

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİVAS İLİ İLKÖĞRETİM ÇOCUKLARINDA MİGREN SIKLIĞININ VE
MİGRENLİ VAKALARDA PROTROMBOTİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr.Faruk EREN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİVAS İLİ İLKÖĞRETİM ÇOCUKLARINDA MİGREN SIKLIĞININ VE
MİGRENLİ VAKALARDA PROTROMBOTİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr.Faruk EREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.F. Dilara İÇAĞASIOĞLU

SİVAS
2008

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2008

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini hiçbir konuda esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu'na, asistanlık eğitimim boyunca hayat tecrübeleriyle de yol gösteren Sayın Prof. Dr. Asım Gültekin'e uzmanlık yaşıntım boyunca daima örnek alacağım Sayın Prof. Dr. Ömer Cevit'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca verilerin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a teşekkür ederim.

Ayrıca, tezim vesilesiyle tanıştığım ve hayatımın en anlamlı varlığı olan, beni her koşulda yüreğindeki sevgiyle destekleyen sevgili eşim Dr. Ümit EREN' sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Okul tabanlı olarak yapılan bu epidemiyolojik çalışmada; Sivas İli'ndeki ilköğretim çocuklarına uygulanan başağrısı anketiyle; ankete verilen cevaplara göre başağrısı ve migren sıklığını saptamak amaçlandı. Migrenli vakalarda protrombotik risk faktörlerindeki mutasyonların varlığı araştırılarak; strok riskine genetik yatkınlık olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Sivas ilinde farklı sosyoekonomik düzeye sahip semtlerdeki 6 ilköğretim okulundan, yaşları 7-15 arası olan 1300 öğrenciye anket verildi. Anketler, öğretmenler veya velilerin refakatinde cevaplandırıldı.. Anket sonuçları SPSS 15 ile değerlendirilerek başağrısı ve migren sıklığı saptandı. Migren saptanan vakalardan 2 cc venöz kan EDTA' lı tüpe alınarak protrombotik risk faktörlerindeki genetik mutasyonlar araştırıldı.

Sonuçlar: Anketlerin 1246'sı (580 E, 666 K) değerlendirmeye alındı ve çalışma grubu bu öğrencilerden oluşturuldu. 1246 öğrencinin %80'inde (535 K, 462 E) başağrısı olduğu saptandı. IHS 2004 migren tanı kriterlerinden oluşan değişkenler ele alınarak toplam 1246 öğrenciden 72 olguda (38 K,34 E), (%5.7) migren saptandı.. Çalışma grubuna alınan 36 migrenli vakanın birinde (%2.8) FVL mutasyonu, iki vakada (%5.6) Protrombin G20210A mutasyonu ve onbeş vakada (%41.7) MTHRF C677T gen mutasyonu saptandı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FVL ve Protrombin G20210A mutasyonu gruplar arasında fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Buna rağmen MTHRF G677T gen mutasyonu kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulundu ($p<0.05$).

Yorum: Sivas İl merkezinde öğrenim gören 7-15 yaş arası ilköğretim öğrencilerinde %80 oranında başağrısı yakınması olup, bunların da %5,7'sinde migren saptandı. Migren tanısı alan hastalarda FVL ve Protrombin G20210A genlerinde mutasyonu açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Buna rağmen MTHRF C677T gen mutasyonu kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulundu($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Migren, IHS 2004, FaktörV Leiden, MTHRF C677T, Protrombin G

SUMMARY

Objective: In school based on this epidemiology study, in Sivas Providence centre primary school's students application headache in inquiry's answers intended migraine fix. Migraine be fixed prothrombotic risk's factories again mutation research stroke risk again familiarity intended.

Methods: In this study Sivas Providence Centre six primary schools have different socioeconomic their ages between (7-15) and total (1300) students inside in this study. Inquiry's answered by the students with their parents or their teachers. Total 1300 of students than inquiry's by answered 1246. End of the inquiry's evaluated by SPSS 15 headache and migraine events be fixed. 2 cc venous blood taken from the patients with migraine and prothrombotic risk factories mutation researched.

Results: Inquiries 1246 (580 B,666G) appraised. In this study from 1246 students %80 rate students have headache(462B,535 G). IHS migraine categories from 1246 students at 72 students(38G,34B)(%5.7) migraine be fixed. In migraine's events factor V Leiden (FVL) prothrombin G20210A and MTHFR C677T genus mutation researched. One of the event (%2.8) FVL mutation, both of them events (%5.6) prothrombin G20210A MTHFR C 677T genus mutation fixed. It compared with control group FVL and prothrombin G20210A mutation groups different meaningful didn't find and MTHFR G667T genus mutation control and patient group compare between the groups different found important.($p<0.05$)

Conclusion: End of the this study Sivas Providence centre at the between seven and fifteen ages primary school's students in %80 rate have headache ,their in%5.7 rate migraine fixed. This patients by the researched factor V Leiden (FVL) and prothrombin G20210A genus between patients and control group a meaningful different didn't find.($p>0.05$). But ,when MTHFR C677T genus mutation control compare with patients group different found important($p<0.05$)

Key Words: Migraine, IHS 2004, FaktörV Leiden, MTHFR C677T,

Prothrombin G20210A .

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ANP: Atrial natriüretik peptit
- APCR: Aktif protein C rezistansı
- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
- FHM: Familyal Hemiplejik Migren
- FVL : Faktör V Leiden
- KYD: Kortikal yayılan depresyon
- MR: Manyetik Rezonans
- MTHFR: Metilentetrahidrofolatredüktaz
- PET: Pozitron emisyon tomografi
- TNC: Trigeminal Nukleus kaudalis
- UBD: Uluslararası Başağrısı Derneği

GRAFİKLER

Grafik 1: Aura belirtilerinin varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 2: Fonofobi varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 3: Fotofobi varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 4: Başağrısı sırasında mide bulantısı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 5: Başağrısı sırasında kusma yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 6: Ailesinde başağrısı şikayeti olan bireylerin varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 7: Migren tanısı olan aile fertlerinin yakınlık derecesi yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması

Grafik 8: Çalışma ve kontrol gurubunun FVL mutasyonu yönünden karşılaştırılması

Grafik 9: Çalışma ve kontrol guruplarının Protrombin 20210A mutasyonu yönünden karşılaştırılması

Grafik 10: Çalışma ve kontrol guruplarının MTHFR C677T mutasyonu yönünden karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
GRAFİKLER	v
İÇİNDEKİLER	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
1. MİGREN	2
1.1. Tanımı	2
1.2. Tarihçe.....	2
1.3. Epidemiyoloji.....	3
1.4. Sınıflandırma.....	4
1.5. Patofizyoloji	17
2. PROTROMBOTİK RİSK FAKTÖRLERİ	23
2.1. Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR)	23
2.2. Faktör V Leiden (FVL) Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı (APCR).....	23
2.3. Protrombin 20210 G-A (PT 20210A)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Grubu.....	25
3.2. Analiz Yöntemi	26
3.2.1. DNA İzolasyonu.....	26
3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	26

3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi.....	26
3.2.4. Revers-Hibridizasyon.....	27
3.2.5. Striplerin Değerlendirilmesi.....	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	28
BULGULAR.....	29
GRAFİKLER.....	30
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Pediyatrik yaş grubunda başağrısı; hem genel pediatri hem de pediatrik nöroloji polikliniklerinde en sık karşılaşılan yakınmalardan biridir. Dünya çapında yapılan prevalans çalışmalarında başağrısı ve migren sıklığı için farklı veriler elde edilmiştir (1,2). Bu farklılıklar başağrısı için kullanılan sınıflandırmaların farklı oluşundan kaynaklanmaktadır (3,4). Günümüze gelinceye kadar Türkiye genelinde pediatrik yaş grubunda yapılmış az sayıda başağrısı ve migrenle ilgili prevalans çalışması vardır (5-7). Bu prevalans çalışmaları arasında Eskişehir, Denizli ve Mersin ili ve İstanbul'un Maltepe ilçesinde yapılmış olan çalışmalar yer almaktadır (5,6). Biz de Sivas il merkezinde bulunan ilköğretim okullarında bir saha taraması yaparak başağrısı ve migren prevalansını tespit etmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Ayrıca migrenli hastalarda yapılan çalışmalarda protrombotik faktörlerde mutasyon saptanmış olup; bu hastalarda iskemik stroke ataklarının indüklenebileceği görülmüştür (8). Bu bilgilerden yola çıkarak migrenli vakalardan protrombotik faktörlerin mutasyonlarını araştırması amaçlandı.

Yapılan bu çalışmada, başağrısı prevalansını saptanarak, başağrısı olanlarda migren prevalansının tespit edilmesi amaçlandı. Migren tanısını koyarken; migren tipi başağrısı için duyarlılığı ve seçiciliği yüksek olan ICHD-II sınıflandırması kullanıldı. Migrenli vakalardan kan örnekleri alınıp protrombotik faktörlerde mutasyon olup olmadığı araştırılarak migrenli hastaların stroke riski yönünden genetik yatkınlığının olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1. MİGREN

1.1. Tanımı

Migren; tekrarlayan başağrısı ataklarıyla birlikte, semptomsuz dönemlerin olduğu ve başağrısına eşlik eden nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli belirtilerle eşlik ettiği, primer epizodik bir başağrısı bozukluğudur (9). Migren aynı zamanda “genetik olarak yatkın bireylerde, santral sinir sistemindeki siklik değişmelere veya bir takım uyarılara bağlı nörovasküler reaksiyonların ürünü olarak aralıklarla gelen başağrısıdır” şeklinde de tanımlanabilir (10).

Baş ağrısının; şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve süresi değişkenlik göstermekle birlikte, sıklıkla zonklayıcı ağrı atakları ile karakterizedir. Ataklara bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve halsizlik eşlik edebilir (11,12).

1.2. Tarihçe

Migren; binlerce yıldan beri bilinen klinik bir antidedir. Milattan önce 400’lü yıllarda ilk kez Hipokrat tarafından migrenden söz edilmiştir (13). Hipokrat migrenin egzersizle veya cinsel ilişki ile tetiklenebildiğine, mideden başa yükselen gazlardan kaynaklandığına ve kusma ile baş ağrısının kısmen rahatlayabildiğine inanmaktaydı (14,15). Milattan sonra 2. yy.’da Roma’da Yunanlı hekim Aretaeus migreni başın bir tarafında hissedilen *heterocrania* olarak adlandırmış ve “Belirgin uykuya eğilim, başta ağırlık hissi, kaygılanma ve yorgunluk hissi vardır, ayrıca ışıktan kaçtıkları için karanlıkta kendilerini daha iyi hissederler ve kişiyi rahatsız eden hiçbir şeye bakmak veya hiçbir şeyi duymak istemezler” diyerek, fotofobiyi ve baş ağrısıyla ilişkili duygu durum değişikliklerini tanımlamıştır (9,16). Migren terimi ilk kez Galen’in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. Bu terim Latinceye “hemikranium” olarak çevrilmiş, daha sonraları ise “migranea” şeklinde adlandırılmıştır. Günümüzdeki ismi olan Fransızca telaffuzla “migraine” 18. yy.’dan bu yana kullanılmaktadır (13,17). Migrenin diğer sık karşılaşılan baş ağrılarından ayrımı 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır ve migren supraorbital nevralsi olarak adlandırılmıştır. Ondokuzuncu yüzyılda DuBois Reymond, Mallendorf ve Eulenburg migren için vasküler teoriyi ileri sürdüler.

1873'de Liveing tarafından migrenin nöral teorisi ortaya konmuştur. Yirminci yüzyılın başlarında John Graham (18) ve Harold Wolff (18) migrende ortaya çıkan aura belirtilerinin intrakranial arterlerde vazokonstriksiyona, başağrısının ise; eksternal ve internal karotis arterlerin dallarında oluşan vazodilatasyona bağlı olarak geliştiğini ileri sürerek vasküler teoriyi desteklemişlerdir (18). Daha sonra yapılan çalışmalarda da vazokonstriktör etkisi olan ergotaminin migren tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir (19). Yine aynı yıllarda migren patogenezinde nöral teorinin varlığı ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre; migrenin aura döneminde rafe nukleusundan ve lokus sereloustan başlayan nöral deşarjların ,bölgesel bir kan akımı azalmasına yol açtığı ve nöronal depresyonun öne doğru yayılım gösterdiği öne sürülmüştür. Tedavideki hızlı ilerlemelere karşın yüzyıllar önce olduğu gibi bugün de migren patofizyolojisi sırrını korumaktadır (20).

1.3. Epidemiyoloji

Baş ağrısı; toplumda en sık karşılaşılan yakınmalardan biridir. Erkeklerin %91'inde kadınların %96 'sında yılda enaz bir defa baş ağrısı yakınması olur (21). Çocuklarda baş ağrısı görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Okul öncesi dönemde %24 oranında baş ağrısı görülürken ergenlikte bu oran %75 'e ulaşır (22,23). Çocuk nörolojisine ilk kez başvuran hastaların %8'i baş ağrısı yakınması olan hastalardır(27). Çocukların % 12'si yılda enaz birgün baş ağrısı nedeniyle okula devam edememektedir (24).

Epidemiyolojik çalışmalarda kronik baş ağrıları arasında migrenin en sık görülen kronik baş ağrısı olduğu görülmektedir. Bu çalışmalara göre çocuklardaki migren prevalansı %3.-23 arasında değişmektedir (25,26,28).

Migren; bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalansı ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Batı ülkelerinde son yapılan çalışmalarda standart tanısal kriterlere göre migrenin yıllık prevalansı yaklaşık %10-12 civarındadır. Migren prevalansı yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Migren prevalansı 3-7 yaş arasında %3, 7-11 yaş arasında %4-11 ergenlik döneminde ise %8-23 arasında değişmektedir (29). Ortalama başlangıç yaşı; erkeklerde 7.2 ve kızlarda 10.9 olarak bildirilmiştir (30-35). Ergenlik öncesinde migren prevalansı

erkeklerde kızlara göre daha yüksektir; ancak yaş ilerledikçe kızlardaki prevalans artışı dikkat çekicidir. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, kadın cinsiyet hormonlarının olayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,36-40). Beyaz ırkta; siyah ve sarı ırka oranla prevalansı daha yüksektir (39). İlk migren atağının başlangıcı 5-8 yaşlarında olabilirse de sıklıkla atakların başlangıç yaşı 10 ile 20 yaş arasındadır .

Migren genel nüfusta erkeklerde %3,5, kadınlarda %7,4 olarak saptanmıştır (37). Yapılan bir çalışmada yıllık migren prevalansı yaklaşık olarak erkeklerde %6, kadınlarda %15; yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (42).

Türkiye’de Sivas ilinde 2001 yılında 7-14 yaş arası 857 okul çocuğunda yapılan bir çalışma sonucunda Uluslararası Başağrısı Sınıflaması (IHS) 1988 yılı ölçütlerine göre migren prevalansı %9,3 olarak bulunmuştur (43).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek entelektüel kişilerde migrenin daha sık görüldüğü yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (130). Amerikan Migren Çalışması 1 ve 2’de migren sıklığı gelir ile ters orantı göstermektedir (9,45,46). Bu hastalar genel olarak mükemmeliyetçi, katı, yarışmacı, hüsrana uğramış ve aşırı duyarlı kişilerdir (11). Ancak okul çocuklarında migren sıklığı ile zeka düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (44).

1.4. Sınıflandırma

Baş ağrıları, kranial nevrojji ve yüz ağrıalarının sınıflaması :

I- Migren

- a) Aurasız migren
- b) Auralı migren
 - Tipik aura ile giden migren
 - Uzamış aura ile giden migren
 - Familial hemiplejik migren
 - Baziller migren

- Başağrısız migren aurası
- Ani başlangıçlı auralı migren
- c) Oftalmoplejik migren
- d) Retinal migren
- e) Migren prekürsörü olan yada migrene eşlik eden çocukluk dönemi periyodik sendromları

- f) Migren komplikasyonları
- g) Yukarıdaki kriterlere uymayan migren benzeri baş ağrıları

II- Gerilim Tipi Başağrısı

- a) Epizodik gerilim tipi başağrısı
 - Perikranial kas bozukluğunun eşlik ettiği epizodik gerilim tipi başağrısı
 - Prekranial kas bozukluğunun eşlik etmediği epizodik gerilim tipi başağrısı

- b) Kronik gerilim tipi başağrısı
- c) Yukarıdaki kriterlere uymayan gerilim tipi başağrıları

III- Küme Başağrısı ve paroksizmal hemikrania

- a) Küme başağrısı
- b) Kronik paroksizmal hemikrania
- c) Yukarıdaki kriterlere uymayan küme başağrıları

IV- Yapısal lezyonlarla ilgisi olmayan çeşitli başağrıları

- a) İdiopatik saplanma başağrısı
- b) Eksternal kompresyona bağlı başağrısı
- c) Soğuk uyarısı ile ortaya çıkan başağrısı
- d) Benign öksürük başağrısı

- e) Benign egzersiz başağrısı
- f) Cinsel aktivite ile ilgili başağrıları

V- Kafa travması ilgili başağrıları

- a) Akut posttravmatik başağrısı
- b) Kronik posttravmatik baş ağrısı

VI- Vasküler bozukluklarla ilgili başağrıları

- a) Akut iskemik serebrovasküler hastalık
- b) İntrakranial hematoma
- c) Subaraknoid kanama
- d) Vasküler malformasyonlar
- e) Arterit
- f) Karotis ve vertebral arter ağrısı
- g) Ven trombozu
- h) Arteriel hipertansiyon

VII- Nonvasküler intrakranial başağrıları

- a) Beyin omurilik sıvı basıncının artması
- b) Beyin omurilik sıvı basıncının düşmesi
- c) İntrakranial enfeksiyon
- d) İntrakranial non enfeksiyöz enflamatuvar hastalıklar
- e) İntratekal enjeksiyon
- f) İntrakranial neoplazm
- g) Diğer intrakranial bozukluklarla ilgili başağrıları

VIII- Maddelerle ve bırakılmalarıyla ilgili başağrıları

IX- Nonsefalik enfeksiyonla ilgili başağrıları

- a) Viral enfeksiyonlar
- b) Bakteriyel enfeksiyonlar
- c) Diğer enfeksiyonlar

X- Metabolik bozukluklarla ilgili başağrıları

- a) Hipoksi
- b) Hiperkapni
- c) Hipoksi ve hiperkapni karışımı
- d) Dializ
- e) Diğer metabolik anormalliklerle ilgili başağrıları

XI- Kranium, boyun, göz, kulak, burun, sinüs, dişler, ağız veya diğer yüz veya kranial yapılarla ilgili başağrıları veya yüz ağrıları

- a) Kafatası kemiği
- b) Boyun
- c) Gözler
- d) Kulaklar
- e) Burun ve sinüsler
- f) Dişler, çene ve bunların çevre oluşumları
- g) Temporo-mandibüler eklem hastalığı

XII- Kranial nevrалjiler, sinir gövdesi ve deaferantasyon ağrısı

- a) Kranial kaynaklı ağrı
- b) Trigeminal nevrалji
- c) Glossofaringeal nevrалji
- d) Nervus intermedius nevrалjisi
- e) Superior-laringeal nevrалji

- f) Oksipital nevralji
- g) Anestezi doloroza ve talamik ağrı
- h) Bu kriterlere uymayan yüz ağrıları

XIII- Sınıflanamayan baş ağrıları

Baş ağrıları anormal yapısal bir lezyonun varlığına, mevcut yapıların yer değiştirmesine, ağrıya duyarlı yapıların traksiyonuna göre ve spesifik ve nonspesifik enflamasyonların mevcudiyetine göre primer ve sekonder baş ağrıları olarak da sınıflandırılabilir.

Sekonder baş ağrısının nedenleri

- 1- Kitle lezyonları
- 2- Beyin apseleri
- 3- Serebrovasküler hastalıklar
- 4- Menenjitis
- 5- Temporal arteritis
- 6- Boyun, göz, kulak ve boyun hastalıkları

Primer baş ağrıları ise

- 1- Migren
- 2- Cluster (küme) baş ağrısı
- 3- Gerilim tipi baş ağrısıdır.

Baş ağrısı yakınmasıyla başvuran bir hastaya migren tanısını koymada objektif bir kriter bulunmamaktadır. Bu nedenle migren gibi birincil baş ağrılarının tanımlanmasında bazı güçlükler ortaya çıkmıştır. Tanı koymaktaki güçlüklerden dolayı birincil baş ağrıları için yapılan önceki prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir (47). Ayrıca çocukluk yaş grubunda tekrarlayıcı nitelikteki baş ağrıları için verilen öykülerde, ağrının niteliği kişiden kişiye ve hatta aynı kişide bile değişkenlik gösterebilmektedir (48).

Tanı konulmasındaki başka bir zorluk ise, birincil baş ağrılarının kendi aralarında sınırlarının net olarak çizilememesidir. Bu karışıklık en çok migren ile gerilim tipi baş ağrılarında yaşanmaktadır (49). Ayrıca migreni olan bir bireyde diğer baş ağrısı tipleri de görülebilir. Böyle bir hastada tanıda güçlük yaşanabilir.

Yukarıda anlatılan nedenlerden dolayı tanı koymakta kavram bütünlüğü sağlamak amacıyla çeşitli baş ağrısı sınıflamaları yapılmıştır (3,4,27,50). Baş ağrıları ilk defa 1962 yılında Ad-Hoc Committee tarafından sınıflandırılmıştır (50). İlerleyen zaman içerisinde bu sınıflamanın yetersiz kalması üzerine 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri yayınlandı (3). Zaman içerisinde bu sınıflamanın yeni tanımlanmış olan baş ağrılarını kapsamadığı görülünce Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) 2004 yılında yeni bir sınıflama yapmıştır (4,51,52) .

Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin 2004 sınıflamasına göre migren 6 alt gruba ayrılmıştır:

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
 - a. Migren baş ağrısıyla birlikte tipik aura
 - b. Migrenöz olmayan baş ağrısıyla birlikte tipik aura
 - c. Baş ağrısı olmaksızın tipik aura
 - d. Familial hemiplejik migren (FHM)
 - e. Sporadik hemiplejik migren
 - f. Baziler tip migren
3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları
 - a. Siklik kusmalar
 - b. Abdominal migren
 - c. Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu
4. Retinal migren

5.Migren komplikasyonları

- a.Kronik migren
- b.Migren statusu
- c.İnfarktsız persistan aura
- d.Migrenöz infarkt
- e.Migrenin tetiklediği epileptik nöbet

6.Olası migren

- a.Olası aurasız migren
- b.Olası auralı migren
- c.Olası kronik migren

Başka bir bozukluğa ikincil migren benzeri baş ağrıları, semptomatik migren olarak isimlendirilir.

IHS tarafından migren, aurasız migren ve auralı migren başlığı altında iki ana alt gruba ayrılmış, auralı ve aurasız migren tanı kriterleri ayrı olarak belirlenmiştir:

Aurasız Migren (yaygın migren): Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin kriterlerine göre aurasız migren tanısı; 4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, genelde tek taraflı, orta veya şiddetli, zonklayıcı nitelikte olan, günlük fiziksel aktivite ile artan, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birlikte en az 5 atağın olduğu bir baş ağrısı sendromudur. %80-85 oranla migrenin en sık görülen tipidir (11).

Aurasız Migren Tanı Kriterleri:

- A. B ve D'ye uyan en az 5 atak
- B. 4- 72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş) (*Ağrının süresi erken çocukluk dönemi için 1-72 saatken 15 yaş üzeri için bu süre 4-72 saattir)
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunduğu baş ağrısı
Tek taraflı yerleşim (*tek taraflı yada iki taraflı frontotemporal yerleşim)

Zonklayıcı nitelik

Orta veya şiddetli ağrı

Günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artma ya da bunlardan kaçmaya neden olma

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur. (*bu durum için çocuğun ifadesi şart olmaksızın çocuğun davranışlarından da anlaşılabilir)

Bulantı ve/veya kusma

Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması

***çocukluk çağındaki migren tanı kriterlerinin erişkin hastalardan farkına işaret etmektedir.**

Auralı Migren (klasik migren): Geri dönebilen, sıklıkla yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik belirtilerle seyreden tekrarlayıcı baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Genellikle aura dönemini aurasız migren kriterlerine uygun baş ağrısı atağı izler. Aura büyük oranda baş ağrısı öncesi olmakla birlikte nadiren baş ağrısı sırasında da görülebilir. Auralı migren tüm migrenlilerin yaklaşık %20'sini içerir (51). Tüm auranın yaklaşık %90'ını vizüel, kalanını da duysal, motor veya konuşma bozuklukları oluşturur (53).

Auralı Migren Tanı Kriterleri:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Aşağıda sıralanmış olan 4 belirtiden en az 3 tanesinin birlikte görülmesi

1. Pozitif özellikleri (yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi) ve/veya negatif özellikleri (görme yitimi gibi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2. Pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duysal belirtiler

3. Tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1.Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duyuşal belirtiler

2.En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur

3.Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder

D. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya sonra 60 dakika içinde başlar

E.Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Familyal Hemiplejik Migren (FHM): Kaslarda kuvvet kaybıyla birlikte olan, birinci dereceden en az bir akrabada benzer atakların bulunduğu migren tipidir. FHM tek bir gen defekti ile ilişkili bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren başağrısı olarak tanımlanabilir.

Familyal Hemiplejik Migren (FHM) Tanı Kriterleri:

A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Tümüyle geri dönebilir motor kuvvet kaybını içeren aura ve aşağıdakilerden en az birisi:

1.Parlak ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi pozitif özellikler ve/veya görme yitimi gibi negatif özellikleri içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2. İğnelenme gibi pozitif özellikleri ve/veya negatif özellikleri uyuşma gibi negatif özellikleri içeren tümüyle geri dönebilen duyuşal belirtiler

3.Tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1.En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur

2.Her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer

3. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

D. Birinci veya ikinci derece akrabalarında en az birinde bu A-E kriterlerini karşılayan ataklar vardır

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Sporadik Hemiplejik Migren: Hastalarda kas gücü kaybıyla birlikte görülen auralı migrendir. Fakat birinci ve ikinci derece akrabalarında motor kuvvetsizliği içeren aura yoktur. FHM'den bu özelliği ile ayrılır.

Sporadik Hemiplejik Migrenin Tanı Kriterleri:

A. B-C ölçütlerini taşıyan en az 2 atak

B. Aura; tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybıyla birlikte aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Işık titremeleri, noktalar, çizgiler gibi pozitif özellikler ve/veya görme kaybı gibi negatif özellikler taşıyan görsel belirtilerin olması

2. Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtilerin olması

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu olması

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Bir auranın en az beş dakika sürmesi ve/veya en az beş dakikalık bir zaman diliminde ardı ardına gelişen farklı auraların olması

2. Her auranın beş dakikadan uzun, 24 saatten kısa olması

3. Aura sırasında yada aurayı izleyen 60 dakikalık zaman içerisinde aurasız migren için olan B-D ölçütlerini taşıyan başağrısı olması

D. Birinci yada ikinci derece akrabalarda A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı

E. Başka bir organik hastalık belirtisi olmamalı

Baziller Migren: Beyin sapı ve/veya her iki hemisferin aynı zamanda etkilenmesi ile ortaya çıkan auralı migren belirtilerinin olmasıdır. Fakat kuvvet kaybı yoktur.

Baziller Migren Tanı Kriterleri:

A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Kaslarda kuvvet kaybı olmaksızın; aura belirtileri, aşağıda sıralanmış olan ve tümüyle düzelen özelliklerden en az ikisini içerir:

1.Dizartri

2.Vertigo

3.Tinnitus

4.Hipoakuzi

5.Diplopi

6.Her iki gözün temporal ve nazal alanlarında aynı anda oluşan görsel belirtiler

7.Ataksi

8.Bilinç değişikliği

9.Eş zamanlı bilateral parestezi

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1.En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur

2.Her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder

D. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Sıklıkla Migren Öncülü Olabilen Çocukluk Çağı Periyodik Sendromları:

Sıklık Kusma: Altta yatan herhangi bir gastrointestinal sistem (GİS) patolojisi olmaksızın görülen; tekrarlayıcı bulantı ve kusma ataklarıdır. Ataklar sırasında halsizlik ve solukluk görülür. Çocuklar ataklar arasında tamamen normaldir.

Sıklık Kusma Tanı Kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak
- B. 1 saat-5gün kadar süren epizodik, stereotipik yoğun bulantı ve kusma atakları
- C. Atak sırasında enaz 4 defa kusma olması
- D. Ataklar arasında semptom olmaması
- E. Diğer hastalıklara bağlı olmaması

Abdominal Migren: İdiyopatik tekrarlayıcı bir bozuklukdur. 1-72 saat süren karın ağrısı atakları görülür. Ağrının şiddeti orta ve ağır düzeydedir. Karın ağrısına vazomotor belirtiler, bulantı ve kusma eşlik eder. Gastrointestinal sistem (GIS) patolojisi yoktur.

Abdominal Migren Tanı Kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak
- B. 1-72 saat süren karın ağrısı olması
- C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerin tamamını taşıması
 - a.Orta hatta lokalize, periumblikal veya tam lokalize olmaması
 - b.Açık ve kesin olmaması veya dokunmakla ağrı olmaması
 - c.Ağrı orta veya şiddetli olmalı
- D. Karın ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması

- 1.İştahsızlık
- 2.Bulantı
- 3.Kusma
- 4.Solukluk
- E. Diğer hastalıklara baplı olmaması

Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu: Kısa süreli baş dönmesi ataklarıyla giden klinik antitedir. Uyarıcı belirtiler olmadan görülür ve kendiliğinden geçer. Bazı ataklarda nistagmus ve kusma görülebilir.

Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu Tanı Kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak varlığı
- B. Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ve ağır baş dönmesi atakları
- C. Ataklar arasında; nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar normaldir
- D. EEG normaldir.

Retinal Migren: Auralı migren tanı kriterlerine ek olarak, bir saat içinde başlayan parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlük gibi semptomları içeren yineleyici görsel bozukluk ataklarıdır.

Retinal Migren Tanı Kriterleri:

- A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak
- B. Atak sırasında muayene ile tespit edilen veya hasta tarafından belirtilen tek gözde atak sırasında görme alanı defekti ile desteklenen tek gözde tümüyle geri dönebilen pozitif ve/veya negatif görsel fenomen (parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlük).
- C. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, görsel belirtiler sırasında başlar veya bunları 60 dakika içerisinde izler
- D. Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Migren Komplikasyonları:

Kronik Migren: İlaç aşırı kullanımını olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısıdır.

Migren Statusu: 72 saatten uzun süren migren atağıdır. Uyku ile ağrının kesintiye uğraması hesap edilmez.

İnfarktsız Auralı Migren: İnfarktın radyografik kanıtları olmaksızın bir haftadan uzun süren auradır.

Migrenöz infarkt: Nörogörüntüleme ile gösterilmiş uygun alanlarda iskemik beyin lezyonlarının eşlik ettiği, bir veya daha fazla migrenöz aura belirtileridir.

Migrenin Tetiklediği Nöbet: Migren aurası sırasında veya auradan sonraki bir saat içinde oluşan nöbet olarak tanımlanır.

1.5. Patofizyoloji

Migren patofizyolojisine başlamadan önce başta ağrıya duyarlı yapılar ve ascendan ve desenden ağrı kontrol sistemlerinin bilinmesinde fayda vardır. Beyinde ağrıya duyarlı yapılar venöz sinüsler, dural arterler, Willis poligonunu yapan büyük arterlerin %20 proksimalleri, 5, 9, 10. kranial sinirler ve üst servikal sinirlerin ağrıya duyarlı lifleri ile kafa tabanındaki dura mater parçalarıdır. İntrakranial arterlerin dilatasyonu ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) yollarının tıkanması nedeniyle artan kafa içi basıncı ya da ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonu, gerilmesi ağrıyı başlatır (20).

Migren; baş ağrıları arasında patofizyolojisi yönünden en fazla teori geliştirilmiş ve araştırma yapılmış kronik baş ağrısıdır. Ancak migren patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna rağmen migren patofizyolojisini en iyi aydınlatan teori nörovasküler teoridir.

Migren Patogenezi Hakkındaki Temel Özellikler:

A. Beynin aşırı uyarılabilirliği veya uyarılma eşiğinde düşme (nöronal hipereksitabilite)

B. Auranın temeli olarak kortikal yayılan depresyon (KYD)

C. Başağrısından sorumlu olan periferik ve santral orijinli trigeminal sinir aktivasyonu

D. Hastalığın fenotipik ortaya çıkışında santral hassasiyetin bazı kısımlarını açıklayan periaquaduktal gri cevherdeki (PAG) progresif hasar

A. Nöronal Hipereksitabilite:

Serebral kan akımı ve serebral metabolizma çalışmalarında, migren atakları arasında nöronal ve nörovasküler disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir (54,55). Daha önce yapılan bir çalışmada nöronal eksitabiliteye neden olan defektler tanımlanmıştır(54). Nöronal eksitabilite nedeniyle ataklar arasında beyin duyarlılığındaki artış, nöronal fonksiyonlarda anormalliğe ve sonuçta migren atağına neden olduğunu bildiren çalışmalar vardır (54,55).

Mitokondrial Defekt: Mitokondrial ensefalopati (Mitokondrial miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri sendrom (MELAS)) olan kişilerde migren benzeri ataklar görülmesi üzerine mitokondrial metabolizma defektine bağlı hücrel enerji metabolizma bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür (56,57). Fosfor 31 (³¹P) Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kullanılarak yapılan çalışmalarda kas ve plateletlerde mitokondrial anormallik saptanmış ve auralı migrenlilerde daha belirgin olmak üzere, hem auralı hem aurasız migrende serebral korteksin enerji metabolizmasında bozukluk gösterilmiştir (58,59). Welch ve arkadaşları (42) ³¹P MRS kullanarak migrenlilerin beyin parankiminde organik fosfatların inorganik fosfatlara göre rölatif azalma gösterdiğini ilk kez bildirmiştir. Son MRS çalışmaları ile desteklenen bu bilgi oksipital kortekste interiktal mitokondrial enerji rezervinin önemli derecede azaldığını göstermektedir. Mitokondrial metabolik defekt primer ve sekonder olabilir. Mitokondrial primer bozukluk magnezyuma duyarlı Na/K ATPaz bağımlı Ca pompası disfonksiyonudur. Hücreye Ca, Na ve daha az da olsa K ve P girişi ile hücre membranı depolarize olur. Böylece nöronların depolarizasyonla tetiklenmesi ile yayılan depresyon ve migren aurası başlayabilir (60). Migrenlilerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluğu ve beyin ve/veya dokulardaki intrasellüler serbest magnezyum düzeylerinde azalma olduğu saptanarak bu

değişikliklerin nöronal disfonksiyon ve kortikal aşırı uyarılabilirliğe neden olabileceği savunulmuştur (54,61).

Kanalopatiler: Migrenli hastaların; özellikle auralı migrende daha fazla olmak üzere yaklaşık %50 kadarında genetik yatkınlık vardır. Genetik yatkınlık muhtemelen multifaktoriyel poligenik kalıtımla iletilmektedir (62). Genetik epidemiyoloji çalışmalarında, auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında 4 kat, aurasız migrenlilerin birinci derece akrabalarında ise 1,9 kat daha fazla migrene rastlanılmıştır. Hastalığa neden olan genler tam olarak tanımlanmamıştır. En iyi tanımlanmış olan auralı migrenin ender görülen bir alt tipi olan famiyal hemiplejik migren (FHM)'dir. FHM'nin iki alt biriminden FHM1'de kromozom 19p13 üzerinde voltaja bağımlı kalsiyum kanal geninde (CACNA1A), FHM2'de kromozom 1q 21-23 üzerinde ATP1A2 geninde mutasyon vardır. Kalsiyum kanal defekti, nörotransmitterlerin (glutamat, K, serotonin gibi) salınım ve geri alımında bozukluğa ve beyin enerji metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. Bunların hepsi santral nöronal aşırı uyarılabilirlik durumuna yol açmaktadır (63).

B. Kortikal Yayılan Depresyon:

1941 yılında Lashley kendi görsel aurasını değerlendirerek, skotomun vizüel serebral kortekste bir bölgedeki deprese nöronal aktiviteye, çakan şimşeklerin de alanın sınırlarındaki yoğun kortikal uyarılmaya bağlı olduğunu ileri sürmüştü ve bu nöronal bozukluğun kortekse doğru 3 mm/dk hızla ilerlediğini hesaplamıştır. Birkaç yıl sonra, Leao tavşan serebral korteksinde bu bulgu ile uyumlu elektrofizyolojik değişikliğin KYD olduğu hipotezini öne sürmüştür (64). Migren vizüel aurası ile KYD arasındaki benzerlikler aura semptomlarının KYD ile ilişkili olabileceği hipotezini doğruldu (65). Migrenin vasküler teorisine göre, migren aurasının KYD'da oluşan vazokonstriksiyondan kaynaklanan geçici iskemiye bağlı olduğu düşünülmüştür. Yine aynı teoriye göre baş ağrısı ise; vazokonstriksiyona cevap olarak intrakranial arterlerin anormal dilatasyonu ve sonuçta perivasküler duyusal liflerin mekanik aktivasyonuna sekonder bir cevap olduğu ileri sürülmüştür (66). Günümüzde migren baş ağrısının trigeminovasküler sistemi aktive ve sensitize eden primer beyin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

KYD'ü başlatan ayrıntılı moleküler mekanizmalar henüz anlaşılamamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında potasyum iyonu, pin-prick (iğne batırma), glutamat ve elektrik uyarısı KYD'a neden olduğu görülmüştür. KYD yavaşça ve giderek artan dalga şeklinde (2-6 mm/dk) ilerleyerek güçlü nöronal depolarizasyona yol açar. Daha sonra bunu uzun süreli nöronal supresyon izler. Depolarizasyon fazı bölgesel serebral kan akımında (rCBF) artış ile ilişkilidir. Buna karşın azalmış nöronal aktivite fazı ise serebral kan akımının azalmasına bağlıdır (66).

Olesen ve arkadaşları (67) migren aurasının, başlangıçtaki hiperemi fazı sonrasında bunu takip eden azalmış rCBF ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Migrenin vizüel aurası ile KYD arasındaki benzerlikler nedeniyle migren aurasının KYD ile oluştuğu hipotezini ortaya çıkmıştır (65,68). Parson 2004 yılında (69) hasarlı insan beyninde önceden düşünüldüğünden daha sık KYD oluştuğunu ispatladı. Fonksiyonel manyetik rezonans (MR) ve magneto ensefalografi çalışmaları görsel migren aurası sırasında KYD oluşumunu kuvvetle desteklemektedir (36,70,71). Benzer şekilde duyuşal aura, duyuşal kortekste KYD'a bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. KYD'a neden olan olay primer endotelial bir faktör (güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 olabileceği gibi astrositik kalsiyum da bu olayda rol oynayabilir (72,73). Moskowitz (74) ; KYD ile başağrısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu hayvan deneyleriyle gösterdi. Yapılan bir çalışmada, iğne veya elektriksel uyarılarla meningeal trigeminovasküler afferent sinirler uyarılarak meninks ve beyin sapında trigeminal nosiseptif yolların aktivasyonu ile başağrısının meydana geldiği görüldü (75).

KYD ile kortikal gri cevherde meningeal nosiseptörlerin nasıl aktive olduğunun mekanizması açık değildir. KYD; rat korteksinde ekstrasellüler sıvı bölümünde dakikalar süren değişiklikler yapmaktadır. Glutamat, potasyum, hidrojen, nitroz oksit, araşidonik asit ve prostoglandinlerde artış olmaktadır (76). Eksitatör aminoasit olan glutamat ve potasyum artışı nöronları depolarize ederek KYD'un yayılımına neden olmaktadır. Glutamatla oluşan KYD magnezyum ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ile bloke edilebilir (77). Bu bulgular KYD'nun meydana getirdiği indüklenmiş gen ekspresyonundan kısmen serbest radikallerin sorumlu olduğunu destekleyen bulgulardır. KYD sonrası vazokonstriktif

nöropeptit Y ve mRNA azalmış, atrial natriüretik peptit (ANP) ise artmıştır (78). Bu vazoaaktif peptitlerin artması KYD'nin kısa süreli kortikal hiperperfüzyonu ve bunu takip eden azalmış bölgesel kan akımını açıklayabilir. ANP gibi vazoaaktif peptitler duramater damarlarında vazodilatasyona ve nörojenik enflamasyona neden olur.

KYD duranın kan damarlarında plazma protein ekstravazasyonuna yol açmaktadır. İpsilateral trigeminal nükleus kaudalis (TNC) nöronlarında (özellikle lamina 1, 2) c-fos ekspresyonuna neden olmaktadır (c-fos, protein kinaz aktivasyonu ve serbest kalsiyum düzeyinin nükleusta gen ekspresyonu ve mRNA transkripsiyonuna yol açarak oluşturduğu genlerden biridir. Normal şartlarda olmayıp hipoksi, hipoglisemi gibi stres durumlarında sentezlenir). Tüm bu etkiler trigeminal sinir kesisi ile ortadan kalkmaktadır (75). Hayvan çalışmalarında TNC'in veya üst servikal spinal kord nöronlarının uyarılması KYD'un trigeminovasküler sistemi aktive edebileceğini göstermiştir. Bu da KYD'un migren atağını başlatabileceğini düşündürmektedir. Meningeal nosiseptörlerin sensitizasyonu ile 2. sıra santral trigeminovasküler nöronlarda uyarılmanın meydana gelmesiyle dura ve derideki ısı uyarılarına artmış yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular migren atağı sırasında kafa içi basıncı arttıran aktiviteyle baş ağrısının kötüleşmesini açıklamaktadır (79).

Migren hastalarının çoğunda aurasız migren görüldüğüne ve KYD auralı migren patogenezinde primer olay olduğuna göre, aurasız migren hastalarındaki baş ağrısının patogenezi için iki görüş öne sürülmüştür. 1994 yılında Woods (65) aurasız migren hastalarında da baş ağrısına KYD'nin neden olduğunu ancak klinik olarak serebral korteksin daha sessiz bir alanından köken aldığını ileri sürmüştür. Alternatif bir görüşe göre migren aurası ve baş ağrısı birbirini takip eden değil birbirine paralel olaylardır. Migren baş ağrısının primer nedeni nosisepsiyondan sorumlu beyin sapı çekirdeğindeki epizodik disfonksiyona bağlıdır (80).

C. Trigeminal Sinir Aktivasyonu:

Kafatası içindeki ağrı hassasiyeti öncelikle meningeal kan damarları ile sınırlıdır. Bu damarlar trigeminal sinirin oftalmik dalının nosiseptif duyuşal afferent lifleri ile yoğun olarak innerve edilmektedir. Genel kabul, migrendeki baş ağrısının

bu afferentlerin aktivasyonuna bağılı olduğu şeklindedir. Ağrının taşınmasındaki ilk yol trigeminal sinirdir. İkinci alıcı nöron ise beyin sapındadır. Beyin sapı ve üst servikal spinal korddaki nöronlar, trigeminovasküler sistemdeki myelinsiz C liflerinin aktivasyonu ile stimüle olur ve ağrı yayılır. Trigeminal sistemde gelişen aktivasyon ve sensitizasyon periaquaduktal gri cevher (PAG), talamus ve kortekse iletilir (81). Trigeminovasküler afferentlerin aktivasyonu periferik sinir uçlarındaki nöropeptitlerin salınımına neden olur. Bunlar arasında kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) ve P maddesi vardır. Hayvan çalışmalarında trigeminal ganglion uyarısıyla salgılanan nöropeptitler (özellikle CGRP) meningeal damarlarda vazodilatasyon oluşturur. Ek olarak plazma protein ekstravazasyonu, mast hücre degranülasyonu ile diğer proinflatuar maddelerin salgılanmasıyla nörojenik enflamasyon oluşur. İnsanlarda da trigeminovasküler sistemin migren sırasında aktivasyonu ile CGRP seviyesinin arttığına dair kanıtlar vardır. CGRP atak sırasında hem juguler venöz kanda saptanmış, hem de sumatriptan tedavisiyle salınımı engellenmiştir (82).

Trigeminal sinir aktivasyonu superior salivatuvar nükleus seviyesinde parasempatik refleks aktivasyonu yoluyla meningeal kan damarlarında vazodilatasyona neden olur. Bu durum nörojenik enflamasyonla etkilenmiş olan ağrı reseptörlerinin daha da uyarılmasıyla sonuçlanır.

Özetle; trigeminovasküler sistemin talamus ve kortekse etkisi, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı ve kusma, allodini, fiziksel aktivite ve hareketle ağrının şiddetlenmesi gibi migrenin major semptomlarına yol açarken, atak sırasında gözlenen konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlarda bozulma beyin sapı merkezlerinin (Locus seruleus gibi) etkilenmesi sonucu olabilir (83).

D. Periaquaduktal Gri Cevherdeki Hasar:

Çıkan ve inen ağrı yollarının parçaları olan beyin sapı çekirdeklerinin ve periaquaduktal gri cevherin (PAG) migren patofizyolojisinde santral bir görevi vardır (84,85). Weiller ve arkadaşları (84) spontan migren atakları sırasında serebral kan akımını ölçmek için pozitron emisyon tomografi (PET) kullanarak serebral kortekste ve beyin sapında kan akımının artmış olduğunu saptamışlardır. Migren ataklarını

tedavi etmek için kullanılan dihidroergotaminin, PAG alanındaki dorsal raphe çekirdeğine bağlandığı gösterilmiştir (85). Epizodik migren ve kronik günlük baş ağrısı hastalarında serbest radikal hasarına işaret edecek şekilde PAG'de demir homeostazının sürekli ve ilerleyici olarak bozulduğu bulunmuştur (86). Kedilerde trigeminal innervasyonu olan superior sagittal sinüsün uyarılmasının, kaudal PAG'in lateral ventral bölgesinde c-fos ekspresyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (87).

2. PROTROMBOTİK RİSK FAKTÖRLERİ

2.1. Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR)

MTHFR enzimi; homosistein metabolizmasında, homosisteinin metionine remetilasyonda rol alan bir enzimdir. MTHFR enziminin C677T varyantı dolaşımda artmış homosisteinle ilgilidir. MTHFR enziminin C677T mutasyonu ile enzim aktivitesinde %35 azalma olur ve budurumda homosisteinin metionine dönüşümü azalır. Enzimde oluşan mutasyon sonucunda homosisteinin metionine remetilasyonu azalır ve sonuçta dolaşımda homosistein artışı olur. Hiperhomosisteinemi; serebrovasküler, periferik vasküler olaylarda ve tromboz gelişiminde rol oynayan önemli bir faktördür (88,89) . Auralı ve aurasız migrende genetik olarak hiperhomosisteinemiye yatkınlık vardır ve artan homosistein de vasküler endotelde hasara neden olur (90,91). Enzimin homozigot mutasyonunda birçok araştırmada plazmada yüksek homosistein düzeyleri bulunmuştur (92-94). MTHFR C677T mutasyonunu taşıyanlarda dolaşımda homosistein düzeyi yükselir ve böylelikle tromboza yatkınlık artmış olur (95). MTHFR C677T mutasyonunu iskemik strok ve şiddetli nörovasküler hastalıklar yönünden önemli bir risk faktörüdür (96,97).

2.2. Faktör V Leiden (FVL) Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı (APCR)

Protein C plazmada inaktif şekilde bulunur ve antikoagülan olarak görev yapar. Trombin trombomodülüne bağlandığında protein C aktif hale dönüşür. Aktif protein C, faktör V ve faktör VIII'i proteoliz yoluyla inaktive eder. Bu şekilde faktör X aktivasyonu ve protrombinin trombine dönüşümü engellenmiş olur. FVL

mutasyonu, faktör V geninin DNA'sında 1691'inci pozisyonadaki adenin nükleotidinin guaninin nükleotidiyle yerdeğiştirmesi sonucu faktör V genindeki 506 'ıncı aminoasit olan olan arjininin glutamine dönüşmesine neden olur. Bu mutasyonu taşıyanlarda faktör V'in inaktivasyonu belirgin olarak azalmıştır ve budurum tromboza yatkınlık sağlar (98). FVL mutasyonunun saptanması ile APCR'nin majör nedeni ortaya çıkarılmıştır (99).

FVL mutasyonuna bağlı APCR; hiperkoagülopatiye yol ačan en sık genetik mutasyondur(100). Bu mutasyon %10-15 oranında ensık olarak Türkiye ,Kıbrıs ve İsveç'te saptanmıştır (101) Sağlıklı Türk toplumunda mutasyon sıklığı %7-10 oranında bildirilmiştir (102). Batılı ülkelerde bu mutasyonun sıklığı %5-7 oranında bulunmuştur (99,103,104). Heterozigot taşıyıcılarda tromboemboli riski normal populasyona göre 2-10 kat daha fazladır (105-108). Homozigot mutasyonu olanlarda risk 80 kata kadar çıkmaktadır. FVL mutasyonu ile serebral infarkt, hepatik ve portal ven trombozu arasında ilişki bulunmuştur (109,110). Yapılan çalışmalarda çocukluk yař grubundaki serebral infarkt ve FVL mutasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir (111,112). Yayınlanan vaka serilerinde FVL mutasyonunun çocukluk çağında gelişen trombotik olaylarda önemli bir etmen olduğu ortaya konmuştur (113,114).

Yapılan bir çalışmada; migrenli hastalarda FVL mutasyonu ve APCR'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Bununla birlikte Bottoni ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada, FVL mutasyonu ve APCR'nin migrenli hastalarla kontrol grubuna göre daha fazla oranda saptanmış olup; bu hastalarda iskemik strok riskinin daha fazla olduğu öne sürölmüştür.

2.3. Protrombin 20210 G-A (PT 20210A)

Hiperkoagülopatiye neden olan en sık ikinci kalıtsal bozukluktur (100). Protrombin 20210 G-A değişimi koagülasyon sisteminde "fonksiyon kazanımı" şeklinde bir mutasyondur. Prothrombin 20210 G-A mutasyonu olan hastalarda protrombin düzeylerinde oluşan artış nedeniyle dolaşımda trombinin de artmış olduğu gösterilmiştir (115,116). Bu mutasyonun sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. PT 20210A mutasyonu daha sıklıkla Ortadoğu ülkeleri ve Hindistan'da görölmektedir. Türk toplumundaki görölme sıklığı % 2.6 olarak

bulunmuştur (117,118). Genel populasyonda bu mutasyonun görülme sıklığı % 1 olarak bildirilmiştir (119). Heterozigot mutasyonlu insanlarda tromboemboli riski normal populasyona göre 2-6 kat artmıştır (115,120-122). Akar ve arkadaşları bu mutasyonun pediatrik inme için risk faktörü olduğunu gösterdiler (102,123,124).

Yapılan bir çalışmada genç migrenli hastalarda PT 20210A mutasyon sıklığının sağlıklı insanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (122). De Stefano ve ark.'nın (131) yaptığı çalışmada; PT 20210A mutasyonu taşıyan bireylerde serebral iskemik olayların gelişme riskinin artmış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte başka bir çalışmada ise PT 20210A mutasyonu yönünden migrenli hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.10.2007 tarih ve B.30,2.CUM.O.1H.OO. OO/ 2007/8/sayı ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Çalışma grubuna; Sivas il merkezindeki farklı sosyoekonomik düzeye sahip semtlerdeki 6 ilköğretim okulundan, 7-15 yaş arası, toplam 1300 öğrenci dahil edildi. Anketleri okullarda uygulayabilmek için ilgili kurumlardan gerekli yazılı izinler alındı. Tüm öğrencilere başağrısına ve migrene yönelik sorulardan oluşan anketler dağıtıldı. Bunların öğretmen veya veliler gözetiminde cevaplanmaları istendi. Dağıtılan anketlerin tamamı geri döndü ancak, 1300 anketten 1246 tanesine anlamlı cevap verildi. Anlamsız cevaplar verilen 54 anket çalışmaya dahil edilmedi. Değerlendirmeye alınan 1246 anketin 580'ı erkek, 666'sı kız öğrencilerin cevapladığı anketlerdi. Bunların %80'inde (535 K, 462 E) başağrısı olduğu saptandı. Başağrısı saptanan olguların %5.7'si IHS 2004 kriterlerine göre migren olarak kabul edildi. Migren saptanan 72 olgunun (38 K 34 E) protrombotik risk faktörlerinde genetik mutasyon varlığı yönünden araştırılması için gereken kan

örneklerinin alınabilmesini sağlamak amacıyla ailelere onam formu gönderildi. Onam formu ile ailelere alınması gereken kan miktarı ve kan alma işlemi sırasında ve/veya sonrasında oluşabilecek olası riskler konusunda bilgi verildi. Bu şekilde migren saptanan 72 olgudan 38'i çalışmaya katılmayı kabul etti. Çalışmaya katılmaya onay veren ailelerle görüşüldükten sonra her hastadan 2cc venöz kan alınarak hasta grubu oluşturuldu.

3.2. Analiz Yöntemi

3.2.1. DNA İzolasyonu

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu periferik kan dokusundan yapıldı. Bunun için Invitek Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon Kiti kullanıldı. Yaklaşık 2cc periferik kan dokusunun kullanıldığı teknik sonrasında 30–50 ng / μ l ultrapür genomik DNA izole edilmektedir ($A_{260}:A_{280}$ oranı 1,7- 2 arası).

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MTHFR C677T, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A genlerinin ilgili bölgelerinin çoklu amplifikasyonu için Vienna Lab PCR amplifikasyon kiti kullanıldı. Kit, bir amplifikasyon karışımı (gen bölgesine ait biyotin işaretli primerler, ve diğer amplifikasyon için gerekli bileşenleri içerir) ve Taq DNA polimeraz tamponundan oluşmaktadır.

3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi

Elde edilen PCR ürünleri, PCR aşamasında yeterli miktarda DNA ürünü oluşup oluşmadığını anlamak için hibridizasyondan önce (4 μ l) %1'lik elektrofrezde yürütüldü. Bu şekilde hibridizasyonda oluşabilecek başarısızlıkların ve strip kayıplarının önüne geçilmeye çalışıldı. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerinden 10 μ l ürün revers hibridizasyon analiz için ayrıldı. Amplifiye ettiğimiz bu gen ürünleri daha sonra stripler üzerinedeki oligonükleotidlerle karşılaştırılarak hibridizasyonları sağlandı. Hibridizasyon durumuna göre ilgili gen bölgesinde mutasyon olup olmadığı belirlendi.

3.2.4. Revers-Hibridizasyon

Southern Blot analiz için Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı kullanıldı. Revers-hibridizasyon, biyotin işaretli primerlerle çoklu (multiplex) polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin nitrosellüloz membranlar (stripler) üzerindeki kendi komplementer zincirlerine bağlanması ve bir konjugat-substrat reaksiyonu oluşturması esasına dayanan bir tekniktir.

Strip test tekniğininde Revers Hibridizasyon 3 temel basamaktan ibarettir;

- 1) Strip üzerindeki problemler ve PCR ürünlerinin bağlanması-hibridizasyon
- 2) Yıkama
- 3) Renk oluşumu

Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1ml alkalın fosfatazın substratı olan nitro blue tetrazolium (NBT) ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfatdan (BCIP) oluşan renk geliştiricisi (color developer) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu. Strip son olarak distile su ile yıkandı, kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) özenle yerleştirildi.

3.2.5. Striplerin Değerlendirilmesi

Her stripin üst tarafında kırmızı ve alt tarafında yeşil bir belirteç bulunmaktadır. Bunun dışında hibridizasyon sonrası striplerin değerlendirmeye alınabilmesi için kontrol bantının oluşmuş olması gerekmektedir. Kontrol bantları oluşmamış stripler değerlendirilmeye alınmazlar.

İlgili gen bölgelerine ait problemler stripin alt kısmında, mutant gen bölgelerine ait problemler ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde dizayn edilmişlerdir. Hibridizasyon sonrası tüm yabancı tip bantları mevcut olduğu ve mutant gen bölgelerine ait bantların bulunmadığı bir strip profili hastanın mutasyona sahip olmadığını gösterir. Mutant gen bölgelerine ait bantlardan birinden sinyal alınıyorsa sinyal alınan mutasyonun yabancı tip kodonuna bakılarak saptanan mutasyonun homozigot ya da heterozigot olma durumuna karar verilir. Mutasyonun yabancı tip

gen bölgesini gösteren bantın mevcut olması durumunda mutasyon heterozigot, mevcut olmaması durumunda ise homozigot olarak değerlendirilir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri “SPSS (ver.15.0) programı”na yüklenek verilerin değerlendirilmesinde 2x2 düzenlerde khi-kare testi, çok gözlü düzenlerde khi-kare testi ve Odds oranı ile iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Çalışma sonucu elde edilen veriler, tablolarda birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip; yanılma düzeyi 0.05 olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$

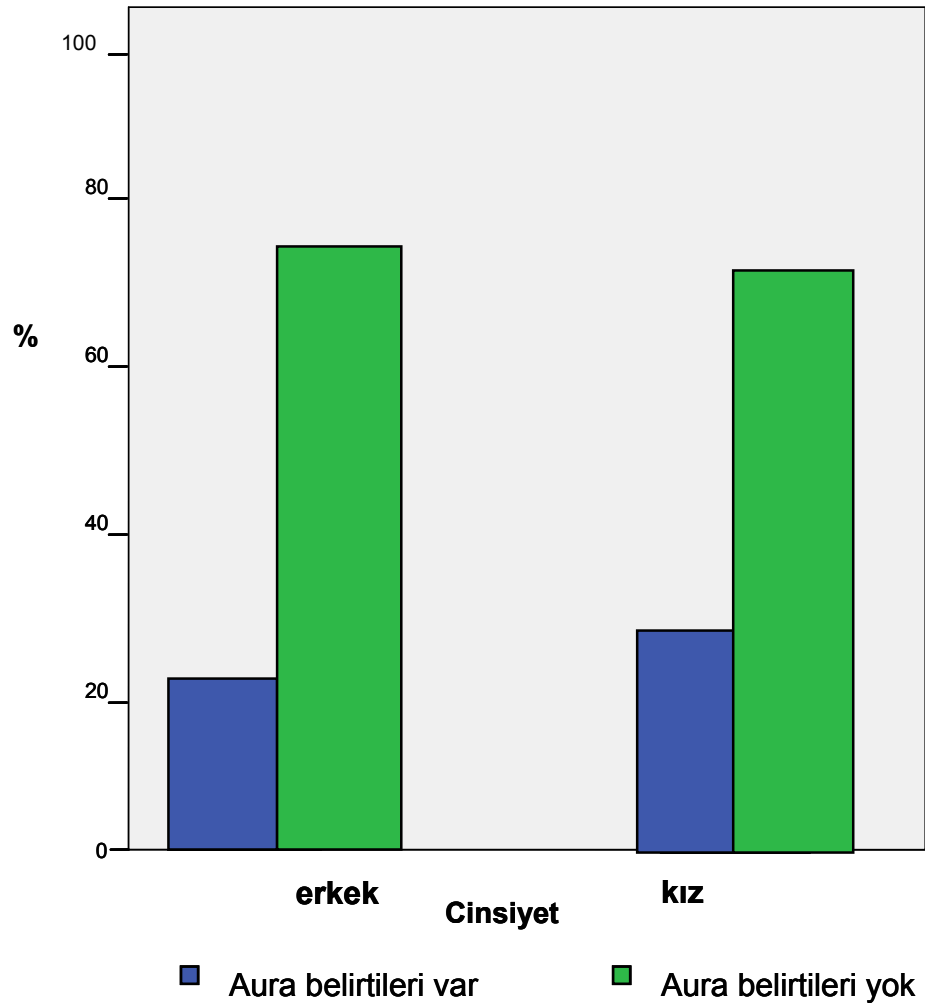
BULGULAR

Çalışmamıza başlarken, Sivas İl Merkezindeki altı ilköğretim okuluna dağıttığımız toplam 1300 ankete anlamlı cevaplar veren 1246 öğrenci değerlendirilmeye alınarak çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubu, 580 erkek ve 666 kız öğrenciden oluşturuldu. Çalışma grubundaki öğrencilerin %80'inde başağrısı (535 K, 462 E) olduğu görüldü. Başağrısının başlama yaşı, erkeklerde 8.4 ± 2.4 yıl, kızlarda 8.76 ± 2.3 olarak bulundu. Erkekler ve kızlar başağrısının başlama yaşı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Yapılan bu çalışmada anket sorularına verilen cevaplar IHS 2004 migren tanı kriterlerinden oluşan değişkenlere göre değerlendirildiğinde toplam 1246 öğrenciden 72'sinde (38 K ,34 E) (%5.7) migren saptandı. Migren tanısı alan erkeklerin %24.3'ünde, kızların % 29.2'sinde aura belirtilerine rastlandı (grafik 1). Ağrı ile birlikte, erkeklerin %32.1'inde, kızların %72.8'inde fonofobi (grafik 2), erkeklerin %77.2'sinde, kızların %67.8'inde fotofobi (grafik 3), erkeklerin %14.6'sında kızların %11.6'sında bulantı (grafik 4), erkeklerin %10.5'inde kızların %11.7'sinde kusma (grafik 5) olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda erkeklerin %58.4'ünde, kızların %52.5'inde başağrısı yönünden aile öyküsü pozitif olduğu görüldü (grafik 6). Bununla birlikte erkeklerin %59.6'sının annesinde, %24.6'sının babasında, %13.1'inin kardeşinde, %3.1'inin 2* yakınında migren saptanırken, kızlarda bu oranlar sırasıyla %56.4,%23,%16.4 ve %2.4 olarak bulundu (grafik 7).

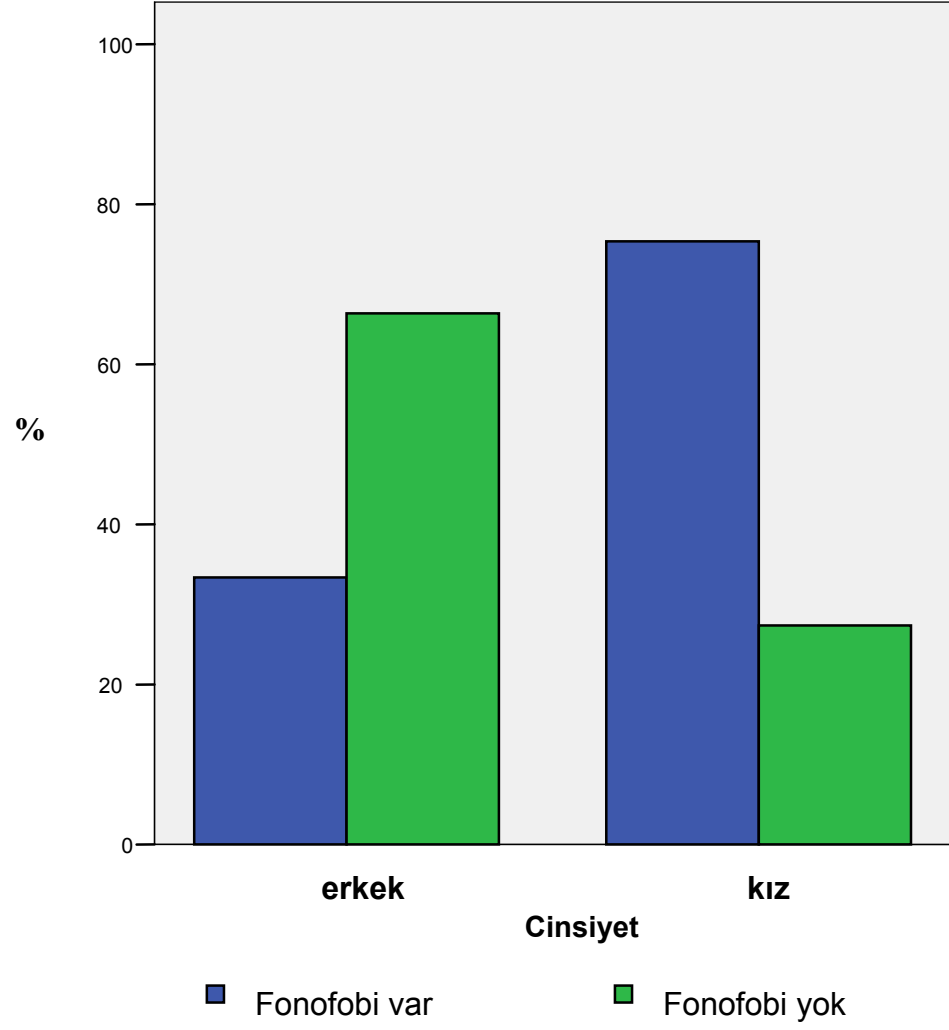
Bizim yaptığımız çalışmada migrenli olgulardaki gen analizinde Faktör V Leiden mutasyonu çalışma grubunda 1/36 (%2.8), kontrol grubunda 4/30 (%13.3) olarak bulundu(grafik 8). Protrombin G20210A mutasyonu çalışma grubunda 2/36 (%5.6) olarak bulunurken kontrol grubunda hiç mutasyon saptanmadı (grafik 9). Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu açısından çalışma ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Bizim çalışmamızda MTHFR C677T mutasyonu; migrenli hastalarda 15/36 (%41.7), kontrol grubunda ise 4/30 (%13.3) olarak bulundu(grafik10). MTHFR C677T mutasyonu yönünden gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma grubunda MTHFR C677T mutasyonu görülme sıklığı, kontrol grubuna göre 4.64 kat daha fazla bulunmuştur. (ODDS=4.64).

GRAFİKLER

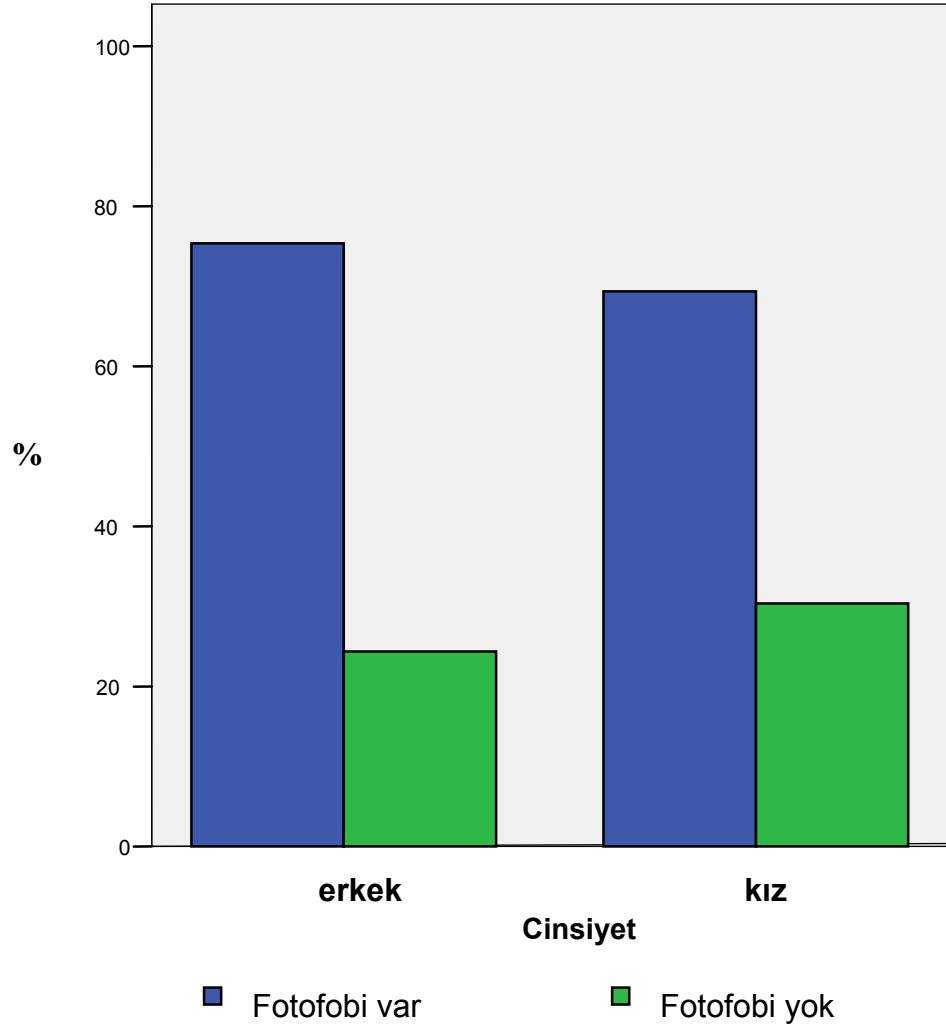
Grafik 1: Aura belirtilerinin varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



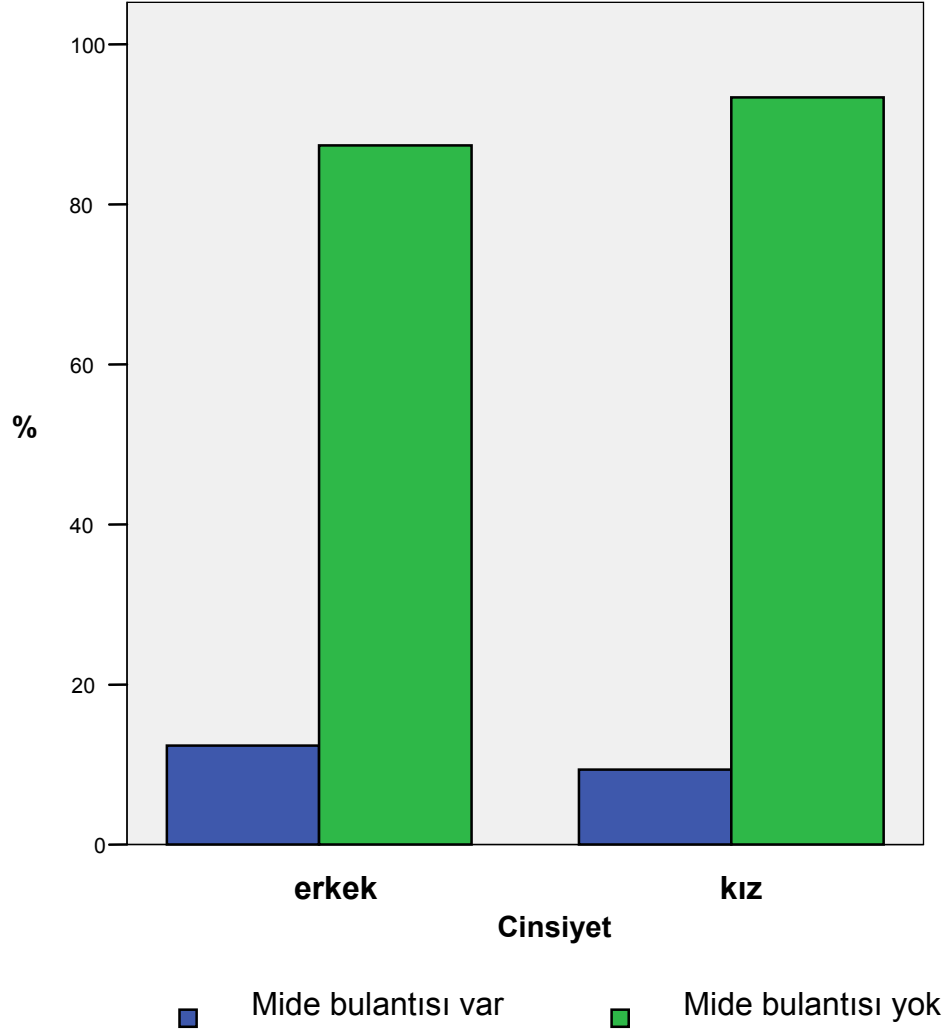
Grafik 2: Fonofobi varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



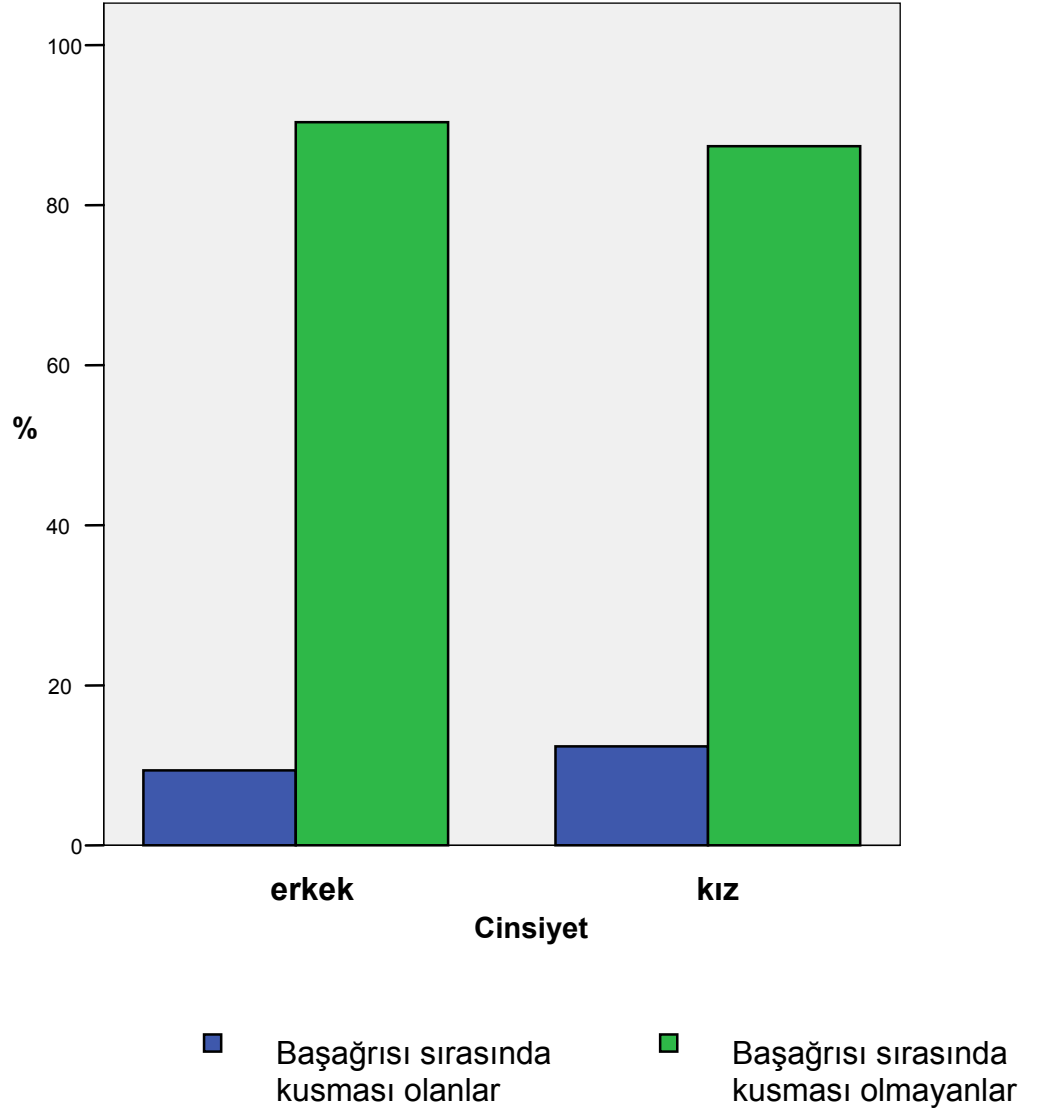
Grafik 3: Fotofobi varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



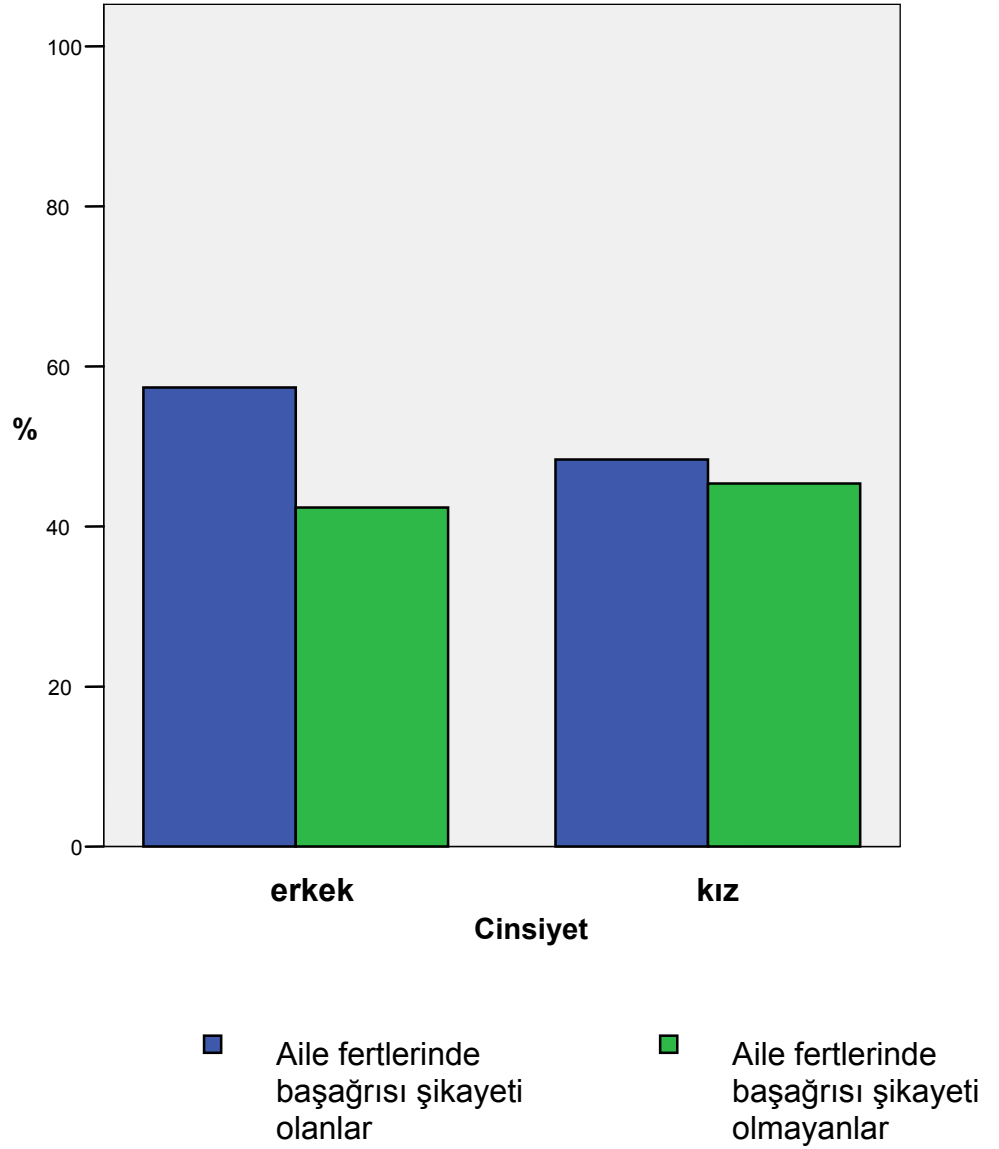
Grafik 4: Başağrısı sırasında mide bulantısı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



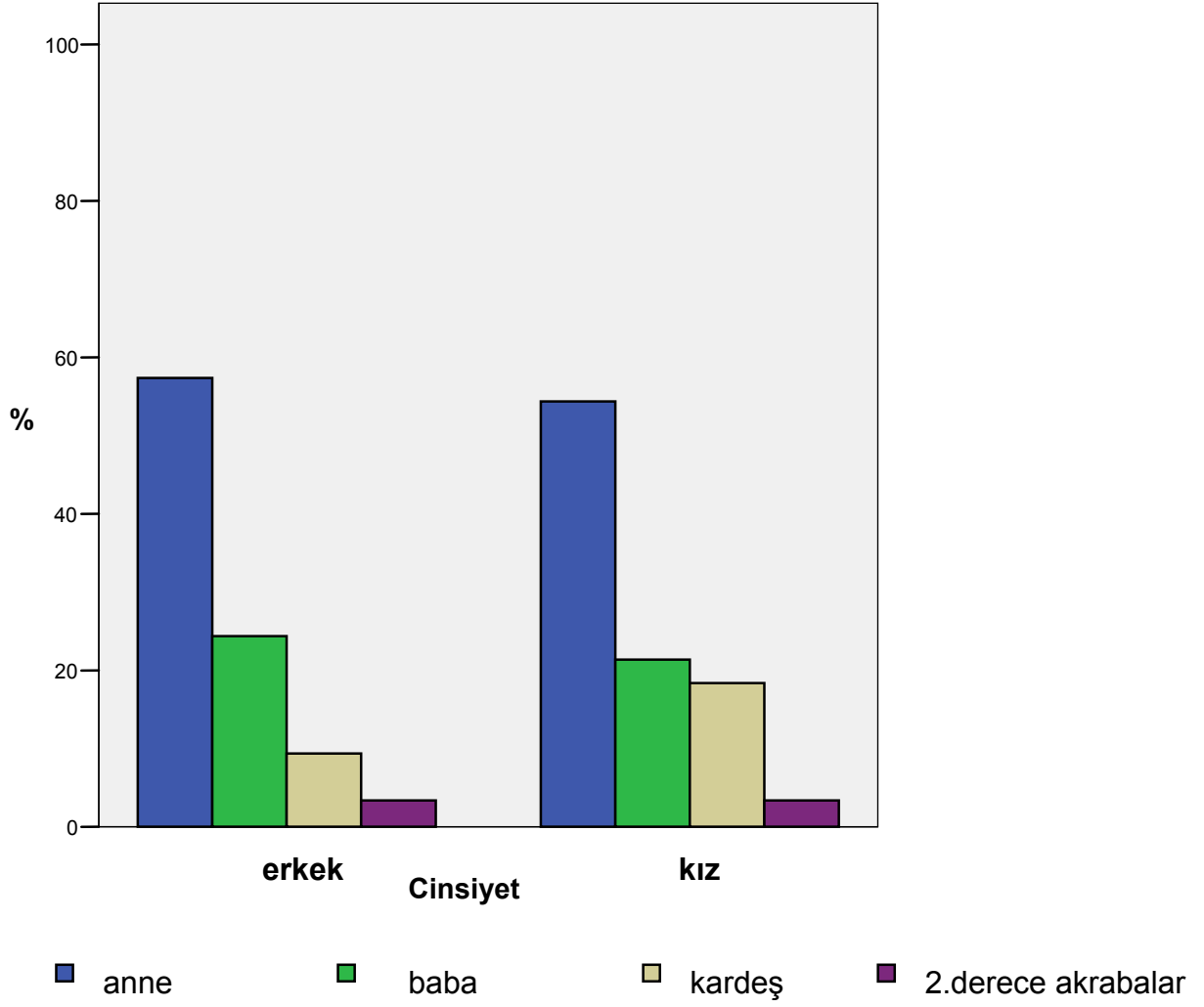
Grafik 5: Başağrısı sırasında kusma yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



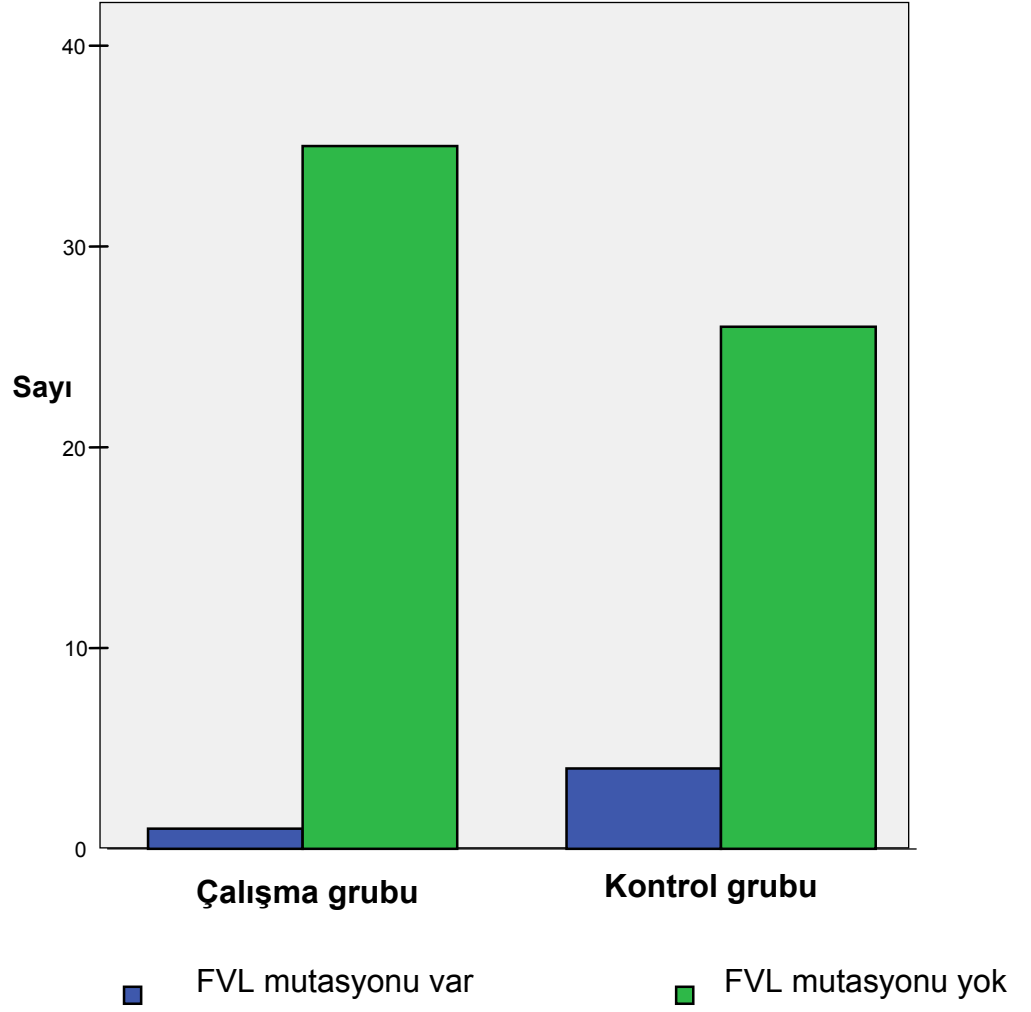
Grafik 6: Ailesinde başağrısı şikayeti olan bireylerin varlığı yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



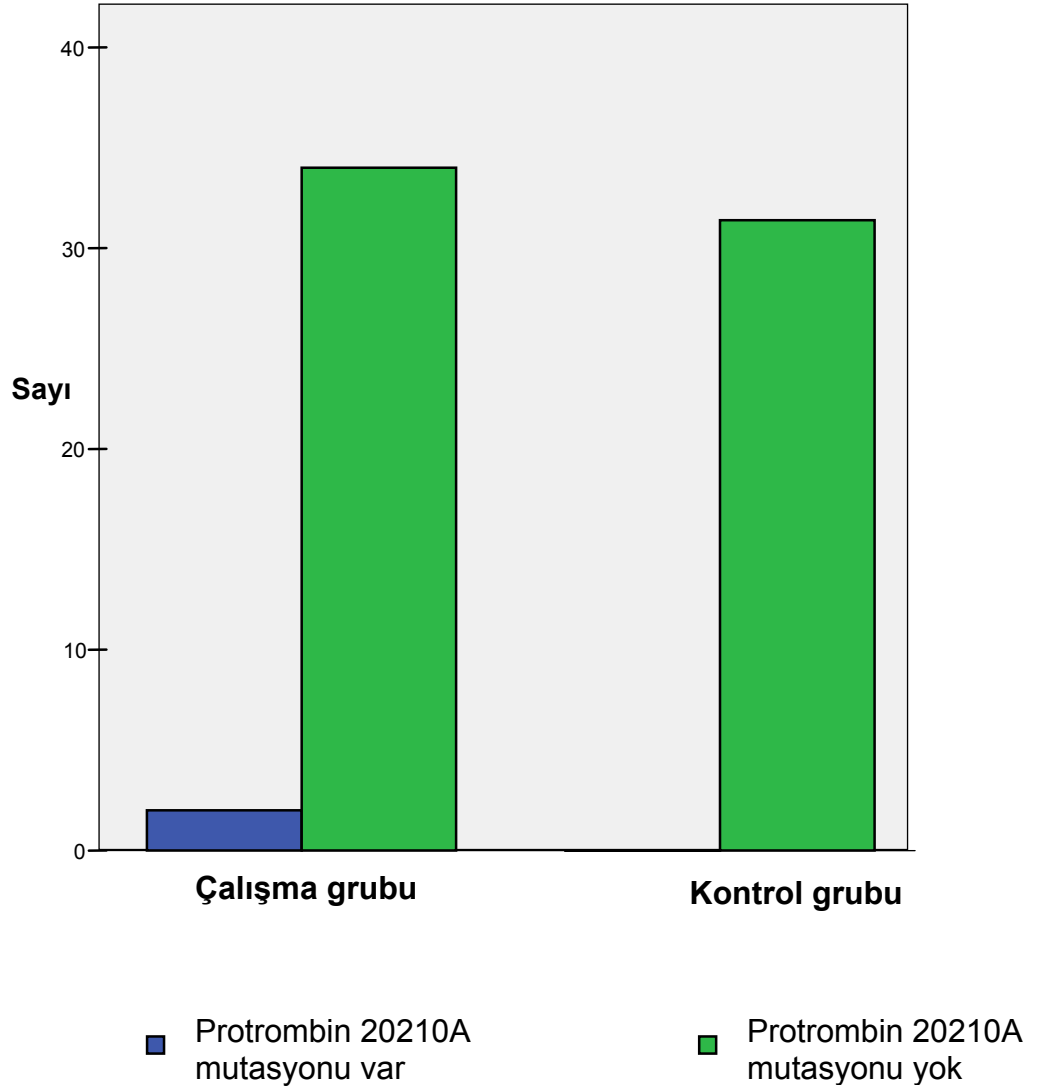
Grafik 7: Migren tanısı olan aile fertlerinin yakınlık derecesi yönünden cinsiyetlerin karşılaştırılması



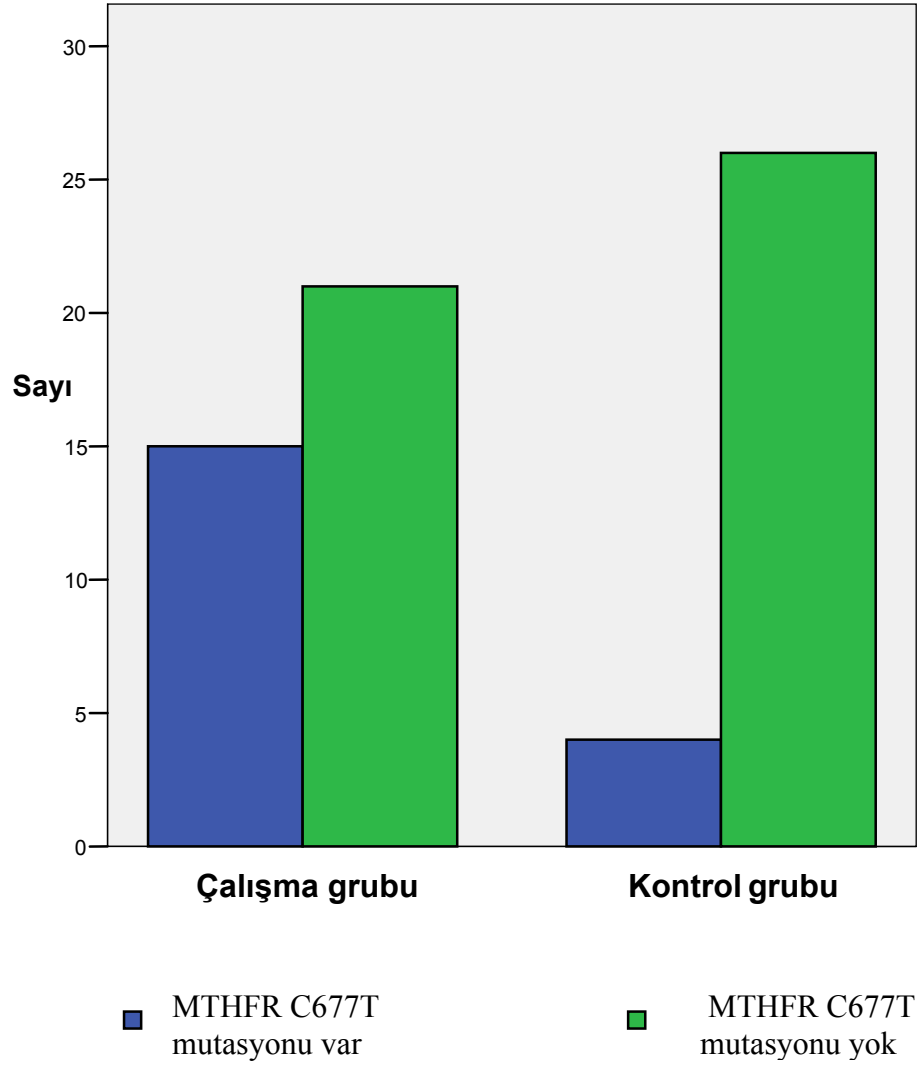
Grafik 8: Çalışma ve kontrol gurubunun FVL mutasyonu yönünden karşılaştırılması



Grafik 9: Çalışma ve kontrol gruplarının Protrombin 20210A mutasyonu yönünden karşılaştırılması



Grafik 10: Çalışma ve kontrol guruplarının MTHFR C677T mutasyonu yönünden karşılaştırılması



TARTIŞMA

Başıağrısı, çocuklarda sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Günümüze kadar okul çağı çocuklarında yapılmış olan farklı çalışmalarda başağrısı prevalansının %5,9 ile %82 arasında değiştiğini bildiren yayınlar vardır (3,5,7,16,25,28). Elde edilen bu değişik oranlar, başağrısı için kullanılan sınıflandırmaların birbirlerinden farklı oluşundan kaynaklanmaktadır (3,4). Bu karışıklığa engel olmak amacıyla 1988'de ortaya konan IHS tanı kriterleri 2004 yılında tekrar gözden geçirilerek başağrılarının tanısı ve sınıflandırılmasında ortak bir görüş yayınlanmıştır (3,4). Bu şekilde başağrılarının tanısı ve sınıflandırılmasındaki karışıklıkların önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Başıağrısının; çocukların okul performansında azalma, günlük aktivitelerinin bozulması ve okula devamsızlığın artması gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada çocukların %12'sinin yılda en az birgün başağrısı nedeniyle okula gidemediği saptanmıştır(25). Çocuklarda başağrısı görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Okul öncesi dönemde %24 oranında başağrısı görülürken, ergenlikte bu oran %75'e ulaşır (22,23). Çocuk nörolojisine ilk kez başvuran hastaların %8'i başağrısı yakınması olan hastalardır(27)

Başıağrısının, çocuğun sosyal yaşamında ve okul yaşamında meydana getireceği olumsuz etkileri göz önüne alındığında doğru tanı ve uygun tedavinin önemini vurgulamakta yarar vardır. Başağrısı yakınması olan bir çocukta, doğru tanıya ulaşabilmek için ayrıntılı öykü alınmalı ve dikkatli bir şekilde ayırıcı tanı yapılmalıdır çünkü; çocuklarda görülen başağrıları ve özellikle migrenin yetişkinlerde görülen başağrılarından farklı özellikler gösterdiği bilinmektedir. Çocuklarda migren atakları sırasında karın ağrısı, bulantı ve/veya kusma sıklıkla ataklara eşlik ederken; atağın süresi yetişkinlerdekinden daha kısa sürmektedir. Bu yüzden hastanın öyküsünde; yaş, cinsiyet, yaşanan çevre koşulları, başağrısının başlama yaşı, ağrının sıklığı, süresi ve ağrının lokalizasyonu detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Bunlara ek olarak; aura belirtirinin varlığı, ağrıya eşlik eden semptomların varlığı, ağrıyı tetikleyen veya hafifleten nedenler araştırılmalı ayrıca aile fertlerinde başağrısı olup olmadığı öğrenilmelidir. Biz de yaptığımız bu

çalışmada, anket sorularını yukarıda saydığımız başağrısı ve migren semptomlarını içerecek şekilde hazırladık.

Çalışma kapsamımızdaki öğrencilerin %80' ininde başağrısı olduğu saptandı. Yapılan çalışmalarda çocuklardaki başağrısı prevalansını; Bille ve ark. %58.6, Antilla ve ark. %52.1, Özge ve ark. %49.2, Abu-Arefeh %66, Barea ve ark. %82.9 ve Bener ve ark. %36.9 olarak bildirmişlerdir (1,2,5,26,128,129). Bu çalışmalarla karşılaştırdığımızda bizim bulduğumuz %80 oranındaki başağrısı prevalansının diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek bir değer olduğunu söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda; başağrısı olan öğrencilerin %42.9' u kız, %57.1'i de erkekti. Başağrısının başlama yaşı, erkeklerde 8.4 ± 2.4 yıl, kızlarda 8.76 ± 2.3 olarak bulundu. Erkekler ve kızlar başağrısının başlama yaşı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Araştırabildiğimiz kadarıyla günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda başağrısının başlama yaşına dair bir bilgiye rastlamadık.

Çalışmamızda; şiddetli baş ağrısı, erkek öğrencilerde %45, kız öğrencilerde %48.4 olarak bulunmuştur. Ağrının ortalama süresi; erkeklerde 1-2 saat arası iken kızlarda bu süre 2-2.5 saat olarak bulunmuştur. Migren tanısı alan erkeklerin %24.3'ünde, kızların % 29.2'sinde aura belirtilerine rastlandı. Aura belirtilerinin ağırlıklı olarak görsel auralar olduğu saptandı. Ağrı ile birlikte erkeklerin %32.1'inde fonofobi, %77.2'sinde fotofobi, %14.6'sında bulantı %10.5'inde kusma görülürken; kızların %72.8'inde fonofobi, %67.8'inde fotofobi, %11.6'sında bulantı ve %11.7'sinde kusma olduğu görüldü. Zencir ve Ark.(6) yaptıkları çalışmada; fonofobiyi %86.6, fotofobiyi %75, bulantıyı %43.2 ve kusmayı %36.6 oranda saptadıklarını bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda ise; fonofobi %30.8, fotofobi %31.3, mide bulantısı %53-80 ve kusma %48-53 olarak bildirilmiştir (137-140). Yapılan çalışmalarda, migrenli olguların %56.5'inde migren yönünden aile öyküsü pozitif olduğu bildirilmiştir (6). Özge ve ark.'nın yaptığı çalışmada(5) ise migrenli olguların %68.7'sinin annesinde, %49.3'ünün babasında başağrısı yakınması olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda erkeklerin %58.4'ünde, kızların %52.5'inde başağrısı yönünden aile öyküsü pozitif olduğu görüldü. Bununla birlikte erkeklerin %59.6'sının annesinde, %24.6'sının babasında, %13.1'inin kardeşinde, %3.1'inin 2*

yakınında migren saptanırken kızlarda bu oranlar sırasıyla %56.4, %23, %16.4 ve %2.4 olarak bulundu.

Elde edilen bu verilerden sadece fonofobi, fotofobi ve aura belirtilerinin varlığı kız öğrencilerde erkek öğrencilere oranla daha fazla olup bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında; Abu-Arefeh ve ark.(26) aura belirtilerini %26.4, Naoki ve ark. %29.1 (133) Mavromichalis ve ark. (132) ise %45.2 olarak bildirmişlerdir. Naoki ve ark. (133) yaptıkları migren prevalans çalışmasında; erkeklerde %34.5 oranda fonofobi, %23.6 oranda fotofobi saptarken kızlarda bu oranların sırasıyla %46.3 ve %26.1 olduğunu bildirmişlerdir. Başkent Üniversitesi Pediatrik Nöroloji kliniğinde yapılan bir çalışmada migrenli hastaların %69'unda fonofobi, %57'sinde fotofobi ve %24'ünde aura belirtilerinin olduğu bildirilmiştir (36).

Yapılan bu çalışmada anket sorularına verilen cevaplar IHS 2004 migren tanı kriterlerinden oluşan değişkenlere göre değerlendirildiğinde toplam 1246 öğrenciden 72'sinde (38 K ,34 E) (%5.7) migren saptandı.

Bizim çalışmamızda % 5.7 olarak tespit ettiğimiz migren prevalansı; 2002 yılında Özge ve ark.(5) tarafından %10.4, 2004 yılında Zencir ve ark.'nın(6) yaptığı çalışmada % 8.8 olarak bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen migren prevalans oranının %3-23 arasında olduğu göz önüne alındığında bizim bulduğumuz %5.7 değeri ortalama bir değer olarak değerlendirilebilir(1,27,128,129).

Migren; bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalansı ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalarda kronik baş ağrıları arasında migrenin ilk sırayı aldığı görülmektedir(134). Batı ülkelerinde son yapılan çalışmalarda, standart tanısal kriterlere göre genel olarak toplumda migrenin yıllık prevalansı yaklaşık %10-12 olarak bildirilmiştir. Çocuklardaki migren prevalansının %3-23 arasında değiştiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (5,6,25,26,28,29). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise bu oran, %8.8-10.4 olarak bulunmuştur (5,6,43). Bununla birlikte migren prevalansında yaş ilerledikçe artış görülmektedir. Lewis 2004 yılında yaptığı çalışmada(29), migren prevalansını 3-7 yaş arasında %3, 7-11

yaş arasında %4-11 ve ergenlik döneminde ise %8-23 arasında olduğunu bildirmiştir. Migrenin ortalama başlangıç yaşı ise erkeklerde 7.2 ve kızlarda 10.9 olarak bildirilmiştir (30-35). Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir; ancak yaş ilerledikçe kızlardaki prevalans artışı dikkat çekicidir.

Migren tanısı klinik bulgulara dayalıdır ve tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusu yoktur. Klinikte en duyarlı bulgu, ağrının süresi ve şiddetidir. Bununla birlikte Özge ve ark.(5) başağrısına eşlik eden; bulantı-kusma, fonofobi ve/veya fotofobinin olması, ağrının zonklayıcı karakterde olmasının migren tanısını destekleyen duyarlılığı yüksek bulgular olduğunu bildirmişlerdir. Çocuklardaki migren atakları erişkinlere kıyasla daha kısa sürmektedir, pekçok çalışmada bu sürenin iki saatten kısa olduğu bildirilmiştir (39,135,136)

Migrenli hastalarda yapılan çalışmalarda protrombotik faktörlerde mutasyon saptanmış olup; bu hastalarda iskemik strok ataklarının induklenebileceği görülmüştür (8). Bu nedenle migrenin iskemik serebrovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (122). Yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda MTHFR C677T, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının sağlıklı insanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir(8,100,122).

Bizim yaptığımız çalışmada migren tespit ettiğimiz vakalarda MTHFR C677T, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu açısından genetik çalışma yapılarak, migrenli hastalarımızın inme riski yönünden genetik yatkınlığı olup olmadığı araştırıldı.

Daha önce; De Stefano ve ark.'nın(100) ve Kontula ve ark.'nın(122) yaptıkları çalışmalarda MTHFR C677T, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında migrenli hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bizim yaptığımız gen analizinde Faktör V Leiden mutasyonu çalışma grubunda 1/36 (%2.8), kontrol grubunda 4/30 (%13.3) olarak bulundu. Bottoni ve ark.'nın(8) 2006 yılında yaptığı çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu çalışma grubunda %6.7, kontrol grubunda %3 olarak bulunmuştur. Bottoni ve ark.'nın(8) 2006 yılında yaptığı çalışmada Protrombin G20210A mutasyonu çalışma grubunda %4.4, kontrol grubunda %3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda

Protrombin G20210A mutasyonu çalışma grubunda 2/36 (%5.6) olarak bulunurken kontrol grubunda hiç mutasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu açısından çalışma ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Daha önce Corral ve ark'nın(123), Soriani ve ark'nın(124) ve Bottoni ve ark'nın(8) yaptıkları çalışmalarda da Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu açısından deney ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır.

Bottoni ve ark.'nın(8) 2006 yılında yaptığı çalışmada MTHFR C677T mutasyonu; migrenli hastalarda %26.7, kontrol grubunda ise %13.6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda MTHFR C677T mutasyonu; migrenli hastalarda 15/36 (%41.7), kontrol grubunda ise 4/30 (%13.3) olarak bulundu. MTHFR C677T mutasyonu yönünden gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma grubunda MTHFR C677T mutasyonu görülme sıklığı, kontrol grubuna göre 4.64 kat daha fazla bulunmuştur. (ODDS=4.64). Kowa ve ark'nın(125), Kara ve ark'nın(126) ve Oterino ve ark'nın(127) yaptıkları çalışmalarda da migrenli hastalarda MTHFR C677T mutasyonu görülme sıklığı, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak; çalışmaya dahil edilen 7-14 yaş arası 1246 öğrencinin %80'inde baş ağrısı yakınması olup, baş ağrısı olan öğrencilerin de %5.7'sinde migren saptanmıştır. Bu sonuçlara göre Sivas il merkezindeki ilköğretim çağı çocuklarında baş ağrısı prevalansı %80 , migren prevalansı %5.7 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte migren tespit edilen öğrencilerden FVL, Protrombin 20210A ve MTHFR C677T mutasyonu yönünden yapılan araştırmada; çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, FVL ve Protrombin 20210A mutasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmazken; MTHFR C677T mutasyonu çalışma grubunda kontrol grubuna göre 4.64 kat daha fazla bulunmuştur.

SONUÇLAR

1. Anketlerin 1246'sı (580 E, 666 K) değerlendirmeye alındı ve çalışma grubunu oluşturdu. Bunların %80'ninde (535 K, 462 E) başağrısı olduğu saptandı.

2. Başağrısının başlama yaşı, erkeklerde 8.4 ± 2.4 yıl, kızlarda 8.76 ± 2.3 olarak bulundu.

3. Başağrısı saptanan olguların %5.7'si (38 K, 34E) IHS 2004 kriterlerine göre migren olarak kabul edildi.

4. Migrenli hastalarda yapılan genetik çalışmada Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu sağlıklı bireylerle hasta grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında fark görülmedi.

5. Migrenli hastalarda yapılan genetik çalışmada MTHFR C677T mutasyonu kontrol grubuyla hasta grubu karşılaştırıldığında, MTHFR C677T mutasyonu görülme sıklığı migrenli vakalarda kontrol grubuna kıyasla 4.64 kez daha fazla bulunmuştur.

6. Çalışma sonuçları göz önüne alındığında, MTHFR C677T mutasyonu tespit edilmiş olan migrenli vakalardan serumda homosistein düzeyi çalışılması hastaların damar endotel hasarı ve strok riski yönünden takibinde faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatric Scand.* 1962;51 (suppl 136): 3-151
2. Anttila P, Metsohonkala L, Aroma M, Sourander A, Salminen J, Helenius H, Alanen P, Sillanpaa M. Determinant of tension-type headache in children. *Cephalalgia* 2002;22:401-408.
3. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;(suppl): 16-151.
5. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Kurt O, Karakelle A, Tezcan H, Siva A. 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 Mar;23(2):138-145.
6. Zencir M, Ergin H, Sahiner T, Kilic I, Alkis E, Ozdel L, Gurses D, Ergin A. Epidemiology and symptomatology of migraine among schoolchildren: Denizli Urban Area in Turkey. *Headache* 2004;44:780-785.
7. Kececi H, Dener S, .Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey. 2002 Apr;42(4):275-280.
8. Bottoni F, Celle ME, Calevo MG, Amato S, Montaldi L, Di Pasquale D, Cerone R, Veneselli E & Molinari AC. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 2006;26:731-737.
9. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: (ed) *Headache in Clinical Practice.* Londonsis Medical Media Pres, 1998; 35:387-396.
10. Goadsby PJ. Advances in the understanding of headache. *Br Med Bull.* 2005; 5; 73-74:83-92.

11. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı, Ankara, Palme Yayıncılık; 1996; 263-283.
12. Shonen J. Clinical neurophysiology of headache. *Neurologic Clinics* 1997; 1:85-106.
13. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin.* 1997; (1):27-42.
14. Lance JW. Mechanisms and management of headache. 4th edn. London: Butterworth Scientific, 1982.
15. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc. 1990; 1-8
16. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: (ed) *Headache in Clinical Practice*. Londonsis Medical Media Pres, 1998; 35:387-396.
17. Critchley M. Migraine: from cappadocia to Queen Square. In Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heinemann, 1967.
18. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache* 1997; 37(1):1-14.
19. Rowland LP: *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th edn Philedelphia ,Williams &Wilkins. 1995;8398
20. Silberstein SD, Lipton RB: Goadsby PJ, . *Headhache in clinical practice*. Isis Medical Media. 1998;1-7.
21. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Yayınları, Bursa 1996; 161-171.
22. Silberstein SD, Lipton RB: Epidemiology of migraine. *Neuroepidemiology* 1993; 12:170-1974.
23. Winner P. Pediatric hedeaches: what's new? *Current Opinion in* 1999; 12:272-299
24. Antonov K, Isacson D. Headhache and analgesic use in Sweden. *Headhache*

25. Muaskop A. Headache in children. NY State J med 1992;92:24
26. Abu-Arafeh I, Russel G. Prevalance of headache and migraine in scholl children. BMJ 1994; 309: 765-769.
27. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in aqn urban general practice using Ad Hoc Vahlqurt and IHS criteria. Dev Med Child Neurol 1992; 34: 1095-1101.
28. Sillanpaa M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school . Headache 1976;15:288-290.
29. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. Current Opinion Pediarics 2004;16: 628-636.
30. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalance of headache in Swedish school children , with a focus on tension type headache . Cephalalgia 2004;24:380-388.
31. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Zeigler D, .Age and sex specific incidence rates of migraine with and without visual aura Am J Epidemiol. 1993; 34:111-1120.
32. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF .An update on the epidemiology of migraine. Headache 1994; 34: 319-328.
33. Vahlquist B. Migraine in children. Int Arch Allergy .1955;7:348-355
34. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalnce of migraine headache in the United States . JAMA 1992;267:64-69.
35. Margarita Sanchez-del-Rio, Uwe Reuter. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. Current Opinion in Neurology 2004; 17:289-293.
36. Füsün Alehan. Çocukluk çağı başağrılarının retrospektif değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003;46(1): 28-42
37. Silberstein SD. The rol of sex hormones in hedeache. Neurology 1992;(suppl 2):37-42.

38. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:646-657.
39. Breslau N, Rasmussen BK, The impact of migraine Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56:4-12.
40. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1147-1157.
41. Alpaslan Y. Sivas İli Merkezinde 7-14 Yaş Grubu İlköğretim Çocuklarında Migren Başağrısı Prevalansına Klinik Özelliklerine ve Renk Görme Defekti ile olan Birlikteliğine İlişkin Tarama Çalışması.Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, 2001.
42. Billie B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30 year follow-up. In:Ferrari MD, Latest X eds. *Migraine and other headaches*. New Jersey: Parthenon, 1989.
43. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:638-645.
44. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis : IHS criteria. *Neurology* 1994;44(supp 6);6-10.
45. Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994;14:107-117.
46. Featherstone HJ. Migraine and muscle contraction headaches: A continuum.*Headache* 1985;24:194-198.
47. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDB *JAMA* 1962;179:127-128.
48. Headache classification committee of the international headache disorders, cranial neuralgias and pain. *Cephalalgia* 1988; 7:1-96.

49. Headache Classification Committee of the International Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial pain. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1:8-15
50. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*, Ankara, Palme Yayıncılık; 1996; 263-283.
51. Welch KMA: Pathogenesis of migraine. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4):335-341.
52. Mauskop A, Altura MB: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clinical Neuroscience* 1998; 5:24-27.
53. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. Cilt 1. Raven Press in New York 1993; 165-508.
54. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. Isis Medical Ltd in Oxford 1998; 41-114.
55. Montagna P, Cortelli P, Monari L, et al. ³¹P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44:666-668.
56. Wray GH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1994; 118:25-35.
57. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz L, Helpert JA. Preliminary observation on brain energy metabolism in migraine by in vivo ³¹P phosphorus NMR spectroscopy. *Neurology* 198;538-541.
58. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992; 40:284-292.
59. Mauskop A, Altura MB: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Clinical Neuroscience* 1998; 5:24-27.
60. Karss EE, Vanmolkot RR, Hoan J, Frants RR, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3):283-288.
61. Vagenes H, Schaible H. Effects of antagonist to high-threshold calcium channels upon spinal mechanism of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000; 85(1-2):9-18.

62. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:379-390.
63. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117(Pt 1):199-210.
64. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Eng J Med* 2002; 46(4):257-270.
64. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classical migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344-352.
66. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006; Jul 19:1-25.
67. Parson AA. Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8(5):410-416.
68. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50(5):582-587.
69. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4687-4692.
70. Kleeberg J, Petzold GC, Boutelle MG, et al. Endotelin-1 induces cortical spreading depression via activation of the ETA receptor/phospholipase C pathway in vivo. *Am J Physiol* 2003; 125:102-112.
71. Choudhuri R, Cui L, et al. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol* 2002; 51:499-506.
72. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004; 5(2):276-280.

73. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2):136-142.

74. Somjen GG. Ion regulation in the brain: Implications for pathophysiology. *Neuroscientist* 2002; 8(3):1065-1096.

75. Marcus DA, Sojo MJ. Migraine and strip induced visual discomfort. *Arch Neurol* 1989; 46: 64. Burstein R, Yarnitsky D, Goor- Arygh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.

76. Parsons AA, Stribos PJ. The neural versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(1):73-77.

77. Wiggins AK, Shen PJ, Gundlach AL. Atrial natriuretic peptide expression is increased in rat cerebral cortex following spreading depression: possible contribution to sd-induced neuroprotection. *Neuroscience.* 2003; 118(3):715-726.

78. Burstein R, Yarnitsky D, Goor- Arygh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.

79. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Eng J Med* 1994; 331(25):1689-1692.

80. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2):115-127.

81. Goadsby PJ, Edvinson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33:48-58.

82. Goadsby PJ, Edmondson L, Ekman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183-187.

83. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brain stem activations specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357:1016-1017.

84. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
85. Welch KM, Nagesh V, Aurora S, et al. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine cause or burden of illness? *Headache* 2001; 41:629-637.
86. Night YE, Kaube H, Bartsch T, et al. Effect on trigeminal firing PQ-type calcium channels in the periaqueductal grey. *Cephalalgia* 2001; 21:281-285.
87. Goadsby PJ, Gundlach AL. Localisation of 3H-dihydroergotamine binding sites in the cat central nervous system: relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991; 29:91-94.
88. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B and Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *New Eng. J Med* 1991;324:1149-1155.
89. den Heijer M, koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitzma PH, van den Brucke JP and Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *New Eng. J Med* 1996;334:759-762.
90. Harker LA, Ross L, Slicher SJ, Scott CR: Homocystein induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-741.
91. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE: Homocystein induced endothelial cell injury invitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980;18:113-121.
92. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR et al. Relation between folate status a common mutation in methylenetetrahydrofolatereductase and plasma homocysteine concentrtrions. *Circulation* 1996;93:7-9.
93. Frosst P, Blom HJ, Milos R , et al. Candidate genetic risk factors for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolatereductase. *Nature Genet* 1995;10:111-113.

94. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, et al. Common methylenetetrahydrofolatereductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. *Circulation* 1998 ;98:2520-6.
95. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocystein and cardiovascular disease: evidence on cousality from a meta-analysis. *BMJ* 2002,325 (7374):1202.
96. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL: Homocystein MTHFR 677 C→T polymorphism and risk of ischemic stroke: result of meta-analysis. *Neurology* 2002, 59(4):529-536.
97. Katkı Pediatri Dergisi 2001;22(2):200-201.
98. Bertina MR, Koeleman BPC ,Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C . *Nature* 1994;369:64-7
99. Deitcher SR, Caiola E, Jaffer A.Demystifying two common genetic predispositions to venous thrombosis. *Cleve Clin J Med* 2000;67:825-836
100. De Stefano V Chiuloso P, Paciaroni K, Leone G.Epidemiology of factor V Leiden.*Semin Thromb Hemost* 1998;24:367-379
101. Akar N. Molecular Approach to Turkish Pediatric Stroke Patients *Turk J Hematology*,2002,19,245-253
102. Koster T, Rosendaal FR,de Ronde H,Briet E,Vandenbroucke JP,Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C:Leiden Thrombophilia Study.*Lancet* 1993;342:1503-6
103. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients.*Blood* 1993;82:1908-93
104. Martinelli I, Manucci PM, De Stefano V. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia:a study of 150 families.*Blood* 1998;92:2353-2358

105. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202
106. Middeldorp S, Henkens CMA, Kopman MMW et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden. Mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:15-20
107. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 2021A on the risk of venous thromboembolism: pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Thromb Haemost* 2001;86:809-816
108. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:92-103
109. Robetorye RS, Rodgers GM. Update on selected venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001;68:256-268
110. Buller HR, Ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989;87(Suppl 3B):44S-48S
111. Marciniak E, Gockerman JP. Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III. *Lancet* 1997;2:581-584
112. Ganesan V, Kelsey H, Cookson J, Osborn A, Kirkham FJ. Activated protein C resistance in childhood stroke. *Lancet* 1996;347:260
113. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Ezer Ü. Coexistence of two prothrombic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin gene 202110 G-A and the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatric Hematology Oncology* 1999;16:565-566
114. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703

115. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish Population Am.J.Hematol 1998;58:249.
116. Gürgey A, Hicsonmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish patients with thrombosis. Am .J. Hematol 1998;59(2): 179-180
117. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease . Thromb Haemost 1999;151:933-938.
118. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis : prevalence, risk and interaction. Semin Hematol 1997;34:171-187.
119. Margoglione M, Brancoccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of prothrombin 20210 G-A gene variant. Ann Intern Med 1998;129:89-93.
120. Nowak-Göttl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch H, Schuierer G, von Eckardstein A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphysim of clotting Factor V, Prothrombin and Methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of sontaneous Ischemic stroke in childhood. Blood 1999;94(11):3678-3682.
121. Akar N,Akar E, Deda G,et al.Factor V 1691 G-A, Prothrombin 20210 G-A and Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T Variants in Turkish Children with cerebral infarct. J Child Neurol 1999;14:749-751.
122. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A,Kauppinen-Makelin R,Hamalainen R et al.Arg506Gln Factor V mutation (Factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. Thromb Haemost 1995;73:558-560.
123. Corral J, İniesta JA,Gonzales-Conejero R,Lonzano ML,Rivera J, Vincente V. Migraine and prothrombotic genetyics risk factors. Cephalalgia 1998;18:257-260.

124. Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E, Casartelli A, Montagna P, Pignatti PF. Frequency of Factor V Leiden mutation in juvenile migraine with aura. *Headache* 1998;38:779-781.
125. Kowa A, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetics risk factor for migraine. *Am J Genet* 2000;96:762-764.
126. Kara I, Sazcı A, Ergul E, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patient with migraine. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;111:84-90.
127. Oterino A, Vale N, Bravo Y, Munoz P, Sanchez-Valesco P, Ruiz-Alegria. MTHFR C677T homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004;24:491-494.
128. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiological study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996;16:545-549.
129. Bener A, Uduman SA, Qassimi EM, Khalaily G, Sztrihai L, Kilpelainen H, Obineche E. Genetic and environmental factors associated with migraine in school children. *Headache* 2000;40(2):152-158.
130. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-1455.
131. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562-5.
132. Mavromichalis I, Anagnostopoulos D, Metxas N, Papanastassiou E. Prevalence of migraine in schoolchildren and some clinical comparisons between migraine with and without aura. *Headache* 1999;39:728-36.
133. Naoki Ando, Shinji Fujimoto, Tatsuya Ishikawa, Jun Teramoto, Satoru Kobayashi, Ayako Hattori, Hajime Togari. Prevalence and features of migraine in

Japanes junior high school students aged 12-15. *Brain & Development*. 2007;29:482-485.

134. Forsyth R, Farrel K. Headhache in childhood. *Pediatrics Rev* 1999;20:39-45.

135. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Childhood migraine in general practice. Clinical features and charecteristics. *Cephalalgia* 1992;12:238-43.

136. Winner P, Martinez W, ManteL L, Bello L. Classification pediatric migraine : proposed revision to the IHS criteria. *Headhache* 1995;35:407-10.

137. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Wagner-Ennsgraber C, Karwautz A. Diagnosis of headhache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. *Cephalalgia* 1995;15:13-21

138. Viswanathan V, Bridges SJ, Whitehouse W, Newton RW. Childhood headhache: Discrete entities or continuum ? *Dev Med Child Neurol*. 1988;40:544-550.

139. Seshia SS, Wolstein JR, Adams C, Booth FA, Reggin JD. International Headhache Society Criteria and childhood headhache. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:419-428.

140. Kurtz Z, Pilling D, Blau JN, Peckham C. Migraine in children: findings from the national child development study. In: Rose FC, ed . *Progress in migraine research*. London :Pitman;1984:9-17.