kullanım başağrısı öyküsü bulunmaması
- Kronik migren dışında başka bir sistemik veya metabolik hastalığı olmaması.

B-Kontrol grubu için:

- Yaş ve cinsiyet açısından diğer iki gruba uyumlu olması,
- IHS kriterlerine göre herhangi bir primer ya da sekonder baş ağrısı öyküsü olmaması
- Sistemik veya nörolojik bir hastalık veya hikayesi bulunmaması

Tüm olgular öykü ve nörolojik muayene açısından değerlendirildi.

Çalışma grubundaki hastalardan ve/veya yakınlarından detaylı bir anamnez alınarak özgeçmişleri, soy geçmişleri, alışkanlıkları, migren başağrısının tipi, süresi, sıklığı, lokalizasyonu, aura olup olmadığı, kullanmakta olduğu ve daha önce kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Çalışmaya alınan 30 kronik migrenli hastaların tamamı hastalıklarının belirli dönemlerinde bir ve ya daha fazla profilaktik tedavi almıştı. Projemize dahil olma kriterleri gereğince ilaç aşırı kullanımını olmayan ve son 3 ayda profilaksi almamış hastalar kabul edildi. 30 kronik migren hastasının 18'inde beyin MR görüntülemesinde iskemik gliotik odaklar saptandı. Kalan 12 kronik migren hastasının beyin MR görüntülemesi normal idi. 30 hastadan 4 ü auralı diğerleri aurasız migren tariflemekteydi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun herhangi bir ilaç kullanım ve hastalık öyküsü yoktu.

Hastalarda serumdaki S100B ve NSE düzeylerinin, yaş, ailede hastalık öyküsü, hastalığın süresi ve tedavi ile ilişkisine bakıldı. Kronik migren olgularında standart tedavi: Hastalara tedavi olarak trisiklik bir antidepresan olan Amitriptilin 25 mg tb başlandı ve haftada 25 mg artışlarla 75 mg/gün dozuna ulaşıldı. Hastalar 75 mg/gün dozunda 3 aylık tedavi aldı. Kullanmakta oldukları tüm analjezikler kesildi. Zorunlu kaldığı takdirde tüm hastalar haftada birden fazla olmamak koşulu ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaç veya triptan almasına izin verildi.

Çalışma için 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 (YH Biosearch Laboratory, Katalog no: YHB2142Hu, Shangai, China) ve serum human S100B (YH Biosearch Laboratory, Katalog no: YHB3336Hu, 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 cinsinden kaydedildi. Her iki 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 parametrelerimizin non-parametrik kategoriye dahil olduğu anlaşıldığından gruplar arası karşılaştırma için Mann Whitney-U testi, grup içi önce-sonra karşılaştırması için Wilcoxon testi ve korelasyonlar için Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Veriler median (min-max) olarak ifade edildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

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, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı.

Hastaların 28’i kadın, 2’si erkek; kontrol grubunun 12’si kadın, 8’i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 34.2 ± 6.5 , kontrol grubunun yaş ortalaması 32.4 ± 6.6 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Hastalarda migren dışında kronik hastalık öyküsü yoktu. Hastalara tedavi olarak trisiklik bir antidepresan olan Amitriptilin 25 mg başlandı ve haftada 25 mg lık artış ile 75 mg dozuna ulaşıldı. 3 ay tedavi alan hastalar tedavi öncesi ve sonrası gruplara ayrıldı.

3.1. Tedavi öncesi hastalar ve kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi

Tedavi öncesi hastalar ve kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 6, $p>0.05$).

Tablo 6. Tedavi öncesi hastalar ve kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri

Gruplar	TÖ_S100B (pg/L) Median(min-max)	TÖ_NSE (ng/ml) Median(min-max)
Kontrol	3417,0200 (347,00-6318,30)	9, 5420 (1,60-25,00)
Hasta	760,4590 (403,71-2746,06)	5, 4545 (1,88-12,70)
p değeri	$0>0,05$	$0>0,05$

Veriler Median (min-max) olarak ifade edildi (Mann Whitney –U testi).

TÖ: Tedavi öncesi

3.2. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında hastaların serum NSE ve S100B düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo 7, $p>0.05$).

Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların serum S100B ve NSE düzeyleri

Gruplar	S100B (ng/L)	NSE (ng/ml)
	Median(min-max)	Median(min-max)
Tedavi öncesi	760,4590 (403,71-2746,06)	5,4545 (1,60-25,00)
Tedavi sonrası	710,6085 (178,32-6318,30)	5,8095 (1,61-34,67)
p değeri	$0>0.05$	>0.05

Veriler Median (min-max) olarak ifade edildi (Wilcoxon testi).

3.3. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların serum S100B ve NSE düzeylerinin ailede migren öyküsüne göre değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve sonrası hastaların serum S100B ve NSE düzeyleri ailede migren öyküsüne göre karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 8, $p>0.05$).

Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ailede migren öyküsüne göre serum S100B ve NSE düzeyleri

AMÖ	TÖ_S100B(ng/L)	TÖ_NSE(ng/ml)	TS_S100B(ng/L)	TS_NSE (ng/ml)
	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)
Yok	660,8305 (403,71-2171, 86)	5,4545 (1,88-12,709)	711,7790 (471,61-6318,30)	5,8095 (2,90-34, 67)
Var	904,7955 (535,56-2746,06)	5,7630 (3,76-11,15)	677,0180 (178,32-2047,06)	5,4675 (1,61-12,81)
p değeri	$0>0,05$	$0>0,05$	$0>0,05$	$0>0,05$

Veriler Median (min-max) olarak ifade edildi (Mann Whitney –U testi).

AMÖ: Ailede migren öyküsü

3.4. Tedavi öncesi hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyon açısından değerlendirilmesi

Tedavi öncesi hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri korelasyon açısından değerlendirildiğinde S100B ve NSE düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı.

Tablo 9. Tedavi öncesi hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyonu

Correlations			
Hasta grubu		TÖ_S100B	TÖ_NSE
	Correlation Coefficient	1,000	,302**
	TÖ_S100B Sig (2-tailed)	.	,104
	N	30	30
Spearman's rho	Correlation Coefficient	,302**	1,000*
	TÖ_NSE Sig (2-tailed)	,104	.
	N	30	30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

3.5. Tedavi sonrası hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyon açısından değerlendirilmesi

Tedavi sonrası hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri korelasyon açısından değerlendirildiğinde S100B ve NSE düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı.

Tablo 10. Tedavi sonrası hasta grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyonu

Correlations			
Hasta grubu		TS_S100B	TS_NSE
	Correlation Coefficient	1,000	,511**
	TS_S100B Sig (2-tailed)	.	,004
	N	30	30
Spearman's rho	Correlation Coefficient	,511**	1,000
	TS_NSE Sig (2-tailed)	,004	.
	N	30	30

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

TS: Tedavi sonrası

3.6. Kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyon açısından değerlendirilmesi

Kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri korelasyon açısından değerlendirildiğinde S100B ve NSE düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Tablo 11. Kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeylerinin korelasyonu

Correlations				
Kontrol grubu		K_S100B	K_NSE	
Spearman's rho		Correlation Coefficient	1,000	,051
	K_S100B	Sig (2-tailed)	.	,831
		N	20	20
		Correlation Coefficient	,051	1,000
	K_NSE	Sig (2-tailed)	,831	.
		N	20	20

K:Kontrol grubu

3.7. Tedavi öncesi hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi

Tedavi öncesi <30 yaş hastaların serum S100B ve NSE düzeyleri ≥ 30 yaş hasta grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 12, $p > 0.05$).

Tablo 12. Tedavi öncesi hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeyleri

Hasta Grubu (n=30)	TÖ_S100B (ng/L)	TÖ_NSE (ng/ml)
<30yaş	1008, 3453 \pm 546, 09027	4, 444 \pm 5, 2705
≥ 30 yaş	881, 5325 \pm 529, 09216	2, 857 \pm 4, 6291
p değeri	0>0, 05	0 >0, 05

3.8. Tedavi sonrası hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi

Tedavi sonrası <30 yaş hastaların serum S100B ve NSE düzeyleri ≥ 30 yaş hasta grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 13, $p > 0.05$).

Tablo 13. Tedavi sonrası hastaların yaşa göre serum S100B ve NSE düzeyleri

Hasta Grubu (n=30)	TS_S100B (ng/L)	TS_NSE (ng/ml)
<30yaş	797,3828±445, 08427	5, 2253±1, 84181
≥30 yaş	1348, 2969±1708, 34519	7, 6748± 6, 83406
p değeri	0>0, 05	0 >0, 05

3.9. Kontrol grubunun yaşa göre serum S100B ve NSE düzeylerinin değerlendirilmesi

Kontrol grubundaki <30 yaş sağlıklı gönüllülerin serum S100B ve NSE düzeyleri ≥30 yaş sağlıklı gönüllü grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 14, p>0.05).

Tablo 14. Kontrol grubunun yaşa göre serum S100B ve NSE düzeyleri

Kontrol Grubu (n=20)	S100B (ng/L)	NSE (ng/ml)
<30yaş	1008,3453±546, 09027	4, 444 ±5, 2705
≥30 yaş	881, 5325±529, 09216	2, 857 ± 4, 6291
p değeri	0>0, 05	0 >0, 05

4. TARTIŞMA

Migren, şiddetli başağrısı ataklarıyla ve ilişkili semptomlarla karakterize yaygın görülen bir hastalıktır. Henüz migren patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da, migrenin nörovasküler bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (20). Her ne kadar migren temel olarak tehlikesiz bir hastalık olarak görülsede, giderek beyinde, beyin sapında veya serebellumda sessiz değişimler ve fark edilmesi zor subklinik serebellar yetmezlik kanıtları belirlenmektedir (20).

Son yıllarda, beyin belirteçlerinden klinik uygulamalarda yararlanma konusunda artan bir ilgi gözlemlenmektedir (119). SSS etkilenmesinin işaretleri olarak kabul edilen beyin glikoz metabolizmasında bir enzim dimeri olan NSE (88, 89) ve hücre içi bir kalsiyum bağlayıcı protein dimeri olan S100B (90, 91) güncel çalışmalarındaki popülerliğini muhafaza etmektedir.

Kalsiyum bağlayan bir peptid olan S100B bir çok merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığında bir gliyal aktivasyon ve/veya ölüm parametresi olarak kullanılır. Normal MSS gelişiminde ve hasar sonrası iyileşmede önemli roller oynar. S100B temel olarak astroglia ve schwann hücrelerinde bulunsa da, ekstraserebral kaynakları da mevcuttur. Dolaşımsal arrest, inme ve travmatik beyin hasarı gibi beyin hasarlarının yararlı bir nörobiyokimyasal göstergesidir. S100B aynı zamanda Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar veya diğer kronik nörolojik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, S100B tedavi etkinliğinin ve prognoz tahmininde de kullanılma potansiyeline sahiptir (119).

Nöron spesifik enolaz santral sinir sisteminde glukoz metabolizmasında görev alan bir sitoplazmik glikolitik enzim olan enolazın dimerik izoenzimidir. Nöron sitoplazması dışında nöroendokrin diferensiyasyon gösteren hücrelerin de sitoplazmasında NSE'ye rastlanmaktadır (19, 111). İnsanda ve hayvanlarda NSE serebral enfarkt sonrası beyin hasarının spesifik bir nörobiyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir (12, 120). Beyinde iskemik inme, meningoensefalit, status epileptikus ve kafa travmasında NSE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (113). Serumdaki NSE miktarının beyin hasarının boyutu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (113).

Santral sinir sistemi etkilenmesinin işaretleri olarak kabul edilen S100B ve NSE son yıllarda migrenli hastalarda da araştırılmaya başlanmıştır. Teepker ve ark.

'nın (21) yakın zamanda yaptığı bir çalışmada, 21 migren hastasının serum S100B ve NSE düzeyleri, yaş ve cinsiyet olarak eşdeğer 21 sağlıklı bireyle kıyaslanmıştır. Migren patofizyolojisi hakkında öngörülerini artırmak amacıyla yetişkin migren hastalarında, migren atakları sırasında ve sonrasında S100B ve NSE düzeylerini araştırmışlardır. Migren atakları sırasında S100B düzeylerinde artış saptanmıştır. En yüksek değerler ise atağı takip eden 2-4 günlük ağrısız dönem sırasında bulunmuştur. Serum NSE düzeylerinde ise atak sırasında ve sonrasında çok az düşme gözlenmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonuçlarını; migren atakları sırasında ve sonrasında kan-beyin bariyerinde uzun süreli bir bozulma olduğu ve serum NSE konsantrasyonlarındaki düşmenin de nöronal hücre ölümünü dışladığı şeklinde yorumlamışlardır (21).

Yine yakın zamanda, Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada 41 aurasız migren hastasının, migren atağı sırasında (iktal) ve ataksız dönemde (interiktal), yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 35 kontrol grubu ile serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında hastaların iktal dönemdeki serum S100B ve NSE düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Oysa interiktal evrede sadece S100B düzeylerinde belirgin bir yükselme saptanmıştır. Artmış iktal serum S100B ve NSE düzeyleri ve yüksek interiktal S100B düzeyleri migrenin gliyal ve/veya nöronal beyin hasarı ve kan-beyin bariyerinin uzun süreli bozulması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Artmış interiktal serum S100B düzeylerinin ise migren hastalarında sinsi ve yavaş bir hasar sürecine işaret edebileceğini belirtmişlerdir (20).

Papandreu ve ark. (121) 2005 yılında yaptıkları çalışma ile migreni olan çocuklarda S100B düzeylerinin, hipertansiyona sekonder başağrısı olanlar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. S100B'nin gliyal aktivasyon döngüsüne katılarak nöroenflamasyona ve bozukluğa neden olduğunu ve migren patolojisine bu şekilde katkıda bulunduğunu öngörmüşlerdir. Ayrıca, çocukluk döneminde sürekli tekrarlayan başağrılarında migren tanısı için serum S100B düzeylerinin yararlı bir biyokimyasal gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (121).

Kapural ve ark. (122) bir hiperozmotik kan-beyin bariyeri bozukluğu modelinde yüksek serum S100B ve değişmemiş NSE düzeyleri bildirmiş ve

S100B'nin bir kan-beyin bariyeri bozukluğu göstergesi olduğunu savunmuştur. Sonuçlarını, serum S100B düzeylerinin çok düşük, BOS'ındaki konsantrasyonlarının ise görece yüksek olması ile açıklamışlardır. Bunun aksine, NSE konsantrasyonu kanda daha yüksektir. Kan-beyin bariyerinin bozulması artmış serum S100B düzeylerine neden olacak, fakat serum NSE düzeyleri değişmeyecek veya azalacaktır.

Bildiğimiz kadarıyla, daha önce kronik migrenli hastalarda serum S100B ve NSE düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz de bu çalışma ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer 20 sağlıklı gönüllü ve 30 kronik migrenli hastada NSE ve S100B düzeylerini karşılaştırarak, kronik migrenlilerde beyinde hücrel hasar oluşup oluşmadığını, eğer var ise aile öyküsü, cinsiyet, yaş ile ilişkisi ve kronik migrenlilerde tedavi sonrasında, hücrel hasarın azalıp azalmadığını araştırmayı hedefledik. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen kronik migren olgularında serum S100B ve NSE düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Derwall ve ark.'nın 2009 yılında Almanya'da yaptığı bir çalışmada, hastane dışında kardiyak arrest gelişip başarılı bir şekilde resusite edilen hastalarda orta düzeyde terapötik hipoterminin S100B düzeylerine olan etkisine bakılmış, S100B'nin prediktif değerinin başvuru sırasında iyi olmasına rağmen geç dönemde yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (123).

Çalışmamızda aynı zamanda kronik migreni olan hasta grubunda, ailede migren öyküsü varlığının, S100B ve NSE düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilmiş, anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Kronik migrenli olgularda 3 aylık Amitriptilin tedavisini tamamlayan erkek sayısının yetersiz olması nedeniyle cinsiyet açısından değerlendirme yapılamamıştır. Cinsiyet ile ilişkisine yönelik daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erkeklerde yüksek serum ve CSF S100B konsantrasyonları bildiren Nygaard ve ark.'nın (101) yaptığı çalışmanın aksine Teepker ve ark. kadınlar için daha yüksek değerler göstermiştir. Fakat Teepker ve ark. (21)'nin yaptığı çalışmada daha küçük bir örneklem büyüklüğü mevcut olduğundan yorumlama yaparken bu durumu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Teepker ve ark.; S100B ve NSE'nin rolünü ve migrende olası tanı parametreleri olarak uygunluklarını

değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş olmasına karşın, S100B'nin migren hastalarında kendiliğinden yükselmiş olması olasılığı da düşünülmüştür. Buna ek olarak, Nygaard'ın (103) bulgularının aksine kadınlarda S100B konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada ek olarak, GFAB veya MBP gibi diğer gliyal proteinlerin de eş zamanlı belirlenmesi, kan-beyin bariyerinin bozulması göstergeleri (örneğin, matris metalloproteinazlar) ile arasındaki korelasyonun belirlenmesinde işe yarar bir sonuç vereceğini düşündürmüştür (21).

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası migren hastalarında yaşa (<30 yaş - ≥30 yaş) göre S100B ve NSE düzeyleri de değerlendirilmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile kronik migrenli hasta grubu arasında S100B ve NSE düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen kronik migrenli tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür. Sağlıklı gönüllü grubunda ise S100B ve NSE düzeyleri arasında korelasyon izlenmemiştir.

Böylece, her ne kadar kronik migrenli hasta grubu ile sağlıklı bireyler arasında S100B ve NSE düzeyleri açısından anlamlı oranda bir fark izlenmese de kronik migrenli olgularda sağlıklı bireylerden farklı olarak nöronal hasar belirteçleri olan S100B ve NSE arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu durum sağlıklı bireylerden farklı olarak kronik migrenli hastalarda kompleks bir nöroglial etkilenme olduğunu düşündürmektedir. Yine daha önce yapılan epizodik migren hastalarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı çalışmalarda çıkan hasta grubundaki artmış serum S100B ve NSE düzeyleri, kronik migrenli hastalarda epizodik migrenli hastalardan farklı bir nöroglial etkilenme sürecinin olduğunu düşündürebilir. Ancak çalışmalarda çıkan çelişkili sonuçlar serum S100B ve NSE düzeylerinin nöronal hasar belirteci olarak tedavi ve prognozun tayininde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Saip S, Siva A: Migren Kliniği ve Tedavisi. Emre M (Editör). Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013:138-142.
2. Stewart WF, Lipton RB, Celantano DD. Prevalence of migraine headache in the United States: Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. JAMA 1992; 267: 64-70.
3. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. J Neurosci 2011; 31: 1937-1943.
4. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). J Headache Pain 2005; 6: 429-40.
5. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability world wide. Cephalalgia 2007; 27: 193-210.
6. Linde M. Migraine: A review and future directions for treatment. Acta Neurol Scand. 2006; 114: 71-83.
7. Ertaş M, Siva A, Zarifoğlu M. Türkiye’de başağrısı ve migren epidemiyoloji çalışması. Hekimce Dergisi 2008: 100-152.
8. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trondelag Health Study (Head-Hunt), Cephalalgia 2004; 24: 373–379.
9. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia 2001; 21: 774-777.
10. Dowson AJ. Sorularımıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. Yüksel A (Çeviren) s: 3-204, İstanbul, And Danışmanlık Eğitim Yayınları, 2003.
11. Karaali F, Savrun M, Saip S. Headache in the elderly. Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 86-90.
12. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. London Isis Medical Media Pres, 1998: 1-67.

13. Ertaş M. Migren. Vural O (Editör). *Turkiye Klinikleri. J Neur* 2003; 1: 116-123.
14. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994; 44: 4-5.
15. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; 48: 7-15.
16. Buse DC, Manack A, Serrano D. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 428-32.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
18. Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics and treatment strategies. *Neurol Clin* 2009; 27; 2: 467-79.
19. 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.
20. Yılmaz N, Karaali K, Ozdem S, Turkey M, Unal A, Dora B. Elevated S100B and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: evidence for neurodegeneration? *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31: 579-585.
21. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Möller JC, Oertel WH, Schepelmann K. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache* 2009; 49: 245-252.
22. Celikbilek A, Sabah S, Tanik N, Ak H, Atalay T, Yılmaz N. Is serum S100B protein an useful biomarker in migraine? *Neurol Sci* 2014. [Epub ahead of print]
23. 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 Bölümü, 2013.
24. Siva A, Migren, Sempozyum dizisi, İ.Ü Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002; 30: 39-50.

25. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-390.
26. Evans RW, Mathew MT. Handbook of Headache. Ertaş M (Çeviren) s.28-60, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
27. Garza I, Schwedt TJ, Robertson CE, Smith JH. Headache and other craniofacial pain. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL (editors). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016: 1698-99
28. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190-196.
29. Scher AI, Midgett LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008; 48: 16-25.
30. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 2008; 71: 848-855.
31. 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.
32. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-37.
33. Stewart WF, Scher AI, Lipton RB. Stressful life events and risk of chronic daily headache: result from the frequent headache epidemiology study. *Neurology* 2001; 56: 138-139.
34. Tepper SJ. Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is a cause of chronic daily headache. *Headache* 2002; 42: 543-7.
35. Dodick DW. Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is not a cause of chronic daily headache. *Headache* 2002; 42: 547-554.

36. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: The effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006; 66: 1894-1898.
37. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; 43: 1-2.
38. Edvinssona L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Rev* 2005; 48: 438-56.
39. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-349.
40. Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, Common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 422-435.
41. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Results from the international burden of migraine study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31: 301-315.
42. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71: 559- 566
43. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: The migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2001; 41: 854-861.
44. Lipton RB, Bigal ME, Stewart WF. Clinical trials of acute treatments for migraine including multiple attack studies of pain, disability, and health related quality of life. *Neurology* 2005; 65: 50-58.
45. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011; 2: 77-83.
46. Bolay H, Dalkara T. Birincil başağrılarının fizyopatolojisi. *Başağrısı Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 2: 98-102.

47. Baron JC. The pathophysiology of migraine: insights from functional neuroimaging. *Rev Neurol (Paris)*, 2000; 156: 15-23.
48. Bolay H. Başağrısı Mekanizmaları ve Migren Patofizyolojisi. Emre M (Editör). *Nöroloji Temel Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 3: 132-137.
49. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol* 2005; 161: 655-7.
50. Ferrari Md, Klever RR, Terwint GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse and human genetics, *Lancet Neurol* 2015; 14: 65-80
51. Baykan B, İdrisoğlu Hİ. Başağrısı. *İTF Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2011:380.
52. Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1963.
53. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of Migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46: 331-339.
54. Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalografi Clin Neurophysiol* 1958; 10: 705.
55. 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.
56. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687-4692.
57. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A, Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8: 136-142.

58. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache and visual change in migraine sufferers. *Arch Neurol* 1999; 56: 548-554.
59. Gardner-Medwin AR, van Bruggen N, Williams SR, Ahier RG. Magnetic resonance imaging of propagating waves of spreading depression in the anaesthetised rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 7-11.
60. Boran HE , Bolay H. Migren patofizyolojisi. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı* 2013; 50: 1-7.
61. 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.
62. Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain* 2005; 6: 331-333.
63. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614–24.
64. 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: 1208-18.
65. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61: 2-8.
66. Silberstein DS, Lipton RB, Goadsby PJ. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. Ertas M, Akman DG (Çeviri) s.69-70. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2004.
67. Yaman M, Oruc S. Migren Tedavisi. *Ajans* 2015; 3: 107-117.
68. Akyol A, Erdemoğlu K, Ertas M, Zarifoğlu M. Migren Başağrısı Tedavisi. Başağrısı Çalışma Grubu. Başağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi (Güncellenmiş Şekli) 2011.
69. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Second Edition. *Cephalalgia* 2000; 20: 765–786.
70. Pilgrim AJ. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. *Headache* 1993; 33: 280–293.

71. Türk Nöroloji Derneği. Başağrısı Kılavuzu. 2007; 11-24.
<http://www.noroloji.org.tr/menu/34/tani-ve-tedavi-rehberi> erişim tarihi 15.04.2016
72. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-981
73. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine Headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-762.
74. Cranicle E, Mülleres W, Anticonvulsan Drugs Migraine Prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD0003226
75. Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, Troost BT. Current Therapy in Neurologic Diseases. Bakar M (Çeviren) s.67-70, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007.
76. Diamond S. A fresh look at migraine therapy. *Postgraduate Medicine* 2001; 109: 49-54.
77. Diener HC, Maitas-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalgia* 2002; 22: 209-21.
78. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC, BoNTA-039 Study Group. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1126-1137.
79. Oshinsky ML, Pozo-Rosich P, Luo J. Botulinum toxin type A blocks sensitization of neurons in the trigeminal nucleus caudalis. *Cephalgia* 2004; 24: 781.
80. 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.
81. Özemir AZ, Baykan B. Kronik migrenin aydınlanmaya başlayan yüzü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 21-25.

82. Bermejo PE, Dorado R, Gomez-Arguelles JM. Variation in almotriptan effectiveness according to different prophylactic treatments. *Headache* 2009; 49: 1277-1282.
83. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 35-39.
84. Saper JR, Lake AE, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42: 470-482.
85. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84: 378-393.
86. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G. S100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *J Am Acad Derm* 1999;41: 962-969.
87. Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D. Clinical significance of serum S100B in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1995;31: 924-928.
88. 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.
89. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 269-95.
90. Calcagnile O, Uden L, Uden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med* 2012; 12: 13.
91. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 540-551.
92. Moore B. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Comm* 1965; 19: 739-744.

93. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-298.
94. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-429.
95. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med* 2013; 13: 24-57.
96. Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B in myoblasts regulates the transition from activation to quiescence and from quiescence to activation and reduces apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 1092-1104.
97. Iwasaki Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci* 1997; 151: 7-12.
98. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637-668.
99. Heizmann CW. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ* 1999; 20: 538-542.
100. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S100 Protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-1965.
101. Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 247-251.
102. Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Age- and sex-related changes of S100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem* 1997; 43: 541-543.
103. Van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wevers RA, van Geel WJ, Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992; 38: 813-816.

104. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645-650.
105. Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakop disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *Brit Med J* 1998; 316: 577-582.
106. Schmidh S. S100B: pathogenic and pathophysiologic significance in neurology. *Nervenarzt* 1998; 69: 639-646.
107. Li Y, Barger SW, Liu L, Mrak RE, Griffin WS. S100 beta induction of the proinflammatory cytokine interleukine-6 in neurons. *J Neurochem* 2000; 74: 143-150.
108. Böttiger BW, Möbes S, Glatzer R, Beuer H. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694-2698.
109. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998; 29: 473-477.
110. Ingebrigtsen T, Romner B; Serial S100 protein serum measurments related to early magnetic resonance imaging after minör head injury (Case report). *J Neurosurg* 1996; 85: 945-948.
111. Zappe AC, Uludağ K, Oeltermann A, Uğurbil K, Logothetis NK. The influence of moderate hypercapnia on neural activity in the anesthetized nonhuman primate. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2666-2673.
112. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L. NSE Study Group. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur J Neurol* 2005; 12: 369-374.
113. 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.

114. Usui A, Kato K, Murase M, Hotta T, Tanaka M, Takeuchi E, et al. Neural tissue-related proteins (NSE, G0 alpha, 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 1994; 123: 134-139.
115. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothrac Vasc Anesth* 1996; 10: 120-126.
116. Anastasides KD, Mullins RE, Conn RB. Neuron-specific enolase. Assesment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 1987; 97: 245-249.
117. Beaudeau JL, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of S100beta and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 2000; 46: 989-990.
118. Kato K, Asai R, Shimizu A, Suzuki F, Ariyoshi Y. Immunoassay of three enolase izozymes in human serum and in blood cells. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 353-363.
119. Yardan T, Erenler AK, Baydin A, Aydin K, Cokluk C. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 276-281.
120. Mcgregor A. Acute Migraine Attacks. Candelise L, Hughes R, Liberati A, Uitdehogg M.J. B, Warlow C (editors). Evidence based Neurology: Management of Neurological Disorders. *BMJ Books*, 2007: 29-30.
121. Papandreou O, Soldatou A, Tsitsika A, Kariyannis C, Papandreou T, Zachariadi A, et al. Serum S100beta protein in children with acute recurrent headache: A potentially useful marker for migraine. *Headache* 2005; 45: 1313-1316.
122. Kapural M, Krizanac-Bengez Lj, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, et al. Serum S100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002; 940: 102-104.
123. Derwall M, Stoppe C, Brucken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S100 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.

6. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini burada tamamladım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp fakültesini kazandım. 2010 yılında mezun oldum. 2010 – 2011 yılları arasında Elazığ 112 Acil Sağlık Hizmetleri'nde çalıştım. 2011-2012 yıllarında Fırat Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalıştım. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım ve halen bu bölümde çalışmaktayım.

