

T.C

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK MİGRENDE SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYİ İLE
NÖRONAL HASARIN ARAŞTIRILMASI**

DR.EBRU AZAPAĞASI

PEDİATRİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. FÜSUN ALEHAN

ANKARA-2009

T.C

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK MİGRENDEN SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYİ İLE
NÖRONAL HASARIN ARAŞTIRILMASI**

DR.EBRU AZAPAĞASI

PEDİATRİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. FÜSUN ALEHAN

ANKARA-2009

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca büyük emek ve desteklerini gördüğüm ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim dalında görevli tüm hocalarıma, tez bölümünde çalıştığım sürece her türlü deneyiminden faydalandığım ve tez yazım aşamasında hiçbir desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Füsün Alehan'a, tez çalışmamızda bize yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli Uzman Dr. Nilüfer Bayraktar'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. Ersin Öğüş ve Yardımcı Doç. Dr. A. Canan Yazıcı'ya , birlikte çalıştığım tüm uzman ,asistan ve hemşire arkadaşlarıma , bana her zaman destek olan eşime ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Pediyatrik Migrende Serum Nöron Spesifik Enolaz Düzeyi ile Nöronal Hasarın Araştırılması

Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen kronik paroksizmal bir bozukluktur. Çok uzun zamandır bilinen bir hastalık olmasına rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ağrının oluşumunda vasküler, nöronal, hipoksik teori gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Son yıllardaki çalışmalar migrenin basit bir baş ağrısı bozukluğundan çok, nöronal hasarla giden ilerleyici bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir.

Nöron spesifik enolaz (NSE) , beyinde nöronlara özgül bir enzimdir. Serebrovasküler olay ve travma gibi durumlarda ortaya çıkan nöron hasarında, NSE düzeyinde yükseklik olduğu saptanmış ve bu yüksekliğin hasar derecesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buradan yola çıkarak NSE'nin nöronal hasarın ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir parametre olduğu vurgulanmıştır. NSE konsantrasyonunun beyin omurilik sıvısında ölçülmesi daha güvenilir bir metod olmakla birlikte kan-beyin bariyerininin (KBB) bozulduğu durumlarda NSE düzeylerinin serumda ölçülebileceği bildirilmektedir.

Az sayıda yapılan çalışmada ise, migren atakları sırasında kan beyin bariyerinde bozukluk olduğu ileri sürülmektedir. Bazı nöronal belirteçlerin atak sırasında yükselmesinin de bu hipotezi desteklediği belirtilmektedir.

Bu çalışmada, migren hastalarında ağrısız dönemde ve atak döneminde NSE düzeyi ölçülerek olası nöronal hasarın saptanması ve migren patogenezi ışık tutulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya toplam 41 migrenli çocuk ve ergen (ortalama yaş 14.58 ± 2.35 yıl, yaş aralığı 7-17 yaş) ve benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 30 kontrol hastası alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda serum NSE düzeyi ölçülmüştür.

Migrenli tüm olgularda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi bakılmıştır, sonuçlar hem kendi arasında hem de kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Her üç grupta da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Migren şiddeti, baş ağrısı süresi, baş ağrısı sıklığı ve migrenin süresi ile de NSE düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca NSE düzeyi yaş ve cinsiyet ile de değişmemektedir.

Bu çalışmada migren atağı sırasında NSE düzeyinde serumda artma gösterilememiştir. Bu sonuçlar pediatrik migrende nöronal hasar olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler; nöron spesifik enolaz, migren, çocuk ve ergen

ABSTRACT

The Assessment of Neuronal Injury in Pediatric Migraine by Using Serum Neuron Specific Enolase Level

Migraine is a chronic paroxysmal disorder characterized by recurrent episodes of headache with associated symptoms. Although it has been a disease known for a long time, the pathophysiology of migraine is not yet completely delineated. Various theories such as vascular, neural, and hypoxic have been put forward in the formation of pain in migraine. Recent studies suggest that migraine might be a progressive disease that causes neuronal damage, rather than being a benign headache disorder.

Neuron specific enolase (NSE) is an enzyme localized in neurons in the brain and plays a crucial role in glycolysis. Raised serum concentrations of NSE reflect neuronal cell injury as described in cerebrovascular incidences and trauma, and that this increase has been positively correlated with the degree of the damage. For this reason, NSE is assumed to be useful to estimate neuronal injury and clinical outcome of patients in various neurological conditions associated with neuronal damage. Although the best method is to determine NSE concentration in cerebrospinal fluid, it has been demonstrated that serum NSE levels could be useful in disorders involving blood-brain barrier disruption.

There are several reports in the literature suggesting a disruption of blood-brain barrier (BBB) during migraine attacks. It has been stated that elevation of some neuronal markers during migraine attacks has also supported this hypothesis.

In this study, we investigated the concentrations of NSE in pediatric migraineurs during and after the migraine attacks in order to identify possible neuronal damage and to gain some more insight into migraine pathophysiology.

41 children and adolescents with migraine (mean age, 14.58 ± 2.35 (range 7-17 years) and 30 control subjects with similar age and sex distribution were included in the study. Serum NSE levels were measured during the attack and repeated at least 7 days thereafter and obtained one-time in the control group.

12 patients had migraine with aura. There were no differences regarding age, sex, and frequency of attacks between patients with and without aura. NSE levels in patients during the attack were 15.73 ± 6.06 ng/ml, and after the attack were 14.66 ± 5.6 ng/ml. NSE levels in the control group were 17.37 ± 6.64 ng/ml. There were no significant differences between the values of attack and pain-free period and between the values of the patient and control groups. Likewise, no significant differences of NSE concentrations were detected between the migraine subgroups according to the presence of aura and the control group. NSE levels did not differ according to the clinical variables including severity, frequency and duration of headaches and the length of migraine as well. Additionally, there has been no significant difference in NSE concentrations according to age and sex.

Consequently, our study showed that NSE levels did not change during migraine attack in pediatric patients. These results suggest that a neuronal damage does not probably occur during migraine attacks.

Key words: Neuron specific enolase, migraine, children, adolescents

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	iii
İngilizce özet	iv
İçindekiler dizini	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini	viii
Şekiller dizini	ix
Tablolar dizini	x
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Çocuklarda Baş Ağrısı	3
2.2. Migren Baş Ağrısının Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri	5
2.2.1. Aurasız Migren	6
2.2.2. Auralı Migren	6
2.2.3. Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek	7
Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları	
2.2.4. Retinal Migren	8
2.2.5. Migren Komplikasyonları	8
2.2.6. Olası Migren	8
2.3. Migren Baş Ağrısının Patofizyolojisi	14
2.3.1. Vasküler teori	15
2.3.2. Nörovasküler teori	15
2.3.3. Hipoksik teori	18
2.3.4. Platelet ve Serotonin	19
2.3.5. Nörojenik Plazma Proteinleri Ekstravazasyonu	19
2.3.6. Diğer teoriler	19
2.4. Migren Genetiği	19

2.5.Klinik	20
2.6. Migren Tedavisi	21
2.6.1. Akut tedavi	21
2.6.2. Profilaktik tedavi	22
2.6.3. Davranış Tedavisi	23
2.7. Migren Nöronal Hasar	23
2.8. Migrende Kan Beyin Bariyeri	26
2.9. Nöron Spesifik Enolaz	27
3. Gereç ve Yöntem	30
3.1. Çalışma Grubu	30
3.2. Biyokimyasal Analizler	31
3.3. İstatiksel Değerlendirme	31
4. Bulgular	32
4.1. Çalışma Grubunun Özellikleri	32
4.2. Migren Grubunun Özellikleri	32
4.3. Migren ve Kontrol gruplarının serum NSE düzeyleri	38
5. Tartışma	50
6. Sonuçlar ve Öneriler	60
7. Kaynaklar	62

KISALTMALAR VE SİMGELER

AHM: Ailesel Hemiplejik Migren

CSD : Kortikal Yayılan Depresyon Sendromu

5-HT: 5- Hidroksi Triptamin

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CGRP: Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptid

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

GBA : Gerilim Baş Ağrısı

IHS : Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği (International Headache of Society)

ICHD-II : Uluslar Arası Baş Ağrısı Sınıflandırması (International Classification of Headache Disorder)

CT: Kompüterize Tomografi

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

EGBA: Epizodik Gerilim Baş Ağrıları

SGBA: Süreğen Gerilim Baş Ağrısı

TNK: Trigeminal Nükleus Kaudalis

NO: Nitrik oksit

GABA: Gaba aminobütirik asid

C AMP: Siklik adenosin mono fosfat

SSS: Santral Sinir Sistemi

CADASIL: Subkortikal enfarkt ile giden serebral otozomal dominant arteriopati, lökoensefali

MELAS: Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri epizodlar

TLE: Temporal lob epilepsisi

XTLE: Ekstra temporal lob epilepsi

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

KBB: Kan Beyin Bariyeri

NSAI: Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar

APUD : Amin-Precursor-Uptake-Decarboxylation hücreleri

MDA: Malondialdehit

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Migren patofizyolojisi	18
Şekil 4.1. Migren atak ve atak sonrası dönem ve kontrol grupları NSE düzeyi karşılaştırılması	39
Şekil 4.2. Auralı ve aurasız migren hastaları atak ve atak sonrası dönem ve kontrol grubunun karşılaştırılması	40
Şekil 4.3. Migren şiddet derecesi ile atak ve atak sonrası dönemde NSE düzeyi	43
Şekil 4.4. Baş ağrısı atak sıklığı ile atak ve atak sonrası dönemde NSE düzeyi	45
Şekil 4.5. Migren süresi ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi	47
Şekil 4.6. Baş ağrısı süresi ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi	49

TABLÖLAR

Tablo

Sayfa

Tablo 2.1. Uluslararası baş ağrısı sınıflandırması (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II, 2004)	4
Tablo 2.2. Aurasız migren tanı ölçütleri	9
Tablo 2.3. Auralı migren tanı ölçütleri	9
Tablo 2.4. Özgün auralı migren tanı ölçütleri	10
Tablo 2.5. Özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı tanı ölçütleri	10
Tablo 2.6. Ailesel hemiplejik migren tanı ölçütleri	11
Tablo 2.7. Sporadik hemiplejik migren tanı ölçütleri	11
Tablo 2.8. Baziler-tip migren tanı ölçütleri	12
Tablo 2.9. Tekrarlayıcı kusmalar tanı ölçütleri	12
Tablo 2.10. Çocukluk döneminin iyi huylu, ataklarla giden baş dönmesi tanı ölçütleri	12
Tablo 2.11. Abdominal migren tanı ölçütleri	13
Tablo 2.12. Retinal migren tanı ölçütleri	13
Tablo 2.13. Süreğen migren tanı ölçütleri	14
Tablo 2.14. Migren statusu tanı ölçütleri	14

Tablo 2.15. Olası auralı ve aurasız migren tanı ölçütleri	14
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	32
Tablo 4.2. Migrenli hastaların baş ağrısının özellikleri	33
Tablo 4.3. Baş ağrısına eşlik eden bulgular	34
Tablo 4.4. Migren grubunun demografik özellikleri	34
Tablo 4.5. Auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı atak sıklığının karşılaştırılması	35
Tablo 4.6. Auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı şiddetinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.7. Auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı süresinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.8. Auralı ve aurasız migren gruplarının migren süresinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.9. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile şiddetin karşılaştırılması	42
Tablo 4.10. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile atak sıklığının karşılaştırılması	44
Tablo 4.11. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile migren süresinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.12. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile baş ağrısı süresinin karşılaştırılması	48

PEDİATRİK MİGRENDE SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYİ İLE NÖRONAL HASARIN ARAŞTIRILMASI

1. GİRİŞ

Migren, ataklar ile seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen kronik paroksizmal bir bozukluktur (1). Migren çocuklarda birincil baş ağrıları içinde en sık nedendir (2). Çok uzun zamandır bilinen bir hastalık olmasına rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ağrının oluşumunda vasküler, nöronal, hipoksik teori gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Atakların ortaya çıkışı kortikal aşırı uyarılabilirliğe ikincil olarak gelişen kortikal yayılan depresyon (CSD) ve CSD'nin neden olduğu vasküler değişiklikler ve trigeminovasküler sistemin uyarılması ile açıklanmaktadır (3). Birleşik teori, santral inhibisyon bozukluğu ve migrenöz endotelyopati tartışılan diğer teorilerdir (3-5). Migrenin iki major alt grubu auralı ve aurasız migren olup, sınıflandırılmasında 2004 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından yapılan sınıflama kullanılmaktadır (6).

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöron sitoplazmasında ve nöroendokrin hücrelerde değişken konsantrasyonlarda bulunan, beyinde bulunan proteinlerin % 0.4-2.2'sini oluşturan hücre içi bir proteindir (7,8). NSE glikolitik yolda yer alan, fosfoglisarat ve fosfoenolpirüvata özgül bir enzim olup yüksek çözünürlüğe sahiptir (9). Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda doku hasarı sonrası 48 saatlik bir yarılanma ömrü ile artar (10).

NSE, beyinde nöronlara özgül bir enzimdir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber hücre koruyucu olarak görev yaptığı düşünülmektedir (10). Birçok serebrovasküler olaya bağlı hücre hasarında, bu enzim düzeyinde yükseklik olduğu saptanmış ve bu yüksekliğin hasar derecesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yüksek NSE düzeylerinde klinik durumun daha kötü seyrettiği ve ileri dönemde sekellerin görüldüğü belirlenmiştir. Buradan yola çıkarak NSE'nin tanı ve prognozda kullanılabilecek bir parametre olduğu vurgulanmıştır. NSE ile ilgili yapılan çalışmalar, epilepsi, inme, perinatal asfiksi, sepsis gibi hastalıkları içermektedir (11,12).

Son zamanlarda migrenin basit bir baş ağrısı bozukluğundan çok, nöronal hasarla giden ilerleyici bir hastalık olduğu düşünülmektedir (13) Özellikle auralı migren ve inme arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, migren ataklarının nöronlarda hasar bıraktığını ileri sürmektedir. (13)

Nöronlardaki hasarı gösteren bir parametre olarak da kullanılabilen NSE düzeyi daha önce migrenli çocuklarda hiç araştırılmamıştır. Erişkin hastalarda ise bu konuyla ilgili yapılan ve çelişkili sonuçları olan birkaç çalışma mevcuttur (14,15).

Bu çalışmada, pediatrik migren hastalarında atak döneminde NSE düzeyi araştırılarak migren ataklarının nöronal hasara yol açıp açmadığının anlaşılması ve böylelikle hem migren patogenezinin ışıık tutulması hem de NSE'nin migren tanısında ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olup olmadığının anlaşılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocuklarda Baş Ağrısı

Baş ağrısı çocukluk yaş grubunda sık görülür ve hem hastalar hem de aileler için sıkıntılı bir durumdur. Bu nedenle çocukluk çağı baş ağrıları ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Baş ağrılarında erken tanı ve etkin tedavi çocukların yaşamındaki olumsuzluğu en alt düzeye indirmek ve ileride gelişebilecek problemleri önlemek bakımından son derece önemlidir (1).

27000'nin üzerinde çocuk hasta ile yapılan bir uluslararası çalışmanın sonucuna göre, 7 yaşında olup ciddi baş ağrısı yaşayan hastaların sıklığı % 37-51 olarak bildirilmiştir. 15 yaşında ise bu oran % 57-82 arasındadır (16). Türkiye'de Karlı ve arkadaşlarının 12-17 yaş aralığındaki adölesanlarda yaptığı çalışmada tekrarlayan baş ağrılarının prevalansı % 52,2 bulunmuştur. 12 yaşında bu oran % 42,2 iken, 17 yaşında % 60,7 bulunmuştur (17). Tekrarlayan baş ağrılarının puberte sonrası kız hastalarda daha sık görüldüğü, puberte öncesi ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (18,19). Bu çalışmada gerilim tipi baş ağrısı prevalansı % 25,9 iken migren prevalansı % 14,5 olarak bildirilmiştir (17).

Baş ağrılarının sınıflaması Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından tüm baş ağrılarını içerecek biçimde yapılmıştır. (IHS-I) (6). Bu sınıflamaya göre baş ağrıları primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer baş ağrıları migren, gerilim tipi baş ağrıları, trigeminal otonomik baş ağrıları olarak sınıflandırılmıştır. Sekonder baş ağrıları ise beyin tümörleri, artmış kafa içi basınç, sinüzit gibi farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan baş ağrılarıdır. Zaman zaman iki gruptaki hastalıklar birbirleriyle karıştırılabilmektedir (19). Baş ağrıları ilk kez 1962 yılında sınıflandırılmış olup, daha sonra bu sınıflamanın yetersiz kalması nedeniyle 1988 yılında Olesen başkanlığında yenilenmiştir. Ancak bu sınıflamanın da tüm baş ağrılarını içermemesi üzerine tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve 2004 yılında tekrar düzenlenmiştir. Günümüzde halen, 2004 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından oluşturulan bu sınıflandırma kullanılmaktadır (6,20). (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Uluslararası baş ağrısı sınıflandırması (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II, 2004) (6)

A.BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

1.MİGREN

Aurasız Migren

Auralı Migren

Özgün Auralı Migren

Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

Baş Ağrısız Özgün Aura

Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Sporadik Hemiplejik Migren

Baziler migren

Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

Tekrarlayıcı Kusma

Abdominal Migren

Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

Retinal Migren

Migren Komplikasyonları

Süreğen Migren

Migren Statusu

İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

Migrena Bağlı İnfarktlar

Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

Olası Migren

Olası Aurasız Migren

Olası Auralı Migren

Olası Süreğen Migren

2.GERİLİM BAŞAĞRILARI

Sık Olmayan Epizodik Gerilim Baş Ağrıları (EGBA)

Perikraniyal Kasların Bozukluğu İle İlişkili Sık Olmayan EGBA

Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık Olmayan EGBA

Sık EGBA

Perikraniyal Kasların Bozukluğu İle İlişkili Sık EGBA

Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık EGBA

Süreğen Gerilim Baş Ağrısı (SGBA)

Perikraniyal Kasların Bozukluğu İle İlişkili SGBA

Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın SGBA

Olası Gerilim Baş Ağrısı

Olası Sık Olmayan Epizodik GBA

Olası Sık Olan Epizodik GBA

Olası Süreğen GBA

3.KÜME VE DİĞER TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI

4.DİĞER BİRİNCİL BAŞAĞRILARI

B.İKİNCİL BAŞ AĞRILARI

C.KRANİYAL NEVRALJİLER, SANTRAL ve BİRİNCİL FASİYAL AĞRI ve DİĞER BAŞ AĞRILARI

2.2 Migren Baş Ağrısının Tanımı ve Sınıflandırılması

Migren birincil baş ağrıları içinde çocuklarda en sık görülen baş ağrısı tipidir. Okul devamsızlığı ve diğer günlük aktivitelerdeki yetersizliğin en önemli nedeni olduğu belirtilmektedir (2,21,22). Beynin kompleks bir bozukluğudur. Patogenezi hala tam anlaşılamamıştır. Yaygın, kişiyi etkisiz hale getiren ve iş gücü kaybına yol açan bir hastalıktır (19,20). Şiddetli baş ağrısı atakları ile birlikte görülen nörovasküler bozukluk ve otonomik sinir sistem disfonksiyonu ile karakterizedir (6). Bazı otoimmün hastalıklarla da birlikte olabileceğini ileri süren yayınlar mevcuttur (23).

Migren prevalansının kadınlarda % 15, erkeklerde % 6 oranında gözlendiği bildirilmektedir (24). 3-7 yaş arasında bu oran % 3, 7-11 yaş arasında % 4-11, adölesan dönemde ise % 8-23 sıklıktadır (25,26). Başlangıç yaşı erkekler için 7.2, kızlar içinse 10.9'dur (27,28). Migren insidansı kızlarda 12-13 yaşında en yüksektir ve oran 14.1/1000'dir. Aurasız migrenin kızlarda en sık görüldüğü yaş 14-17 yaş aralığıdır ve yıllık insidans 18.9/1000'dir. Erkeklerde 5 yaş civarında yıllık insidans ise 6.6/1000'dir. Aurasız migrenin erkeklerde en sık görüldüğü yaş aralığı 10-11 yaştır ve insidans 10/1000'dir (26). Migrenin dünya üzerinde en sık görüldüğü ülkeler Amerika ve Avrupa'dır. Ardından Afrika ve Asya ülkeleri gelir. Asya ülkelerinde bu oran göreceli olarak daha düşüktür (29).

Çocukluk çağında migren atağının kısa süreli olması, çoğunlukla çift taraflı yerleşimi, baş ağrısının özelliklerini ve eşlik eden semptomlarını çocukların tanımlamasındaki yetersizlik nedeniyle çocukluk çağı migrenine tanı koymak zordur (30-32). 1988 yılında yayınlanan IHS kriterlerinde pediatrik migren en az 5 atak ve ağrı süresi 15 yaş altı için 2-48 saat, 15 yaş üstü için ise 4-72 saat olarak önerilmiştir (20). 2004 yılında yenilenen IHS ölçütlerine göre ise (ICHDII) 15 yaşından küçük hastalar için baş ağrısı süresi 1-72 saat, 15 yaşından büyükler için 4-72 saat olarak tekrar düzenlenmiştir (6).

Erişkinlerde migren için karakteristik bir özellik olan tek taraflı ağrının çocuklar için tanısıl bir parametre olmaması gerektiği ileri sürülmüştür (6). Yeni ICHD-II ölçütleri migren baş ağrısının küçük çocuklarda genellikle iki taraflı olduğunu; tek taraflı ağrının geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıktığını göstermektedir. Migren baş ağrısının çocuklarda frontotemporal olduğu belirtilmiştir (6). Yine çocukluk yaş grubunda bulantı ya da kusma ve fotofobi, fonofobi, düşünmede zorluk, yorgunluk gibi semptomlardan ikisinin varlığı migreni düşündürür (2).

Aşağıda ICHD-II 2004 sınıflandırmasına göre migren tipleri ve tanı ölçütleri tartışılmıştır (6).

2.2.1. Aurasız Migren

Baş ağrısının tipik özellikleri genellikle tek taraflı yerleşim, zonklayıcı, orta ve ağır şiddet, rutin fizik aktivite ile kötüleşme, bulantı, fotofobi ve fonofobi varlığıdır. Bulantı, kusma eşlik edebilir. Ağrı süresi 15 yaşından küçükler için 1-72 saat, 15 yaşından büyükler için 4-72 saattir. Aurasız migren, atakların % 70-90'ından sorumludur (6). Tablo 2.2'de aurasız migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.2. Auralı Migren

Baş ağrısı, genellikle nörolojik aura semptomlarından sonra ortaya çıkar. 4-72 saat sürer. Nörolojik belirtiler geri dönüşümlüdür. Genellikle 5-20 dakika arasında sürer. Auralı migren, atakların % 10-30'undan sorumludur (6). Auralı migren tanı ölçütleri tablo 2.3'de görülmektedir.

2.2.2.1. Özgün Auralı Migren

Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur (6). Tablo 2.4'de özgün auralı migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.2.2. Özgün Auralı Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz (6). Tablo 2.5'de özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura

Burada baş ağrısı hiç gelişmez ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğer nedenleri araştırmak gereklidir (6).

2.2.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. Birinci veya ikinci derece yakınlarından en az bir kişide motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. AHM'de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş,

BOS'da pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. % 50'sinde süregelen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir (6). Tablo 2.6'da AHM tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Hastada kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı görülürken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında kas gücü kaybıyla giden auralı migren hikayesi bulunmamalıdır (6). Tablo 2.7'de sporadik hemiplejik migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.2.6. Baziler Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)

Baziler migren motor kayıp olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren atağı olmalıdır (6). Tablo 2.8'de baziler tip migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.3. Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

2.2.3.1. Tekrarlayıcı Kusmalar

Tekrarlayan bulantı ve kusma atakları vardır. Ataklara halsizlik ve solukluk eşlik eder. Çocuk ataklar arasında normaldir. Tespit edilebilen bir gastrointestinal sistem rahatsızlığı yoktur (6). Tablo 2.9'da tekrarlayıcı kusmalar tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.3.2. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklar ile Giden Baş Dönmesi

Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Kendiliğinden geçer. Bazı ataklarda baş ağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir (6). Tablo 2.10'da çocukluk döneminin iyi huylu, ataklarla giden baş dönmesi tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.3.3. Abdominal Migren

İdiyopatik tekrarlayan bir bozukluktur. 1-72 saat süren karın ağrısı vardır. Ağrı orta ağır şiddettedir ve vazomotor belirtilerle, bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistem ve renal hastalık öyküsü yoktur (6). Tablo 2.11'de abdominal migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.4. Retinal Migren

Tekrarlayan ataklar şeklinde monooküler görsel bozukluk (skotom, körlük) ve eşlik eden migren baş ağrısı vardır (6). Tablo 2.12’de retinal migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.5. Migren Komplikasyonları

2.2.5.1. Süreğen Migren

İlaç aşırı kullanımının bulunmadığı, ayda 15 ya da daha fazla gün olan, toplam 3 aydan fazla olan migren baş ağrısıdır (6). Tablo 2.13’de süreğen migren tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.5.2. Migren Statusu

72 saatten uzun süren migren atağının olması durumudur (6). Tablo 2.14’de migren statusu tanı ölçütleri görülmektedir.

2.2.5.3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

1 haftadan uzun süren aura belirtileri vardır (6).

2.2.5.4. Migrene Bağlı Enfarkt

Bir ya da daha fazla migren aurası beyin iskemik lezyonu ile ilişkilidir. Görüntülemeye ilgili bölgede enfarkt alanı tespit edilir (5).

2.2.5.5. Migrene Bağlı Epileptik Nöbet

Migren aurası tarafından tetiklenen nöbettir. Migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır (6).

2.2.6. Olası Migren (Migrenöz Bozukluk)

Baş ağrısı ve/veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılıyorsa olası migren adı verilir (6). Tablo 2.15’de olası auralı ve aurasız migren tanı ölçütleri görülmektedir.

Tablo 2.2. Aurasız migren tanı ölçütleri (6)

- A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın) (*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)
- C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır
1. Tek taraflı (*tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)
 2. Zonklayıcı özellikte
 3. Orta ya da ağır şiddetli
 4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır. (*bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir)
1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Başka bir organik hastalık belirtisi olmamalı
- ("*" ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.)

Tablo 2.3. Auralı migren tanı ölçütleri (6)

- A. B ölçütlerini dolduran en az iki atak olmalı
- B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı
1. Bir ya da daha fazla sayıda tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serabral kortikal ve/veya beyin beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması
 2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
 3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
 4. Baş ağrısı aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir.
- C. Organik hastalık işareti olmamalı

Tablo 2.4. Özgün auralı migren tanı ölçütleri (6)

- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 - 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 - 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 - 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı
 - 1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
 - 2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya daha fazla sürede art arda gelişen farklı aura belirtileri
 - 3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- E. Başka bir organik hastalık belirtisi olmamalı

Tablo 2.5. Özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı tanı ölçütleri (6)

- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 - 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 - 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 - 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı
 - 1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
 - 2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika daha fazla sürede art arda gelişen farklı aura belirtileri
 - 3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşımayan baş ağrısı
- E. Başka bir organik hastalık belirtisi olmamalı

Tablo 2.6. Ailesel hemiplejik migren tanı ölçütleri (6)

A. B-C' yi karşılayan en az 2 atak

B. Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması

1. Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular
2. Tamamen geri dönüşümlü duyuşsal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi;

1. En az bir aura belirtisinin < 5 dakikadan uzun sürede gelişmesi ve/veya farklı aura belirtisinin > 5 dakikada gelişmesi
2. Her bir aura belirtisi > 5 dakika ile < 24 saat içinde sonlanır
3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması

D. 1. veya 2. derecede yakınlarda en az bir tane A-E ölçütlerine uyan birinin bulunması

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

Tablo 2.7. Sporadik hemiplejik migren tanı ölçütleri (6)

A. B-C ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı

B. Aura tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duyuşsal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
2. Her belirti 5 dakikadan uzun 24 saatten kısa sürmeli
3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

D. Birinci ya da ikinci derecede akrabalarda A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı

E. Başka bir organik hastalık belirtisi olmamalı.

Tablo 2.8. Baziler-tip migren tanı ölçütleri (6)

- A. A-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli
1. Dizartri
 2. Vertigo
 3. Tinnitus
 4. İşitme kaybı
 5. Diplopi
 6. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler
 7. Ataksi
 8. Bilinç düzeyinde bozulma
 9. Eş zamanlı iki yanlı pareteziler
- C. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı;
1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede art arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- E. Başka bir organik hastalık belirtisi olmamalı

Tablo 2.9. Tekrarlayıcı kusmalar tanı ölçütleri (6)

- A. B ve D ye uyan en az 5 atak
- B. Tekrarlayan ataklar, yoğun bulantı ve kusma 1 saat- 5 gün devam eder
- C. Ataklardaki kusma en az saatte 4 kez olur ve 1 saat sürer
- D. Ataksız dönemde normaldir.
- E. Başka bir hastalığa bağlı değildir

Tablo 2.10. Çocukluk döneminin iyi huylu, ataklarla giden baş dönmesi tanı ölçütleri (6)

- A. B-D' yi karşılayan en az 5 atak
- B. Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen ağır baş dönmesi atakları
- C. Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar, ataklar arasında normaldir
- D. EEG normaldir.

Tablo 2.11. Abdominal migren tanı ölçütleri (6)

- A. B-D yi karşılayan en az 5 atak olmalı
- B. 1-72 saat süren karın ağrısı
- C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı
 - 1. Orta hatta, göbek etrafında yerleşim
 - 2. Künt vasıflı
 - 3. Orta-ağır şiddetli
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması;
 - 1. İştahsızlık,
 - 2. Bulantı,
 - 3. Kusma,
 - 4. Solukluk
- E. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı

Tablo 2.12. Retinal migren tanı ölçütleri (6)

- A. B ve D' yi karşılayan en az iki atak
- B. Atak sırasında tamamen geri dönüşümlü olman monooküler görsel olayların (sintilasyonlar, skotomlar, körlük vb) olması (muayene veya hastanın atak sırasında mevcut durumu çizmesi ile doğrulanan)
- C. 2.2. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dk. içinde başlaması
- D. Normal oftalmolojik muayene
- E. Başka bir hastalığa bağlı değildir

Tablo 2.13. Süreğen migren tanı ölçütleri (6)

Son üç ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 2.2. aurasız migren ölçütlerinden C ve D' nin karşılanması

Başka bir hastalığa bağlı olmaması

Tablo 2.14. Migren statusu tanı ölçütleri (6)

A. Hastalardaki mevcut baş ağrısı atağı 2.2. aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar

B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması;

1. 72 saatten uzun sürmesi

2. Ağır şiddetli olması

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir

Tablo 2.15. Olası auralı ve aurasız migren tanı ölçütleri (6)

1.6.1. Olası Aurasız Migren Tanı Ölçütleri

A. 2.2. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

1.6.2. Olası Auralı Migren Tanı Ölçütleri

A. 2.3. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı.

2.3. Migrenin Patofizyolojisi

Migren patogenezi multifaktöriyeldir. Genetik, çevresel faktörler ve biyokimyasal anormallikler etken olabilir. Migren patogenezine yönelik pek çok teori bulunmaktadır. En geçerli olan teoriler, vasküler, nörojenik ve hipoksik teoridir. Birleşik teori, santral inhibisyon bozukluğu ve migrenöz endotelyopati de diğer tartışılan teorilerdir (3-5,33,34).

2.3.1. Vasküler teori

Klinik ve deneysel kanıtlar, migren ve diğer vasküler baş ağrılarında anormal intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler hareketlilikler olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu teoriye göre migren patogenezinin sorumlu dört dinamik olay olduğu ileri sürülmüştür.

- 1- Serebral vazokonstriksiyon (aura ile birlikte migrenin habercisi)
- 2- Ekstrakraniyal ve intrakraniyal vazodilatasyon (ağrı sebebi)
- 3- Steril enflamasyon (ağrı artırıcı, atağı uzatıcı)
- 4- Sekonder kas kasilması

Serebral vazokonstriksiyon sonucu serebral kan akımında azalma olur, iskemi ortaya çıkar. Vazokonstriksiyonu takiben ortaya çıkan intrakraniyal ve ekstrakraniyal vazodilatasyon ile ağrı ortaya çıkar (33-35). Heyek, migren atağı sırasında derin dokularda arteriyovenöz anastomozların açıldığını ve buna bağlı olarak ağrılı dönemde kanın daralmış kapillerlerden dilate skalp damarlarına doğru yöneldiğini bildirmiştir (36). Böylece deri ve deri altı dokuda meydana gelen kısa süreli iskemi sonucu dokudan ve damardan dışarıya ağrıya neden olan maddeler geçer. Gerilme, vazodilatasyon ve ağrıya neden olan faktörler ile migren atağı başlar (36).

Son yıllarda daha çok öne çıkan teori, nörovasküler teoridir (3,4,37,38).

2.3.2. Nörovasküler teori

İlk kez Leao tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. Leao yayılan depresyonu, kortekste belirgin spontan elektriksel aktivitenin redüksiyonu olarak tanımlamıştır (39). Nöral hipoteze göre migrende primer bozukluk beynin kendisinde olup sekonder olarak vasküler fenomenler eklenir. Bu teori, auranın semptomlarının altında yatan mekanizmanın serebral kortekste ortaya çıkan ve kortikal yayılan depresyon dalgaları (CSD) olduğunu ileri sürer (3). (şekil 2.1.) Poligenik etmenler nöronal iyon kanallarında bozulmaya neden olarak eksternal ve internal faktörlerin CSD oluşturmaları için eşiği düşürmektedir (37,39). CSD, baş ağrısından 20-40 dakika önce ortaya çıkar ve görsel aurayla ilişkilidir. Bu olay aura sırasında tek taraflı oksipital lobdan yayılan bir eksitasyon dalgasıdır. Nöronal ve glial depolarizasyon sonucu oluşur ve 3-5 mm/dk hızında yayılır. CSD sırasında ekstraselüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve hiperemi, ardından uzun süreli beyin kan akımı ve nöronal uyarılabilirlikte azalma görülür. Kortekste oligemi migren ağrısı sırasında da devam etmekte ve bazı aurasız migren ataklarında da görülebilmektedir.

Aurasız migrende de CSD'nin gösterilmesi, CSD ve oligeminin kortekste klinik olarak sessiz bölgelerde olması nedeniyle aura semptomlarının oluşmadığını düşündürmektedir (3-5,37).

Deneyisel modellerde, CSD'nin serebral kortekste bilinen bu etkilerinin yanı sıra, trigeminovasküler inervasyonun bulunduğu duramaterde ve özellikle orta meningeal arterde (MMA) uzun süreli kan akımı artışına yol açtığı ve protein ekstrasvazasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (38). Trigeminal sinirin kesilmesi ile sözü edilen değişikliklerin görülmemesi nörojenik enflamasyonun bu sinir aracılığı ile ortaya çıktığını kanıtlamaktadır. Hayvan modellerinde yayılan depresyonun kritik beyin sapı bölgelerini aktive ettiği gösterilmiştir. Bu beyin bölgelerinden biri trigeminal nükleus kaudalistir. (TNK) Bu kritik yapı nörojenik enflamasyonu oluşturabilir. Bu enflamasyon, meningeal kan damarlarını innerve eden nosiseptif trigeminal sinir liflerinin akson terminalinden nöropeptidlerin salınımıyla oluşmaktadır. TNK, trigeminal vasküler afferentlerden uyarılar alır. Bu impulslar, steril perivasküler nörojenik inflamasyon tarafından aktive edilir. Bu iki yönlü sistem migren baş ağrısından sorumludur. Bu da vasküler sistemden ya da kortikal yayılan depresyon aktivasyon mekanizmasından kaynaklanır (3). CSD'nin TNK'da ikinci sıra nöronlarda c-fos ekspresyonuna yol açması CSD'nin baş ağrısını tetikleyebildiğinin göstergesidir (38,40).

Nörovasküler teoriye göre, trigeminal sinir aktivasyonuna ikincil nöropeptid salınımı ve nörojenik enflamasyon aracılığı ile vazodilatasyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Trigeminal sinirin oftalmik dalı, piamater, araknoid mater ve duramaterde yer alan damarları ve intrakraniyal damarların proksimalini innerve etmektedir. Trigeminal sinir uçlarının aktivasyonu nöropeptidlerin perivasküler alana salınması sonucu, meningeal damarlarda vazodilatasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu ve mast hücre degranülasyonuna neden olarak duramaterde nörojenik enflamasyona yol açar. Ortaya çıkan vazodilatasyon ve ödem, perivasküler alandaki trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına neden olmaktadır (41). Trigeminovasküler sistemde ağrı nörotransmisyonunda serotonin reseptörleri 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} ve 5HT_{1F} önemli rol oynamaktadır (42).

Trigeminal sinirlerin periferik aksonları uyarıldığında ağrı duyusu trigeminal gangliyon nöronları aracılığı ile beyin sapında yer alan TNK'ya iletilir. TNK, servikal seviyede C2'den bulbusa kadar uzanır. TNK'da sinaps yapan lifler, beyin sapında orta hattı çaprazlar ve trigeminal lemnisküsü oluşturur. Daha sonra talamusta sonlanan lifler buradan primer somatosensoriyal korteks ve singulat kortekse iletilir.

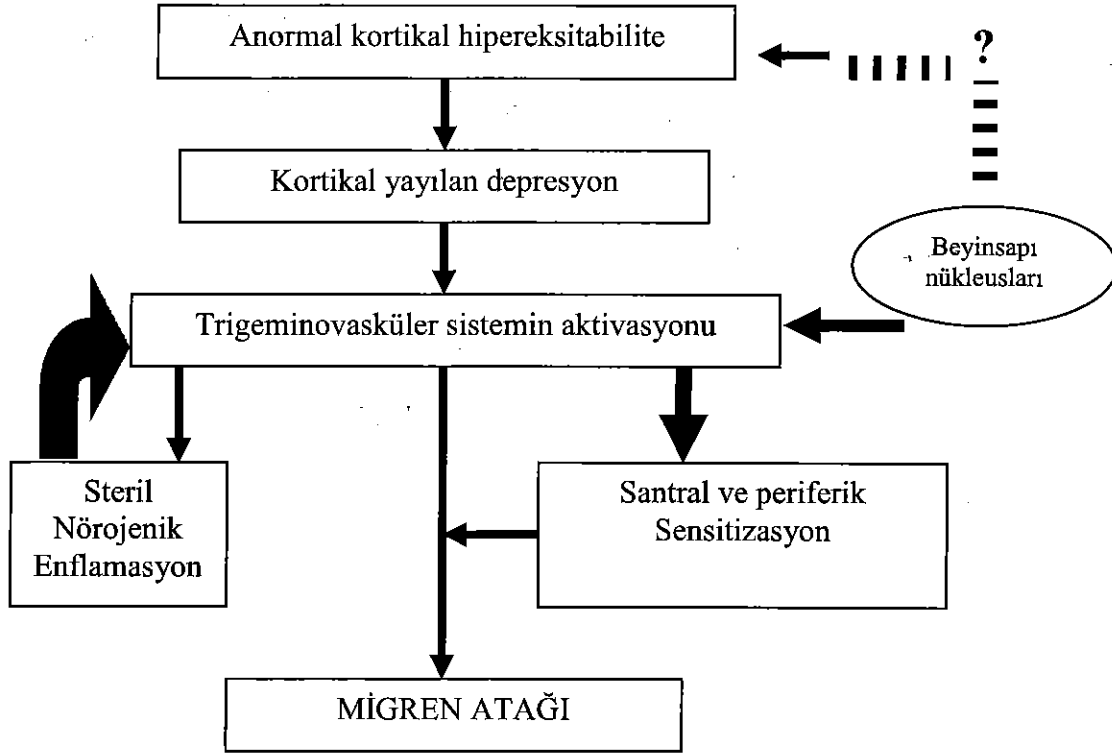
Ağrının TNK'dan rostral beyin bölgesine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılır, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığıyla parasempatik aktivasyona yol açarak nitrik oksit (NO) salınımına neden olarak vazodilatasyona neden olmaktadır (38,43,44).

Potasyum konsantrasyonunun yayılan depresyon oluşumunda ve devamında önemli rol oynadığı, atak sırasında sodyum, kalsiyum ve klonidinin hücre içine geçişinden çok daha fazla düzeyde ekstraselüler alana geçtiği gösterilmiştir. Ekstraselüler bölgede potasyum birikiminin ana mekanizmasını oluşturan glial hücreler, depresyon yayılımı için bariyer oluşturmakta ve sulkuslarda geçişi önlemektedir. Yine atak sırasında beyinde magnezyum iyon konsantrasyonunun düşük olduğu ve bunun da serebral hipereksitabiliteye yol açtığı ileri sürülmüştür (45-47).

Beyin sapında yer alan lokus sereleus ve dorsal raphe gibi aminergic beyin sapı nükleusları trigeminovasküler sistemden gelen ağrı duyusunun modülasyonunda rol oynar. Bu nükleuslar serebral kan akımını düzenlemekte, kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol edebilmektedir. Lokus seruleustan kaynaklanan noradrenergik eksitasyonun başlaması, kortekse ulaşması ve nöronlarda depresyon yaparak serebral kan akımında azalmaya sebep olması nörojenik teorinin patofizyolojik temelini oluşturur (5). Çeşitli  alışmalar migren patogenezinde beyin sapı aktivasyonun önemli rol oynadığını desteklemektedir (48).

Günümüzde vasküler teoriden uzaklaşılmıştır. Nörovasküler teorinin migren patogenezinin açıklamakta daha yeterli olduğu d ş n lmektedir.

MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ



Şekil 2. 1. Migren patofizyolojisi (4)

2.3.3. Hipoksik teori

Normal insanlarda yüksek rakımlarda migren benzeri atakların ortaya çıktığı ve bunun da hipoksik teoriyi desteklediği ileri sürülmüştür (5). Ayrıca migren hastalarında görülen trombosit fonksiyon bozukluğunun fokal serebral hipoksi sonucu olduğu ileri sürülmektedir (5).

Migren ataklarını başlatan olayın serebral hipoksi olduğu ileri sürülmüştür. Nöronların aldığı ve tükettiği enerji arasında dengesizlik olduğunda hipoksi oluşur ve nörotoksinler ortaya çıkar. Tetikleyen mekanizmanın oksijen ve glukoz girişinde azalma olduğu ileri sürülmüştür. Hipoksiyle birlikte mitokondriyal solunum yollarında, kaslardaki matriks enzim aktivitelerinde anormallikler oluşmakta ve anormal mitokondriyal fosforilasyon ortaya çıkmaktadır (41). Yapılan çalışmalarda atak sırasında intranöronal hipoksi olduğu tam olarak gösterilememiştir. Ancak bazı destekleyici bulgular vardır. EEG değişiklikleri, BOS laktat ve bikarbonat düzeyindeki değişimler, Gama aminobütirik asid (GABA) ve siklik AMP'nin (cAMP) azalması, serebral iskemi lehine olan tomografi bulguları gibi bazı değişiklikler hipoksik teoriyi desteklemektedir (5).

2.3.4. Platelet ve Serotonin

Migren atakları esnasında serotonin (5-HT) metaboliti olan 5-HIAA (5 Hidroksi İndol Asetik Asit) düzeyinin idrarda arttığı, trombosit 5 HT düzeyinin ise % 40 düştüğü gösterilmiştir (49). Bu değişikliklerin serotonin serbestleştirici faktörden kaynaklandığı veya bozulmuş trombosit fonksiyonundan oluştuğu, bunun da serebral damarlarda anormal vazomotor cevaplara sebep olduğu ileri sürülmüştür (49). Serotonin düzeyinin düşmesi migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5 - Hidroksitriptamin ile akut migren atağı sonlandırılabilir (49).

2.3.5. Nörojenik Plazma Proteinleri Ekstravazasyonu

Trigeminal sinirin uyarımı ile duyuşal C liflerinden substans P, kalsitonin gene related peptid ve nörokinin A salınır. Salınan bu nörotransmitterler vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve trombosit aktivasyonuna neden olur (50).

2.3.6. Diğer Teoriler

Migren hastalarında beyin ve ektranöral dokularda enerji bozukluğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu bozukluğun mitokondrilerin oksidatif fosforilasyon bozukluğuna bağı olabileceğı düşünölmektedir (51). Migren ataklarının ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünölen düşük uyarılma eşiğı ve kortikal aşırı duyarlılığın da bozulmuş mitokondriyal fosforilasyonla ilişkili olduğı ileri sürölmektedir (52). Okada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migren hastalarında laktik asid ve pirüvik asid düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasının da mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluğı ile ilgili hipotezi desteklediğı ileri sürölmektedir (53,54).

Yakın zamanda migrenli çocuklarda baş ağrısının olmadığı dönemde yapılan bir çalışmada, eritrosit içi antioksidan enzimler ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyi incelenmiş ve çalışmanın çocukluk çağı migreninde oksidatif stres varlığını desteklediğı ileri sürölmüştür (55).

2.4. Migren Genetiğı

Auralı migrenin ağır bir formu olan ve otozomal dominant geçen ailesel hemiplejik migren (AHM)'nin gen lokusu 19p13. kromozom üzerinde tanımlanmıştır (56). Bu mutasyon ailelerin yarısında gösterilmiştir. 19. kromozom üzerinde bulunan nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNL1A4 geninde mutasyon saptanmıştır (56). Ayrıca adenoşin trifosfataş sodyum potasyum pompasında ve voltaj bağımlı sodyum kanallarında mutasyon gösterilmiştir (57). Son zamanlarda AHM Tip 2 grubunda 1. kromozomda (1q23) gen lokusu tespit edilmiştir. Bu genlerin özellikle auralı hemiplejik migren ile ilgisi olduğı ileri sürölmektedir (58).

2.5. Klinik

Bir migren atağı sırasında görülen belirtiler 4 farklı evreyi içermektedir.

- 1- Prodrom dönemi
- 2- Aura dönemi
- 3- Ağrı dönemi
- 4- İyileşme dönemi (51)

Prodrom fazında görülen belirtiler kişiden kişiye değişir. En sık gözlenen öncül belirtiler yorgunluk, bitkinlik hissi, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliğidir (59). Konsantrasyon güçlüğü, aşırı uyku, hiperaktivite, depresyon gibi daha nadir görülen semptomlar da bildirilmiştir. Bu belirtiler semptomların başlamasından yaklaşık 3 saat önce ortaya çıkar. Bazen birkaç gün öncesinden de görülebilir. Bu değişikliklerin limbik sistem, hipotalamus ve diğer beyin sapı çekirdeklerindeki değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir (60).

Aura fazı, baş ağrısı öncesinde, beraberinde veya sonrasında görülen geçici fokal bir nörolojik defisittir. 5-20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan önce sonlanır (61). En sık görsel auralar görülür (61).

Bunlar genellikle basit ışık çakmaları, noktalanmalar, teikopsi (parlak dalgalı hat) şeklinde olabilir (61). Bunun dışında duyuusal ve motor belirtilere de rastlanır. Duyusal auralardan en sık paresteziler görülür. Elden başlayan uyuşukluk kola ve yüze yayılır, dudaklar ve dil de etkilenir (61). Görsel aura semptomlarının oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği, altında yatan mekanizmanın serebral kortekste ortaya çıkan kortikal yayılan depresyon dalgaları (CSD) olduğu ileri sürülmektedir (3).

Erişkinlerde baş ağrısı % 60 oranında tek taraflıdır (62). Sıklıkla başlangıçta rontotemporal ve oküler bölgede yerleşir. Ağrı genellikle zonklayıcı, orta- ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile kötüleşme eğilimindedir (63). Ortalama ağrı süresi 4-72 saattir. Bu süre çocuklarda ortalama 1-48 saattir. Baş ağrısına en sık eşlik eden bulgular bulantı ve kusmadır. Hastalar ışıktan, sestten ve gürültüden rahatsız olurlar. Ağrı fazındaki hasta sessiz ve karanlık ortamda yatmayı tercih eder (6).

Ağrı fazının sonlanmasında en etkili olan faktör uyumaktır. Bunun dışında açık hava ve bol oksijen, soğuk kompres diğer etkenlerdir (51). Migren atağının farmakolojik tedavisi için en uygun zaman ağrının rahatsızlık hissi şeklinde belli belirsiz görüldüğü ve lokalizasyonun tam belli olmadığı zamandır (51).

Düzelme fazı çoğunlukla yavaştır. Düzelme fazında duygu durum değişiklikleri, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık sık görülür (64). Bazı hastalarda bu evrede tükenmişlik görülmesine rağmen, kimi hastalarda ise atağın geçmiş olmasının verdiği rahatlık ile hafiflik hissi olur (6).

Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörler, uyku düzeninde sapmalar, açlık, öğün atlama, alkol, kafein, çikolata gibi bazı besinler, aşırı yorgunluk, şiddetli kokular, güçlü ışık, stres, menstrüasyon, nitrogliserin ya da doğum kontrol hapı gibi ilaçlardır (6).

2.6. Migren Tedavisi

Migren ve diğer baş ağrılarının tedavisinde genel yaklaşım prensibi, tetikleyici etmenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Akut tedavi, profilaktik tedavi ve davranış tedavisi uygulanır (65-68). Migren baş ağrısında akut tedavi sırasında kullanılan bazı ilaçlar, nazal sumatriptan (69), eletriptan (70), nazal zolmitriptan (71) gibi triptanlar, profilaktik tedavide kullanılan bazı ilaçlar ise, topiramat (72), levetirasetam (73), koenzim Q (74) gibi ilaçlardır.

2.6.1. Akut tedavi

Akut tedavinin amacı baş ağrısını geçirmek ve çocuğu olabildiğince erken dönemde tekrar sosyal hayatına ve normal fonksiyonlarına döndürmektir. Çocukluk çağında sık kullanılan ağrı kesiciler steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAI) (ibuprofen, Naproksen Na, daha büyük çocuklar için aspirin gibi ilaçlar) ve asetaminofen gibi genel ağrı kesicilerdir. Ibuprofenin etkinliğini değerlendiren iki çalışmada, ibuprofen hem parasetamolden hem de plasebodan çok daha etkili bulunmuştur (75,76). Tedaviye erken başlamak ve etkin dozda kullanmak önemlidir. Eğer ilaç tedavisini yüksek dozlarda ve sıklıkla kullanmak gerekiyor ve buna rağmen tedavi etkili olamıyorsa bu durumda migrene özgün ilaçları kullanmak gerekli olabilir. Triptanlar bu tedavi prensibinde önemlidir. Triptanlar 5-hidroksi triptamin-1 B/D agonist migren tedavisinde kullanılan ilaçlardır. ABD'de 7 triptan yetişkinlerde kullanılırken bunların çocukluk çağında kullanımı henüz onaylanmamıştır. Adölesanlarda ise Avrupa'da nazal sumatriptan kullanılmaktadır (2,71).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, NSAI ve triptanlar farklı yollar üzerinden migren atağını durdurmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın migren atağı sırasında birlikte kullanılması sinerji oluşturur. Bu teknik, çoklu mekanizma tedavisi olarak isimlendirilmektedir. Bu yöntem ile hastalar hafif ve orta şiddetli ağrılarda NSAIII kullanırken, daha şiddetli ağrılarda hem NSAIII hem de triptanlar birlikte kullanılır (77,78).

Ancak bu tedavinin etkin olabilmesi için ilaçları uzun süreli ve yüksek dozda kullanmamak gerekmektedir. Örneğin bu iki ilacın beraber kullanımı ayda 4- 6 kez geçmemelidir. Migren hastalarının ilaçları çok sık ve yüksek dozda kullanmaları sakıncalıdır. Çünkü yüksek doz ve sık kullanılan ilaçların kendileri baş ağrısına neden olurlar (2).

2.6.2. Profilaktik tedavi

Migren baş ağrıları çok sıklaştığında ve iş gücü kaybına yol atığında profilaktik tedavi kullanılmalıdır. Profilaksiye başlandıktan sonra da kişiye aynı zamanda davranış tedavisi verilmelidir.

Profilaktik tedavinin birinci amacı, baş ağrısının sıklığını azaltmak, ikinci amacı da baş ağrısının verdiği rahatsızlıklardan kişiye kurtarmaktır.. Çocuklarda özellikle okul zamanı bu tedaviyi uygulamak gerekebilir (2).

Profilaktik tedavide antiepileptik ilaçlar, antidepresan ilaçlar (zellikle trisiklik antidepresan ilaçlar, antiserotonerjik antidepresanlar), antihipertansif ilaçlar (beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri) kullanılır (65-67). Antiepileptik ilaçlar, divalproate sodyum, topiramat, gabapentin, levetirasetam ve zonisamiddir (79,80). Antidepresan ilaçlardan en sık kullanılan amitriprilindir. Bu ilaç ilk kez 1970 yılında migren tedavisinde kullanılmıştır. O zamandan beri de kullanılmaktadır (81,82). Ancak ocukluk çağında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır (83,84). Küçük ocuklarda antihistaminik ve antiseratonerjik etkileri olan siproheptadin uzun yıllardır kullanılmaktadır. Siproheptadin ocuklarda iyi tolere edilir. Ancak ilacın kilo artırıcı yan etkisinin olması kullanımını biraz sınırlamaktadır (85). Migren profilaksisinde kullanılan bir diğer ilaç grubu antihipertansiflerdir. Beta blokörler ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı Avrupa'da yaygındır (86,87). Farmakolojik ajanlardan riboflavin (88,89) ve koenzim Q erişkinlerde migren tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak ocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (90,91).

Profilaktik tedavinin etkili olabilmesi için ilaç dozunun yavaş yavaş yükseltilmesi gerekir. Ailelere ve hastaya ilaç tedavisinin başarılı olabilmesi için birkaç hafta ile bazen birkaç aylık sürelerin gerekli olduğu anlatılmalıdır (2).

2.6.3. Davranış Tedavisi

Davranış tedavisi, tedavinin 3. aşamasını oluşturur. Bu tedavinin amacı çocuğun yaşam standartlarını düzenleyerek, uzun dönem sağlıklı yaşamasını sağlamaktır. Çocukluk çağında yetersiz beslenme, öğün atlama ve düzensiz uyku atakları baş ağrısını tetikleyen unsurlardır. Kafein kullanımının sınırlandırılması, yeterli ve dengeli beslenme, düzenli uyku ve düzenli egzersiz alışkanlıklarını kazandırmak atak sıklığını azaltmak açısından önemlidir (2).

2.7. Migrende Nöronal Hasar

Son zamanlarda yapılan yayınlar migren ataklarının nöron hasarlarına neden olduğunu göstermektedir. Özellikle migren ile inme arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar; auralı migren ile serebral iskemi birlikteliğine dikkat çekmektedir (13). Bu birlikteliğin genç bireylerde yaşlı bireylere göre daha sık olduğu belirtilmektedir (92). Aurasız migren ile inme arasındaki ilişki ise zayıftır (93,94).

Migren tanısı alan hastalarda beyinde sessiz enfarkta benzer lezyonların görülmesi migrenin basit bir epizodik ataktan ziyade ilerleyici bir beyin hastalığı hipotezini desteklemektedir (95,96). Bu nedenle migrenin serebral iskemi patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (97). Spesifik bazı bozukluklar migren ile iskemik inmenin kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Örneğin CADASIL (subkortikal enfarkt ile giden serebral otozomal dominant arteriopati, lökoensefali) ve MELAS (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri epizodlar) gibi hastalıklar bu hipotezi desteklemektedir ve akut fokal serebral iskeminin, migren atağını başlatabileceği ileri sürülmektedir (97).

IHS'ye göre migrenöz enfarkt, tipik auralı migren atağı esnasında inme ortaya çıkmasıdır (6). Geniş serili çalışmalarda migrenöz enfarkt insidansı tüm iskemik inmeler içinde % 0.5-% 1.5 arasında bulunmuştur (98-100). Başka bir çalışmada 45 yaş altı bireylerde inme ile ilişkili migrenöz enfarkt oranı % 1.2-% 14 bulunmuştur (99,100). Bu çalışmada migrenöz enfarkt tanısı alan hastaların klinik özellikleri; kadın cinsiyet, ortalama 30 yaş, posterior serebral arterin iskemik tutulumu ve öyküde sigara içiminin olması olarak belirtilmiştir (99).

Migrenin inme insidansını artırdığına yönelik çeşitli hipotezler vardır. Öne sürülen bu hipotezler, vazospazm, endotelyal disfonksiyon, konjenital trombofili, platelet agregasyonu ve kardiyak anomalilerle ilgilidir (97). Migren ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi açıklayan ilk hipotez; inmenin auralı migren atağı sırasında ortaya çıkabileceğidir. Bunda etkili olan faktörün CSD olduğu ileri sürülmektedir (101). İkinci hipotez, patent foramen ovale (PFO) gibi risk faktörlerinin olmasıdır (102). Üçüncü hipotez, hastaların inme için risk faktörü taşımalarıdır. Örneğin genç kadınlarda hormonal değişimler, hastaların tromboz için risk faktörleri taşımaları, endotelyal disfonksiyon gibi durumlarda auralı migren hastalarında inme riskinin arttığı ileri sürülmektedir (103). Dördüncü hipotez ise, migren tedavisinde kullanılan triptan ve ergot alkaloidleri gibi ilaçların iskemik olaylara zemin hazırlamasıdır (104). Auralı migren ve inme arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu ancak aurasız migrenle inme arasındaki ilişkinin zayıf olduğu ileri sürülmektedir (93,94).

Migrenli hastalarda beyin manteyik rezonans görüntüleme (MRG) klinik özellikleri çok belli olmayan bazı anormal bulgular sık görülür. En sık görülen anormallikler, beyaz cevher lezyonlarıdır. Bu lezyonların özelliği birden fazla sayıda ve küçük olması ile noktasal hiperintens görüntülerden oluşmasıdır. Beyaz cevherde derinde ya da periventriküler yerleşimlidir (105). Toplumdaki insidansı sıktır. Dördüncü dekada % 10 sıklıkta görülürken, sekizinci dekada % 80 sıklıkta görülür (106). Bazı yayınlarda prevalansının ve sayısının yaş, vasküler risk faktörleri, kardiyovasküler hastalıklar ve inme ile arttığı ileri sürülmektedir (107). Migreni olan hastalar ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, bu lezyonların migrenli hastalarda dört kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (97). Riskin yaş ile ve vasküler hastalık sıklığı ile arttığı belirtilmiştir. Kadınlarda riskin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda auralı migren hastalarında sebellar enfarkt benzeri lezyonların görülme sıklığının on iki kat arttığı belirtilmiştir (108). Bu lezyonların patofizyolojik özelliklerini araştıran ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. Vasküler dağılım, derin border zon lokalizasyonu, biçimi, ölçüsü, MRG'deki karakteristik görüntüsü bu lezyonların enfarkt orjinli olduğunu düşündürmektedir (108,109). Ancak postmortem çalışmalar yapılamadığı için etiyoloji yine de çok açık değildir. Vasküler enfarktların muhtemelen migrene bağlı ortaya çıktığı ve hipoperfüzyon ve embolizme bağlı mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir (109-111).

Migren ve epilepsi atak sırasında serebral kortekste geçici bozuklukla karakterize ilerleyici hastalıklardır. İki hastalığın bir arada görüldüğünü düşündüren klinik özellikler epilepsi atakları sırasında ya da atak sonrası migren benzeri baş ağrılarının ortaya çıkması ve migren atağı sonrasında özellikle baziler migrende bilinç bulanıklığı olmasıdır (112-114).

Bazı migren atakları sırasında EEG'de epilepsi hastalığı benzeri bozukluklar görülebilmektedir (115). EEG anormallikleri ile birlikte akut konfüzyonel migren, epilepsi benzeri klinik özellikler gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda migren ve epilepsi birlikteliğinin sık görüldüğünü desteklemektedir (116,117).

Her iki hastalıkta da (status epileptikus, status migrenozus, migren aura statusu gibi) eşlik eden bazı sendromlar vardır (118). Migrene sıklıkla eşlik eden epileptik bozukluklar, oksipital lob epilepsisi (119), rolandik epilepsi (120), absans epilepsi (121) ve temporal lob epilepsisidir (122).

Bazı yazarlar epilepsinin serebral yapıyı bozarak migrenöz enfarkt ortaya çıktığını belirtmektedirler (123).

Marks ve Ehrenberg, migrenli hastaların % 20'sinde epilepsi olduğunu göstermişlerdir (124) Otman ve Lipton ise 2000 epilepsi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastalardaki migren sıklığının % 24 olduğunu belirtmişlerdir (118,125). İzlanda'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada 5-15 yaş aralığındaki epilepsi hastası çocuklarda migrenin özellikle auralı migren gelişme sıklığını yaklaşık olarak dört kat arttığını göstermişlerdir (126).

İki hastalığın bir arada görülmesinde rol oynayan faktörlerin, altta yatan bazı patofizyolojik özellikler olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ottman ve Lipton bu beraberlikle ilgili olarak 3 hipotez öne sürmüşlerdir. Bunlardan ilki, migrenin beyin iskemisine yol açtığı ve böylece epilepsi gelişmesine sebep olduğu ya da epilepsinin trigeminovasküler sistemi aktive ederek migren gelişmesine neden olduğudur. İkinci olasılık, bazı çevresel risk faktörlerinin migrenli hastalarda idiyopatik ya da kriptojenik epilepsiye yol açabileceğidir. Üçüncü olasılık olarak genetik risk faktörlerinin üzerinde durulmaktadır. Ottman ve Lipton hem migrenin hem de epilepsinin beyin stabilitesini değiştirdiğini ve beynin uyarılabilirliğini artırdıklarını ileri sürmektedir (127,128). Bazı benzer ilaçların her iki hastalıkta da kullanılabilirliği olması bu hipotezi desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda migrenin aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasından da sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan iki analiz çalışmasında auralı migrenin miyokardiyal enfarktüs, koroner revaskülarizasyon, iskemik kardiyovasküler hastalıklara bağlı ani ölüm ve anjina için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Özellikle kan basıncı ve kolesterolü yüksek hastalar ile ailede enfarktüse bağlı erken ölüm görülen hastaların risk altında olduğu belirlenmiştir (129,130).

Bütün bu çalışmalar migrenin aslında sanılanın aksine ilerleyici bir bozukluk olabileceğini göstermektedir. Migren atakları sırasında kalıcı hasarların ortaya çıkma ihtimali yüksektir.

2.8. Migrende Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyeri (KBB), beyni kanda dolaşan zararlı maddelerden ve toksinlerden korurken serebral hücre fonksiyonları için gerekli besinlerin geçişine izin veren özelleşmiş ve karmaşık sellüler bir sistemdir. Kan-beyin bariyerini meydana getiren önemli elemanlar kapiller damarların endotel hücreleri, perisitler (adventitia-damar çeperinin dip tabakasındaki hücreler) astrositler, bazal membran ve koroid pleksus ve pia-araknoid zarlardır (131). Beyin kapillerini oluşturan endotel hücreler arasında "tight junction" (TJ) denilen sıkı bağlantı bölgeleri bulunur ve devamlı bir bazal membrana sahiptirler. Endotelial hücrenin sitoplazması tek düze bir yoğunluktadır. Pinositik vezikülleri oldukça az ve fenestra yoktur. Bu yüzden KBB'ni geçecek olan maddeler kapiller endoteli, internal sitoplazmik alanı daha sonra perisit veya bazal laminayı aşmak zorundadır (132). Patolojik durumda bazal membran sürekliliği bozulur. Vezikül sayısı artar, iyon ve proteinler beyne geçer (133).

Kan ile beyin arasında bariyer olduğu fikri ilk kez 1902 yılında Paul Ehrlich tarafından ileri sürülmüştür (134).

Migren patogeneğinde ileri sürülen hipotezlerden biri de, migren hastalarında KBB'de bozulma olduğu yönündedir. Ancak literatürde bu hipotezle ilgili veriler sınırlıdır. Alverez ve arkadaşları migren atakları sırasında KBB'nin bütünlüğünün bozulduğunu ileri sürmüşlerdir (135). Başka bir çalışmada ise familial hemiplejik migrende şiddetli atak sırasında MRG'de kortikal ödem ortaya çıkmasının kan beyin bariyerindeki bozuklukla ilgili olduğu belirtilmiştir (136). Deneysel çalışmalar, sumatriptanın dolaşım normal ise KBB'ne kolaylıkla geçemediğini ve ancak KBB'nin bozulduğu durumlarda trigeminal nöronların fonksiyonlarını değiştirerek etkili olduğunu göstermektedir (137). Literatürde kan beyin bariyerinde bozuluk olduğunu ileri süren çalışmalar S100B proteini ve matriks metalloproteaz 9 proteini ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda, migren atakları sırasında bu belirteçlerde yükselme olmasının kan beyin bariyerinde bozuklukla ilgili olduğu ileri sürülmektedir (138,139).

2.9. Nöron Spesifik Enolaz

Nöron spesifik enolaz, enolaz isimli bir proteazın izoenzimidir. Enolaz enziminin 5 farklı izoenzimi vardır. NSE gama-gama subünitleri içermesi nedeniyle diğer izoenzimlerden ayrılır (140,141). NSE enzimi santral ve periferik nöronların sitoplazma ve dendritlerinde bulunur. Ayrıca APUD (amin-precursor-uptake-decarboxylation) hücreleri gibi nöroendokrin karakter gösteren hücrelerde de bulunmaktadır. Dolayısıyla nöronlar ve nöroendokrin hücreleri ilgilendiren olaylarda ve nöroendokrin tümörlerde yükselme gösterir. Bununla birlikte lenfosit, trombosit ve eritrosit gibi kan hücrelerinde de düşük oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (140,141).

NSE santral sinir sisteminde (SSS) bulunan ve protein yapısında olan bir madde olup, beyindeki total çözünebilir proteinin % 0.4-2.2'sini oluşturmaktadır (7,8). Glikolizde önemli rolü vardır (10,142). Serumdaki konsantrasyonu BOS'daki konsantrasyonundan daha yüksektir. Biyolojik yarılanma ömrü ortalama 36-38 saattir (10). Travma ve inme gibi nöronlarda hasar olması durumunda serumda yükselir (12,14). Metabolik aktivite azaldığında ise serumda seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (142).

APUD hücrelerindeki tümörlerde, medulablastom, retinoblastom, nöroblastom gibi nöroektodermal kökenli tümörlerde, seminomda, küçük hücreli akciğer kanserinde, kalp krizi sonrasında beyin hipoksisinde, santral ve periferik sinir sistemini ilgilendiren hücre hasarlarında (iskemik felç, subaraknoid kanama, travmatik beyin hasarı, Guillain-Barre sendromu, bakteriyel menenjit, ensefalit v.s.) BOS ve/veya kanda bu enzim düzeyinde yükseklik saptanmıştır (141-145).

NSE'nin ayrıca konvülsiyon geçiren çocuklarda ve komadaki hastalarda da arttığı belirtilmiştir (11). Asfiktik yenidoğan bebeklerde NSE düzeyi yüksek bulunmuştur (144,145). Siroz ve fulminan hepatite bağlı karaciğer komalarında NSE düzeyi yükselirken, iyi huylu karaciğer hastalıklarında değişiklik saptanmamıştır (143,146).

İnmede NSE düzeyindeki yüksekliğin kötü prognozla ve hasar derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek NSE seviyelerinde kalıcı hasarlar ortaya çıkar. Özellikle enfarkt volümü ile NSE arasındaki ilişkinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (147).

Yeni doğanlarda yapılan bir çalışmada, neonatal nörolojik hasarın amniyon sıvısındaki NSE düzeyleri ölçülerek erken dönemde saptanabileceği belirtilmiştir (148,149).

Yapılan çalışmalarda status epileptikus sonrası kanda NSE düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (150,151). Palio ve arkadaşları ise temporal lob epilepsisinde NSE düzeyinde yükseklik olduğunu ve buna bağlı olarak nöronlarda hasar ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir (152).

NSE tanısal olarak kullanılabileceği gibi prognozda da kullanılabilen önemli bir parametredir. NSE santral nöron hasarlarında hasar şiddeti ile uyumlu olarak önce BOS'ta, daha sonra da kan beyin bariyerindeki bozukluğa bağlı olarak serumda artmaktadır (11,12,153). Ancak serumdaki yükselmelerin her zaman BOS'daki yükselmeyi yansıtmadığı ve hemolizli kanlarda sonuçların yanlış çıkabileceği belirtilmektedir (144,145). Ancak yine de BOS incelemesinin invaziv ve riskli bir işlem gerektirmesi ve seri takiplerinin yapılamaması nedeniyle kan serumunda çalışmak daha pratik bir yöntemdir.

NSE incelemesi enzim immunoassay veya radyoimmunoassay teknikleri ile yapılabilmekte, NSE normal değerleri hasarın şiddetine ve alınma zamanına göre değişiklik göstermektedir. (143). Beyin hasarının sonucunda enzim düzeyinin genelde ilk 18 saatte yükseldiği, bu yüksekliğin 48 saat süresince devam ettiği ve 4-6 gün süreyle düşerek normal seviyeye geldiği belirtilmektedir (12,145).

Stevens ve arkadaşları akut inme durumunda NSE'nin 4 saat içinde yükseldiğini göstermişlerdir (154). Wunderlich ve arkadaşları da NSE'nin inme sonrası maksimum seviyeye 7-18 saat içinde ulaştığını göstermişlerdir (155).

Baş ağrıları ve NSE ile ilgili yapılan çalışmalar literatürde çok sık değildir. Erişkin migren hastalarında atak ve atak arası dönemde NSE düzeyi bakılarak yapılan bir başka çalışmada NSE düzeyinde yükseklik saptanmamış ve bu durum migren ataklarına hücre ölümünün eşlik etmediği şeklinde yorumlanmıştır (138). Yine az sayıda migren hastası ile yapılan bir çalışmada BOS NSE düzeyinde yükseklik olduğu belirtilmiştir (15).

Çocukluk çağında NSE ve migren ilişkisine bakılan bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Bu çalışmada, migren hastalarında ağrısız dönemde ve atak döneminde NSE düzeyi saptanarak, atak döneminde NSE düzeyinde yükseklik olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. NSE'in nöronal hasarı gösteren tanısal bir parametre olması nedeniyle migren ataklarının nöronal hasara yol açıp açmadığının ortaya çıkarılması ve böylelikle hem migren patogenezinin ışık tutulması hem de NSE'in migren tanısı ve prognozunda belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olup olmadığının anlaşılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğine Eylül 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalardan ICHD-II migren tanı ölçütlerine göre migren tanısı konulan 7-17 yaş aralığında 41 ardışık hasta ve çocuk polikliniğine baş ağrısı dışında herhangi bir nedenle başvuran, öyküsünde baş ağrısı bulunmayan 8-17 yaş arasındaki 30 çocuk ve ergen kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Tüm olgularda kronik sistemik hastalık, nöroendokrin tümör, travmatik beyin yaralanması, geçirilmiş inme, multisistemik travma, şiddetli nörolojik ve psikiyatrik bozukluk, hipertansiyon, anemi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk, kanser öyküsü ve baş ağrısının diğer kronik formları sorgulanarak bu özellikleri taşımayan olgular ve kromozomal ve nörolojik hastalık bulgusu olmayan vakalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlangıçta dahil olup atak kanı alınan, ancak atak sonrası kanı alınamayan ya da atak sonrası kanı alınıp, atak kanı alınamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Yapılandırılmış standart bir form ile migrenli hastaların yaşı, cinsiyeti, baş ağrısına ilişkin özellikleri (atak sıklığı, baş ağrısı süresi, baş ağrısı şiddeti, baş ağrısına eşlik eden semptomlar, baş ağrısını tetikleyen etkenler) ve aile öyküsü elde edildi. Atak sıklığı son üç aydaki atakların ortalaması alınarak hesaplandı. Atak şiddeti için hastanın ağrıyı hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli şeklinde tanımlaması istendi. Hasta ve kontrol grubundaki her hastada sistemik fizik ve nörolojik inceleme yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce hastanemiz etik kurulundan çalışma için onay alındı. (KA 06/197) Çalışma kapsamına alınan tüm olgular ve aileleri çalışma konusunda bilgilendirilerek, Gönüllü Denek Bilgilendirme ve Onay Formu anne veya babaya yazılı olarak onaylatıldı.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Olgulardan serum NSE düzeyi çalışılmak üzere düz biyokimya tüpüne 3 cc kan alındı. Migrenli hastalardan kan örneğinin ilki, baş ağrısı en az orta şiddetli olan olgulardan ağrı başladıktan sonra 6-24 saat içinde , ikincisi ise baş ağrısından en az 7 gün sonra alındı. İkinci örnek alınırken hastaların özellikle son 7 gün içinde baş ağrısının olmamasına dikkat edildi. Örnekler 1 saat içinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarına ulaştırıldı.

Düz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri; immunoassay yöntemiyle invitro ortamda çalışıldı. Üst sınır 15.7-17.0 ng/ml idi. Alınan kan örnekleri 1 saat içinde santrifüj edildi. Hemolizli kan örnekleri çalışmaya alınmadı. Örnekler gerekli görüldüğü hallerde 6 saat 15-25 C'de, 24 saat 2-8 C'de, ve 3 ay -20 C'de bekletildi ve daha sonra çalışıldı. Testin yanılma payı $< 0,05$ ng/ml idi.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Olgular migren ve kontrol grubu olarak kümelendi. Migren grubu da kendi içinde auralı ve aurasız migren grubu olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, migren tipi gibi parametreler tanımlayıcı istatiksel yöntemlerle belirlendi. Tüm verilerin aritmetik ortalaması, ortancası, standart sapması, minumum ve maksimum değerleri hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro Wilks testi ile kontrol edildi. Değişkenler normal dağılım göstermediğinde bağımlı iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, bağımsız iki grup karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi yapıldı. Kategorik verilerin analizinde ise ki-kare testlerinden Fisher Exact testi ve Olabilirlik Oran testi (Likelihood ratio) kullanıldı. Veri seti SPSS 11.5 istatistik paket programı ile analiz edildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya 25 kız ve 16 erkek toplam 41 migrenli hasta ve kontrol grubu olarak 18 kız ve 12 erkek toplam 30 sağlıklı çocuk ve ergen alındı. Migren ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. ($p=1$, Fisher Exact test)

Migrenli olguların yaşları 7-17 yaş arasında olup ortalama yaş 14.58 ± 2.35 (ortanca 15), kontrol grubundaki olguların yaşları 8- 17 olup ortalama yaş 14.14 ± 2.18 (ortanca 15) bulunmuştur. Migren ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından fark saptanmamıştır. ($p= 0.325$, Mann-Whitney U testi) Tablo 4.1'de hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Gruplar	Migren (n=41)	Kontrol (n=30)	p
Yaş	14.5 $\pm$ 2.4	14.1 $\pm$ 2.1	$p>0.05$
Cinsiyet (kız/erkek)	25/16	18/12	$p>0.05$

4.2. Migren Grubunun Özellikleri

Migrenli olgularda ağrının 34 olguda (% 82.9) zonklayıcı, 1 olguda (% 2.4) sıkıştırıcı ve 6 olguda (% 14.6) hem sıkıştırıcı hem zonklayıcı ya da patlayıcı şekilde olduğu görüldü. Ağrı olguların 13'ünde (% 31.7) tek taraflı, 18 olguda (% 43.9) çift taraflı ve 10 olguda (% 24.4) bazen tek , bazen çift taraflıydı. Tablo 4.2.'de migrenli olguların baş ağrılarının özellikleri görülmektedir.

Migrenli olguların 36'sında (% 87.8) baş ağrısı sırasında fotofobi, 38'inde (% 92.7) ise fonofobi mevcuttu. Olguların 2'sinde (% 4.9) ağrı sırasında her zaman, 9'unda (% 22) ise ara sıra kokulara hassasiyet vardı. Bulantı, atak sırasında hastaların 15'inde (% 36.6) izlenirken, kusma yalnızca 5 hastada (% 12.2) görüldü. Tablo 4.3.'de baş ağrısına eşlik eden bulgular görülmektedir.

Migrenli olguların 15'inde (% 36.6) baş ağrısı atağının sabah saatlerinde, 7'sinde (% 17.1) öğleden sonra, 19'unda ise (% 46.3) günün herhangi bir saatinde başladığı öğrenildi. Ağrıyı geçiren faktör olarak 9 olgu (% 22) ağrı kesici kullanımını söylerken, 7 olguda (% 17.1) uyumak ya da sessiz ve karanlık odada dinlenmenin etkili olduğu öğrenildi. 25 olguda (% 61) ise dinlenmek, uyumak ve/veya ağrı kesici almanın birlikte etkili olduğu öğrenildi.

Olguların 27'si (% 75.9) ağrıyı tetikleyici bir faktör tanımladı. Tetikleyici faktörlerin sıklık sırası ile stres, uykusuzluk, ışık veya güneş, gürültü, menstruasyon, soğuk hava ve nem olduğu gözlemlendi. Migrenli olguların 32'sinde (% 78) birinci ve/veya ikinci derece yakınlarında migren öyküsü vardı.

Olguların 34'ünde (% 82.9) her baş ağrısında ya da arada sırada ağrı kesici kullanma öyküsü vardı. 8 olgu (% 19.5) migren için koruyucu tedavi kullanmıştı ya da kullanıyordu. Olguların ve kontrol grubunun hepsinin fizik ve nörolojik muayeneleri normaldi.

Tablo 4. 2. Migrenli hastaların baş ağrısının özellikleri

Baş ağrısının özellikleri		Olgu sayısı	
		n	%
Ağrının şekli	Zonklayıcı	34	82.9
	Sıkıştırıcı	1	2.4
	Her iki şekilde	6	14.6
	Toplam	41	100
Ağrının yeri	Tek taraflı	13	31.7
	Çift taraflı	18	43.9
	Her iki şekilde	10	24.4
	Toplam	41	100

Tablo 4.3. Baş ağrısına eşlik eden bulgular

Baş ağrısına eşlik eden bulgular	Olgu Sayısı	
	n	%
Fotofobi	36	87.8
Fonofobi	38	92.7
Bulantı	15	36.3
Kusma	5	12.2

Migrenli olguların 12'si (% 29.3) auralı migren, 29'u (% 70.7) aurasız migrendi. Aurasız migrenli olguların 18'i kız (% 60), 12'si (% 40) erkekti. Auralı grubun 7'si kız (% 63.6), 5'i (% 36.4) erkekti. Auralı ve aurasız migren grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. (**p=0.734, Fisher's Exact test**) Aurasız migrenli olguların yaşları 8-17 yaş arasında olup ortalama yaş 14.40 ± 2.50 (ortanca: 14.4) bulundu. Auralı migrenli olguların yaşları da 10-17 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 15.00 ± 1.90 (ortanca:15) bulundu. Auralı ve aurasız migren grupları arasında yaş dağılımı açısından fark yoktu. (**p=0.641, Mann-Whitney test**) Migren grubunun demografik özellikleri Tablo 4.4'de görülmektedir.

Tablo 4.4. Migren grubunun demografik özellikleri

Gruplar	Aurasız Migren (n =29)	Auralı Migren (n=12)	p
Yaş	14.4 ± 2.5	15 ± 1.9	$p > 0.05$
Cinsiyet (kız/erkek)	17/12	8/4	$p > 0.05$

Auralı migrenli olguların hepsi özgün auralı migrendi. 11 olguda görsel belirtiler, 1'inde duyuşsal belirtiler vardı. 11 olguda aura ağrıdan önce görülürken yalnızca bir olguda ağrı sırasında ortaya çıkıyordu. 10 olguda 5 dakikadan az sürerken, 2 olguda 20-60 dakika sürdüğü öğrenildi.

Migrenli hastaların 22'si (% 53.7) haftada 1-3 kez, 14'ü (% 34.1) ayda 2-3 defa, 5'i (% 12.2) ayda bir veya daha az sıklıkta baş ağrısı atağı geçirmekteydi. Auralı ve aurasız migren grupları arasında atak sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık yoktu. ($p=0.149$, Likelihood Ratio test) Migren gruplarının atak sıklığı dağılımı Tablo 4.5'de görülmektedir.

Tablo 4.5. Auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı atak sıklığının karşılaştırılması

Migren grupları		*Atak sayısı			Toplam
		Haftada 1-3 gün	Ayda 2-3 defa	Ayda ≤ 1	
Aurasız migren grubu	n	14	9	6	29
	%	48.3	31	20.7	100
Auralı migren grubu	n	4	4	4	12
	%	33.3	33.3	33.3	100
Toplam	n	18	13	10	41
	%	43.9	31.7	24.4	100

* $p=0.149$, Likelihood Ratio test

Migrenli hastaların 6'sı (% 14.6) baş ağrısını orta şiddette, 20'si (% 48.8) şiddetli, 15'i (% 36.6) ise çok şiddetli olarak tanımladı. Baş ağrısı şiddetini hafif olarak tanımlayan olgular çalışmaya alınmadı. Migren grupları baş ağrısı şiddeti açısından karşılaştırıldığında aurasız migrenli olgularda baş ağrısının daha şiddetli olduğu görüldü. Fark anlamlı bulundu. ($p=0.007$, Likelihood Ratio test) Migren gruplarının baş ağrısının şiddetinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6. Auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı şiddetinin karşılaştırılması

Migren grupları	Orta		*Şiddet Şiddetli	Çok şiddetli	Toplam
Aurasız migren grubu	n	1	15	13	29
	%	3.4	51.7	44.8	100
Auralı migren grubu	n	5	5	2	12
	%	41.7	41.7	16.7	100
Toplam	n	6	20	15	41
	%	14.6	48.8	36.6	100

* $p = 0.07$, Likelihood Ratio test

Migren hastalarının 18'inde (% 43.9) baş ağrısı süresinin 1-4 saat, 13'ünde (% 31.7) baş ağrısı süresinin 4-12 saat, 10'unda (% 24.4) ise baş ağrısı süresinin 24 saatten daha uzun olduğu gözlemlendi. Auralı ve aurasız migren grupları baş ağrısı süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p = 0.608$, Likelihood Ratio testi) Tablo 4.7.'de auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı süresinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Migrenli hastaların 14'ünde (% 34.1) migren süresinin 1 yıldan az, 10'unda (% 24.4) migren süresinin 1-3 yıl ve 17'sinde (% 41.5) 3 yıldan daha uzun olduğu gözlemlendi. Auralı ve aurasız migren grupları migren süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı. ($p = 0.503$, Likelihood Ratio test) Tablo 4.8'de auralı ve aurasız migren gruplarının süre açısından karşılaştırılması gösterilmektedir.

Hastaların 38'ine (% 92.7) MRG yapıldı. 35 (% 85.4) hastada normal, 1 (% 2.4) hastada hiperintens değişiklikler, 2 (% 4.9) hastada özgül olmayan bulgular saptandı.

Tablo 4.7. Auralı ve aurasız migren gruplarının baş ağrısı süresinin karşılaştırılması

Migren grupları	*Baş ağrısı süresi			Toplam
	1-4 saat	4-12 saat	12-24 saat	
Aurasız migren grubu	n 15	9	5	29
	% 51.7	31	17.2	100
Auralı migren grubu	n 7	5	0	12
	% 58.3	41.7	0	100
Toplam	n 22	14	5	41
	% 53.7	34.1	12.2	100

* p = 0.608, Likelihood Ratio test

Tablo 4.8. Auralı ve aurasız migren gruplarının migren süresinin karşılaştırılması

Migren grupları	*Migren süresi			Toplam
	1 yıldan az	1-3 yıl	3 yıldan fazla	
Aurasız migren grubu	n 9	6	14	29
	% 31	20.7	48.3	100
Auralı migren grubu	n 5	4	3	12
	% 41.7	33.3	25	100
Toplam	n 14	10	17	41
	% 34.1	24.4	41.5	100

* p = 0.503, Likelihood Ratio test

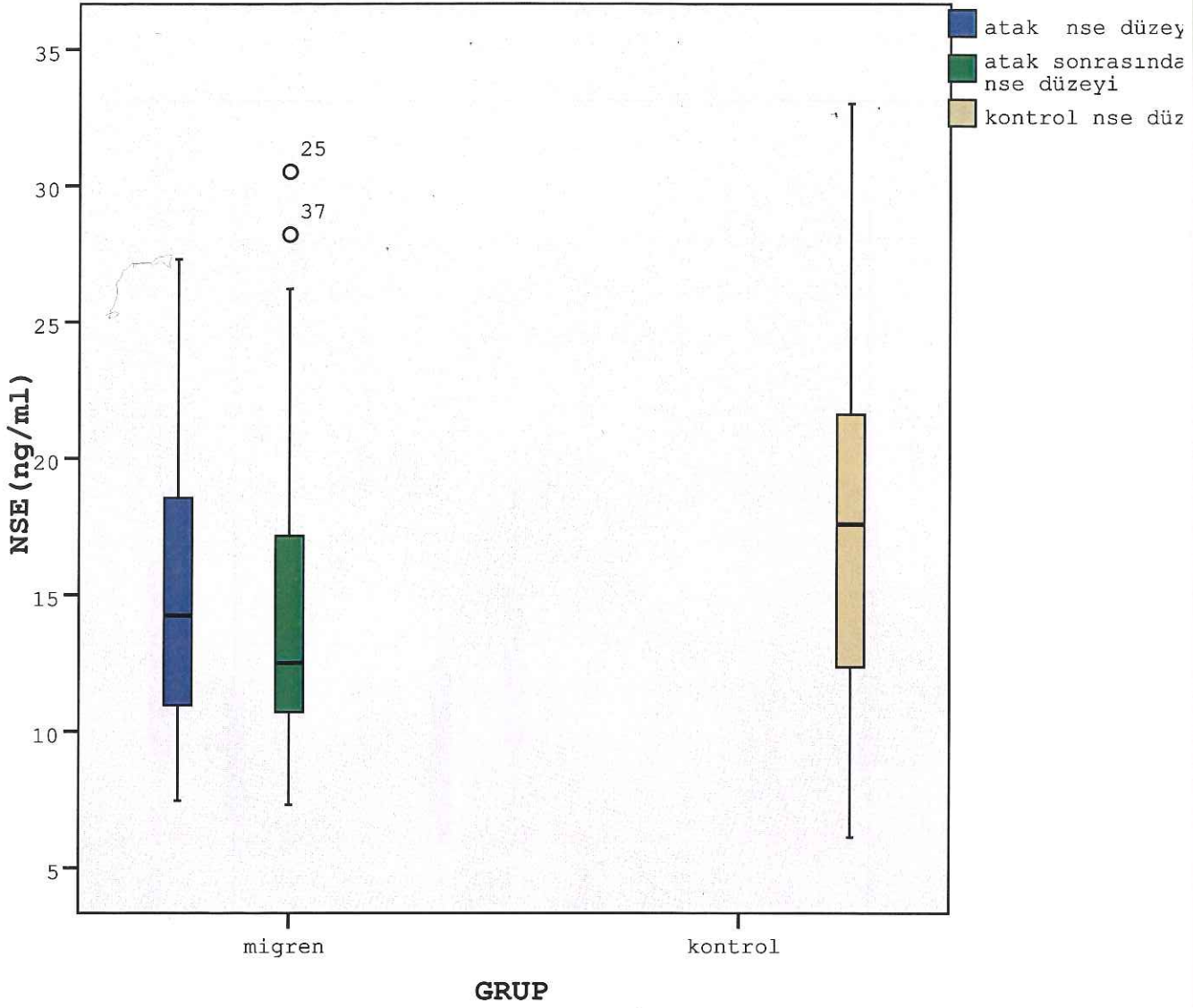
4.3. Migren ve Kontrol Gruplarının Serum NSE Düzeyleri

NSE düzeyi migrenli olgularda atak sonrası dönemde ortalama 14.66 ± 5.60 ng/ml (7.30-14.66) atak döneminde ise ortalama 15.73 ± 6.06 ng/ml (7.45-34.20) bulunmuştur. Kontrol grubunda NSE düzeyi ortalama 17.37 ± 6.64 ng/ml (6.10-33.00) saptanmıştır. Migren grubunda atak ve atak sonrası dönemdeki NSE düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ($p=0.347$, Wilcoxon Signed Ranks Testi) Migren grubundaki hastaların atak dönemi ve kontrol grubu arasında ($p=0.233$, Mann-Whitney U testi) ve yine migren hastalarının atak sonrası dönemi ile kontrol grubu arasında ($p=0.057$ Mann-Whitney U testi) istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır. Migren ve kontrol grubu NSE düzeyi şekil 4.1'de gösterilmiştir.

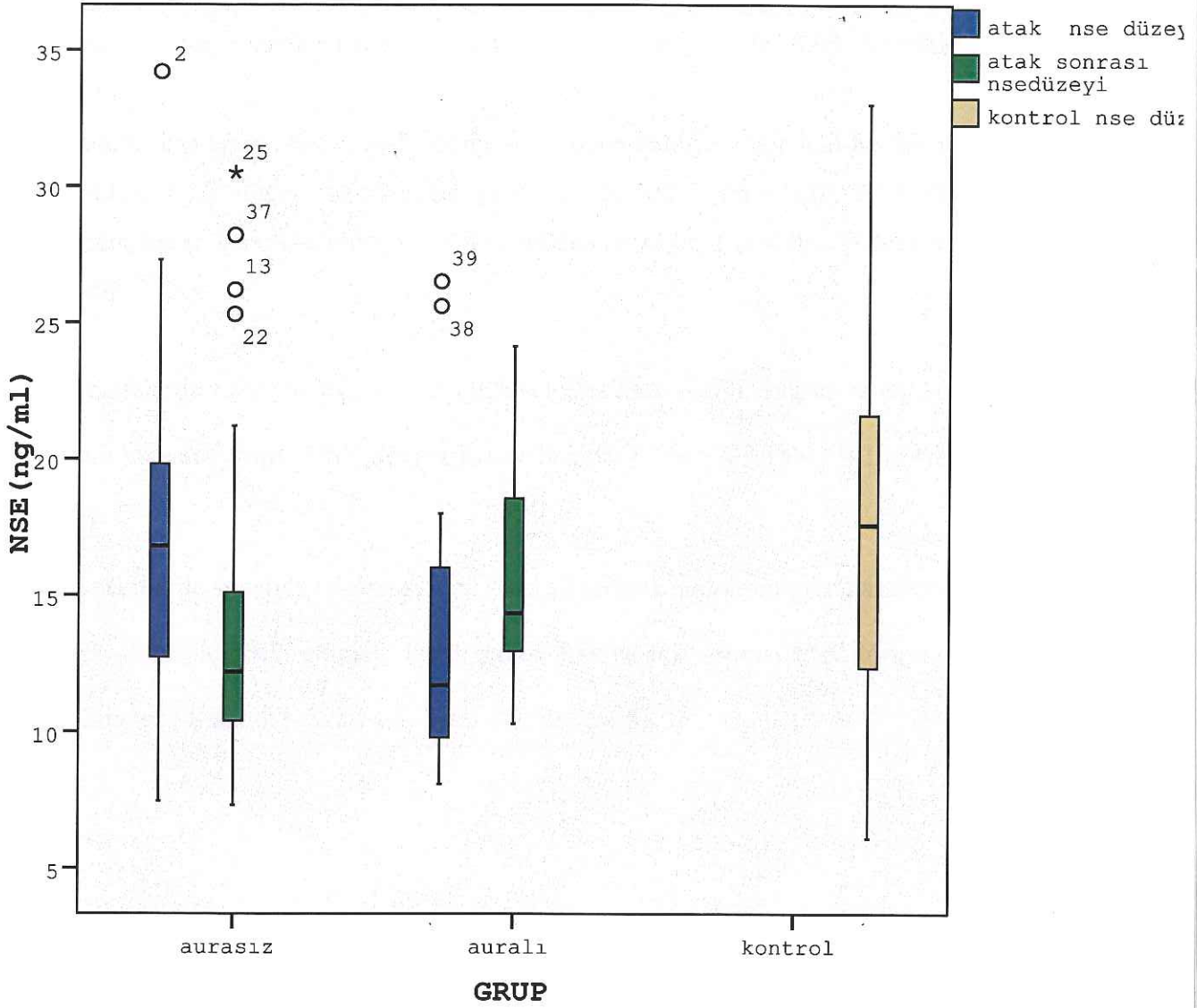
Auralı migren hastalarında atak döneminde NSE düzeyi ortalama 12.75 ± 5.11 ng/ml (8.08-25.60), atak sonrası dönemde ise ortalama 15.84 ± 4.36 ng/ml (10.30-24.12) olarak saptanmıştır. Atak ve atak sonrası dönemdeki NSE düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p=0.239$, Wilcoxon Signed Ranks Testi) Atak dönemi ve kontrol grubu arasında ($p=0.194$, Mann-Whitney U testi) ve atak sonrası dönem ve kontrol grubu arasında da ($p=0.234$, Mann-Whitney U testi) anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Aurasız migren hastalarında atak döneminde NSE düzeyi ortalama 16.24 ± 5.95 ng/ml (7.45-34.20), atak sonrası dönemde ise ortalama 14.07 ± 6.10 ng/ml (7.30-30.50) bulunmuştur. Atak ve atak sonrası dönemdeki NSE düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0.056$, Wilcoxon Signed Ranks Testi) Atak dönemi ve kontrol grubu arasında ($p=0.090$, Mann-Whitney U testi) ve atak sonrası dönem ve kontrol grubu arasında da ($p=0.121$, Mann-Whitney U testi) istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Auralı ve aurasız migren atak – atak sonrası dönem NSE düzeyi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Migren atak ve atak sonrası dönem ve kontrol grupları NSE düzeyi karşılaştırılması



Şekil 4.2. Auralı ve aurasız migren hastaları atak ve atak sonrası dönem ve kontrol grubu NSE düzeyinin karşılaştırılması

Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile atak sıklığı, baş ağrısının şiddeti baş ağrısının süresi ve migren süresi karşılaştırılmıştır. NSE düzeyi ile bakılan parametreler arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$, **Kruskal-Wallis testi**)

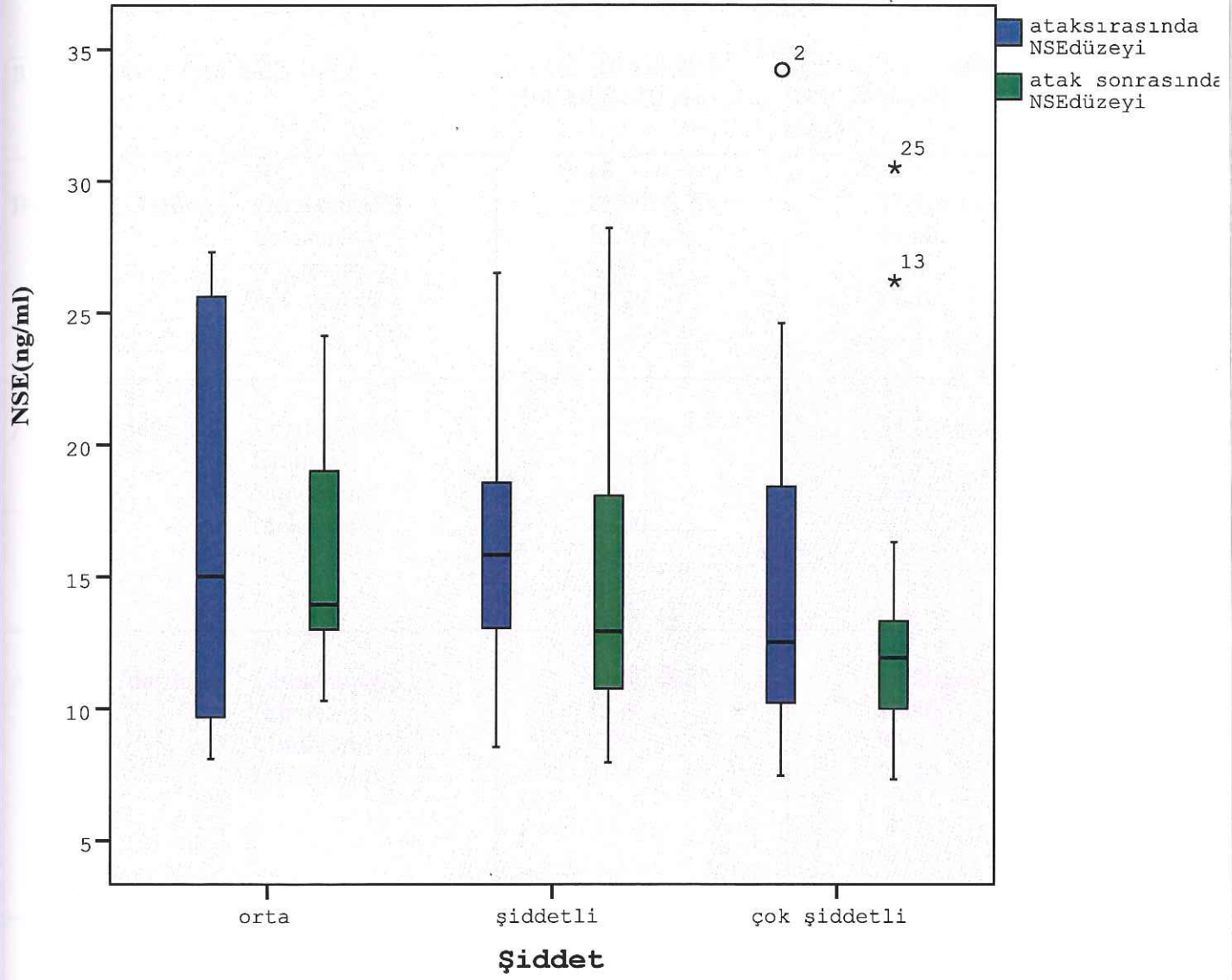
Migren şiddeti, baş ağrısı süresi, atak sıklığı ve migren süresinin içindeki her bir grup atak ve atak sonrası NSE düzeyi bakımından kendi içinde karşılaştırılmıştır. NSE düzeyi ile bakılan parametreler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$, **Wilcoxon Signed Ranks Testi**)

Aşağıdaki tablolarda sırasıyla migren şiddeti, baş ağrısı atak sıklığı, migren hastalık süresi ve baş ağrısının süresine göre NSE düzeyi gösterilmiştir. (Tablo 4.9,Tablo 4.10, Tablo 4.11, Tablo 4.12)

Aşağıdaki şekillerde sırasıyla migren şiddeti, baş ağrısı atak sıklığı, migren hastalık süresi ve baş ağrısının süresi içindeki gruplar, kendi içinde atak ve atak sonrası NSE düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6)

Tablo 4.9. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile şiddetin karşılaştırılması

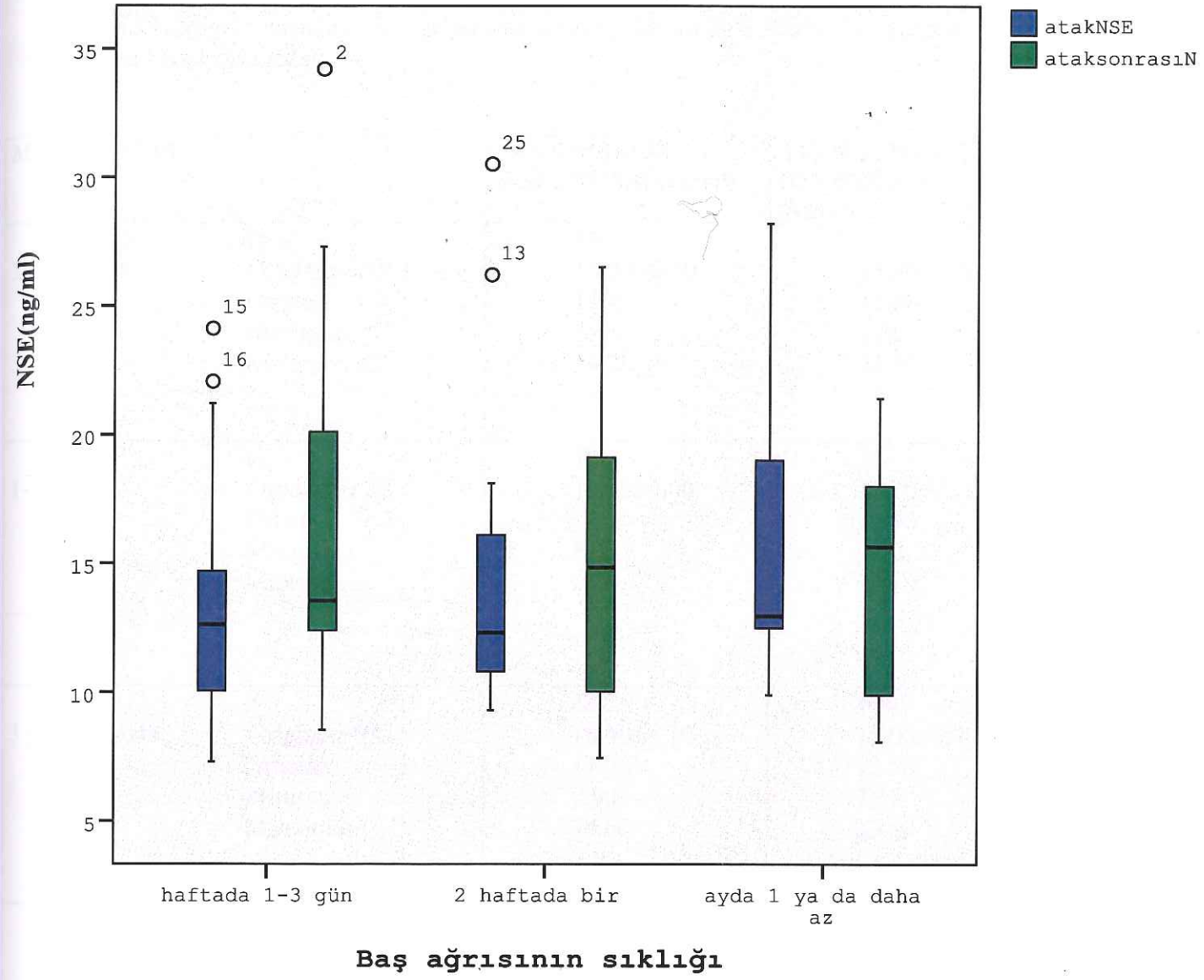
ŞİDDET		ATAK SIRASINDA NSE DEĞERİ (ng/ml)	ATAK SONRASI NSE DEĞERİ (ng/ml)	p
Orta	N	6	6	0.917
	Ortalama± SS	16.70±8.20	15.70±5.00	
	Ortanca	15.01	13.94	
	Minimum	8.08	10.30	
	Maksimum	27.30	24.12	
Şiddetli	N	20	20	0.390
	Ortalama±SS	16.00±4.50	15.00±5.50	
	Ortanca	15.82	12.90	
	Minimum	8.50	7.94	
	Maksimum	26.50	28.20	
Çok şiddetli	N	15	15	0.426
	Ortalama±SS	14.90±7.20	13.70±6.30	
	Ortanca	12.50	11.90	
	Minimum	7.45	7.30	
	Maksimum	34.20	30.50	
P		0.417	0.295	



Şekil 4.3. Migren şiddet derecesi ile atak ve atak sonrası dönemde NSE düzeyi

Tablo 4.10. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile atak sıklığının karşılaştırılması

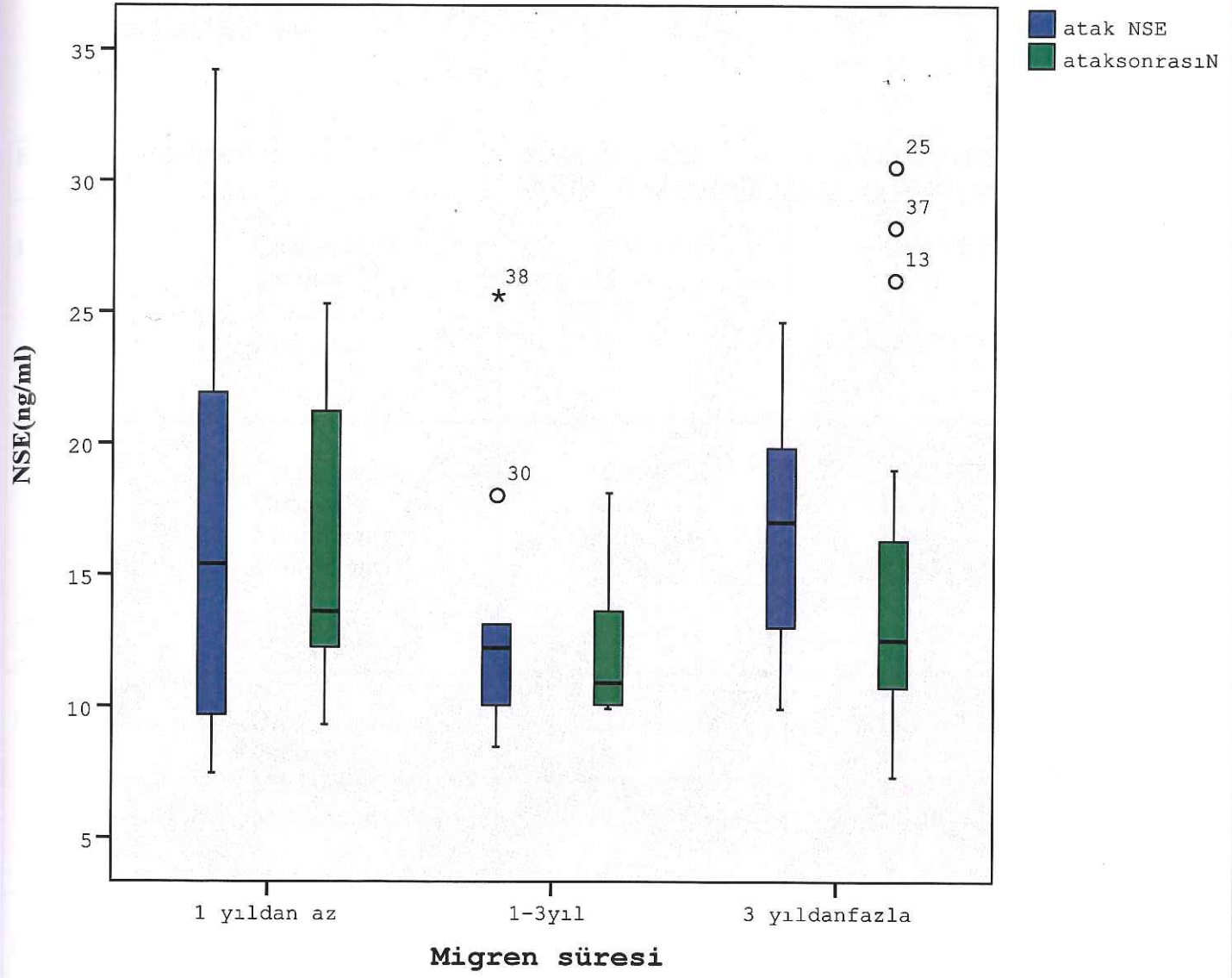
AŞ AĞRISI ATAK SIKLIĞI		ATAK SIRASINDA NSE DEĞERİ (ng/ml)	ATAK SONRASI NSE DEĞERİ (ng/ml)	p
Haftada 1-3 gün	N	18	18	0.070
	Ortalama±SS	16.40±6.70	13.50±4.70	
	Ortanca	13.50	12.60	
	Minimum	8.50	7.30	
	Maksimum	34.20	24.10	
Ayda 2-3 defa	N	13	13	0.916
	Ortalama±SS	15.40±6.10	15.00±6.40	
	Ortanca	14.80	12.30	
	Minimum	7.40	9.30	
	Maksimum	26.50	30.50	
Ayda bir /daha az	N	10	10	0.284
	Ortalama±SS	14.80±4.80	16.20±6.20	
	Ortanca	15.6	12.90	
	Minimum	8.08	9.90	
	Maksimum	21.4	28.20	
P		0.915	0.549	



Şekil 4.4. Baş ağrısı atak sıklığı ile atak ve atak sonrası dönemde NSE düzeyi

Tablo 4.11. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile migren süresinin karşılaştırılması

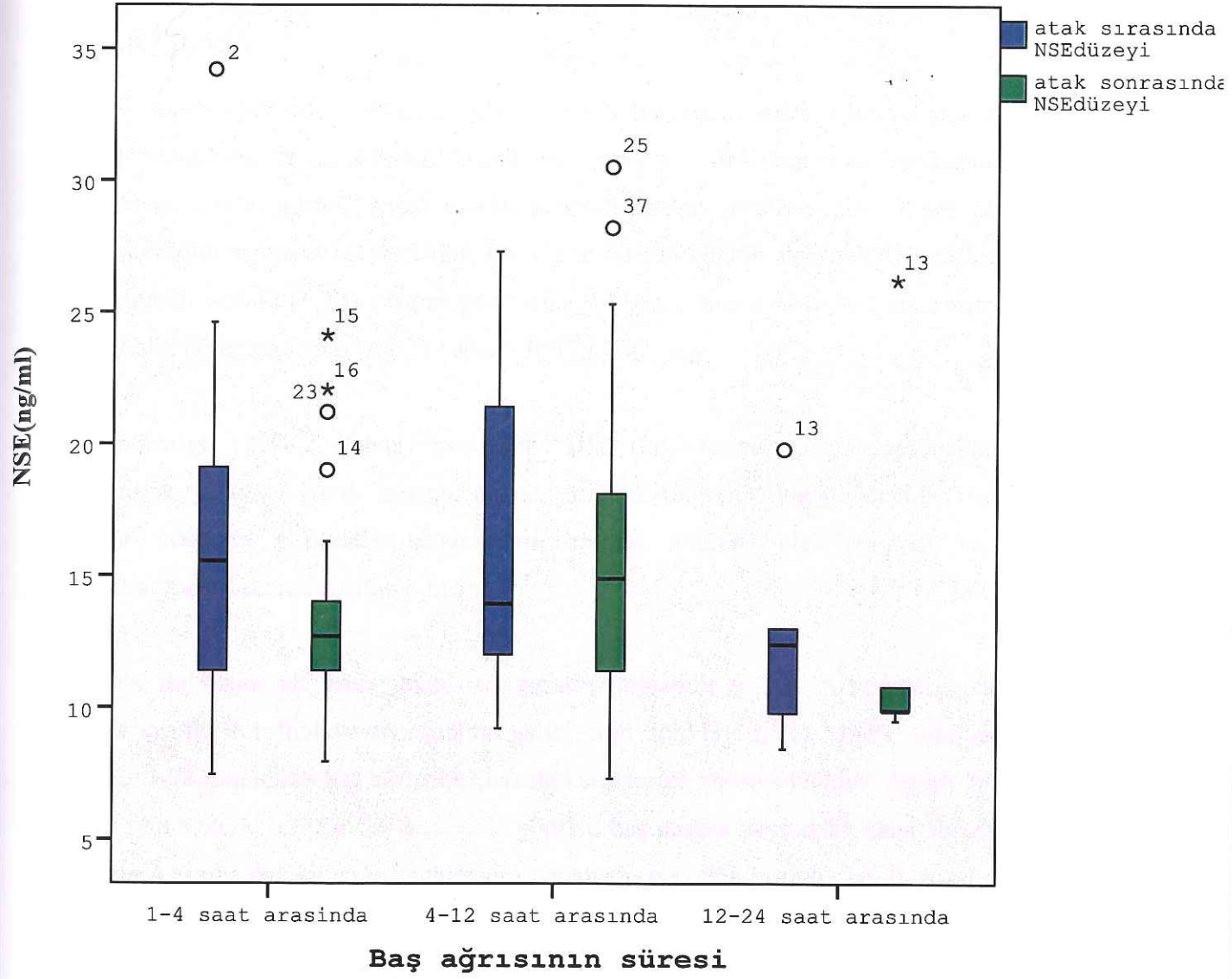
MİGREN SÜRE		ATAK SIRASINDA NSE DEĞERİ (ng/ml)	ATAK SONRASI NSE DEĞERİ (ng/ml)	p
1 yıldan az	N	14	14	0.875
	Ortalama±SS	16.50±8.20	15.90±5.20	
	Ortanca	15.40	13.60	
	Minimum	7.40	9.30	
	Maksimum	34.20	25.30	
1-3 yıl	N	10	10	0.799
	Ortalama±SS	13.30±5.00	12.10±2.70	
	Ortanca	12.2	10.90	
	Minimum	8.45	9.90	
	Maksimum	25.6	18.10	
3 yıldan fazla	N	17	17	0.156
	Ortalama±SS	16.40±4.10	15.00±6.90	
	Ortanca	17.00	12.50	
	Minimum	9.90	7.30	
	Maksimum	24.60	30.50	
p		0.191	0.196	



Şekil 4.5. Migren süresi ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi

Tablo 4.12. Migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile baş ağrısı süresinin karşılaştırılması

BAŞ AĞRISI SÜRESİ		ATAK SIRASINDA NSE DEĞERİ (ng/ml)	ATAK SONRASI NSE DEĞERİ (ng/ml)	p
1 -4 saat	N	22	22	0.149
	Ortalama±SS	15.90±6.20	13.80±4.10	
	Ortanca	15.50	12.70	
	Minimum	7.45	7.90	
	Maksimum	34.20	24.10	
4-12 saat	N	14	14	0.925
	Ortalama±SS	16.40±6.30	16.40±7.00	
	Ortanca	13.90	14.80	
	Minimum	9.20	7.30	
	Maksimum	27.30	30.50	
12-24 saat	N	5	5	0.893
	Ortalama±SS	12.60±4.30	13.20±7.20	
	Ortanca	12.40	9.90	
	Minimum	8.40	9.50	
	Maksimum	19.80	26.20	
p		0.404	0.812	



Şekil 4.6. Baş ağrısı süresi ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi

5. TARTIŞMA

Migren yaygın, çok çeşitli etkenleri olan, şiddetli baş ağrısı atakları ile ve otonomik sinir sistemi bozukluğu ile karakterize, kronik ve prognozu değişken olan bir hastalıktır (1). Tekrarlayan ataklar görülür ancak ataklar arasında bulgu görülmez (2). Görsel ve duyuşal geçici nörolojik semptomlar içerebilir. Baş ağrısı kişinin günlük aktivitelerini etkileyebilecek kadar şiddetli olabilir (6,20). Migren prevalansı 3-7 yaş arasında % 3, 7-11 yaş arasında % 4-11, ergenlik döneminde ise % 8-23 sıklıktadır (25,26).

Sınıflandırması 2004 yılında yenilenen IHS kriterlerine göre yapılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre; auralı migren, aurasız migren, migrenin yaygın öncülleri olabilecek çocukluk çağının periyodik sendromları, retinal migren, olası migren ve migren komplikasyonları olarak ayrılmıştır (6).

Migrenin iki major alt grubu auralı ve aurasız migrendir (6,20). Aurasız migren bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği zonklayıcı, tek taraflı, orta ya da ağır şiddetli, 1-72 saat süren baş ağrısı atakları ile karakterize bir bozukluktur. Auralı migren ise, migren tanı kriterlerini taşıyan hastalarda görülen beş dakika veya daha uzun sürede gelişen ve en fazla altmış dakika içinde sonlanan, tamamen geri dönüşümlü olan duyuşal ve görsel belirtiler ile disfazik konuşma bozukluğunu içeren bir bozukluktur (6).

Çalışmamızda migrenli olgularımızın yaşları 8-17 yaş arasında değişmekte olup ortalama 14.50 ± 2.35 'dir.(15) Ergenlerde migrenin kız hastalarda daha sık olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (21,156). Bizim çalışma grubumuzda da olguların üçte ikisini kız hastalar oluşturmaktadır.

Migrenin tanı kriterleri arasında bulunan zonklayıcı baş ağrısı (% 82.9), fotofobi (% 87.8) ve fonofobi (% 92.2) (5) hastalarımızın büyük çoğunluğunda mevcuttu.

Yeni ICHD-II ölçütleri migren baş ağrısının küçük çocuklarda genellikle iki taraflı olduğunu; tek taraflı ağrının geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıktığını göstermektedir (6). Migrenli olgularımızın % 31.7'sinde ağrının tek taraflı, % 43.9'da ise çift taraflı olduğu görülmüştür. Olguların % 24.4'ünde ise ağrı başın arkasında ya da bazen tek taraflı bazen çift taraflı olarak tanımlanmıştır.

Bir çalışmada gastrointestinal semptomların % 22 oranında olduğu (157), başka bir çalışmada ise bu oranın % 53'e kadar çıktığı belirtilmiştir (158). Bizim çalışma grubumuzdaki migrenli olgularda bu oran % 36.6 idi.

Migren tetikleyicileri çeşitli olup çocuk ergen yaş grubunda en sık bildirilenler stres, yorgunluk, egzersiz, parlak ışık ve ders çalışmadır (21). Çalışmamızda migrenli olguların 27'si (%75.9) ağrıyı tetikleyici bir faktör tanımladı. Tetikleyici faktörlerin sıklık sırası ile stres, uykusuzluk, ışık veya güneş, gürültü, menstruasyon, soğuk hava ve nem olduğu gözlemlendi.

Migrende pozitif aile öyküsü % 56-% 77.5 olguda bildirilmiştir (159). Çalışmamızda hastalarımızın % 78'inde 1. ve 2. derece akrabalarında baş ağrısı öyküsü vardı.

Aurasız migren ile auralı migrenin prevalansının birbirine oranı yaklaşık 3:1'dir (160). Benzer şekilde migrenli olgularımızın üçte birinin auralı migren olduğu gözlemlendi.

Aura görsel semptomlar şeklinde olabileceği gibi çok değişik tip fokal bulgulardan da oluşabilir. Çalışmamızda olguların hepsi özgün auralı migrendi. Auralı migrenli olgularda görsel aura en sık olandır (161). Bizim çalışma grubumuzda da hastaların 11'inde görsel aura belirtileri mevcuttu. Yalnızca 1 hastada duyuşal belirtiler vardı.

Erişkin hastalarda migren atağı 4-72 saat sürmekte, buna karşın çocuklarda ağrı 1-4 saat içinde sona ermektedir (162). Migrenli olgularımızın % 43.3'ünde ağrının 1-4 saat sürdüğü, % 31.7'sinde 4-12 saat sürerken yalnızca % 24.4'ünde 12-24 saat arasında olduğu gözlemlenmiştir.

Migrenli çocuklarda baş ağrısının % 90-94 oranında orta ya da şiddetli olduğu gösterilmiştir (163). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların da baş ağrıları orta ya da daha şiddetliydi. Çalışma grubumuzda aurasız migren hastalarının ağrısı auralı olanlara göre daha şiddetli olarak algıladıkları görüldü. Markus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aurasız migrenli hastalarda baş ağrısı şiddetinin fiziksel aktivite ile artmasının auralı migrenli hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (164).

Nöron spesifik enolaz hücre sitoplazmasında ve nöroendokrin hücrelerinde bulunan bir hücre içi proteindir. Beyinde ise nöronlara özgüdür. Dimerik ve glikolitik olan bu enzimin bilinen üç subtipi ve beş izoenzimi vardır. Moleküler ağırlığı 78 kDA'dır (165-167). Beyindeki proteinlerin % 0.4-2.2'sini oluşturur. Erişkinlerin beyinde neokortekste yüksek düzeyde bulunurken, piramidal traktus ve korpus kallosumda daha düşük oranda bulunur (7,142).

NSE'nin SSS'deki rolü çok açık değildir. Ancak deneysel bazı çalışmalarda hücre koruyucu olarak görev yaptığı gösterilmiştir (9). Ayrıca son zamanlarda NSE'nin glikolizde anahtar rolü olan bir enzim olduğu belirtilmektedir (10,142). NSE kanda eritrosit ve trombositlerde de bulunur (10). Bu nedenle hemolizli kanda bir miktar yükselir (168). Çeşitli nörolojik hastalıklarda BOS ve serumda NSE düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Akut iskemik inme, Creutzfeldt- Jacob hastalığı, hipoksik beyin hasarları, baş yaralanmaları ve status epileptikus gibi hastalıklarda NSE düzeyi BOS ve serumda yüksek saptanmıştır (12,151,153,169,170).

Serebrovasküler sisteme bağlı hasarlarda bu enzim düzeyinde yükseklik olduğu saptanmış ve bu yüksekliğin hasar derecesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (151,171,172). Lafon-Cazal ve arkadaşları NSE'nin kanda yükselmesi için nöronal ölümün şart olmadığını, geçici nöron hasarlanmasında da NSE düzeyinde yükseklik olduğunu belirtmişlerdir (171). NSE nöronal harabiyette ve kan beyin bariyerinde bozukluk olduğunda ilk önce BOS'ta ardından da kanda yükselir (11,12,168,173). Yüksek NSE düzeylerinin özellikle erişkin hastalarda akut inme döneminde görüldüğü ve bu yüksekliğin derecesi ile prognoz arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yüksek NSE seviyelerinde klinik durumun daha kötü seyrettiği ve ileri dönemde sekellerin gözlendiği belirlenmiştir (147).

Buradan yola çıkarak NSE'nin tanı ve prognozda kullanılabilecek bir parametre olduğu vurgulanmıştır (11,12). Ancak NSE ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu erişkin hasta grubunda yapılmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çocuklarda çeşitli nörolojik hastalıklarda NSE düzeyinde yükseklik olduğunu ilk gösteren Ko ve arkadaşlarıdır (174).

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarında bazı çalışmalarda NSE düzeyinde yükseklik olduğu gösterilmiştir. Rodriguez-Nunez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menenjit tanısı alan 100 hastada BOS'da NSE düzeyine bakılmıştır (175). Bakteriyel, viral ve tüberküloz menenjiti olarak ayrılan hastalarda, viral menenjitlerde NSE düzeyi daha yüksek bulunmuş ve viral menenjitlerde nöron enerji metabolizmasının değişebileceği ileri sürülmüş ancak bunun klinik sonuçlarının çok açık olmadığı belirtilmiştir (175).

Son zamanlarda tartışılan konu migrenin basit bir hastalık mı yoksa progresif bir beyin bozukluğu mu olduğudur. Son yapılan yayınlar migrenin özellikle progresif bir beyin bozukluğu olduğu hipotezini güçlü bir şekilde düşündürmektedir (176). Scher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 1 yıldan fazla süreyle migren atağı görülen hastaların % 3'ünde episodik baş ağrısının (sıklığı yılda 2-104 gün) kronik ilerleyici baş ağrısına (atak sıklığı yılda 180 günden fazla) dönüştüğü gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları çok sayıda klinik çalışma ve vaka kontrol çalışmalarıyla karşılaştırılmıştır. Hastalığın progresif forma ilerlemesinden birçok faktör sorumlu tutulmuştur (176).

Bir çalışmada özellikle auralı migren ve inme arasındaki ilişkiye dikkat çekilmekte ve migrenin iskemik inmeye neden olabileceği ileri sürülmektedir (13). Migrenli hastalarda beyinde sessiz enfarkta benzer lezyonların görülmesi (95,96), migren ve inmenin bir arada görüldüğü CADASIL ve MELAS gibi bazı spesifik bozukluklar (97) ve iskemik inme tanısı konulan hastalarda yapılan çalışmayla migrenöz enfarkt insidansının % 0.5- % 1.5 arasında olduğunun gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir (98-100). Auralı migren hastası olan 30 yaş üzeri kadınlarda, sigara ve doğum kontrol hapı kullanımı da söz konusuysa riskin arttığı ileri sürülmektedir (99).

Yapılan alışmalar NSE'nin akut inmede nöronlarda hasarlanmaya bağlı olarak yükseldiğini göstermektedir (177,178). Özellikle akut inmedeki bu yükselmenin nöronlardaki hasarı ve prognozu göstereceğinden yola çıkılarak inme ve NSE ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Selakovic ve arkadaşları; akut beyin enfarktı gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada BOS ve serumda NSE konsantrasyonunun ilk bir haftada yükseldiğini göstermişlerdir. Bu alışmada NSE düzeyi ile enfarkt hacmi ve nörolojik ve fonksiyonel işlevsel defisit derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş ve NSE düzeyinin akut dönemde önemli bir tanısai parametre olduğu ileri sürülmüştür (147).

Migren ile iskemik inme arasındaki ilişkiyi anlamak önemlidir. Çünkü yapılan çalışmalarda iskemik inme için risk altındaki hastalarda erken dönemde başlanan profilaktik tedavinin inme riskini azaltabileceği ileri srlmektedir (176,179).

✧
Bizim alışmamızda migren ile NSE arasındaki ilişki araştırılmış ve migren patogenezinin anlaşılması planlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 12'si auralı, 29'u aurasız migren hastasıydı. Tüm hasta grubunda ve hastalar auralı ve aurasız olarak ayrıldığında, atak ve atak sonrası dönemde bakılan NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalar kontrol grubuyla da karşılaştırılmış ve yine anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Migren şiddeti, baş ağrısı süresi, baş ağrısı sıklığı ve migrenin süresi ile de NSE düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Migren şiddeti, baş ağrısı süresi, baş ağrısı sıklığı ve migren süresi içindeki gruplar kendi içinde atak ve atak sonrası NSE düzeyi açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca NSE düzeyinin yaş ve cinsiyet ile de değişmediği görülmüştür. Migren atakları sırasında NSE düzeyinde yükseklik görülmemesi bu ataklar sırasında nöron ölümünün olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda NSE düzeyinin serum yerine BOS'da çalışılmasının daha güvenilir olabileceği dşnlmekle beraber etik olarak çok uygun bulunmadığı için yapılamamıştır. ✧

*Baş ağrılarında NSE yüksekliğini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Literatürde nadiren yapılan bu çalışmalardan biri Royds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadır. 7 erişkin migren hastasının 3'ünde BOS NSE düzeylerinde yükseklik saptanmış ve sonuçların anlamlı olduğu belirtilmiştir (15). Casmiro ve arkadaşları akut benign baş ağrısı olan 4'ü aurasız migren tanılı toplam 19 hastada BOS'da ve serumda NSE düzeyi araştırmışlardır. Çalışmada BOS ve serumda NSE düzeylerinde artış izlenmemiş ve akut benign baş ağrılarının nöronal hasar yapmadığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada migrenli sadece 4 hastanın olması nedeniyle migrene yönelik bir çıkarımda bulunmak güçtür (180).

Yaptığımız çalışmanın bir benzeri literatürde erişkin hasta grubunda yapılmıştır. Teepker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalarda hem NSE düzeyine hem de nöronal hasarla ilişkili bir diğer belirteç olan S100B proteinine bakılmıştır. 21 olguda atak ve atak sonrası dönemde bu iki enzim düzeyine bakılarak yapılan çalışmada, S100B proteinin atak sırasında yüksek olduğu ancak ataktan sonra 2-4 gün içinde ise maksimum değere ulaştığı gösterilmiştir. Sonuçlar kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. NSE düzeyinde ise atak ve atak sonrası dönemde anlamlı farklılık görülmemiş, sonuçlar kontrol grubuna göre ise hafif düşük bulunmuştur. Bu çalışmada migren atağı sırasında ve atak sonrasında kan beyin bariyerinde bozukluk olduğu ve bu nedenle S100B proteinin kanda yükseldiği ileri sürülmüştür. NSE düzeyinde ise kontrol grubuna göre hafif düşüklük olması nöronlarda atak sırasında ve sonrasında hücre ölümünün olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (138).

Migrenli çocuklarda NSE düzeyine bakılan bir çalışma literatürde mevcut değildir. Ancak NSE gibi, nöronlarda harabiyeti gösteren başka bir belirteç olan S100B proteinine, 15'i migren, 10'u ise gerilim tipi baş ağrısı tanısıyla izlenen 25 çocuk hastada bakılmıştır. Serum örnekleri baş ağrısı başladıktan sonraki ilk 3 saat içinde alınmıştır. Papandreou ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, S100B proteinin migrenli çocuklarda gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklara ve kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek bulunduğu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, S100B proteinin çocukluk çağı migreninde baş ağrısı atağıyla birlikte serumda arttığı ve bu nedenle bu proteinin migren hastası çocuklarda biyokimyasal tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür * (181).

Migren ve epilepsi patogenezinin altında yatan mekanizma çok açık değildir. Hem migrenin hem de epilepsinin nöronal aşırı uyarılabilirlik sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Epilepsinin nöronların aşırı uyarılmasıyla ortaya çıktığı uzun zamandır bilinmesine rağmen, migrenin aşırı nöron uyarılmasına sekonder ortaya çıktığı fikri son 20 yıldır gündemdedir (182,183).

Migrende kortikal ve beyin sapı aktivasyonu asenden ve desenden yollarla uyarılır, bunun sonucunda perimeningeal vazodilatasyon ve nörojenik enflamasyon ortaya çıkar. Migrende aşırı nöronal uyarılabilirliğe neden olan bazı faktörler üzerinde durulmaktadır (38). Bunlar GABA'nın ve magnezyumun düşük konsantrasyonda olması, yüksek konsantrasyonda glutamat, mitokondriyal bozukluklar, nitrik oksit ve kalsiyum kanal bozukluğudur (184,185). Migren ve epilepsinin altta yatan bir patofizyolojiye bağlı olarak ortaya çıktığını düşündüren en önemli etkenlerden biri, topiramat ve valproik asit gibi antiepileptik ilaçların migren profilaksisinde de kullanılıyor olmasıdır. Bu ilaçlardan valproik asit GABA konsantrasyonunu ve potasyum geçirgenliğini artırarak nöronal hiperpolarizasyona neden olur, böylece santral trigeminal aktivasyon azalır. Bazı çalışmalarda gabapentin ve levatirasetamin da migren profilaksisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (186,187).

Yapılan çalışmalarda status epileptikus sonrası kanda NSE düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (150,151). Bu nedenle benzer çalışmalar farklı epilepsi nöbetlerinde yapılarak bu nöbetler sırasında beyin hücrelerinde harabiyet olup olmadığına bakılmıştır. Bu çalışmalardan biri temporal lob epilepsisi tanısıyla izlenen hastalarda yapılmıştır. Deneysel ve klinik çalışmalar özellikle hipokampal status epileptikus sonrası kanda NSE düzeyinde yükselme olduğunu göstermiştir (150,151).

Bazı yayınlar kısa ve tek nöbetlerin NSE yükselmesine neden olduğunu söylerken, bunun tam tersini iddia eden yayınlar da vardır. Örneğin Rabinowichtz ve arkadaşları tek nöbet sonrasında NSE düzeyinde yükselme olduğunu göstermişlerdir ancak Palmio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NSE düzeyi normal bulunmuştur (188,189).

Palmio ve arkadaşları, temporal lob epilepsisi (TLE) hastaları ile ekstra temporal lob epilepsisi (frontal ve parietal lob epilepsisi) (ETLE) hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlardır. Çalışma erişkin yaş grubundaki hastalarla yapılmış. Hastalardan nöbet öncesinde ve nöbet sonrasında 3. 6. 12. ve 24. saatlerde kan alınarak NSE düzeyine bakılmıştır. Böylece akut nöbetlerden sonra nöronal hasar olup olmadığının anlaşılması amaçlanmıştır. Temporal lob epilepsisi hastalarda nöbet sonrası NSE düzeyinde yükseklik gösterilirken ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, ETLE hastalarında NSE düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tekrarlayan ve kısa süren TLE ile kronik TLE'lerinde nöron hasarı olduğu ileri sürülmüştür. Yüksekliğin 3. saatte başladığı ve en az 24 saat devam ettiği belirtilmiştir. En yüksek düzeyine 6. saatte ulaştığı gösterilmiştir. ETLE hastalarında NSE düzeyinde yükseklik saptanmaması her iki nöbette farklı risk faktörlerinin sorumlu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (152).

Çocuklarda konvülziyon ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yapılan birkaç çalışmada febril konvülziyonun NSE düzeyinde artışa neden olup olmadığına bakılmıştır. Rodriguez-Nunez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BOS'ta NSE düzeyi araştırılmıştır. Hastalar basit ve kompleks febril konvülziyon geçirmesine göre iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada her iki grupta da NSE düzeyinde yükseklik görülmemiş ve bulgular febril konvülziyonda nöronal hasar olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (190). Ancak Hızlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada basit ve kompleks febril konvülziyonlarda NSE düzeyinde yükseklik olduğu gösterilmiş ve sonuçlar muhtemel geçici bir nöronal hasar olduğu şeklinde yorumlanmıştır (191). Tanabe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise febril konvülziyonun nöron ölümüne yol açmadığı ancak uzamış parsiyel nöbetlerin sessiz nöron hasarıyla gidebileceği belirtilmiştir (192).

Borusiak ve arkadaşları febril konvülziyonlu çocuklarda serumda NSE düzeyine bakmışlardır. Bu çalışmaya alınan hastalar ayrıca nöbet sonrası 14-24 ay boyunca izlenerek, tekrarlayan nöbetler ya da gelişebilecek afebril nöbetler açısından takibe alınmıştır. Çalışma grubuna alınan hastaların beşinde takiplerde tekrarlayan afebril nöbetler görülmüş, on üç hastada ise nöbetler birkaç kez tekrarlamıştır. Basit ve kompleks nöbet geçiren hastalarda nöbet sonrası NSE düzeyinde yükseklik saptanmamıştır. Ayrıca tekrarlayan nöbeti olan ya da

afebril nöbet gelişen hastalarda da farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda febril konvülziyonun nöronlarda hasara neden olmadığı, ayrıca NSE düzeyinin febril konvülziyonlu hasta grubunda gelişebilecek olan afebril nöbet ya da tekrarlayan febril nöbetler hakkında da bilgi vermediği ileri sürülmüştür (193).

Migren ve epilepsinin bir arada görüldüğünü ve benzer patogenezele ortaya çıktığını ileri süren teoriler mevcuttur. Ancak bu hastalıklar benzer patogenezele ortaya çıksa da seyirlerinin farklı olduğu açıktır. Benign migren atakları, bazı epilepsi nöbetleri ve febril konvülziyonlarda NSE düzeylerinde yükseklik olmaması bu hastalıklar sırasında nöronal ölümün olmadığını ve benzer bir prognoz gösterebileceklerini düşündürmekle birlikte bu konularda yapılan çalışmaların sınırlı olması ve genellikle de çalışmaların erişkin hasta grubunda yapılması yorumu güçleştirmektedir. Fakat yine de yapılacak çalışmaların patogenezin aydınlatılmasında ve bu hastalıkların uzun dönemdeki seyriyle ilgili bilgi vermesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

NSE hipoksik beyin hasarlarında yükselen bir enzimdir (144,194,195). Bu nedenle bazı hipoksik hastalarda bu enzim düzeyine bakılmıştır. Çeltik ve arkadaşları hipoksik iskemik ensefalopatili (HİE) bebeklerde serumda bu enzim düzeyinde yükseklik olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada HİE açısından daha ağır olan hasta grubunda NSE daha yüksek saptandığı için NSE'nin hasar derecesiyle doğru orantılı olarak arttığı ve bu nedenle HİE'de prognozla ilgili bilgi verebileceği ileri sürülmüştür (194). Garcia ve arkadaşları (144) ile Blennow (195) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde HİE'li bebeklerde NSE düzeyi, daha ağır seyirli bebeklerde daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka çalışmalarda da hipoksi ile giden beyin hasarlarında NSE düzeyinde yükseklik olduğu gösterilmiştir (145).

Migren ataklarının ortaya çıkmasından sorumlu olduğu ileri sürülen teorilerden biri hipoksik teoridir (5). Bu teoriye göre ataklar sırasında migren hücreleri oksijensiz kalmakta ve bu da atakların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5). Bizim çalışmamızda serumda ataklar sırasında bu enzim düzeyinde yükselme gösterilememiştir. Hipoksida NSE düzeylerinde yükselme olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bizim sonuçlarımız hipoksik teoriyi desteklememektedir.

* KBB, bir çok durumda bozulur. Neoplastik hastalıklar, hipertansif ensefalopati, status epileptikus ve inme gibi hastalıklarda bu bozukluk gösterilmiştir (151,196). Literatürde migren atakları sırasında da KBB'de bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar sınırlıdır. Rogelio Leira ve arkadaşları migren hastalarında kan beyin bariyerinde bulunan endotelyal bazal laminanın yapısını oluşturan proteinlerden biri olan matriks metalloproteinaz 9'a bakmışlardır. Auralı ve aurasız migren hastalarında yapılan bu çalışmada, atak sırasında bu proteinin serumda yüksek olduğunu göstermişlerdir (139). Ayrıca hayvan deneylerinde de CSD'nin matriks metalloproteinazları aktive ettiği gösterilmiştir (196). Teepker ve arkadaşları ise S100B proteininde migren atakları ve ağrısız dönemde yükseklik olduğunu saptamışlardır (138). Bu çalışmalarda, bu durumun KBB'deki bozulma ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Kaube ve arkadaşları ise hayvan deneyi yaparak migrene özgül bir ilaç olan sumatriptanın normalde KBB'ni geçemediğini ancak KBB'nin hasarlandığı hallerde SSS'ne geçebildiğini ve böylelikle migren atağında etkin olabildiğini belirtmişlerdir (137). *

* Bu çalışma pediatrik migrenli hastalarda NSE ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Çalışmaya aurasız ve özgün auralı migrenli hastalar alınmıştır. Bu çalışmada baş ağrısı sırasında NSE düzeyinde artış gösterilememiştir. Bu sonuç pediatrik migrenli olgularda nöronal hasar olmadığını göstermektedir. Serumdaki NSE'nin yükselmemesinin bir diğer nedeni, migren atağında sanılanın aksine KBB'de önemli bir bozukluğun olmaması olabilir. Ancak yukarıdaki çalışmalarda da belirtildiği gibi migrende büyük olasılıkla KBB'i bozulmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda NSE'nin normal bulunması migrenli hastalarda nöronal hasarın olmadığını düşündürmektedir. *

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada migrenli çocuk ve ergenlerde migren ataklarında ve atak sonrası dönemde serum nöron spesifik enolaz düzeyi araştırılmıştır.

1. Migren grubunda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
2. Migren grubunda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
3. Auralı migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
4. Auralı migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
5. Aurasız migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
6. Aurasız migren hastalarında atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
7. Migrenli olgularda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile atak sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
8. Migrenli olgularda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile baş ağrısının şiddeti arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
9. Migrenli olgularda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile baş ağrısının süresi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
10. Migrenli olgularda atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi ile migren süresi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
11. Yaş ve cinsiyet ile NSE düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)
12. Migren şiddet grupları ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p > 0.05$)
13. Baş ağrısı süresi grupları ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p > 0.05$)

14. Baş ağrısı atak sıklığı grupları ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$)
15. Migren süresi grupları ile atak ve atak sonrası dönem NSE düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$)
16. Sonuç olarak, bu çalışma çocukluk çağı migreninde migren atakları sırasında nöronal hasar olmadığını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Winner P. Pediatric headache. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21: 316-322.
- 2- Hershey A.D, Winner P, Marielle A, et al. Headaches. *Current Opinion in Pediatrics* 2007; 19: 663-669.
- 3- Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1994; 7:32.
- 4- Donald W. Lewis. Toward the definition of childhood migraine. *Current Opinion in Pediatrics* 2004; 16: 628-636.
- 5- Appenzeller O. Pathogenesis of Migraine. *Headache* 1991;75(3): 763-789.
- 6- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia suppl* 2004; 24: 1-151.
- 7- Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, et al. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *Journal of Neurochemistry* 1979; 33: 319-329.
- 8- Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *Journal of Neurosurgery* 1989 ;71: 727-731.
- 9- Fletcher L, Rider CC, Taylor CB. Enolase isoenzymes. III. Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1976; 452: 245-252.
- 10- Grocott HP, Laskowitz DT, Newman MF. *Markers of Cerebral Injury*. Amsterdam, NL: Harwood Academic Publishers; 2001.
- 11- Nara T, Nozaki H, Nakae Y, et al. Neuron specific enolase in comatose children. *AJDI* 1988; 142: 173-174.
- 12- Persson L, Hardemark H-G, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: Markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911-918.
- 13- Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994; 44(Suppl 7): S4-5.
- 14- Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*. 2006; 37: 2508-2513.
- 15- Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:1031-6.
- 16- Lewis DW, Ashwal S, Dahl G. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 59: 490-498.
- 17- Karli N, Akis N, Zarifoglu M, et al. Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17: a student-based epidemiological study in Bursa. *Headache* 2006; 46: 649-655.
- 18- Deubner DC: An epidemiologic study of migraine and headache in 10-20 years old. *Headache* 1977; 17:173-180.

- 19- Sillanpaa M: Changes in the prevalence of migraine and other headache during the first seven school years. *Headache* 1983; 23:15-19.
- 20- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl. 7): 1-96.
- 21- Özge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T et al: The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2003; 23: 138-145.
- 22- Alehan FK. Value of neuroimaging in the evaluation of neurologically normal children with recurrent headache. *J Child Neurol* 2002; 17: 807-809.
- 23- Alehan F, Özçay F, Erol I, et al. Increased risk for coeliac disease in paediatric patients with migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 945-949.
- 24- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD , et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1993; 34: 1111-20.
- 25- Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WH. An update on epidemiology of migraine. *Headache* 1994; 34:3 19-28.
- 26- Stewart WF, Linet MS, Celantano DD, et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1111-20.
- 27- Dalsgaard-Nielsen T: Some aspects of the epidemiology of migraine in Denmark. *Headache* 1970; 10:14-23.
- 28- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-69.
- 29- Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: a metaanalytic approach. In: Crombie IK, ed. *Epidemiology of pain*. Seattle, WA: IASP Press, 1999: 159-70.
- 30- Virtanen R, Aromaa M, Rautava P, et al. Changing headache from preschool age to puberty. A controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 294-303.
- 31- Stafstrom CE, Goldenholz SR, Dulli DA. Serial headache drawings by children with migraine: correlation with clinical headache status. *J Child Neurol* 2005; 20:809-813.
- 32- Stafstrom CE, Rostasy K, Minster A. The usefulness of children's drawings in the diagnosis of headache. *Pediatrics* 2002; 109: 460-472.
- 33- De Hoon JN, Willigers JM, Troost J, et al. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23: 96-104.
- 34- Tunis MM, Wolff HG. Long-term observations of the reactivity of the cranial arteries in subjects with vascular headache of the migraine type. *Arch Neurol Psychiatry* 1953; 70: 551-557.
- 35- Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, et al. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990; 336: 837-839.
- 36- Heyck H. Pathogenesis of migraine. *Res Clin Stud Headache*. 1969; 2: 1-28.
- 37- Pietroban D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev* 2003; 4: 386-398.
- 38- Bolay H, Reuter U, Dunn A, et al. Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8:136-42.

- 39- Parsons AA, Strijbos PJ. The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr opin pharmacol* 2003; 3: 73-7.
- 40- Özön Ö, Bolay H. Primer Baş Ağrılarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2003;13(2): 97-112.
- 41- Fusco M, D'Andrea G, Miccicé F, et al. Leon Cananzi, Neurogenic inflammation in primary headaches. *Nuerol Sci* 2003; 24: S61-S64.
- 42- Mitsikostas DD, Margarita SR. Reseptor Systems Mediating C-Fos Expression Within Trigeminal Nucleus Caudalis In Animal Models Of Migraine. *Brain Research Rewiews* 2001; 35: 20-35.
- 43- Allen GV, Barbrick B. &Eser MJ. Trigeminal-parabrachial connection: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715: 125-35.
- 44- Bolay H , Moskowitz MA. Mechanisms of the Pain modulation in Cronic Syndromes. *Neurology* 2002; 59(5Suppl 2): S2-7.
- 45- Mc Lachlan, R.S. Supression of spreading depression of Leao in neocortex by an N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist. *J Neurol Sci.* 1992; Nov 19 (4): 487-491.
- 46- Leibowitz, D.H. The glial spike theory. 1.On an active role of neuroglia in spreading depression and migraine. *Proc R Soc Lond (Biol)*, 1992; Dec 22.250 (1329): 287-295.
- 47- Lance J.W. The pathophysiology of migraine: A tentative synthesis. *Path Biol.* 1992; 4: 355-360.
- 48- Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med.* 1995; 1(7): 658-60.
- 49- Branimir J, Anton V, Lipa C. Platelet serotonin in migraine. *Headache* 2002; 42: 588-95.
- 50- Buzzi MG, Moskowitz MA, Shimizu T, Heath HH. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacol* 1991; 30(11): 1193-200.
- 51- Swanson WJ, Dodick WD, and Capobianco JD. Headache and other craniofacial pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. *Neurology in Clinical Practice* (third ed.). Butterworth-Heinemann 2000; 73: 1829-1878.
- 52- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading dpreion theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
- 53- Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, et al. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 2006; 26: 361-72.
- 54- Okada H, Araga S, Takeshima T, Nakashima K. Plasma laktic acid and pyruvic levels in migraine and tension type headache. *Headache* 1998; 38: 39-42.
- 55- Erol İ, Alehan F, et al. Migrenli Çocuk ve Ergenlerde Plazma Malondialdehit Düzeyi ve Eritrosit içi Süperoksit Dismutaz, Glutatyon Peroksidaz ve Katalaz Enzim Aktiviteleri. *Ankara, Tez* 2008; 1-58.
- 56- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺-channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87:544-552.

- 57- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na/K pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33:192–196.
- 58- Sandor PS, Ambrosini A, Agosti RM, Schoenen J. Genetics of migraine: possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache* 2002; 42: 365-77
- 59- Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.
- 60- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, et al. *The Headaches*. 3rd Edition, Philadelphia, USA, 2006: 399-400.
- 61- Blau JN. Classic Migraine: Symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
- 62- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, et al. *The Headaches*. 3rd Edition, Philadelphia, USA, 2006: 401.
- 63- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, et al. *The Headaches*. 3rd Edition, Philadelphia, USA, 2006: 401-402.
- 64- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, et al. *The Headaches*. 3rd Edition, Philadelphia, USA, 2006:403.
- 65- Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 63:2215–2224.
- 66- Damen L, Bruijn J, Koes BW et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of nonpharmacological trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 373–383.
Review of evidence-based guidelines for treatment of childhood migraines.
- 67- Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 497–505.
Two-part review of preventive treatment of childhood migraine.
- 68- Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, et al. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005; 116: e295–e302.
- 69- Callenbach PM, Pels LP, Mulder PG, et al. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescents and children. *Eur J Paediatr Neurol* 2007. [Epub ahead of print]
- 70- Winner P, Linder SL, Lipton RB, et al. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 511–518.
- 71- Lewis D, Winner P, Hershey A, Wasiewski S. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007; 120: 390–396.
- 72- Winner P, Gendolla A, Stayer C, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46(10) 1503-10
- 73- Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. *Headache* 2007; 47:427–430.
- 74- Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47:73–80
- 75- Hamalainen ML, Hopppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1997; 48:103–107.

- 76- Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002; 42:780-786.
- 77- Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005; 45: 983-991.
- 78- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1443-1454.
- 79- Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52:281-286.
- 80- Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996; 36:547-555.
- 81- Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology* 1976; 26:121-127.
- 82- Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36:695-699.
- 83- Levinstein B. A comparative study of cyproheptadine, amitriptyline, and propranolol in the treatment of adolescent migraine. *Cephalalgia* 1991; 11:122-123.
- 84- Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40:539-549.
- 85- Bille B, Ludvigsson J, Sanner G. Prophylaxis of migraine in children. *Headache* 1977; 17:61-63.
- 86- Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974; 50:109-115.
- 87- Ziegler DK, Hurwitz A. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1993; 50:825-830.
- 88- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466-470.
- 89- Boehnke C, Reuter U, Flach U, et al. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11:475-477.
- 90- Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22:137-141.
- 91- Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64:713-715.
- 92- MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007; 38: 2438-45.
- 93- Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women. A prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1020-6.
- 94- Stang PE, Carson AP, Rose KM, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005; 64: 1573-7.
- 95- Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995b ; 346:934-9.
- 96- Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 59: 579-85.

- 97- Del Zotto E, Pezzini A, Giossi A, et al. Migraine and ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2008; 28: 1399–1421.
- 98- Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54: 362–8.
- 99- Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, et al. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003; 23: 389–94.
- 100- Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 890–4.
- 101- Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548–54.
- 102- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52: 1622–5.
- 103- Bousser MG. Estrogens, migraine and stroke. *Stroke* 2004; 35: 2652–6.
- 104- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahl FC, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9–18.
- 105- McDonald IG, Daly J, Jelinek VM, et al. Opening Pandora's box: the unpredictability of reassurance by a normal test result. *BMJ* 1996; 313: 329–32.
- 106- Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992; 32: 287–91.
- 107- Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, et al. Rotterdam Scan Study Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215–22.
- 108- Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PAM, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–34.
- 109- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–77.
- 110- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006; 37: 1109–12.
- 111- Rozen TD. Vanishing cerebellar infarcts in a migraine patient. *Cephalalgia* 2007; 27: 557–60.
- 112- Yankovsky AE, Andermann F, Mercho S, et al. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1979–81.
- 113- Lees F, Watkins SM. Loss of consciousness in migraine. *Lancet* 1963; 186: 647–9.
- 114- Bickerstaff ER. The basilar artery and the migraine epilepsy syndrome. *Proc R Soc Med* 1962; 55: 167–9.
- 115- Sand T. Electroencephalography in migraine: a review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. *Cephalalgia* 2003; 23 (Suppl. 1):5–11.
- 116- Haan J, Ferrari MD, Brouwer OF. Acute confusional migraine. Case report and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90: 275–8.
- 117- Evans RW, Gladstein J. Confusional migraine or photoepilepsy? *Headache* 2003; 43: 21
- Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993; 43: 2476–83.

- 118- Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44 (10 Suppl. 7): S28-32.
- 119- De Romanis F, Buzzi MG, Cerbo R, et al. Migraine and epilepsy with infantile onset and electroencephalographic findings of occipital spikewave complexes. *Headache* 1991; 31: 378-83.
- 120- Giroud M, Couillault G, Arnould S, et al. Epilepsy with rolandic paroxysms and migraine, a non-fortuitous association. Results of a controlled study. *Pediatric* 1989; 44: 659-64.
- 121- Baier WK, Doose H. Petit mal-absences of childhood onset: familial prevalences of migraine and seizures. *Neuropediatrics* 1985; 16:80-3.
- 122- Hart YM, Andermann F. Migraine aura, seizures, and temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 1999; 81: 145-52.
- 123- Petzold GC, Klingebiel R, Einhaupl KM, et al. Migraine-induced stroke in a patient with migraine-related epilepsy. *Headache* 2003; 43: 694-6.
- 124- Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993; 43: 2476-83.
- 125- Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 2105-10.
- 126- Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, et al. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol* 2006; 59: 210-13.
- 127- Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996; 47: 918-24.
- 128- Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1241-45.
- 129- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 795-801.
- 130- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-91.
- 131- Engelhardt B. Development of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res.* 2003; 314:119-129.
- 132- Germano AF, Tomasello F. Blood-brain barrier permeability changes after subarachnoid haemorrhage: an update. Clinical implications, experimental findings, challenges and future directions. New York: Springer-Verlag Wien; 2001. p. 5-18.
- 133- Davson H and Segal MB (eds). The blood brain-barrier. In: *Physiology of the CSF and of the Blood-Brain Barrier*. New York CRC, 1995. p.49-91.
- 134- Lossinsky AS, Shivers RR. Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. *Histol Histopathol.* 2004; 19: 535-564.
- 135- Alvarez-Cermeno J, Gobernado JM, Gimeno A. Transient blood-brain barrier (BBB) damage in migraine. *Neurology* 1986; 26: 437.
- 136- Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC, et al. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology* 2005; 64: 2145-2147.

- 137- Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption. *Br J Pharmacol.* 1993; 109: 788-792.
- 138- Teepker M, Munk K, Mylius V et al. Serum Concentrations of S100b and NSE in Migraine. *Headache* 2009; 49: 245-252.
- 139- Leira R, Sobrino T, Rodriguez Yanez M. MMP-9 Immunoreactivity in Acute Migraine. *Headache* 2007; 47: 698-702.
- 140- Kotiloğlu E, Akçören Z, Kale G, et al. *Pediatric patolojide yenilikler*. Ed: Yurdakök M, Coşkun T, *Pediatric: Yeni Bilgiler- Yeni Görüşler Güneş Kitapevi* 1995; 767-776.
- 141- Horn M, Seger F, Schlote W. Neuron specific enolase in gebril brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 290-297.
- 142- Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annual Review of Neuroscience* 1987; 10: 269-295.
- 143- Cunningham RT, Morrow JJ, Johnston CF, Buchanan KD. Serum neuron specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994; 230: 117-124.
- 144- Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, et al. Neuron specific enolase and myelin basic protein: Relationship of fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full term infants. *Pediatrics* 1994; 25: 558-565.
- 145- Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child* 1995; 72: F39-F42.
- 146- Collazos J, Genolla J, Rubial A. Neuron specific enolase concentrations in serum in benign liver disease. *Clin Chem* 1991; 37(4): 579-581.
- 147- Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005; 12(5): 542-547.
- 148- Elimian A, Figueroa R, Verma U, et al. Normal values of amniotic fluid neuron-specific enolase. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (1): S 49 (138. Abstract).
- 149- Elimian A, Figueroa R, Verma U, et al. Amniotic fluid neuron-specific enolase as a marker of neonatal neurologic injury. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (1): S 49 (139. Abstract).
- 150- Young G.B. Status epilepticus and brain damage: pathology and pathophysiology. *Adv. Neurol* 2006; 97: 217-220.
- 151- Correale J, Rabinowicz A.L, Heck C.N, et al. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology* 1998 50: 1388-1391.
- 152- Palmio J, Keranen T, Alapirtti T, et al. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: A video-EEG study. *Epilepsy Res Epilepsy Research* 2008; 81: 155-160.
- 153- Hay E, Royds JA, Davies-Jones GA, et al. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1984; 47: 724-729.
- 154- Stevens H, Jakobs C, De Jager A.E, et al. Neurone-specific enolase and N-acetylaspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29: 6-11.
- 155- Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke.* 1999; 30: 1190-1195.

- 156- Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, et al. The prevalence of migraine and tension- type headaches among adolescent in Norway. The Nord-Trøndelag Health study (Head- HUNT- Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004; 24:373-379.
- 157- Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and I.H.S. criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-1101.
- 158- Viswanathan V, Bridges SJ, Whitehouse W, Newton RW. Childhood headaches: Discrete entities or continuum? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:544-550.
- 159- Buğdaycı R, Ozge A, Sasmaz T, et al. Prevalance and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatr Int* 2005; 47:316-322.
- 160- Bener A, Uduman SA, Qassimi EMA, et al: Genetic and enviromental factors associated with migraine in schoolchildren. *Headache* 2000; 40: 152-157.
- 161- Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119: 355-61.
- 162- Winner P, Martinez W, Mante L, Bello L. Classification of pediatric migraine: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1995; 35: 407-410.
- 163- Wöber-Bingöl Ç, Wöber C, Karwautz A, et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia* 2004; 24: 12-17.
- 164- Eidlitz-Markus T, Gorali O, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Symptoms of migraine in the paediatric population by age group. *Cephalalgia* 2008; 28: 1259-1263.
- 165- Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, et al. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978; 199: 313-315.
- 166- Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978; 276: 834-836.
- 167- Cunningham RT, Young IS, Winder J, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest.* 1991; 21: 497-500.
- 168- Anastasiades KD, Mullins RE, Conn RB. Neuron-specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. *American Journal of Clinical Pathology* 1987 ; 87: 245-249.
- 169- Zerr I, Bodemer M, Racker S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuronspecific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1995; 345: 1609-1610.
- 170- Kropp S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Increase of neuronspecific enolase in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroscience Letters* 1999; 261: 124-126.
- 171- Lafon-Cazal M, Bougault I, Steinberg R, et al. Measurement of gamma-enolase release, a new method for selective quantification of neurotoxicity independently from glial lysis. *Brain Res* 1992; 593: 63-68.
- 172- Rabinowicz AL, Correale J, Couldwell WT, DeGiorgio CM. CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994; 44: 1167-1169.
- 173- Marangos PJ, Campbell IC, Schmechel DE, et al. Blood platelets contain a neuron-specific enolase subunit. *Journal of Neurochemistry* 1980; 34: 1254-1258.

- 174- Ko F, Chiang CH, Wu CC, Wu L. Studies of neuron-specific enolase levels in serum and cerebrospinal fluid of children with neurological diseases. *Kaohsiung Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1990; 6: 137-143.
- 175- Rodriguez-Nuneza A, Cida E, Rodriguez-Garcia J, et al. Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Brain* 2003; 25: 102-106.
- 176- Scher AI, Lipton RB, Steward W. Risk factors for chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6:486-91.
- 177- Cunningham R, Watt M, Winder J, et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 298-303.
- 178- Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 2064-2068.
- 179- Loder E, Biondi D. Disease modification in migraine: a concept that has come of age? *Headache* 2003; 43: 135-43.
- 180- Casmirol M, Scarpal E, Cortelli L, Vignatelli I. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase in acute benign headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 506-509.
- 181- Papandreou O, Soldatou A, Tsitsika A, et al. Serum S100 β Protein in Children With Acute Recurrent Headache: A Potentially Useful Marker for Migraine. *Headache* 2005;45:1313-1316.
- 182- Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 1999; 39: 469-76.
- 183- Koch UR, Musshoff U, Pannek HW, et al. Intrinsic excitability, synaptic potentials, and short-term plasticity in human epileptic neocortex. *J Neurosci Res* 2005; 80: 715-26.
- 184- Van der Kamp W, Maassen Van Den Brink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996; 139 : 106-10.
- 185- Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005; 45: 546-52.
- 186- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-59.
- 187- Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, et al. Topirimate placebo controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 20-,400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-90.
- 188- Palmio J, Peltola J, Vuorinen P, et al. Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with recent noncomplicated tonic-clonic seizures. *J. Neurol. Sci.* 2001; 183: 27-31.
- 189- Rabinowicz A.L, Correale J, Boutros R.B, et al. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia* 1996; 37: 122-125.
- 190- Rodroaguez-Nuanaeza A, Cida E, Rodroaguez-Garcoaab J, et al. Cerebrospinal fluid purine metabolite and neuron-specific enolase concentrations after febrile seizures. *Brain* 2000; 22: 427-431.

- 191- Hizli T, Guelen H, Akan P, et al. Serum neuronspecific enolase after febrile seizures in children. Abstract for the 2nd Congress of the European Paediatric Neurology Society Maastricht. 1997. p. A73.
- 192- Tanabe T, Suzuki S, Hara K, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001; 42: 504–507.
- 193- Borusiak P, Herbold S. Serum neuron-specific enolase in children with febrile seizures: time profile and prognostic implications. *Brain* 2003; 25: 272–274.
- 194- Celtik C, Acunas B, Oner N, Ozer P. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain* 2004; 26: 398–402.
- 195- Blennow M, Savman K, Ilves P, et al. Brain specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 171–5.
- 196- Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1447-1455.