

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

**BAŞ AĞRISI OLAN ÇOCUKLARDA SERUM SERULOPLAZMİN İLE
LİPİD HİDROPEROKSİD DÜZEYİ ÖLÇÜLMESİ VE PROLİDAZ
AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Serdar KARAKAŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

ŞANLIURFA

2017

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

**BAŞ AĞRISI OLAN ÇOCUKLARDA SERUM SERULOPLAZMİN
İLE LİPİD HİDROPEROKSİD DÜZEYİ ÖLÇÜLMESİ VE
PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Serdar KARAKAŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 21.12.2016 tarih ve 16217 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2017

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocalarım Doç. Dr. Mustafa ÇALIK ve Doç. Dr. Kabil SHERMATOV'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C. Dost ZEYREK, Prof. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Abdullah SOLMAZ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Mahmut DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ, Yrd. Doç. Dr. Özkan İLHAN, Yrd. Doç. Dr. Halil KAZANASMAZ, Yrd. Doç. Dr. Meryem KARACA, Uzm. Dr. Meltem BOR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Mesut Yardımcıel ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama sevgili eşim Dr. Hilal KARAKAŞ ve kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serdar KARAKAŞ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Primer Baş Ağrıları	5
2.3.1. Migren	5
2.3.1.1. Migren Patofizyolojisi	7
2.3.1.1.1. Kortikal Yayılan Depresyon	8
2.3.1.1.2. Serotonin	9
2.3.1.1.3. Kalsitonin Geni İlişkili Peptid (CGRP)	9
2.3.1.1.4. Sağdan Sola Kardiyak Şantlar	10
2.3.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı	10
2.3.2.1. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Patofizyolojisi	11
2.3.3. Küme Tipi Baş Ağrısı	12
2.3.4. Sekonder Baş Ağrıları	12
2.4. Klinik Prezantasyon	13
2.5. Baş Ağrılarının Değerlendirilmesi	13
2.5.1. Öykü	13
2.5.2. Baş Ağrısı Paterni	14
2.5.3. Fizik Muayene	14
2.5.4. Nörolojik Görüntüleme	16
2.5.4.1. Görüntüleme Endikasyonları	16
2.5.4.2. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.5.5. Diğer Tanı Testleri	17

2.6. Tanı	18
2.7. Tedavi	18
2.8. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	18
2.8.1. Oksidatif Stres Kaynakları	21
2.9. Lipid Peroksidasyonu	21
2.9.1. Lipidler ve Genel Özellikleri	21
2.9.2. Reaktif Oksijen Ürünlerinin Neden Olduğu Lipid Hasarı	22
2.9.3. Lipid peroksidasyon süreci	23
2.9.4. Lipid Peroksidasyon Ürünleri	24
2.10. Oksidatif Stres ve Primer Baş Ağrıları	26
2.11. Seruloplazmin	29
2.12. Prolidaz	29
2.12.1. Prolidazın Genel Özellikleri	30
2.12.2. Prolidazın Fonksiyonu	32
2.12.3. Hastalık Belirteci Olarak Prolidaz	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları	34
3.2. Araştırmanın Tipi	34
3.3. Çalışma Yöntemi	34
3.4. Seruloplazmin Düzeyinin Ölçülmesi	35
3.5. Lipid Hidroperoksid Düzeyinin Ölçülmesi	36
3.6. Prolidaz Aktivitesinin Ölçülmesi	36
3.7. Verilerin Analizi	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53
7. EKLER	67

Tablo-1: Primer Baş Ağrıları ve Özellikleri	5
Tablo-2: Migren Tanı Kriterleri	6
Tablo-3: Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tanı Kriterleri	10
Tablo-4: Sekonder Baş Ağrısı Nedenleri	13
Tablo-5: Baş Ağrılarında İzlenebilen Fizik Muayene Bulguları ve Klinik Önemi	15
Tablo-6: Oksidatif Stres Düzeyinin Belirlenmesinde Kullanılan Belirteçler	20
Tablo-7: Lipid Peroksidasyon Biyomarkerları	25
Tablo-8: Migren Tetikleyicileri ve Oksidatif Stres	27
Tablo-9: İnsan Prolidaz I ve Prolidaz II İzoenzimlerinin Doku Dağılımları	31
Tablo-10: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	39
Tablo-11: Hasta ve Kontrol Grubunda Seruloplazmin ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri ile Prolidaz Aktivitesi	41
Tablo-12: Hasta ve Kontrol Grubunda Seruloplazmin, Lipidhidroperoksid Seviyeleri ve Prolidaz Aktivitesi	42
Tablo-13: Cinsiyet, Baş Ağrısı Tipi ve Atak Sıklığının Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipidhidroperoksid Düzeylerine Etkisi	44

Œekil-1: Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu	22
Œekil-2: Lipid Peroksidasyon Süreci	24
Œekil-3: Prolidazın Yapısı	30
Œekil-4: Prolidaz Tarafından Katalizlenen Reaksiyon	31



Grafik-1: Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı	39
Grafik-2: Hastaların Primer Baş Ağrısı Tipi	40
Grafik-3: Baş Ağrısı Atak Sıklığı Açısından Hastaların Dağılımı	41
Grafik-4: Hasta ve Kontrol Grubunda Seruloplazmin, Prolidaz ve Lipidhidroperoksid Seviyeleri	42
Grafik-5: Primer Baş Ağrısı Tiplerine Göre Hastaların Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri	43
Grafik-6: Atak Sıklığına Göre Migren Hastalarının Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipid hidroperoksid Seviyeleri	44
Grafik-7: Atak Sıklığına Göre Gerilim Tipi Baş Ağrısı Hastalarının Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipidhidroperoksid Seviyeleri	44

KISALTMALAR

GTB	: Gerilim tipi baş ağrısı
IHD	: Dünya Baş ağrısı Cemiyeti
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CGRP	: Kalsitonin geni ilişkili peptid
KTB	: Küme tipi baş ağrısı
TME	: Temporamandibüler eklem
AAN	: American Academy of Neurology
ACR	: American College of Radiology
LP	: Lomber ponksiyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
NSAİD	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
GST	: Glutatyon s-tranferaz
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GR	: Glutatyon redüktaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
CAT	: Katalaz
GSH	: Glutatyon

ÖZET

Baş Ağrısı Olan Çocuklarda Serum Seruloplazmin ile Lipid Hidroperoksid Düzeyi Ölçülmesi ve Prolidaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Dr. Serdar KARAKAŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Çocukluk çağı baş ağrıları çocuk ve ailesine kayda değer olumsuz etkilerde bulunduğu için önemli bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağının primer baş ağrılarının büyük kısmını migren ve gerilim tipi baş ağrıları oluşturmakta olup özellikle migren antik zamanlardan beri bilinmesine rağmen patogenezi tam olarak aydınlatılamamış kompleks nörobiyolojik bir hastalıktır. Yetişkin migren hastalarında yapılan çalışmalar oksidatif strese hassasiyetin arttığını vurgulamaktadır.

Bu çalışma ile primer baş ağrısı olan çocuk ve adölesanlarda oksidatif stres belirteçleri olan seruloplazmin ve lipid hidroperoksid seviyeleri ile kollajen metabolizması, remodelling ve hücre büyümesinde rolü olan prolidaz enzim aktivitesinin birlikte değerlendirilmesi ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primer baş ağrısı olan 76 hasta ve 61 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri kaydedildi. Oksidatif stres göstergeleri olan seruloplazmin ve lipid hidroperoksid düzeyleri ile kollajen metabolizmasında önemli rolü olan prolidaz aktivitesi serumda ELISA yöntemiyle ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 istatistik programı ile değerlendirildi; $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 14.4 ± 3.2 , kontrol grubunda 13.6 ± 2.9 'du. Hastalar ve kontrol grubu cinsiyet, yaş ve VKİ açısından benzerdi ($p=0.948$), ($p=0.079$), ($p=0.196$). Hastaların %35.5'ini ($n=27$) migren, %64.5'ini ise ($n=49$) gerilim tipi baş ağrısı oluşturmaktaydı. Hasta grubunda serum seruloplazmin seviyesi 23.2 ± 9.1 mg/dL, lipid hidroperoksid seviyesi 798.9 ± 16.7

$\mu\text{mol/L}$ ve prolidaz aktivitesi 94.2 ± 12.3 U/l olup; kontrol grubunda ise serum seruloplazmin seviyesi 16.7 ± 5.4 mg/dL, lipid hidroperoksid seviyesi 419.6 ± 14.3 $\mu\text{mol/L}$ ve prolidaz aktivitesi 58.8 ± 11.5 U/l idi. Hastaların ve kontrol grubunun serum seruloplazmin, lipid hidroperoksid düzeyleri ve prolidaz aktiviteleri arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.033$), ($p < 0.001$), ($p=0.010$).

Sonuç: Bu çalışma çocukluk çağı primer baş ağrılarında oksidatif stresin ve beraberinde kollajen metabolizmasında aktif rolü olan prolidaz enzim aktivitesinin artmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca prolidaz aktivitesinde artışın, birincil olarak oksidatif strese bağlı olabileceği ve sonuçta vasküler yapıda oluşan patolojik değişikliklerin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: oksidatif stres, baş ağrısı, seruloplazmin, lipid hidroperoksid, prolidaz

ABSTRACT

Evaluation Of Serum Ceruloplasmin And Lipid Hydroperoxide Levels And Prolidase Activity In Children With Headache

Serdar KARAKAŞ, MD

Specialty Thesis, Department Of child health and illness

Introduction: Childhood headache is an important health problem as it has significant negative effects on the child and their family. Migraine and tension-type headaches are the major part of primer headache in childhood, especially migraine is a complex neurobiologic disorder that has been recognized since ancient times; however, the pathogenesis of migraine is yet to be completely delineated. Data from several studies performed in adult migraineurs suggest that there is an increased vulnerability to oxidative stress.

This study aimed to investigate the relationship between serum ceruloplasmin and lipid hydroperoxide levels as oxidative stress marker and prolidase enzyme activities which play a role in collagen metabolism, remodeling and cell growth.

Material and Methods: 76 patients with primary headache and 61 healthy controls were included in the study. Age, sex, height, weight, body mass index (BMI) data of patients were recorded. Serum ceruloplasmin and lipid hydroperoxide levels as oxidative stress marker and prolidase enzyme activities which play a role in collagen metabolism, were measured in the serum with ELISA method. Statistical analyzes were evaluated by SPSS 11.5 statistical program and $p < 0.05$ was accepted significant.

Results: Mean age is 14.4 ± 3.2 in patients, 13.6 ± 2.9 in controls. Patients and healthy controls did not differ significantly in sex, age and BMI ($p = 0.948$), ($p = 0.079$), ($p = 0.196$). Most of patients had tension type headache (64.5%) others had migraine (35.5%). Serum ceruloplasmin level was 23.2 ± 9.1 mg/dL, lipid hydroperoxide level was 798.9 ± 16.7 $\mu\text{mol/L}$ and prolidase activity was 94.2 ± 12.3 U/L in the patient group. If in the control group, serum ceruloplasmin level

was 16.7 ± 5.4 mg/dL, lipid hydroperoxide level was 419.6 ± 14.3 μ mol/L and prolidase activity was 58.8 ± 11.5 U/L. There was a significant difference between serum ceruloplasmin, lipid hydroperoxide levels and prolidase activities of the patients and control group ($p=0.033$), ($p<0.001$), ($p=0.010$).

Conclusion: In this study, we demonstrated that the prolidase enzyme activity, which has an active role in collagen metabolism and the levels of oxidative stress were increased in patients with primer headache disorders. It was also thought that the increase in prolidase activity could be primarily attributed to oxidative stress and consequently pathological changes in the vascular structure.

Key words: oxidative stress, headache, ceruloplasmin, lipid hydroperoxide, prolidase

1. GİRİŞ

Baş ağrısı hem küçük çocuklarda hem de adölesanlarda sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur (1-3). Çocukluk çağı boyunca artış gösteren baş ağrısı prevalansı 11-13 yaşlarında pik yapmaktadır (4). Sinir sistemine özgü olan primer baş ağrılarını sıklıkla migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTB) oluşturmaktadır. Migrenin çocukların %6.1-13.6'sında, GTB'nin %9.8-24.7'sinde görüldüğü bildirilmiştir (5). Prevalansının yüksek olması tahmin edilmesine rağmen, çocukluk çağı primer baş ağrıları hakkındaki klinik veriler oldukça kısıtlıdır. Elde edilen verilerin çoğu ise yetişkin baş ağrıları hakkındaki çalışmalardan derlenmiştir.

Çocukluk çağı baş ağrıları çocuk ve ailesine kayda değer olumsuz etkilerde bulunduğu için önemli bir sağlık sorunu olarak dikkate alınmalıdır (6, 7). Bu hastalarda baş ağrısı olmayan çocuklara kıyasla okula gidememe, akran ilişkilerinin daha zayıf olması, yaşam kalitesinin daha düşük olması gibi sorunlar ile karşılaşmaktadır (5).

Migren ve GTB ile ilişkilendirilen risk faktörü veya tetikleyici olarak tanımlanan etkenler arasında obezite, uyku bozuklukları, davranışsal ve psikiyatrik faktörler, diyet kaynaklı nedenler yer almaktadır. Bu tetikleyicilerin yanında son zamanlarda oksidatif stresin primer baş ağrıları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (8-10).

Oksidan-antioksidan denge organizmanın homeostazisinin devamı için büyük öneme sahiptir. Fizyolojik durumlarda, tüm aerobik organizmalarda reaktif oksijen radikalleri sürekli üretilmektedir ve fizyolojik amaçlar doğrultusunda kullanılmaktadır. Aynı zamanda oksidanlar ile tetiklenen anti-oksidan sistem ise bu dengeyi kontrol altında tutmaktadır (11, 12). Oksidan-antioksidan dengenin oksidan sistem yönünde bozulması durumunda oksidatif stres yükü açığa çıkmaktadır ve bu oksidatif stres ise birçok patolojik süreç ile ilişkilendirilmiştir.

Migren gibi primer baş ağrılarında santral sinir sistemindeki nörovasküler reaksiyonlara ve belirli faktörlerle tetiklenebilen siklik değişikliklere duyarlılık yaratan doğuştan gelen bir yatkınlık olduğuna inanılmaktadır (13). Her bireyin sinir sisteminin farklı seviyelerinde stimülasyon ve inhibisyon arasındaki dengeye bağlı olarak bu hassasiyette değişiklik gösteren bir migren eşiği bulunmaktadır. Bu dengenin oksidatif stresin majör kaynağı olan mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun etkinliğine bağlı olduğu ifade edilmiştir (14). Sonrasında yetişkinlerde yapılan çalışmalarda primer baş ağrılarında, özellikle migrende, oksidatif stres düzeylerinin

değişim gösterdiği ve oksidatif stres üzerinden etkinlikler anti-migren tedavilerinde efektif olduğu anlaşılmıştır (15).

Hücre membranının önemli bir yapı taşı olan lipidler üzerinde de oksidatif stres olumsuz etkiye sahiptir. Lipidler hem enzimatik hem de enzimatik olmayan oksidanların etkisine yatkındır (16). Lipidler prooksidanlar ile reaksiyona girdiğinde sırasıyla lipid hidroperoksit, hidroksit ve malonaldehit gibi ürünler açığa çıkmaktadır. Bu ürünlerin gaz veya sıvı kromatografisi gibi yöntemlerle ölçülmesi ise oksidatif stres düzeyi hakkında direkt bilgi sağlamaktadır.

Bakır ve demir metabolizmasında görevli olan seruloplazmin sıklıkla Wilson hastalığı ile birlikte anılmaktadır. Ancak plazma redoks reaksiyonlarında görevli olduğu, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle plazma seruloplazmin seviyelerinin yükselmesi oksidatif stres artışının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (16).

Prolidaz kollajen metabolizmasında, yeni matrix oluşumunda ve hücre büyümesinde rol alan bir enzim olup oksidatif durum ve oksidatif stresin prolidaz aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kollajen turnover'nın artış gösterdiği, dolayısıyla prolidaz aktivitesinin arttığı bir kaç hastalıklar tanımlanmıştır. Bunlar arasında bipolar bozukluk, keloid skar oluşumu, erektil disfonksiyon, talasemi majör, intestinal bakteriyel enfeksiyonlar ve karaciğer hastalıkları yer almaktadır (115).

Literatürde pediatrik yaş grubunda oksidatif stres ile çocukluk çağı primer baş ağrıları arasındaki ilişki yeterli derecede değerlendirilmediğinden çalışmamızda primer baş ağrısı olan çocuklarda, primer baş ağrısı alt tipleri içerisinde ve sağlıklı kontrollerinde oksidatif stres belirteçlerinden olan prolidaz aktivitesi, lipid hidroperoksidasyonu düzeyi, antioksidan ve akut faz reaktanı olan serum seruloplazmin düzeyinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

“Orbito-meatal hattın yukarısında” olan ağrılar şeklinde tanımlanan baş ağrısı çocuklarda yaş arttıkça artış göstermektedir. Kronik baş ağrısı olan yetişkinlerin ilk baş ağrıları çocukluk çağı veya adölesan dönemde gerçekleşmektedir. Çocuklarda baş ağrıları ve tedavileri ile ilgili bilgiler yetişkin dönem baş ağrısı hakkındaki bilgilerinin çocuklara uyarlanmasına dayanmaktadır. Baş ağrıları primer (merkezi sinir sistemine ait nedenler) ve sekonder (başka bir spesifik nedenle ilişkili) şeklinde sınıflandırılabilir.

Dünya Baş Ağrısı Cemiyeti (IHD) çatısı altındaki sınıflama komitesi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ICD- 11 takvimine paralel şekilde bir çalışma programı ile yeni sınıflama olan International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3b)2013 yılında Cephalalgia Dergi'sinde yayınladı. Bu sınıflandırmada primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları ve fasial ağrı sendromları için detaylı kriterler bildirmiştir (17). Baş ağrısı şikâyeti olan çocuklar okul veya sosyal aktivitelerde kayıp, bu şekildeki aktivitelerden kaçınma, yaşam kalitesinin azalması, beyin tümörü gibi bir durumdan korku duyulması nedeniyle aileleri tarafından tıbbi yardım için getirilmektedir. Bu hastaların değerlendirilmesindeki ilk adım ise detaylı hasta öyküsü, fizik muayene ve nörolojik incelemedir. Bu değerlendirmenin sonuçları ise sonraki adımlarda yol gösterici olmaktadır.

2.1. Epidemiyoloji

Baş ağrısı çocuklarda sık görülmektedir. 50 çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir derlemede çocukların yaklaşık %60'ında baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir. 18 yaşına kadar ise bu oran %90'a çıkmaktadır (18, 19).

Şiddetli rekürren baş ağrılarının da çocukluk çağında sık görüldüğü düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4-18 yaş arası çocukların yaklaşık %20'sinde son bir yıl içerisinde belirgin rekürren baş ağrısı görülmektedir. Rekürren baş ağrısı prevalansı 4-6 yaşındaki çocuklarda %4.5 iken; bu oran 16-18 yaş arası adölesanlarda %25'in üzerine çıkmaktadır (20). Toplum tabanlı bir çalışmada orta öğretim öğrencilerinin (12-14 yaş) %1.5'inde “kronik günlük baş ağrısı” (kronik migren, gerilim tipi baş ağrısı) görüldüğü ifade edilmiştir (21, 22). Diğer günlük kronik baş ağrıları içerisinde ise günlük yeni başlangıçlı persistan baş ağrısı ve kronik post-travmatik baş ağrısı yer almaktadır (17).

Erkek ve kızlarda 12 yaşından önce baş ağrısı sıklığı benzer düzeyde olup(yaklaşık %10) (20), ancak 12 yaşından sonra kızlarda baş ağrısı prevalansı artış göstermektedir (%28-36) (18, 20). Yetişkinlerde ise kadın/erkek oranı 3:1'e çıkmaktadır. Birinci veya ikinci derece akrabalarında baş ağrısı öyküsü olan çocuklarda baş ağrıları daha sık görülme eğilimindedir (23-25).

Erkek ve kızlarda 12 yaşından önce baş ağrısı sıklığı benzer düzeyde olup(yaklaşık %10) (20), ancak 12 yaşından sonra kızlarda baş ağrısı prevalansı artış göstermektedir (%28-36) (18; 20). Yetişkinlerde ise kadın/erkek oranı 3:1'e çıkmaktadır. Birinci veya ikinci derece akrabalarında baş ağrısı öyküsü olan çocuklarda baş ağrıları daha sık görülme eğilimindedir (23; 24; 25).

2.2. Etiyoloji

Çocuk ve adölesanlarda izlenen baş ağrısı primer (migren, gerilim tipi, trigeminal otonom sefalji vb) ve sekonder (altta yatan başka bir nedeni olan) baş ağrısı şeklinde ikiye ayrılabilir. Sekonder baş ağrıları altta yatan nedenle yakın bir zamansal ilişki içerisinde, aynı zamanda altta yatan nedenin tedavisiyle gerilemektedir. Primer veya sekonder baş ağrısı tanıları birbirini dışlamamaktadır. Primer baş ağrısı olan hastanın ağrıları sekonder etiyojiler tarafından tetiklenebilmektedir. Sekonder baş ağrısı tipleri içerisinde akut febril hastalık, kafa travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya yer kaplayıcı lezyon gibi muhtemel yaşamı tehdit edici durumlar yer almaktadır (26).

Çocukluk çağı baş ağrıları altta yatan ciddi bir neden nadiren bulunmaktadır (27). En sık baş ağrısı etiyojileri hastanın değerlendirildiği ortam ve şartlara göre değişkenlik göstermektedir. Akut baş ağrısı ile başvuran çocuklarda viral bir hastalık veya üst solunum yolu enfeksiyonu daha sık neden olarak saptanmaktadır. Ciddi bir nedenle sıklıkla karşılaşılmamaktadır (28, 29). Rekürren sinüs baş ağrısı tanısı alan yetişkinlerin ise aslında %90'ından fazlasında gerçek tanı migrendir (30).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde, primer baş ağrısı ve enfeksiyöz etiyojiler daha yaygındır (31-33). Birinci basamakta baş ağrısı nedeniyle görülen 5-17 yaş arası 48.575 çocuğu değerlendiren bir kohort çalışmasında hastaların %19'u primer baş ağrısı tanısı almıştır. Hastaların

%1.1'in sekonder baş ağrısı tanısı alırken, %79.7'si resmi bir tanı almamıştır (bu hastaların %5.4'ü sonraki yıl primer baş ağrısı tanısı almıştır) (33).

2.3. Primer Baş Ağrıları

Çocuklarda izlenen en sık primer baş ağrıları migren ve gerilim tipi baş ağrısıdır. 10 yaş altı çocuklarda diğer bir primer baş ağrısı tipi olan trigeminal nevralji nadirdir. Tablo 1'de primer baş ağrıları özetlenmiştir.

Tablo-1: Primer Baş Ağrıları ve Özellikleri

Semptom	Migren	Gerilim tipi	Trigeminal otonom nevralji
Lokasyon	Küçük çocuklarda sıklıkla bilateral, adölesanlar ve genç yetişkinlerin %60-70'inde unilateral.	Bilateral.	Her zaman unilateral, genellikle göz veya şakaktan başlar.
Özellik	Kreşendo paterni, aşamalı artış, pulsatil, orta-şiddetli, fiziksel aktiviteyle artar.	Artan veya azalan basınç veya gerilme.	Hızlı başlar, dakikalar içerisinde artar, ağrı derin, sürekli ve parlayıcıdır.
Hasta görünümü	Hasta karanlık ve sessiz bir odada istirahati tercih edebilir.	Hasta aktif kalmaya devam edebilir, dinlemek isteyebilir.	Hasta aktif kalmaya devam edebilir.
Süre	2-72 saat	Değişken.	30dk-3 saat
İlişkili semptomlar	Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, aura.	Yok .	İpsilateral lakrimasyon, gözde kızarıklık, burun tıkanıklığı, rinore, kızarıklık, terleme.

2.3.1. Migren

Migren çocukluk çağında en sık görülen akut, epizodik baş ağrısı tipidir. Orta-şiddetli ağrı yoğunluğunda, yineleyen başağrısı epizotlarıyla karakterizedir. Tedavi edilmediğinde 2-72 saat sürmektedir. Aktiviteyle kötüleşen fokal ağrı şeklinde seyretmektedir. Bulantı, kusma, ışık

hassasiyeti eşlik edebilir. “International Classification of Headache Disorders, 3rd edition” (17) tarafından önerilen migren tanısı Tablo 2’de ifade edilmiştir.

Tablo-2: Migren Tanı Kriterleri

Aurasız migren

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı atağı (tedavi edilmediğinde)
- C. Baş ağrısı aşağıdaki 4 kriterden en az 2’sine uymalıdır
 1. Unilateral
 2. Pulsatil
 3. Orta-şiddetli ağrı yoğunluğu
 4. Rutin fiziksel aktivitelerden kaçınma veya aktivitelerle artan ağrı
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdaki semptomların en az birisinin eşlik etmesi
 - Bulantı, kusma veya her ikisi
 - Fotofobi, fonofobi
- E. Daha iyi açıklayan bir tanının olmaması

Auralı migren

- A. B-C kriterlerini karşılayan en az 2 atak
- B. Tamamen gerileyen bir veya daha fazla çeşit aura
 - Vizüel, konuşma, sensorial, motor, beyin sapı, retinal
- C. Aşağıdaki 4 kriterden en az 2’sine uymalıdır
 1. En az bir aura semptomu 5 dk içinde yayılmalı ve 2 veya daha fazla semptom peş peşe görülmeli
 2. Aura semptomları 5-60 dk sürmelidir
 3. En az bir aura semptomu unilateral olmalıdır
 4. Auradan 60 dk sonra baş ağrısı görülmelidir
- D. Daha iyi açıklayan bir tanının olmaması

Çocuklarda yetişkinlere kıyasla baş ağrısı süresi daha kısadır, yaş artışıyla birlikte süre artmaktadır. Çocuklarda izlenen migrenin bilateral (bitemporal, bifrontal vb) olma eğilimi daha fazladır. Oksipital bölgedeki baş ağrılarında sekonder bir neden eşlik edebilir ve ileri inceleme gerekebilir. Ancak oksipital baş ağrılarının da en sık nedenini migren oluşturur (34). Migren tanılı çocukların yaklaşık %10’unda vizüel, sensorial, konuşma, motor, beyin sapı ve retinal

semptomlarla ilişkili auralar izlenmektedir (skotom, parestezi, disfaji, hemipleji, güçsüzlük, tinnitus, vertigo, ataksi, konfüzyon vb.) (17).

Kronik migren çocukluk ve adölesan dönemde en sık izlenen kronik baş ağrısı şeklidir. Kronik migren en az sekiz migren özelliği ile birlikte ayda 15 veya daha fazla gün tekrar eden baş ağrısı şeklinde tanımlanmaktadır. Kronik migren sıklığı nedeniyle çocuklarda dikkate alınması gereken bir durumdur. Orta öğretim çocuklarında(12-14 yaş) yapılan toplum tabanlı bir çalışmada kronik baş ağrısı prevalansı %1.5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kronik migren kızlarda erkeklerden daha sık izlenmiştir (%2.4 vs %0.8) (21).

Kronik migrenin önlenmesinde fazla ilaç kullanımından kaçınılması önemli bir adımdır (35). Fazla ilaç kullanımı kronik baş ağrısı olan adölesanların %20-36'sında bildirilmiştir. Fazla ilaç kullanımı kronik migren sürekliliğinde önemli bir belirleyicidir (36-38). Diğer faktörlerden bağımsız olan diğer bir belirleyici de major depresyondur (38).

Migrenle ilişkili epizodik sendromlar (çocukluk çağı periyodik sendromlar ve migren varyantları şeklinde de isimlendirilmektedir) içerisinde benign paroksizmal vertigo, abdominal migren, siklik kusma ve kolik yer almaktadır. Benign (rekürren, kısa süren) tortikollizisin de migren varyantı olduğu ileri sürülmektedir (39, 40).

2.3.1.1. Migren Patofizyolojisi

Migrenin poligenetik ve multifaktöryel etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Migrenin güçlü genetik temellerine rağmen, migrenin altında yatan spesifik genler tam olarak aydınlatılamamıştır (41).

Migrenin ortaya çıkmasını açıklayacak birden çok teori ileri sürülmüştür. Bunlardan en popülerleri vasküler migren teorisidir. Bu teoriye göre kan damarlarında vazodilatasyonla baş ağrısı görülmekte, vazokonstriksiyon sonucu auralar ile karşılaşılmaktadır. Ancak manyetik rezonans anjiyografi ile görüntülenen spontan migren ataklarında ekstrakranial arterlerin dilatasyonu izlenmezken, intrakraniyal arterlerde minimal arter dilatasyonu görülmüştür (42). Migrenin zonklayıcı karakterdeki ağrısı kişinin kendi arter pulsasyonunu algılaması anlamına gelmemektedir. Zonklayıcı ağrı ve arteriyel pulsasyon birbirlerinden farklıdır (43). Zonklayıcı

ağrının altında yatan mekanizmanın nosiseptif süreçteki santral bir dalgalanma olduğu düşünülmektedir.

Migren patofizyolojisinin altında çeşitli stimüluslarla artış gösteren primer bir nöronal disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (17). Genetik yatkınlık bireyin merkezi sinir sisteminin postsinaptik membranın çeşitli seviyelerindeki depolarizasyon (eksitasyon) ya da hiperpolarizasyon (inhibisyon) dengesine bağlı olarak akut migren ataklarına yatkın kılabilir. Genetik ve çevresel faktörlerin her ikisi de önemlidir (44, 45).

Diğer taraftan lokus sereleusta diğer beyin bölgelerine kadar beyin sapını etkileyen primer bir olay stabil olmayan bir trigemino-vasküler refleksi tetikleyerek trigeminal sinirin spinal nükleusunun aşırı deşarj olmasına neden olabilir. Weiller ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada spontan migren atakları sırasında PET kullanarak beyin sapındaki nöronal aktivite ve bölgesel serebral kan akımındaki değişimleri göstererek bu teoriyi desteklemiştir. Ataklar sırasında, singulat, duysal ve görme ile ilişkili bölgeler ve beyin sapında kan akımı artış göstermektedir. Bununla birlikte sumatriptan enjeksiyonu sonrasında baş ağrısı, fonofobi ve fotofobi tamamen gerilerken, beyin sapı aktivasyonu devam etmektedir. Bu bulgular migren patogenezinde beyin sapı ve diğer merkezi sinir sistemi bölgelerindeki aktivitelerde meydana gelen imbalansın sorumlu olduğunu desteklemektedir (45).

Trigeminal sinirin antidromik stimülasyonu substance P, kalsitonin geni ilişkili peptid ve diğer vazoaaktif polipeptidlerin salınmasına ve ağrıya neden olarak nörojenik inflamasyonla sonuçlanmaktadır. Lokus sereleusun kortikal projeksiyonları kortikal hipoperfüzyonu başlatabilir, santral sinir sistemini deprese ederek aura oluşumuna neden olabilir. Bolay ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada serebral kortekse yayılan nöronal depolarizasyon dalgasının (kortikal yayılan depresyon) auraya neden olduğu, santral ve periferik mekanizmalarla trigeminal sinir aferentlerini aktive ettiğini, ağrıya hassas meninkslerde inflamatuvar değişimlere neden olarak baş ağrısını oluşturduğu bildirilmiştir (46). Kaube ve ark'ı ise akut migren atağında santral trigeminal nöronların geçici sensitizasyonu görüldüğünü ifade etmiştir (47).

2.3.1.1.1. Kortikal Yayılan Depresyon

Kortikal yayılan depresyonun migren aurasının altında yatan neden olduğu düşünülmektedir (48). Kortikal yayılan depresyon bir nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır.

Auraya neden olmasının yanında trigeminal sinir aferentlerini aktive etmekte, matriks metalloproteinazlarla kan-beyin bariyerini değiştirmektedir. Kortikal yayılan depresyonun neden olduğu trigeminal afferent aktivasyonu santral ve periferik mekanizmalarla baş ağrısına katkı sağlamaktadır (49).

2.3.1.1.2. Serotonin

Beyin sapında serotonerjik nükleustan salınan serotonin migren patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Migrendeki etkisinde santral ağrı yolaklarını kontrol edici etkisi sorumlu tutulmaktadır (50). Yetişkinlerde akut migren ataklarında, kranial damarlarda vazodilatasyon ve trigeminal sinirin meningeal aferentlerinin sensitizasyonu ile sonuçlanan serotonin fonksiyonlarında azalma gözlenmiştir (51). Ataklar arasında, aurasız migreni olan hastaların beyinde serotonin sentezi artış göstermektedir (52).

Profilaktik anti-migren ilaçlar serotonerjik nöronal yolları düzenleyerek etki göstermektedir (53). Triptan gibi maddeler ise belirli serotonin reseptörlerine karşı aktivite göstererek migren ataklarını sonlandırmaktadır (54). Migren profilaksisinde kullanılan beta blokörler serotonin reseptörlerini etki etmeleri ve serotonerjik sistemde çapraz modülasyon göstermeleri ile serotonin sentezini regüle edebilmektedir (52).

2.3.1.1.3. Kalsitonin Geni İlişkili Peptid (CGRP)

CGRP'nin migren patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünölmektedir. 37 aminoasitten oluşan CGRP trigeminal gangliondan eksprese edilen, dural sinirlerde bolca bulunan bir nöropeptiddir (55, 56).

CGRP sinir sisteminde ağrının iletilmesinde görevlidir (57). CGRP infüzyonu migren hastalarında atağı tetikleyebilmektedir (58). Migren atakları sırasında CGRP seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (59).

Migren hastalarında artan CGRP seviyeleri serotonin 1B/1D reseptör agonisti olan sumatriptan uygulaması sonrası normalize olmaktadır (57). Bu durum triptanların migren üzerindeki etkilerinden bir kısmını CGRP seviyelerini azaltarak gösterdiğine işaret etmektedir.

Yetişkinlerde migren tedavisinde monoklonal CGRP antikorları hakkındaki çalışmalar devam etmektedir. Şimdiye kadar elde edilen veriler olumlu yöndedir (60, 61).

2.3.1.1.4. Sağdan Sola Kardiyak Şantlar

Yetişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda auralı migren sağdan sola kardiyak şantlarla ilişkilendirilmiştir. Tanımlanan kardiyak patolojiler içerisinde sıklıkla patent foraman ovale ve daha nadiren atriyal septal defekt yer almaktadır. Ancak bu defektlerin onarımı ile birlikte migrenin gerilediği hakkında güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. (62, 63).

2.3.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Gerilim tipi baş ağrısı (GTB), yaygın lokalizasyonlu, zonklayıcı karakterde olmayan, hafif-orta ağrı yoğunluğunda, aktiviteyle kötüleşmeyen (ancak çocuk aktiviteden kaçınabilir), 30 dk-7 gün sürebilen baş ağrısı tipidir. “International Classification of Headache Disorders, 3rd edition” (17) tarafından önerilen GTB tanısı Tablo 3’te ifade edilmiştir

Tablo-3: Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

Tanım: Bilateral, hafif-orta şiddette, gerilme, basınç hissi, dakikalar günler sürebilen baş ağrısı epizotları. Ağrı aktiviteyle kötüleşmez, bulantı sık olmasa da fotofobi ve fonofobi bulunabilir.

A. B-D kriterlerini karşılayan en az 10 baş ağrısı atağı. GTB’nin sık ve sık olmayan formlarının ayrımı şu şekildedir:

- Sık GTB: Ortalama 3 ay boyunca, ayda 1-14 gün baş ağrısı
 - Sık olmayan GTB: Ayda 1 günden daha az olan baş ağrısı sıklığı
-

B. 30 dk – 7 gün süren baş ağrısı

C. Aşağıdaki 4 kriterden en az 2’sine uymalıdır

1. Bilateral
 2. Basınç, gerilme hissi
 3. Hafif-orta yoğunlukta
 4. Fiziksel aktiviteyle artış göstermez
-

D. Aşağıdakilerden her ikisi:

- Bulantı ve kusma yok
 - Fotofobi veya fonofobiden birinden fazlası yok
-

E. Daha iyi açıklayan bir tanının olmaması

GTB bulantı, fotofobi veya fonofobiyle ilişkilidir, ancak kusma genellikle görülmez (17). Migrende de görülebilen bu semptomlar özellikle de birlikte görüldüğünde GTB ve migren ayrıcı tanısı zorlaşmaktadır (64). “International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3b)” tarafından iki baş ağrısı tipi arasında kalındığında migren tanısına yönlendirilmesini önermektedir (17).

2.3.2.1. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Patofizyolojisi

GTB patofizyolojisinin altında yatan nedenleri açıklamak için bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Ancak çocuk ve adölesan GTB'ye odaklanan çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu nedenle ileri sürülen mekanizmalar sıklıkla yetişkinler için tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda hem santral hem de periferik sinir sistemini içine alan ağrıya yatkınlık için genetik ve cinsiyet yatkınlığı olduğu vurgulanmıştır. Belirtilen bu ağrıya hassasiyetin stres ve emosyonel duruma tetiklenmesi serotonin ve endojen nöropeptidlerin aracılık ettiği yollarla merkezi sinir sisteminde nosiseptif yolların aktivasyonuna bağlanmıştır. Ağrıya yol açan nosiseptif sistemi tetikleyen faktörler içerisinde nitrik oksit, kalsitonin geni ilişkili peptid, substance P, nörokinin A, glutamat, serotonin, beta-endorfin ve met-enkefalin tanımlanmıştır (65, 66).

Daha önceleri GTB patogeneğinde çok önemli bir yeri olduğu düşünülen iskemi ve vazokonstriksiyona neden olan kas kontraksiyonu hipotezi GTB patofizyolojisinde yapılmış en iyi açıklamadır. Bu hipoteze göre epizodik GTB'de miyofasiyal nosiseptörlerin periferik aktivasyonu veya sensitizasyonu büyük öneme sahiptir. Santral sinir sisteminde ağrı yollarının uzun süreli nosiseptif uyarımı sonucunda sensitize olması ile epizodik GTB'ler kronik nitelik kazanmaktadır (67, 68). Bu nedenle normalde zararsız olan uyarılar kronik GTB'de yanlış yorumlanarak ağrı olarak algılanmaktadır. Migrenin tersine GTB'de herediter faktörler minör rol oynamaktadır (69). Yapılan çalışmalarda GTB hastalarında ağrı tolerans eşikleri değerlendirilmiştir, sonuç olarak kronik GTB hastalarında jeneralize hiperaljezi varlığı tespit edilmiştir. Kronik GTB hastalarının morfometrik beyin MR görüntülemesinde ağrı işleme merkezlerinde gri madde kaybı olduğu doğrulanmıştır, bu kaybın aynı zamanda baş ağrısı süresi ile doğru orantılı olduğu anlaşılmıştır (70).

Kronik GTB hastalarında genel ağrı hassasiyeti artmıştır, ancak epizodik GTB'de santral ağrı süreci normal işlemeyebilmektedir (71). Kronik GTB hastalarında, subjektif ağrı ve refleks eşik değerlerinin daha düşük olması gibi beyin sapı nosiseptif refleks bulgularının varlığı

inhibisyon eksikliği nedeniyle limbik sistem kontrolündeki inen ağrı sistemlerinin patolojik olduğuna işaret etmektedir (72). Diğer taraftan nitrik oksitin GTB patofizyolojisinde görevli olduğu uzun zamandır bilinmekte olup nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin anti-nosiseptif etkileri hakkındaki çalışmalar devam etmektedir (67).

GTB patogenezinde santral faktörler olduğu kadar periferik faktörler de suçlanmaktadır. Epizodik GTB hastalarında kontrollere kıyasla aktif ve latent tetik noktaların daha fazla olduğu, başın öne doğru olduğu postürün daha sık izlendiği, boyun hareketlerinin daha kısıtlı olduğu görülmüştür (73). Bu bulgular ışığında periferik faktörler içerisinde özellikle de kaslar nedenler suçlanmıştır.

Genetik faktörler ise migrende olduğu kadar GTB’de etkili olmadığı görülmüştür. ancak genetik faktörlerin epizodik GTB’lerin kronikleşmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Danimarka’da yapılan bir ikiz çalışmasında (74) monozigot ve dizigot GTB hastalarında epizotların farklı olmadığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise kronik GTB hastalarının birinci derece akrabalarında kronik GTB riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (24).

2.3.3. Küme Tipi Baş Ağrısı

Küme tipi baş ağrısı (KTB) trigeminal otonom nevraljinin en sık nedenini oluşturur. Bu baş ağrısı tipinde trigeminal lokasyonda otonom semptomlar görülür. KTB tipik olarak unilateraldir ve forantal-periorbital lokalizasyonludur. KTB’de ağrı şiddetlidir, ancak 3 saatten kısa sürmektedir. KTB’de rinore, lakrimasyon, horner sendromu gibi ipsilateral otonom bulgular görülebilir (17). 10 yaş altında KTB nadir olup 3 yaş altında da çok nadiren bildirilmiştir. 10-20 yaş arasında sıklığının artış göstermesine rağmen, yine de migren ve GTB sıklığından düşük kalmaktadır.

2.3.4. Sekonder Baş Ağrıları

Sekonder baş ağrılarında altta yatan bir neden bulunmaktadır, bu tanı primer baş ağrılarının altta yatan bir nedenle şiddetlenmesini de içermektedir (75). Sık karşılaşılan sekonder baş ağrısı nedenleri tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo-4: Sekonder Baş Ağrısı Nedenleri

Akut febril hastalık	Post-travmatik baş ağrısı
İlaçlar	Aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı
Akut ve şiddetli sistemik hipertansiyon	Akut veya kronik menenjit
Beyin tümörü	İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon
Hidrosefali	İntrakraniyal hemoraji

2.4. Klinik Prezantasyon

Yaşı küçük çocuklar ağrıyı büyük çocuklar veya adölesanlar gibi ifade edememektedir (76, 77). Ağlama, huzursuzluk gibi genel semptomlar izlenebileceği gibi küçük ağrıların oyun sırasında ihmal edilmesi de izlenebilir. Aileleri bu semptomları baş ağrısı olarak değerlendiremeyebilir. Kronik ağrı anksiyete, depresyon ve davranış problemleri ile ilişkili olabildiği için çocuklarda yeme, uyku ve oynama alışkanlıklarının değişimi görülebilir. Büyük çocuklar ağrıyı hatırlama, lokalize etme ve tanımlamada daha başarılıdır. Emosyonel, davranışsal ve kişisel faktörler çocuklar ergenlik sürecine girdiğinde daha da önemli olmaktadır. Farklı yaş gruplarında farklı prezantasyonların görülmesi standart baş ağrısı tanı kriterlerinin uygulanmasını zorlaştırmaktadır (17).

2.5. Baş Ağrılarının Değerlendirilmesi

Çocukluk çağı baş ağrılarının değerlendirilmesinde detaylı öykü, fizik muayene ve nörolojik muayene önemli bir yere sahiptir. Görüntüleme isteme kararı bu sorgulamalar ışığında yapılabilir.

Ayrıca baş ağrısının paterni etiyolojiyi gösterebilmesi nedeniyle önemlidir.

2.5.1. Öykü

Çocukluk çağı baş ağrılarının değerlendirilmesinde en gerekli tanısal bilgileri hasta öyküsü sağlamaktadır. Alınan detaylı öykü fizik muayeneyi yönlendirmektedir, aynı zamanda gereksiz tetkik ve görüntülemeleri engellemektedir.

Baş ağrısı öyküsü yapılabildiğinde hastadan alınmalı, alınan öykü aileye doğrulattırılmalıdır. Küçük çocuklarda davranışların ailesi tarafından gözlenmesi tanıyı desteklemektedir. Çocuklar, adölesanlar ve genç yetişkinler çocukluk çağı periyodik semptomlarına yatkındır. Bu semptomlar içerisinde hareket hastalığı, uyur-gezerlik, uykuda konuşma, gece kâbusları, açıklanamayan ateş, rekürren abdominal ağrı ve anksiyete epizotları yer almaktadır. Ancak migren hastalarında arabada kitap okumakla tetiklenen hareket hastalığı yaygındır (78, 79).

Baş ağrısının niteliği, lokalizasyonu, şiddeti, zamanı, arttıran ve azaltan faktörleri ve baş ağrısıyla ilişkili özelliklerin kaydedildiği bir baş ağrısı günlüğü hastaların tanı ve takibinde değerlidir. Tıbbi muayeneleri sırasında kooperasyona gönüllü olmayan çocuklarda baş ağrısı günlüğü önemli temel bilgiler sağlamaktadır (80, 81).

2.5.2. Baş Ağrısı Paterni

Baş ağrısının yeni veya rekürren bir problem olmasına karar verilmesinde primer ve sekonder baş ağrılarının ayrılması önemlidir. Çoğu primer baş ağrısı epizodik karakterlidir ve kronikleşme eğilimindedir. Altta yatan rekürren epizodik baş ağrısında akut bir değişim olması dikkat edilmesi ve incelenmesi gereken bir durumdur (27).

2.5.3. Fizik Muayene

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrılarında fizik muayene sıklıkla normaldir. Ancak sekonder baş ağrılarında da fizik muayene normal izlenebilmektedir. Fizik muayene bulguları saptandığında sekonder baş ağrılarını ön planda düşünölmeli ve altta yatan neden hakkında ipuçları aranmalıdır (ateş, ense sertliği vb). Beyin tümörü kaynaklı baş ağrılarında nörolojik muayenede bulgu saptanabileceği unutulmamalıdır. Tablo 4'te fizik muayenede izlenen önemli bulgular ve önemleri özetlenmiştir (26).

Tablo-5: Baş Ağrılarında İzlenebilen Fizik Muayene Bulguları ve Klinik Önemi

Bulgu/yöntem	Muhtemel önemi
Genel görünüm	Mental durumdaki değişim menenjit, ensefalit, intrakraniyal hemoraji, intrakraniyal basınç artışı, hipertansif ensefalopatiye işaret etmektedir.
Vital bulgular	Hipertansiyon baş ağrısı nedeni olabilir, aynı zamanda intrakraniyal basınç artışında da izlenebilir. Ateş enfeksiyonu (sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu) düşündürür, ancak intrakraniyal hemoraji ve santral sinir sistemin malignitelerinde de görülebilir
Baş çevresi	Makrosefali intrakraniyal basınçta yavaş progrese olan artışa işaret edebilir
Boy ve kilo persentilleri	Persentillerin değişimi intrakraniyal patolojilere işaret eder
Boyun, göz başın oskültasyonu	Üfürümler arteryovenöz malformasyonlarda izlenebilir
Boyun ve başın palpasyonu	Migren ve gerilim tipi baş ağrısında lokalize skalp hassasiyeti görülebilir Skalpta şişlik kafa travmasında, Sinüs hassasiyeti sinüzitte, Temporamandibüler eklem (TME) ve/veya masseter hassasiyeti TME disfonksiyonunda, Ense sertliği menenjitte, Posterior boyun ağrısı chiari malformasyonunda, Tiromegali tiroid disfonksiyonunda izlenebilir.
Görme alanı	İntrakraniyal basınç artışı ve/veya yer kaplayıcı lezyon varlığında görme alanı anormallikleri izlenebilir
Fundoskopi	İntrakraniyal basınç artışında papilödem izlenebilir Retinal hemoraji intrakraniyal basınç artışı ve/veya kafa travmasını düşündürür
Otoskopi	Otitis media görülebilir
Orofarenks	Farenjit, dental çürük veya abse bulguları izlenebilir
Nörolojik muayene	Anormal nörolojik muayene (mental durum, göz hareketleri, papilödem, asimetri, koordinasyon bozukluğu, anormal derin tendon refleksleri) migren tipi baş ağrısında olabileceği gibi intrakraniyal patolojilerde de görülebilir
Cilt muayenesi	Nörokütanöz hastalık bulguları (nörofibromatozis, tuberoskleroz), travma bulguları
Omurga	Spinal disrafizm bulguları

2.5.4. Nörolojik Görüntüleme

Nörolojik görüntüleme ile sekonder baş ağrısı nedeni olan çeşitli hastalık ve malformasyonların tanısı koyulabilir (hasta kliniğinin akut veya hızlı bozulması durumu haricinde manyetik rezonans görüntüleme tercih edilir). Bu tanılar aşağıda listelenmiştir:

- Konjenital malformasyonlar
- Hidrosefali
- Kranial enfeksiyonlar ve sekelleri
- Travma ve sekelleri
- Neoplazmlar
- Vasküler bozukluklar (arteryovenöz malformasyonlar)

Birinci basamak sağlık kuruluşlarına baş ağrısı ile başvuran çocukların çoğunda primer veya tanımlanamayan tipte baş ağrıları olması nedeniyle nörolojik görüntüleme gerekmemektedir (33). Nörolojik muayene normal olduğunda, hasta öyküsünde nörolojik semptomların olmaması durumunda yapılan görüntülemelerde saptanan klinik olarak anlamlı bulgu oranı oldukça düşüktür (%0.9-1.2 arasında) (82, 83). Bu şekildeki çocukların görüntülenmesi ileri değerlendirme ve hasta takibi gerektiren insidental bulguların saptanmasına neden olabilir (84). Nörolojik görüntülemenin diğer potansiyel yan etkileri içerisinde radyasyon maruziyeti, anestezi maruziyeti ve yalancı negatif sonuçların yol açtığı problemler yer almaktadır (85).

2.5.4.1. Görüntüleme Endikasyonları

Çocuklarda nörolojik görüntüleme kararı her hastaya özgü verilmelidir (85). Nörolojik muayene bulgusu, 6 yaşından küçük olması veya intrakraniyal patolojiyi düşündüren seyir görülmesi durumunda genellikle MR tercih edilerek görüntüleme çalışması planlanmalıdır. Aciliyet durumu hastanın klinik durumuna ve klinik durumun değişimine göre belirlenmelidir (31).

American Academy of Neurology (AAN) ve American College of Radiology (ACR) baş ağrısı olan çocuklarda görüntüleme için rehberler yayınlamıştır (86). Akut travma, ateş veya bilinen provokatif bir neden olmayan çocuklarda (6-18 yaş) rekürren baş ağrısı için görüntüleme endikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

- Nörolojik muayene bulgusu/nöbet
- Yeni başlangıçlı şiddetli baş ağrısı
- Baş ağrısı karakteri ve tipinde değişim
- Menenjit, ensefalit veya intrakraniyal uzanımlı sinüzit şüphesi
- Altta yatan intrakraniyal patolojiyi düşündüren hastalık varlığı ve şiddetli ağrı birlikteliği (immün yetmezlik, orak hücreli anemi, nörofibromatozis, neoplazm öyküsü, koagülopati, hipertansiyon vb.)

6 aydan uzun süredir devam eden, nörolojik disfonksiyona veya kafa içi basıncın artmasına neden olmayan, rekürren, epizodik baş ağrısı olan çocuklarda nörolojik görüntüleme genellikle endike değildir (82, 85, 86). Baş ağrısı özellikleri ve sıklığı zaman içerisinde değişim gösterebilmektedir, bu nedenle nörolojik görüntüleme isteme kararına detaylı bir hasta öyküsü yön verecektir. Nörolojik anormallikleri olmayan migren hastalarında görüntüleme gerekli değildir, ancak erken migren epizotlarını yer kaplayıcı lezyonlardan ayırmak mümkün olmamaktadır.

2.5.4.2. Görüntüleme Yöntemleri

Hemoraji veya yer kaplayıcı lezyonlardan şüphelenilen akut durumlarda kontrastsız beyin BT gerekebilmektedir. Diğer durumlarda ise MR daha sensitiftir ve daha az zararlıdır (87). MR yönteminde sellar lezyonlar, kranioservikal bileşke lezyonları, posterior fossa lezyonları, beyaz cevher patolojileri ve konjenital anomaliler BT'ye kıyasla daha başarılı bir şekilde gösterilebilmektedir. Ancak küçük çocuklarda sedasyon gerekebilmektedir. Subaraknoid kanama veya parankimal kanamalarda ise BT veya MR anjiyo uygulanabilir (86).

2.5.5. Diğer Tanı Testleri

Intrakraniyal enfeksiyon, subaraknoid kanama veya idiopatik intrakraniyal hipertansiyondan şüphelenildiğinde lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda baş ağrısı olan çocuklarda BOS basıncının 300 mmH₂O'ya kadar artabileceği bildirilmiştir (88; 89). Bu nedenle, baş ağrısı migren özelliklerine uyuyorsa, LP öncesinde migren tedavisi verilmelidir.

Bunun haricinde enfeksiyon, vaskülit veya maligniteden şüphelenildiğinde tam kan sayımı, akut intoksikasyondan şüphelenildiğinde idrarda veya serumda toksikolojik analiz, tiroid disfonksiyonu düşünüldüğünde tiroid fonksiyon testleri dikkate alınmalıdır.

2.6. Tanı

Primer baş ağrılarının tanısı ICHD kriterlerine dayanmakta ve klinik olarak koyulmaktadır. Tablo 2 ve 3'te migren ve GTB için tanı kriterleri gösterilmiştir. Baş ağrısının kronik tanımını alabilmesi için ayda 15 günden daha fazla görülmesi gerekmektedir. Sekonder baş ağrıları ise altta yatan nedenin gösterilmesiyle tanımlanabilmektedir

2.7. Tedavi

Primer baş ağrılarında tedavi dikkat edilmesi gereken bazı genel hususlar vardır. Hastaların ve ailelerinin beklentileri gerçekçi hale getirilmelidir. Baş ağrısı sıklığı ve şiddeti haftalar veya aylar süren tedaviyle azaltılabilmektedir. Hastalar ve yakınları bu konu hakkında bilgilendirilmelidir. Baş ağrısı nedeniyle okula gitmeyen çocukların okula katılımı tekrar sağlanmalıdır. Diyet, uykusuzluk, yetersiz hidrasyon gibi tetikleyicilerden kaçınılmalıdır. Günlük 20-30 dk süre ile egzersiz önerilmeli, eşlik eden uyku problemleri tanımlanarak tedavi edilmelidir (90).

Hafif-orta şiddetli atakların tedavisinde ilk seçenek NSAİD ve/veya parasetamoldur. Bulantı ve kusma eşlik ettiğinde ise antiemetikler tedaviye eklenebilir. Orta-şiddetli ağrılarda analjeziklerin etkisi olmasına rağmen migrene spesifik oral triptanlar düşünülmelidir. En sık kullanılan triptan ise sumatriptandır. Diğer alternatifler içerisinde rizatriptan veya zolmitriptan tercih edilebilir. Sumatriptanın nazal formu da tablet yutamayan çocuklarda tercih edilebilir. Monoterapiye yanıt alınamayan hastalarda sumatriptan + naproksen kombinasyonu tercih edilebilir. İntravenöz hidrasyonun da etkili olduğu bildirilmiştir (82, 91, 92).

2.8. Oksidatif Stres Ve Antioksidanlar

Serbest radikaller eksternal yörüngelerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren stabil olmayan ve yüksek enerjili bileşiklerdir. Çiftlenmemiş elektronları serbest radikallere reaksiyon yeteneği kazandırarak lipid, DNA, protein ve nükleotid gibi birçok biyolojik yapıya zarar vermektedir (93).

Serbest radikallerin, biyolojik olarak aktif olan oksijen türevleri oksidanlar şeklinde isimlendirilmektedir. Hedef molekülden elektron almaları nedeniyle, oksidanlar bu bileşiklerin

yapısını ve fonksiyonlarını değiştirir, sonuç olarak DNA, RNA ve hücre zarı gibi biyosistemler ve farklı enzimatik olaylarda rol oynar ve hücre hasarına yol açarlar (94).

Aerobik organizmalar, hayatta kalmak için bu reaktif oksijen ürünlerini ortadan kaldırmalıdır. Major aktif oksijen radikalleri içerisinde süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hidroperonoksil radikali, alkilhidroperoksit ve nitrik oksit yer almaktadır (95).

Bu oksidanlara karşı, canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyel ve ekstrasellüler formları olan glutatyon s-tranferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol(vitamin E) gibi antioksidanlar savaşmaktadır (96). Serbest radikallerin neden oldukları oksidatif stres ile diabetes mellitus, iskemi/reperfüzyon hasarı, kanser ve yaşlanmaya aracılık ettiği bildirilmiştir (95). Hücre ve hücre içindeki organellerin biyomembranları, özellikle fosfolipitlerin doymamış yağ asitleri nedeniyle oksidanların saldırılarına çok hassastırlar.

Doymamış yağ asitlerinin ROS ile reaksiyonu sonucunda bu yağ asitlerinde bulunan metilen grubundan bir hidrojen atomunun ayrılması sonrasında lipid peroksidasyonu başlamaktadır. Doymamış yağ asitleri ile tepkimeye giren radikallerin O_2^- ve $OH^•$ olduğu ileri sürülmektedir (97, 98). Lipid peroksidasyon sürecinde, hücre membranında bulunan glikolipid, sterol ve fosfolipidlerin içeriğinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) ROS ile maruziyeti sonucunda lipid peroksit, lipid hidroksitler, alkok ve aldehitler ortaya çıkmaktadır (99, 100).

Oksijen moleküllerinin lipidlere karşı afinitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Oksijen moleküllerinin dokuların içeriğindeki doymamış yağ asitlerinin çift bağlarına bağlanmasıyla lipid peroksidasyonu meydana gelmekte ve sonuç olarak membran yapısına hem direkt hem de neden olduğu sekonder ürünler aracılığıyla zara veren malondialdehit (MDA) oluşmaktadır (97, 99, 101).

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan malondialdehit (MDA), membrandaki iyon değişimine etki ederek, membran içeriğindeki maddelerde çapraz bağ oluşumuna ve enzim aktivitesinde değişime yol açar. Aynı zamanda, DNA da bulunan nitrojen içeren bazlarla reaksiyona girerek mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etki gösterir (102).

Oksidatif stresin genel tanımı, prooksidan-antioksidan dengenin prooksidan yönünde bozulması ve sonucunda potansiyel hücrel hasarların görülmesidir (96). Fizyolojik koşullarda, oksidatif stres ve reaktif oksijen ürünlerinden üretilmektedir. Fagositlerde oksijen bağımlı öldürme için büyük miktarlarda süperoksit üretilmektedir (103). Ancak kontrol altında tutulmalıdır. Antioksidan sistem oksidatif stresle sürekli savaşmaktadır. Serbest radikallerin artması veya antioksidan sistemin yetersiz kalması durumunda oksidatif stres görülmektedir.

Oksidatif stres çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir: Bu yöntemler içerisinde lipid peroksidasyon son ürünü olan Malonaldehit (MDA), DNA'nın oksidatif hasar göstergesi olan 8 hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG), SOD, GST, GPx ve GR gibi antioksidan özellikteki enzimler, glutatyon, ubikinon, askorbik asit ve sistein gibi enzimatik olmayan belirteçler yer almaktadır (104). Tablo 5'te bu maddeler özetlenmiştir.

Tablo-6: Oksidatif Stres Düzeyinin Belirlenmesinde Kullanılan Belirteçler

Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EPR)
Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	a-Lipit peroksidasyon ürünleri <ul style="list-style-type: none"> • MDA • Aldehitler b-Protein hasarının belirlenmesi c-DNA hasarının belirlenmesi d-8-OHdG
Antioksidan savunma sistemlerinin ölçümü	a- Antioksidan enzimler <ul style="list-style-type: none"> • SOD • GPx • CAT • GST • GR b- Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi c- Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü <ul style="list-style-type: none"> • Alfa-tokoferol • Askorbik asit • Glutatyon (GSH) • Melatonin
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se, Fe

2.8.1. Oksidatif Stres Kaynakları

Merkezi sinir sisteminde oksidan kaynağı başlıca üç tanedir. Bunlar; mitokondri, NADPH dehidrogenaz ve diğer enzimler başlıkları altında toplanabilir. Hayvan çalışmaları, mitokondri komplekslerinden elektronların %0.1-4'ünün dışarıya sızdığı ve süperoksit anyonları oluşturduğunu göstermiştir. Bu nedenle solunum zincirinde normal elektron akışını engelleyen bir durum elektron sızıntısını arttırarak süperoksit oluşumuna neden olabilir. Sonuç olarak, mitokondri yapısına hasar, mitokondriyal DNA mutasyonları ve rotenon ve siyanid gibi mitokondriyal toksinler süperoksit oluşumunu arttırabilir. Oksidatif stres konağın savunmasında anahtar role sahiptir. NADPH oksidaz tarafından üretilen süperoksit radikalleri makrofajlarda hidrojen perokside, nötrofillerde hidroklorik aside indirgenmektedir. Beyinde, NADPH oksidaz enzim formları nöronlar, astrositler ve mikrogliyalarda yer almaktadır. Dopamin, norepinefrin gibi monoaminleri metabolize eden monoamin oksidaz gibi enzimler katalizlediği reaksiyon sonrasında hidrojen peroksit üretirler. Yine belirli sitokrom p450 enzim sistemleri ilaçları metabolize ederken oksidan üretimine neden olabilirler (105).

2.9. Lipid Peroksidasyonu

Lipidler hem enzimler hem de non-enzimatik oksidanlar tarafından gerçekleştirilen oksidasyona hassastır. Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller gibi oksidanların karbo-karbon bağı içeren lipidlere saldırması gibi süreçlerle tarif edilmektedir. Bu süreç içerisinde sıklıkla poliunsatüre yağ asitlerinde (PUFA) karbon atomu çıkarılarak yerine oksijen eklenmesiyle lipid peroksil radikalleri ve hidroperoksitler oluşmaktadır (106).

2.9.1. Lipidler ve Genel Özellikleri

Lipidler klasik olarak iki gruba ayrılmaktadır: Apolar ve polar. Apolar yapıdaki trigliseridler çok çeşitli hücrelerde bulunur ve memelilerdeki enerji depolarının çoğunu oluşturur (107). Polar lipidler hücre membranlarının yapısal bileşenidir ve organellerin ve hücrelerin permeabilite bariyerini oluştururlar. Lipidler aynı zamanda sinyal moleküllerinin biyolojisinde de görevlidir.

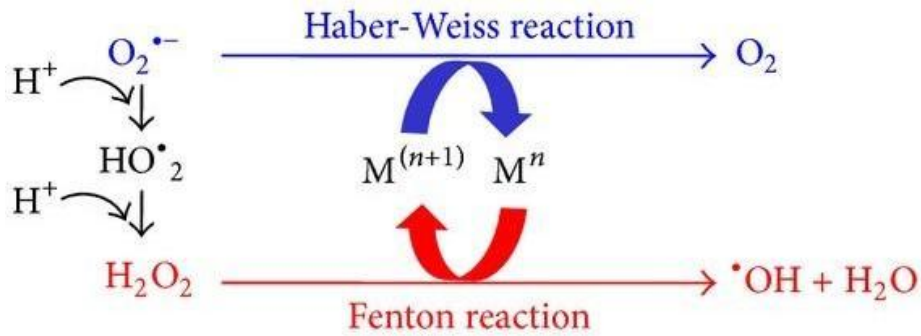
Lipid sinyal mediatörleri üreten başlıca enzim lipooksijenazdır (108). G-proteini kenetli ve nükleer reseptörlerin aktivasyonu ile lipid sinyalleri gerçekleştirilebilir. Potent hücre içi sinyal

iletiminde görevli olduğu gösterilen lipid kategorileri içerisinde fosfotidil inozitol fosfat, diaçilgliserol, inozitol fosfat, sfingozin-1-fofat, fosfotidilserin ve prostoglandinler yer almaktadır (109).

2.9.2. Reaktif Oksijen Ürünlerinin Neden Olduğu Lipid Hasarı

Oksidatif stresin kontrol altından çıkması sonucunda hücre, doku ve organ hasarı meydana gelmektedir. Yüksek seviyedeki serbest radikallerin veya reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) lipidlerde direkt hasar oluşturduğu uzun zamandır bilinmektedir (109). Endojen ROS üretiminin primer kaynakları mitokondri, plazma membranı, endoplazmik retikulum ve peroksizomlardır (110). İyonize radyasyon, ultraviyole, sigara, patojen enfeksiyonlar, çevresel toksinler ve herbisidler gibi farklı egzojen stimuluslar in vivo ROS üretim kaynakları arasındadır.

Lipidleri etkileyen en belirgin iki ROS hidroksil radikali (OH^\bullet) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2). Küçük, hareketli ve uza çözünebilir hidroksil radikali hücre metabolizması sırasında çeşitli stres koşulları altında O_2 'den oluşmaktadır. Bir hücrede saniyede 50 hidroksil radikali üretilmektedir (109). Hidroksil radikali biyomoleküllere saldırdığı için hücre hasarına neden olabilmektedir. Nörodejenerasyon (111), kardiyovasküler hastalıklar (112) ve kanser (113) gibi hücrel bozukluklarla ilişkilidir. Hidroksil reaksiyonunun biyolojik sistemlerde Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.



Şekil-1: Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu

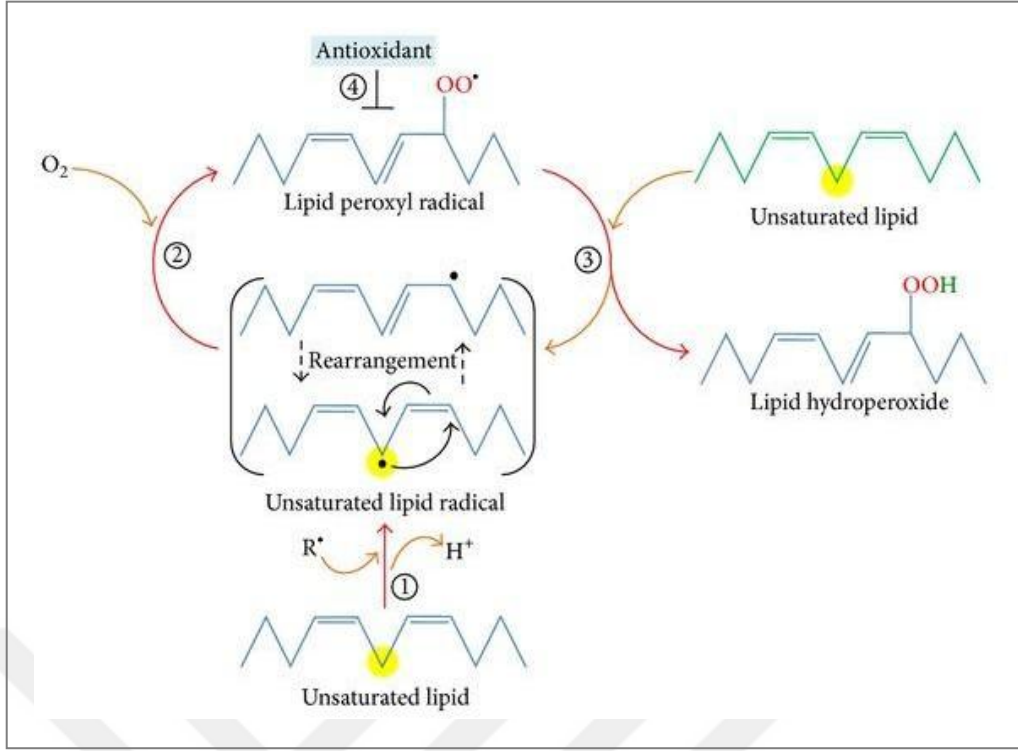
Lipid peroksidasyon kimyasında hidroperoksil radikalinin önemli rolü bulunmaktadır. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığıyla, hidroksil radikali üretimi için demir ve bakır gibi aktif metallere reaksiyona girerek H_2O_2 oluşturmaktadır. Hidrojen peroksit güçlü bir

oksidandır ve poliunsatüre fosfolipidlerin zincirleme oksidasyonunu başlatarak membran fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (114).

2.9.3. Lipid peroksidasyon süreci

Glikolipidler, fosfolipidler ve kolesterol zararlı peroksidatif modifikasyon ve hasarların iyi bilinen hedef molekülleridir. Lipidler aynı zamanda lipooksijenaz, siklooksijenaz ve sitokrom P450 gibi enzimlerle de okside edilebilir. Membran lipid peroksidasyonuna yanıt olarak, onarım kapasitesi ve belirli hücrel metabolik koşullarda, hücreler sağ kalımı veya ölümü indükleyebilirler. Fizyolojik veya lipid peroksidasyon hızının düşük olduğu durumlarda hücreler kendi durumlarını korur, çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları ile sağ kalımı başarırlar. Tam tersine orta veya şiddetli lipid peroksidasyon hızında oksidatif hasar onarım kapasitesini aşar ve hücre apoptozis ve nekrozu indükler. Bu süreç sonucunda çeşitli patolojik durumlarda ve yaşlanma hızlanır (115, 116).

Lipid peroksidasyonunun tüm süreçleri başlıca üç aşamada gerçekleşir: Başlangıç, yayılma ve sonlanma (117). Başlangıç aşamasında, hidroksil radikali gibi pro-oksidanlar karbon merkezli lipid radikalini oluşturur (L) ve allil hidrojeni açığa çıkarır. Yayılma fazında, lipid radikali hızlıca oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksit radikali (LOO) açığa çıkar. LOO ise başka bir lipidden H açığa çıkartarak yeni bir L ve lipid hidroperoksid (LOOH) oluşturur. Sonlanma fazında, vitamin E gibi anti-oksidanlar LOO'ya bir H bağışlayarak radikal olmayan bir form oluşturulur (109).



Şekil-2: Lipid Peroksidasyon Süreci

2.9.4. Lipid Peroksidasyon Ürünleri

Lipid peroksidasyonu veya unsatüre lipitlerle oksijenin reaksiyonu çeşitli oksidasyon ürünlerini açığa çıkarmaktadır. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü lipid hidroperoksiddir (LOOH). Lipid peroksidasyonu sırasında açığa çıkan farklı aldehitler içerisinde en sık incelenenler arasında malonaldehit, propanal, hexanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) yer almaktadır (109). Malonaldehit lipid peroksidasyonunun en mutajenik ürünüken, 4-HNE en toksik olanıdır (118).

Hidroperoksitler PUFA ve kolesterolün peroksidasyonu sonucunda oluşan majör üründür. Tek bir oksijen veya lipooksijenaz ile oksidasyon sonucunda üretilirler. Stabil olmayan hidroperoksitler in vivo olarak glutasyon peroksitler ile redükte edilebilir. Demir ve bakır gibi metal iyonlarıyla reaksiyona girerek oksijen radikalleri oluştururlar, termal olarak bozunurlar, bu nedenle gaz kromatografisi ile ölçülemezler. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile farklı türdeki hidroperoksitler açığa çıkarılarak, kemilüminesans, floresans veya kitle spektrometrisi ile arttırılabilmektedir (114).

Lipid hidroksitleri de lipid oksidasyonunun majör ürünlerindedir. İnsan plazmasında en sık bulunan lipid oksidasyon ürünleri içerisinde HODE ve HETE bulunmaktadır 1,35. Hidroperoksitlerin redüksiyonu veya direkt olarak sitokrom P450 oksidasyonu ile üretilmektedir.

Malonaldehit omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunda sık tercih edilen bir biyomarkerdir. Gaz kromatografi-kitle spektrometrisi, likid kromatografi-kitle spektrometrisi ve türetme bazlı stratejiler ile serbest veya total malonaldehit seviyesi ölçülebilmektedir. Yüksek reaktivitesi ve toksisitesi nedeniyle klinik durum ve hastalıklarda oksidatif stresin belirlenmesinde popüler ve önemli moleküllerden birisidir (119).

Lipid peroksidasyonunda kullanılan biyomarkerlar (16) aşağıda özetlenmiştir.

Tablo-7: Lipid Peroksidasyon Biyomarkerları (16)

Biyomarker	Özellik/ölçüm yöntemi
Hidroperoksid	Lipid peroksidasyonunun primer ürünü / LC-UV, CL, FL, MS;DPPP
Hidroksit	Hidroperoksitler, HODE ve HETE'nin redüksiyonu ile açığa çıkar / LC-UV, MS, GC-MS; EIA
İsoprostan	Araşidonik asitin serbest radikal aracılı oksidasyon ürünü / LC-MS; GC-MS; EIA, RIA
Nöroprostan	DHA'nın serbest radikal aracılı oksidasyon ürünü / LC-MS; GC-MS
MDA	Tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri ile ölçüm, spektrofotometri, HPLC
Konjüge diyen, etan, pentan, aldehitler, ketonlar	Hidroperoksitlerin 1,3 diyeni / UV 234 nm Hidroperoksitlerin fragman ürünleri / GC Hidroperoksitlerin sekonder ürünleri / LC; DNPH-UV, EIA, RIA

*CL: kemilüminesan, DNPH:2,4-dinitrofenilhidrazin, DPPP: difenilprenilfosfin, EIA: enzim immunoassay, FL: floresan, HETE: hidroksietilosatetraenoik asit, HODE: hidroksiyoktadekadienoik asit, GC: gaz kromatografisi, LC: sıvı kromatografi, LPO: lipid peroksidasyonu, Lizo PC: lisofosfatidilkolin, MS: kütle spektrometrisi, DEA: radyo immunoassay, TLC: ince tabaka kromatografisi, UV / V, ultraviyole / görünür spektrofotometri

Çalışmamızda lipid peroksidasyon ölçümünde hidroperoksit düzeyleri dikkate alınmıştır (hidroperoksit düzeyleri lipid peroksidasyonunun direkt göstergesi olup, peroksidasyonun en sık ve en belirgin ürünüdür).

2.10. Oksidatif Stres Ve Primer Baş Ağrıları

Oksidatif stresin günümüzde dahil olmadığı bir hastalık neredeyse bulunmamaktadır. Ancak oksidatif stresin hastalığın bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Santral sinir sistemi hastalıklarında oksidatif stresin etkileri hakkındaki veriler her geçen gün artmaktadır.

Epilepsi patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Epileptik çocuklarda serum ve eritrositlerdeki anti-oksidan dengenin bozulduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda MDA seviyelerinin artış gösterdiği görülmüştür; bu ise lipid peroksidasyonun arttığı anlamına gelmektedir. Aynı zamanda epileptik çocuklarda superoksit dismutaz aktivitesinde azalma, glutatyon peroksidaz aktivitesinde artış izlenmiştir (120). Migren ve epilepsinin nöbet benzeri bozukluklar içerisinde olması, benzer bir patofizyolojinin migrende de olabileceğini düşündürmektedir.

Migren patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Patofizyolojisinin hala net olarak bilinmediği migrende belirli faktörlerle veya santral sinir sistemindeki siklik değişikliklerle tetiklenen nörovasküler reaksiyonların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (13). Her bireyin, sinir sisteminin farklı seviyelerindeki uyarı ve inhibisyon arasındaki dengeye bağlı olarak değişen hassasiyet derecelerinde doğuştan bir migren eşiği vardır. Bu denge mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun etkinliğine, magnezyum seviyelerine, iyon kanallarının fonksiyonlarına ve stimilatör aminoasitlere, monoaminlere ve opiatlara bağlıdır (14). Tetikleyicilerin birikim göstererek bu eşiği aşmaları sonucunda ağrı ortaya çıkmaktadır. Bu zincir halindeki faktörlerde ise anti-oksidan sistem ve serbest oksijen radikalleri büyük rol oynamaktadır.

Bockowski ve ark'ı (15) migrende oksidatif stresin rolü olduğu hipotezinden yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında, migrenli çocukların kontrollere kıyasla lipid peroksidasyon bozukluğu olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda migren hastalarında anti-oksidan sistemin daha fazla aktive olduğu görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda da migren hastalarında radikal konsantrasyonu ve oksidatif stresin artış gösterdiği ifade edilmiştir. (121, 122).

Bunlara ek olarak, migrende kullanılan ilaçların oksidant-antioksidan dengeyi etkileyen önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Flunarizin fazla üretilen nitrit oksidi nötralize ederek, oldukça toksik olan peroksit oluşumunu önleyerek profilaktik anti-migren tedavisinde

kullanılmaktadır (123). NSAID (Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar) ilaçların nörotoksisiteye karşı nöronları koruduğu hakkındaki veriler çelişkilidir. Asetaminofenin nöronal hücreleri malonaldehit üretimi, lipid peroksit ürünleri ve mitokondriyal redoks bozukluklarından koruduğu gösterilmiştir. Asetaminofen aynı zamanda peroksitlerin sitoplazmik birikimini önlemektedir. Asetil salisilik asit ve asetaminofen in vivo ve rat hipokampsünde lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücre ölümünü inhibe ettiği gösterilmiştir (124).

Bir görüntüleme çalışmasında ise migren hastalarının (özellikle de MR'da beyaz cevher hiperintensitesi olan veya migren aile öyküsü olanlarda) serumunda katalaz aktivitesinin azaldığı görülmüştür (125). Bu nedenle hidrojen peroksit detoksifikasyonunun bozulduğu düşünülmektedir.

Beyinde aşırı miktarda oksidan üretilmesi nörojenik inflamasyonu tetikleyebilmektedir. Aynı zamanda migren tetikleyicilerinin oksidatif stresi arttırmak gibi ortak bir noktası olduğu düşünülebilir. Tablo 6'da migren tetikleyicileri ve oksidatif stres düzeylerine etkisi özetlenmiştir.

Migrende gösterilen oksidatif stres ilişkisi GTB için aynı düzeyde tanımlanamamıştır. GTB ve oksidatif stres ilişkisi hakkındaki veriler çelişkilidir. Diğer taraftan GTB ve oksidatif stres ilişkisi çok az sayıda çalışmaya konu olmuştur. Shimomura ve ark'ı (126) tarafından yapılan çalışmada oksidatif stres düzeyleri GTB hastaları ve kontroller arasında benzer bulunmuştur. Gupta ve ark'ı da (127) benzer şekilde GTB ve kontrol hastalarında malonaldehit seviyelerini benzer saptamıştır. Mitokondriyal disfonksiyonun ve oksidatif stresin GTB patogeneğinde migrende olduğu kadar suçlanan bir neden olmaması bu sonuçları açıklamaktadır.

Tablo-8: Migren Tetikleyicileri ve Oksidatif Stres

Tetikleyici	Oksidatif stres kaynağı	Kanıt tipi	Kanıt gücü
Diyet			
Alkol	NOX2, mikroglia aktivasyonu	İn vitro, hayvan	+++
Su yoksunluğu	Vasküler sistem	Hayvan	++
Monosodyum glutamat	Eksitotoksisite	Hayvan	++
Aspartam	Eksitotoksisite, mikroglia aktivasyonu, mitokondriyal toksite	In vitro, hayvan	+++
Tiramin	MAO	İn vitro	+
Beta-feniletılamin	Mitokondriyal toksite	İn vitro, hayvan	+
Flavonoidler	Direkt pro-oksidan	İn vitro	+
Nitratlar	Ksantin oksidaz	İn vitro	+

Çevresel			
Ses	Bilinmiyor	Hayvan	++
Hava ve kirlilik	Mikroglia aktivasyonu	İn vitro, hayvan	++
Fizyolojik			
Hipoglisemi	NOX2, Eksitotoksisite	Hayvan	+
Hipoksi	NOX2, mitokondriyal disfonksiyon, ksantin oksidaz	Hayvan	++
Enfeksiyon	NOX2	Hayvan	+++
Östrojen çekilmesi	Antioksidan özelliklerin kaybı	İn vitro, hayvan	+
Davranışsal			
Uyku döngüsü	Antioksidan enzimlerde azalma, glutatyonun tükenmesi	Hayvan	++
Mental yük	Mitokondri (oksidatif fosforilasyon)	Hayvan	+
Stress	NOX2	Hayvan	+++
Farmakolojik			
Nitrogliserin	İndirekt pro-oksidant	Hayvan	++
Tetikleyici	Oksidatif stres kaynağı	Kanıt tipi	Kanıt gücü
Diyet			
Alkol	NOX2, mikroglia aktivasyonu	İn vitro, hayvan	+++
Su yoksunluğu	Vasküler sistem	Hayvan	++
Monosodyum glutamat	Eksitotoksisite	Hayvan	++
Aspartam	Eksitotoksisite, mikroglia aktivasyonu, mitokondriyal toksisite	In vitro, hayvan	+++
Tiramin	MAO	İn vitro	+
Beta-feniletılamin	Mitokondriyal toksisite	İn vitro, hayvan	+
Flavonoidler	Direkt pro-oksidant	İn vitro	+
Nitratlar	Ksantin oksidaz	İn vitro	+
Çevresel			
Ses	Bilinmiyor	Hayvan	++
Hava ve kirlilik	Mikroglia aktivasyonu	İn vitro, hayvan	++
Fizyolojik			
Hipoglisemi	NOX2, Eksitotoksisite	Hayvan	+
Hipoksi	NOX2, mitokondriyal disfonksiyon, ksantin oksidaz	Hayvan	++
Enfeksiyon	NOX2	Hayvan	+++
Östrojen çekilmesi	Antioksidan özelliklerin kaybı	İn vitro, hayvan	+
Davranışsal			
Uyku döngüsü	Antioksidan enzimlerde azalma, glutatyonun tükenmesi	Hayvan	++
Mental yük	Mitokondri (oksidatif fosforilasyon)	Hayvan	+
Stress	NOX2	Hayvan	+++
Farmakolojik			
Nitrogliserin	İndirekt pro-oksidant	Hayvan	++

“MAO: monoamin oksidaz, NOX2: NADPH oksidaz-2

2.11. Seruloplazmin

Seruloplazmin ilk defa 1948 yılında Holmberg ve Laurell tarafından plazmadan izole edilmiştir (128). Sonrasında yapılan hayvan çalışmalarında seruloplazmin geninin retikuloendotelyal hücreler ve hepatositlerden demirin uzaklaştırılması için seruloplazminin vazgeçilmez olduğu görülmüştür (129). Seruloplazmin 125 kDa ağırlığında, primer olarak bakır ve demir metabolizmasında görevli çoklu bakır içeren bir proteindir. Hepatositlerde sentezlenen seruloplazmin, her bir molekülde 6 bakır atomu olan bir holoprotein şeklinde sekrete edilir (130). Yarı ömrü 5.5 gündür. Plazma redoks reaksiyonlarında büyük öneme sahiptir. Demirin toksik demir ürünleri oluşturmadan transferine bağlanmasını sağlamaktadır (131). Bu redoks reaksiyonunda oksijen direkt olarak H_2O 'yu indirgenir. Bu mekanizma sayesinde, seruloplazmin süperoksit kaynaklı lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir (132). Fizyolojik koşullar altında seruloplazmin membran lipid oksidasyonunun kontrol edilmesinde önemli rol oynamaktadır (133). Bu nedenle plazma seruloplazmin seviyelerinin yükselmesi oksidatif stres artışının bir göstergesidir (132).

Çoğu organda bakır birikimine bağlı olarak sekonder hasara neden olan Wilson hastalığında seruloplazmin konsantrasyonları düşmektedir (134). Benzer şekilde Parkinson hastalığında da seruloplazmin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında da seruloplazmin aktivitesinin azaldığı ifade edilmiştir (135).

Daha önce nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmesi, lipid peroksidasyonunda görevli olması nedeniyle çalışmamızda ilk defa seruloplazmin seviyelerinin primer baş ağrıları ile olan ilişkisi incelenmiştir.

2.12. Prolidaz

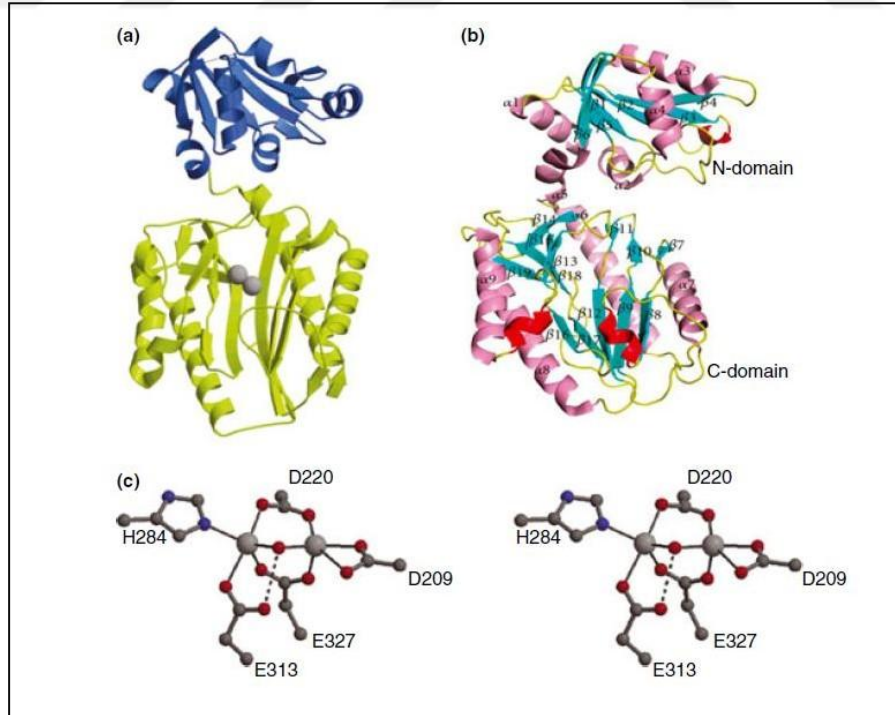
Proteazlar proteinleri küçük peptid ve amino asitlere parçalayan enzimlerdir. Prolinin eşsiz yapısı peptid bağlarını yapısal olarak kısıtlayarak, onu genel yıkım süreçlerine karşı korumaktadır (136). Çok az sayıda proteazın prolin ve diğer aminoasitler arasındaki bağı parçalama yeteneği vardır. Bu enzimlerin doku dağılımı ve lokalizasyonu biyolojik süreçlerde önemli rol oynadıklarına işaret etmektedir (137, 138). Prolidaz veya diğer adıyla prolin dipeptidaz peptidlerin C-terminal bölgesindeki prolin ve hidroksiprolin rezidülerindeki dipeptidleri yıkan eşsiz bir enzimdir (139). Prolidazlar doğada her yerde bulunmaktadır ve arkea, bakteri ve birkaç

ökaryotik kaynaktan izole edilmiştir. İnsanlarda prolidazlar, prolinden zengin diyet veya ekstraselüler kollajen gibi endojen proteinlerden alınan prolinin serbestleştirilmesinde, dolayısıyla protein katabolizmasının son aşamasında görevlidir. Prolidaz aktivitesindeki dalgalanmalar kollajen metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır (137).

Prolidaz, kollajen biyosentezi ve yıkımı arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasında nadir bir herediter hastalık olan (19. kromozom PEPD geni mutasyonu) prolidaz eksikliği hakkındaki çalışmalar önemlidir. Bu hastalarda idrarla yüksek miktarda prolin birikmektedir. Bunun sonucunda cilt ülserleri, yara iyileşmesinde gecikme, immün yetmezlik, mental retardasyon, splenomegali ve rekürren solunum yolu enfeksiyonları izlenmektedir (140).

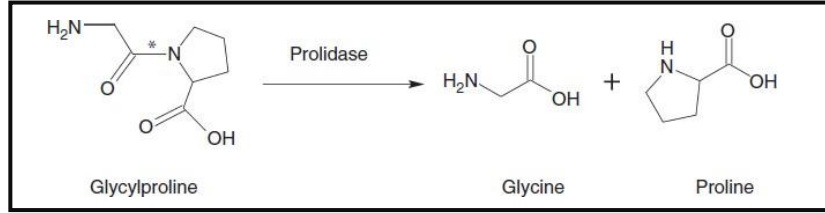
2.12.1. Prolidazın Genel Özellikleri

Reaksiyona katılabilmeleri için aktif bölgesine komşu bir alanda, metal kofaktörlerin bağlanması gerektiği için metallopeptidler sınıfındandır. Prolidazın tam aktivite gösterebilmesi için iki metal iyonunun bağlanması gerekmektedir. Diğer metallopeptidler ise sıklıkla bir metal kullanmaktadır (139). İki değerlikli metal katyonların varlığı, enzimin stabilize edilmesine ve substratın bağlama bölgesinde tutulmasına yardımcı olur.



Şekil-3: Prolidazın yapısı A) Prolidaz monomerik yapısı (Pyrococcus furiosus'tan elde edilmiştir); Zn atomları gri renge ifade edilmiştir. B) Pyrococcus horikoshii'den elde edilen

prolidazın monomerik yapısı; aktif bölgesi kırmızı ile gösterilmiştir. C) *Pyrococcus furiosus* prolidazının aktif bölgelerinin şematize hali, merkezdeki iki çinko atomu ve korunmuş 5 aminoasid



Şekil-4: Prolidaz Tarafından Katalizlenen Reaksiyon

Prolidazın başlıca iki izoenzimi bulunmaktadır: Prolidaz I ve II. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösterirler. Tablo 9’da izoenzimlerin doku dağılımları gösterilmiştir (141).

Tablo-9: İnsan Prolidaz I ve Prolidaz II İzoenzimlerinin Doku Dağılımları

	Prolidaz I (%)	Prolidaz II (%)
Karaciğer	53	47
Böbrek	62	38
İleum	53	47
Jejunum	53	47
Duodenum	42	58
Pankreas	22	78
Mide	42	58
Dalak	52	48
Beyin	36	64
Beyincik	44	56
Kalp	37	63
İskelet kası	34	66
Eritrositler	51	49

2.12.2. Prolidazın Fonksiyonu

Prolidazın genel fonksiyonunun proteinlerden prolinin serbestleştirilmesi olduğu düşünülmektedir. Protein katabolizması sırasında, prolidaz intraselüler kollajen, prokollajen ve diğer prolin içeren peptidlerin degradasyonunun son aşamasını katalize ederler. Reaksiyon sonrasında sitoplazmaya serbest prolin verilir (142). Prolin ise metabolik sinyal yollarına katılarak fonksiyon göstermektedir. Kollajen yıkımı tipik olarak doku hasarı sırasında kan kaynaklarının aksaması gibi metabolik stres durumlarında gerçekleşmektedir (137). Serbest prolin aynı zamanda kollajen biyosentezi için de gereklidir. Prolin ve hidroksprolin kollajen amino asitlerinin %25'ini oluşturmaktadır (143). Kollajen yıkımının son aşamalarına doğru iminopeptidler oluşmaktadır. İminopeptidler ise prolinde ve hidroksprolinden oldukça zengindir. İminopeptidler sadece prolidaz ve prolinazlar tarafından yıkılabilmektedir (144).

2.12.3. Hastalık Belirteci Olarak Prolidaz

Hereditör Prolidaz eksikliği olan bireylerde ortaya çıkan semptomların anjiyopatik özellikte olması prolidazın anjiyojenik sinyallerde önemli rolü olduğunu düşündürmüştür. Normal yara iyileşmesinde var olan damarlardan yeni damarların oluşması veya anjiyojenez görülmektedir, bu süreç aynı zamanda bir tümörün latent durumdan invaziv malignansiye dönüşmesinde de temel bir adımdır. Yakın bir zamanda tümör tarafından sekrete edilen matriks metalloproteinazları tarafından indüklenen prolidaz aktivitesinin artışı ile hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1) aktivitesinde artış görüldüğü bildirilmiştir. HIF-1 anjiyojenik sinyal iletiminde ve stres kaynaklı gen ekspresyonunda önemli rol oynamaktadır (142). Normal koşullar altında HIF-1 inaktivedir, prolidaz aktivitesi arttığında, açığa çıkan prolinler HIF-1 yıkımını inhibe etmektedir. HIF-1 artışı sonucunda ise vasküler endotelial growth faktör gibi inflamatuvar yanıt mediatörlerinin ekspresyonu artmaktadır (142).

Nitrik oksid aktive makrofajlardan salınan, immün yanıtta görevli bir moleküldür. Aynı zamanda kollajen metabolizmasında da rol oynamaktadır. Surazynski ve ark'ı tarafından (142) yapılan çalışmada NO varlığında prolidaz aktivitesinin artış gösterdiği ifade edilmiştir.

Çeşitli hastalık ve kanserlerde Prolidaz aktivitesindeki değişim olduğu bildirilmiştir. Meme, endometriyum, akciğer kanseri ve melanomada prolidaz aktivitesinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu kanserlerdeki artışta kollajen yıkımının artış göstermesi suçlanmıştır. Kollajen

turnover'ının artış gösterdiği, dolayısıyla prolidaz aktivitesinin arttığı başka hastalıklar da tanımlanmıştır. Bunlar arasında bipolar bozukluk, keloid skar oluşumu, erektil disfonksiyon, talasemi majör, intestinal bakteriyel enfeksiyonlar ve karaciğer hastalıkları yer almaktadır (145).

Kollajen turnover'na ek olarak oksidatif durum ve oksidatif stresin prolidaz aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (145). Otozomal resesif bir hastalık olan talasemi majörde prolidaz aktivitesinin artış gösterdiği bildirilmiştir (146).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bölümünde primer baş ağrısı tanısı alan 76 hasta ve 61 sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.12.2016 tarih ve 16217 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. <18 yaş
2. Primer baş ağrısı tanısının olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Sekonder baş ağrısı tanısı olması
2. Venöz kan örneklerinin alındığı dönemde sonuçları etkileyebilecek enfeksiyon, malignite veya ilaç kullanımı vb. durumun eşlik etmesi

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3. Çalışma Yöntemi

İstatistiki güç %80 ve $p = 0.05$ için hesaplanan örneklem büyüklüğünün en az 60'ar hastadan oluşması gerektiği hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 76 hasta ve 61 sağlıklı kontrolün ailelerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra ailelerden aydınlatılmış onam formu alındı. Sağlıklı kontroller Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen çocuklardan seçildi. 137 katılımcının yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi sosyodemografik bilgileri ve antropometrik özellikleri kaydedildi. Hastaların primer baş ağrısı tipi (migren veya gerilim tipi), atak sıklığı, istenen MR tetkikinde patoloji varlığı olup olmadığı kaydedildi.

Araştırma için seçilen hasta ve sağlıklı kontrollerden serum seruloplazmin, lipid hidroperoksid ve prolidaz aktivitesinin incelenmesi için 5 cc venöz kan örneği alındı. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı, üstteki serum örnekleri ise -80°C 'de analizler için saklandı.

3.4. Seruloplazmin Düzeyinin Ölçülmesi

Seruloplazmin 125 kDa ağırlığında, primer olarak bakır ve demir metabolizmasında görevli çoklu bakır içeren bir proteindir. Hepatositlerde sentezlenen seruloplazmin, her bir molekülde 6 bakır atomu olan bir holoprotein şeklinde sekrete edilir (130). Aynı zamanda plazmada bakırın transportunu sağlamaktadır. Bunun haricinde de organik aminlerin oksidasyonu, glutatyon peroksidaz tarafından gerçekleştirilen reaksiyonun regülasyonu, ferooksidaz aktivitesinde rolü vardır (96). Akut faz reaktanı ve antioksidan özelliği olan bir protein olan Seruloplazmin, yeni serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen esansiyel bir proteindir (96, 148, 149).

Çalışmamızda seruloplazmin seviyeleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Elabscience (CP) Ceruloplasmin ELISA Kit protokolüne göre çalışma yapıldı. Kit protokolü aşağıdaki gibidir.

1. **Standart hazırlama:** Liyofilize haldeki standart 10.000xg de 1 dk santrifüj edilerek 1ml Reference Standart& Sample Dilüent eklendi ve tamamen homojen olması için yaklaşık 15 dk bekletildi. Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar 7 kat seyreltildi (40-20-15-2,5-1,25-0,63-0 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

2. Hazırlanan standartlardan ve serum örneklerinden her kuyucuğa 100 μl eklendi ve 90 dk 37°C 'de inkübe edildi.

3. İnkübasyon sonrasında sıvı uzaklaştırıldı ve Biotinylated Detection Ab. (1:100) eklenerek 60 dk 37°C 'de inkübe edildi.

4. 3 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar dikkatli bir şekilde yıkandı.

5. 100 μl HRP Conjugate (1:100) eklenerek 30 dk 37°C 'de inkübe edildi.

6. 5 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar dikkatli bir şekilde yıkandı.

7. 90 μl Substrate Reagent eklenerek 15 dk 37°C 'de inkübe edildi. (Karanlık ortamda)

8. 50 μl Stop Solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve 450nm'deki absorbansı ölçüldü.

3.5. Lipid Hidroperoksid Düzeyinin Ölçülmesi

Tüm biyolojik sistemlerde redoks tepkimeleri ile oksidatif reaksiyonlar dengelenmeye çalışılmaktadır. Oksidatif sistem ise denge içerisinde haliyle fizyolojinin devamı için gereklidir. Oksidatif sistemin dengesi serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki denge antioksidan ve oksidatif stres arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Serbest radikallerden birisi olan lipid peroksitler yıkıldığında aldehitler ortaya çıkar, aldehitler hücre düzeyinde metabolize olarak ya da hücrenin diğer bölgelerine difüze olup sekonder hasarlara yol açarak etki gösterirler (147-149). Lipid peroksidasyonu bu nedenle peroksidasyonun başlıca ürünü olan lipid hidroperoksid ile ölçülebilmektedir.

Çalışmamızda lipid hidroperoksid seviyeleri ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Cusabio (LPO) Lipid Peroxide ELISA Kit protokolüne göre çalışma yapıldı. Kit protokolü aşağıdaki gibidir.

1. **Standart hazırlama:** liyofilize haldeki standart 10.000 μ g de 1 dk santrifüj edilerek 1ml Standart Dilüent eklendi ve tamamen homojen olması için yaklaşık 15 dk bekletildi. Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar 7 kat seyreltildi (1000-500-250-125-62,5-31,25-15,6-0 ng/mL).
2. Hazırlanan standartlardan ve serum örneklerinden her kuyucuğa 100 μ l eklendi ve 120 dk 37 °C 'de inkübe edildi.
3. İnkübasyon sonrasında sıvı uzaklaştırıldı ve Biotin-antibody 1X eklenerek 60 dk 37 °C 'de inkübe edildi.
4. 3 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar dikkatli bir şekilde yıkandı.
5. 100 μ l HRP Avidin 1X eklenerek 60 dk 37 °C 'de inkübe edildi.
6. 3 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar dikkatli bir şekilde yıkandı.
7. 90 μ l TMB Substrate eklenerek 15-30 dk 37 °C 'de inkübe edildi. (Karanlık ortamda)
8. 50 μ l Stop Solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve 450nm'deki absorbansı ölçüldü.

3.6. Prolidaz Aktivitesinin Ölçülmesi

Prolidaz manganez bağımlı bir ekzopeptid olup kollajen metabolizmasında, remodeling ve hücre büyümesinde önemli bir rolü vardır. Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden iminoasitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar (137,138).

Prolidaz veya diğ er adıyla prolin dipeptidaz, peptidlerin C-terminal bölgesindeki prolin ve hidrokisprolin rezid ulerindeki dipeptidleri yıkan eşsiz bir enzim olup spesifitesi yüksektir (139). Prolidaz kollajen sentezi ve hücre geliŐiminde rol alan prolinin dönüŐümünde önemli rol almaktadır. Prolidaz eksikliğinde prolinin normal döngüsü bozulmayla sonuŐlanıp büyük miktarda prolin ve hidrokisprolin üre ile dıŐarı atılır ve sonuÇ olarak toplam prolin eksikliği oluŐur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz (150-152). Bununla birlikte prolidaz aktivitesinin oksidatif stres düzeyiyle korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (145, 146).

Çalışmamızda prolidaz seviyeleri ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Elabscience (PEPD) Peptidase D ELISA Kit protokolüne göre çalışma yapıldı. Kit protokolü aşağıdaki gibidir.

1. **Standart hazırlama:** liyofilize haldeki standart 10.000xg'de 1 dk santrifüj edilerek 1ml Reference Standart& Sample Dilüent eklendi ve tamamen homojen olması için yaklaşık 15 dk bekletildi. Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar 7 kat seyreltildi (200-100-50-25-12,5-6,25-3,13-0 ng/mL).

2. Hazırlanan standartlardan ve serum örneklerinden her kuyucuğa 100 l eklendi ve 90 dk 37  C 'de inkübe edildi.

3. İnkübasyon sonrasında sıvı uzaklaştırıldı ve Biotinylated Detection Ab. (1:100) eklenerek 60 dk 37  C 'de inkübe edildi.

4. 3 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar dikkatli bir Şekilde yıkandı.

5. 100  l HRP Conjugate (1:100) eklenerek 30 dk 37  C 'de inkübe edildi.

6. 5 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar dikkatli bir Şekilde yıkandı.

7. 90  l Substrate Reagent eklenerek 15 dk 37  C 'de inkübe edildi. (Karanlık ortamda)

8. 50  l Stop Solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve 450nm'deki absorbansı  l ld .

3.7. Verilerin Analizi

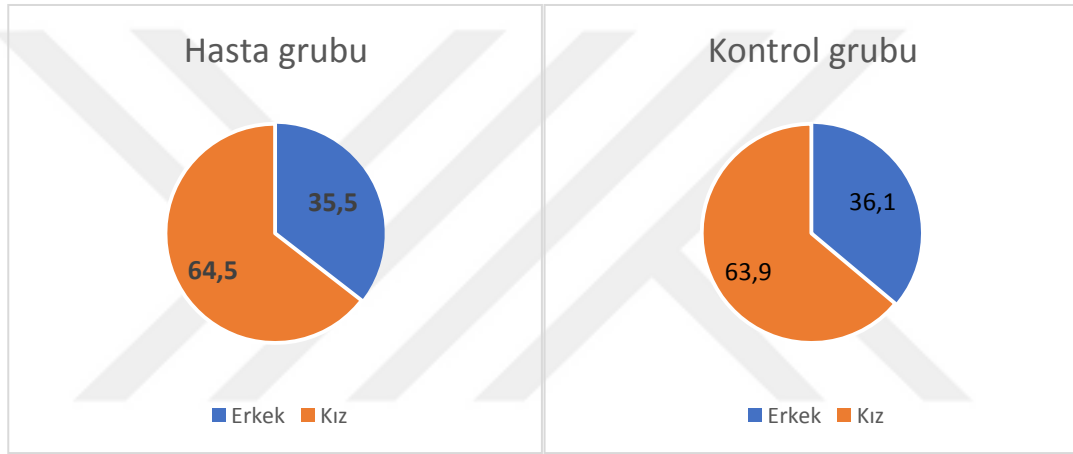
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM[®] Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma Şeklinde  zetlenmiŐtir. DeđiŐkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında

Bağımsız Gruplarda Student T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamli farklılık bulunan durumlarda Bonferonni testiyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim dalında primer başağrısı tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya 27'si (%35.5) erkek, 49'u (%64.5) kız toplam 76 hasta alındı. Kız/Erkek oranı 1.8:1 olarak bulundu. Kontrol grubu 22'si (% 36.1) erkek, 39'u (%63.9) kız toplam 61 sağlıklı bireyden oluştu. Kız/Erkek oranı 1.7:1 di. Hasta grubunda yaş ortalaması 14.4 ± 3.2 kontrol grubunda ise yaş ortalaması 13.6 ± 2.9 olarak bulundu. Hasta grubunun VKİ ortalaması 19.1 ± 2.4 kg/m^2 (median 19.3, 14.8-25.4 aralığında), kontrol grubunun 18.5 ± 2.9 kg/m^2 (median 17.8, 14.3-25.8 aralığında) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ($p=0.948$), yaş ($p=0.079$) ve VKİ ($p=0.196$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.



Grafik-1: Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı

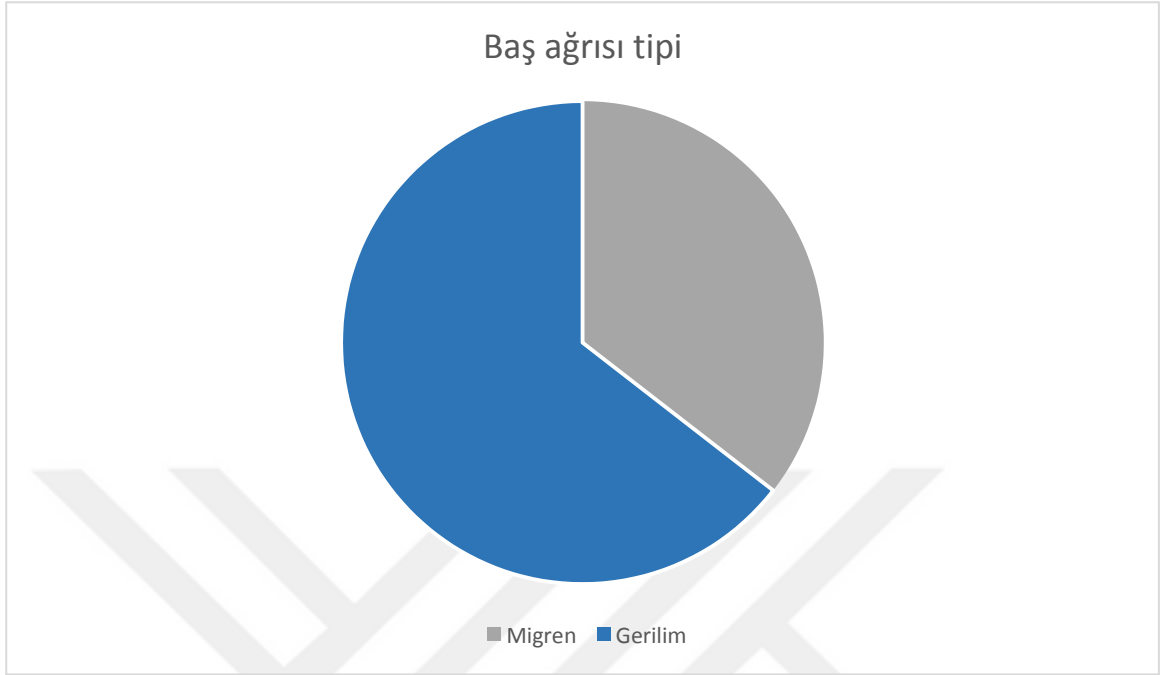
Tablo-10: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)*	14.4 ± 3.2	13.6 ± 2.9	0.079
Boy (cm)*	147 ± 17	142 ± 15	0.081
Vücut ağırlığı (kg)*	43 ± 13	39 ± 14	0.104
VKİ (Birim)*	19.1 ± 2.4	18.5 ± 2.9	0.196
Cinsiyet **			
Erkek	%35.5	%36.1	0.948
Kız	%64.5	%63.9	

*Bağımsız gruplarda student t testi

** Ki-kare testi

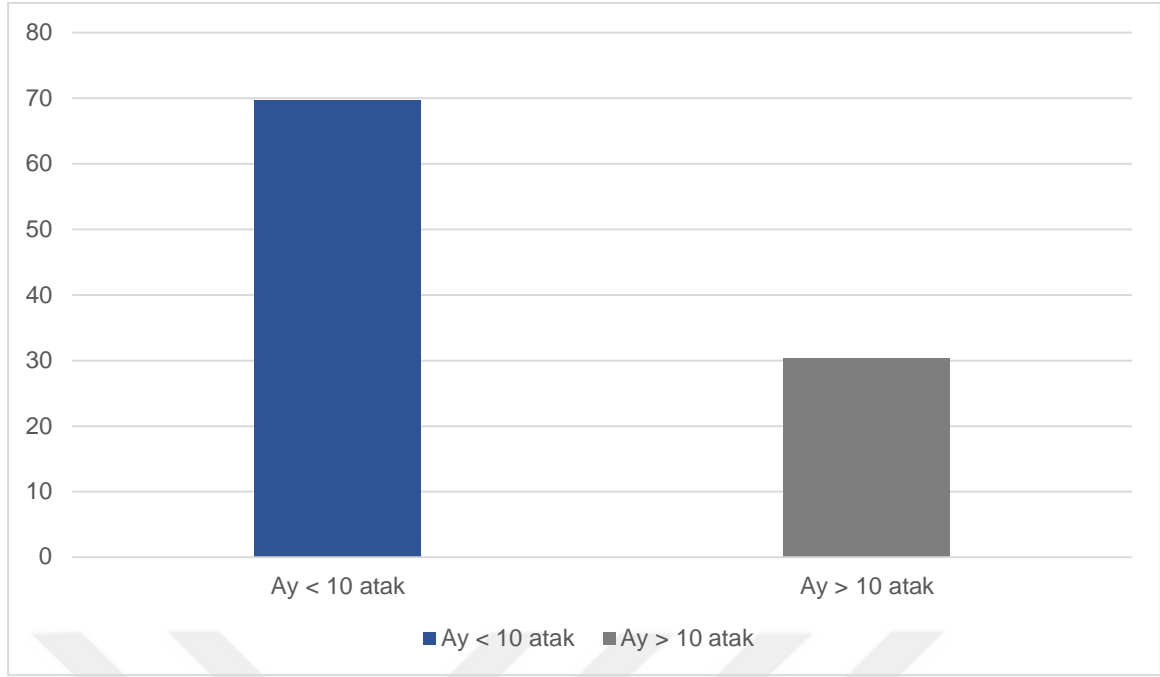
Çalışmada baş ağrısı hastalarının %35.5'ini (n=27) migren, %64.5'ini ise (n=49) gerilim tipi baş ağrısı oluşturmaktadı.



Grafik-2: Hastaların Primer Baş Ağrısı Tipi

Baş ağrısı atak sıklığı, hastaların %30.3'ünde (n=23) ayda 10 atak ve üzerindeyken, %69.7'sinde (n=53) ayda 10 ataktan daha azdı.

Hastaların % 6.5'inde (n=5) beyin MR görüntüleme bulgusu varken %93.5'i (n=71) normaldi.



Grafik-3: Baş Ağrısı Atak Sıklığı Açısından Hastaların Dağılımı

Hasta grubunun serum seruloplazmin seviyesi $23.2 \pm 9.1 \mu\text{g/mL}$, kontrol grubunun ise $16.7 \pm 5.4 \mu\text{g/mL}$ olarak ölçüldü. Hastaların seruloplazmin seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.033$).

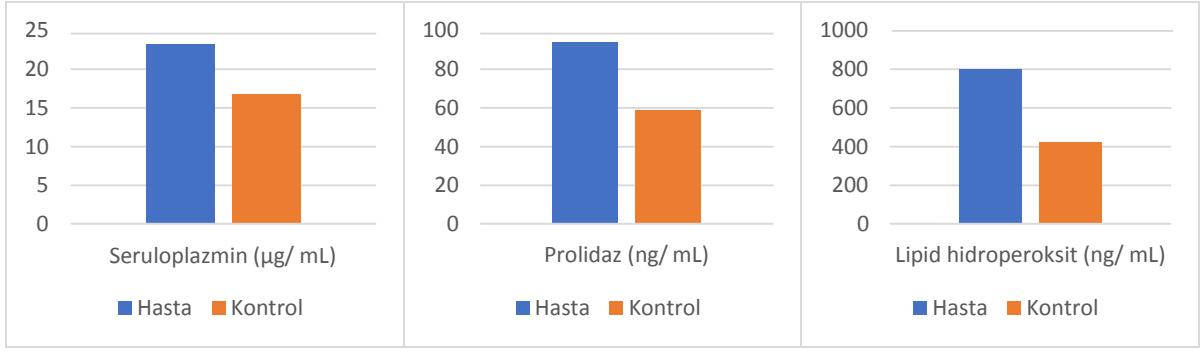
Hastaların ortalama serum prolidaz aktivitesi $94.2 \pm 12.3 \text{ ng/mL}$, kontrol grubunun ise $58.8 \pm 11.5 \text{ ng/mL}$ olarak ölçüldü. Hastaların serum prolidaz aktivitesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0.010$).

Hastaların ortalama serum lipid hidroperoksid seviyesi $798.9 \pm 16.7 \text{ ng/mL}$, kontrol grubunun ise $419.6 \pm 14.3 \text{ ng/mL}$ olarak bulundu. Hastaların serum lipid hidroperoksid seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$).

Tablo-11: Hasta ve Kontrol Grubunda Seruloplazmin ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri ve Prolidaz Aktivitesi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Seruloplazmin* ($\mu\text{g/ mL}$)	23.2 ± 9.1	16.7 ± 5.4	0.033
Prolidaz* (ng/ mL)	94.2 ± 12.3	58.8 ± 11.5	0.010
Lipid hidroperoksid* (ng/ mL)	798.9 ± 16.7	419.6 ± 14.3	<0.001

*Bağımsız gruplarda student t testi



Grafik-4: Hasta ve Kontrol Grubunda Seruloplazmin, Prolidaz ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri

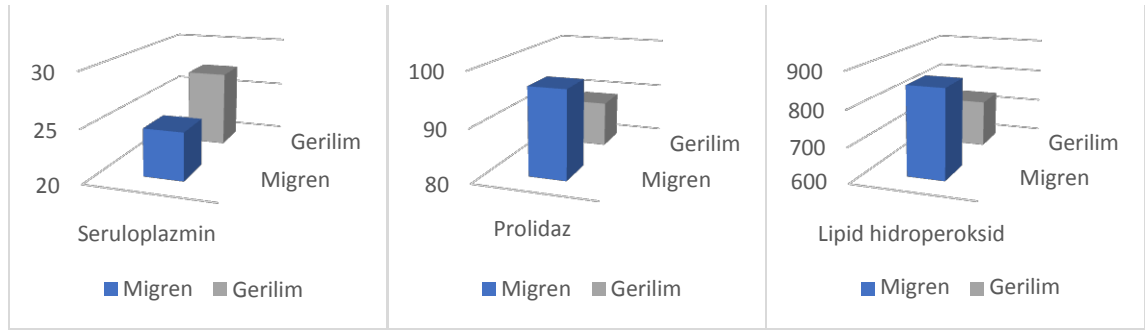
Seruloplazmin düzeyi ile prolidaz aktivitesi arasında korelasyon izlenmezken ($r=0.123$, $p=0.066$), lipid hidroperoksid seviyesi ile pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0.657$, $p<0.001$).

Primer baş ağrısı tiplerinden migren ve gerilim tipi baş ağrısı arasında serum seruloplazmin seviyesi bakımından farklılık bulunmadı ($p=0.581$). Bununla birlikte migren baş ağrısı grubunda serum prolidaz ve lipid hidroperoksid seviyeleri gerilim tipi baş ağrısından anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.021$, $p=0.013$).

Tablo-12: Hasta ve Kontrol Grubunda Seruloplazmin, Lipid Hidroperoksid Seviyeleri ve Prolidaz Aktivitesi

	Migren başağrısı grubu	Gerilim başağrısı grubu	p değeri
Seruloplazmin* (µg/ mL)	24.5±10.1	27.3±7.7	0.581
Prolidaz* (ng/ mL)	96.6±16.3	88.8±11.5	0.021
Lipid hidroperoksid* (ng/ mL)	852.7±15.9	736.4±7.2	0.013

*Bağımsız gruplarda student t testi



Grafik-5: Primer Baş Ağrısı Tiplerine Göre Hastaların Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri

Atak sayısı fazla olan (ayda ≥ 10 atak) migren hastalarında serum seruloplazmin seviyesi 23.7 ± 9.4 µg/mL, lipid hidroperoksid seviyesi 939 ± 25 ng/mL ve prolidaz aktivitesi 99.2 ± 12.3 ng/mL; atak sayısı az (ayda < 10 atak) olan migren hastalarında ise serum seruloplazmin seviyesi 25.2 ± 8.4 µg/ mL, lipid hidroperoksid seviyesi 723 ± 23 ng/mL ve prolidaz aktivitesi 84.7 ± 9.7 ng/mL olarak ölçüldü.

Atak sayısı fazla olan (ayda ≥ 10 atak) gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda serum seruloplazmin seviyesi 28.2 ± 10.4 µg/mL, lipid hidroperoksid seviyesi 756 ± 23 ng/mL ve prolidaz aktivitesi 89.8 ± 8.3 ng/mL atak sayısı az (ayda < 10 atak) olan gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ise serum seruloplazmin seviyesi 26.9 ± 8.9 µg/mL, lipid hidroperoksid seviyesi 723 ± 18 ng/mL ve prolidaz aktivitesi 86.7 ± 9.2 ng/mL olarak ölçüldü.

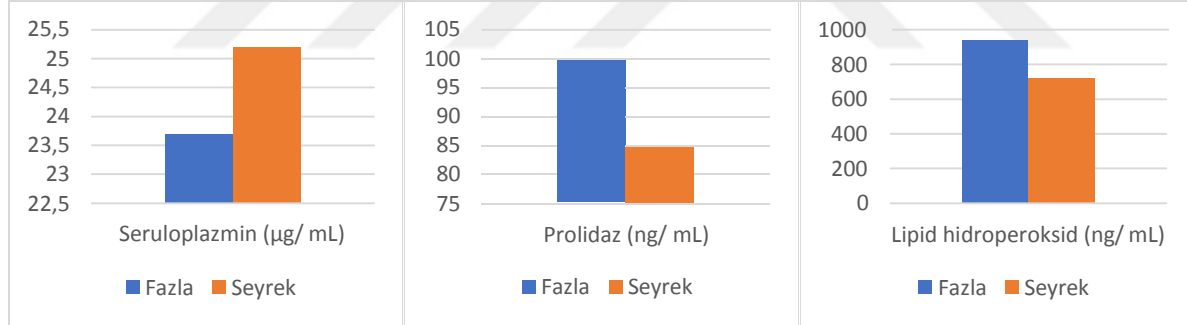
Atak sıklığına göre hastalar gruplandırıldığında atak sıklığı fazla olan migren hastalarında lipid hidroperoksid ($p < 0.001$) ve prolidaz seviyesi ($p = 0.036$), atak sıklığı az olan migren hastalarından yüksekti, bununla birlikte seruloplazmin seviyeleri farklılık göstermiyordu ($p = 0.354$). Gerilim tipi baş ağrısında ise atak sıklığı fazla ve az olan hastaların seruloplazmin ($p = 0.668$), lipid hidroperoksid ($p = 0.656$) ve prolidaz ($p = 0.913$) seviyeleri benzerdi.

Tablo-13: Cinsiyet, Baş Ağrısı Tipi ve Atak Sıklığının Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipidhidroperoksid Düzeylerine Etkisi

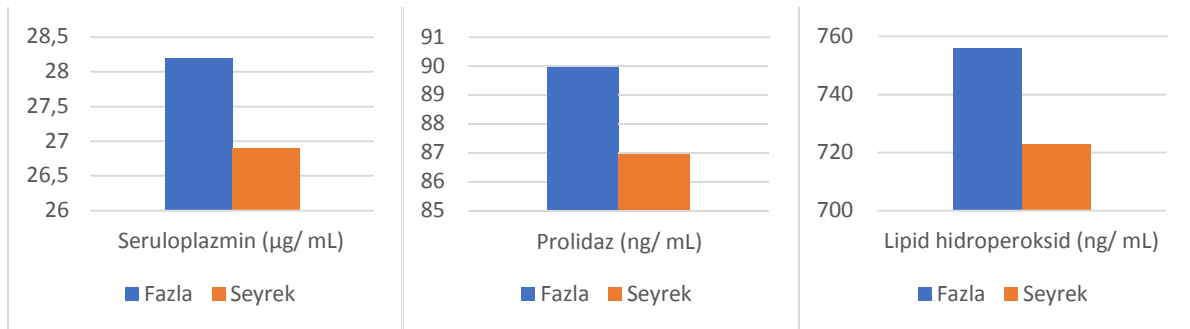
		Seruloplazmin	Prolidaz aktivitesi	Lipidhidroperoksid
Cinsiyet	Erkek	23.8±9.9	82.1±12.4	656±15
	Kadın	22.3±8.7	72.5±9.0	618±16
P değeri		0.235	0.657	0.568
Atak sıklığı Migren	Sık (Ay ≥ 10 atak)	23.7±9.4	99.2±12.3	939±25
	Seyrek (Ay <10 atak)	25.2±8.4	84.7±9.7	723±23
P değeri		0.354	0.036	<0.001
Atak sıklığı Gerilim	Sık (Ay ≥ 10 atak)	28.2±10.4	89.8±8.3	756±23
	Seyrek (Ay <10 atak)	26.9±8.9	86.7±9.2	723±18
P değeri		0.668	0.913	0.656

*Bağımsız gruplarda student t testi

Hastaların atak sıklıklarına göre seruloplazmin, prolidaz aktivitesi ve lipidhidroperoksid seviyeleri Şekil 6 ve 7’de şematize edilmiştir.



Grafik-6: Atak Sıklığına Göre Migren Hastalarının Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri ve Prolidaz Aktivitesi



Grafik-7: Atak Sıklığına Göre Gerilim Tipi Baş Ağrısı Hastalarının Seruloplazmin, Prolidaz Aktivitesi ve Lipid Hidroperoksid Seviyeleri ve prolidaz aktivitesi

5. TARTIŞMA

Baş ağrısı yetişkinlerde olduğu gibi, önemli sayıda çocuğu da etkilemektedir. 20 yaşına kadar toplumun %58'inde baş ağrısı görüldüğü ifade edilmiştir (153). Aynı zamanda nöroloji kliniklerine en sık sevk nedenidir. Buna rağmen aile, öğretmen ve primer bakım verenler tarafından ihmal edilebilmektedir. İhmal edildiğinde ise yaşam kalitesinde azalmaya neden olmasının yanında sosyal iletişimde ve okul hayatında problemlere neden olmaktadır (154). Bu nedenle hastalığın tanısı ve etkin tedavisi önem taşımaktadır. Sık izlenmesine rağmen primer baş ağrılarının altında yatan patogenetik mekanizmalar hakkındaki veriler sınırlıdır.

Migren yaygın görülen, şiddetli ağrıya neden olarak yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilen, epizodik veya kronik olabilen, sıklıkla nörovasküler mekanizmaların suçlandığı bir hastalıktır (155). Ancak hakkında çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan oksidatif stresin migren gibi çeşitli baş ağrısı bozukluklarıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (156).

Primer baş ağrılarında oksidatif stres daha önceki çalışmalara konu olmuştur. Bu çalışmaların çoğunda özellikle migren tipindeki oksidatif stresin etkisi ve oksidatif stres seviyesi çeşitli oksidan-antioksidan belirteçlerle değerlendirilmiştir. Çalışmaların çoğu yetişkin yaş grubunda yapılmıştır, çocukluk çağı baş ağrılarında oksidatif stres düzeylerini değerlendiren çalışmalar ise oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızda da bu nedenle migren ve gerilim tipi baş ağrısında oksidatif stres belirteçleri olan serum seruloplazmin ve lipid hidroperoksit düzeyleri incelenmiş, baş ağrısı tipleri içindeki dağılımları değerlendirilmiş, kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda bir manganez bağımlı bir ekzopeptid olan ve kollajen metabolizmasında, remodeling ve hücre büyümesinde önemli bir rolü olan prolidaz enzim aktivitesi de çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda değerlendirilmiştir. Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu primer baş ağrısı olanlar hastalarda serum seruloplazmin ve lipid hidroperoksit seviyeleri ile prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasıydı. Ayrıca migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar arasında serum seruloplazmin seviyeleri açısından farklılık izlenmezken ($p=0.581$), serum prolidaz aktivitesi ($p=0.021$) ve lipid hidroperoksit ($p=0.013$) seviyelerinin migren tipi baş ağrısında daha yüksek olduğu görüldü.

Lipid hidroperoksit lipid peroksidasyonu sonucunda en sık ortaya çıkan ürünlerdendir, aynı zamanda oksidatif stresin önemli belirteçlerinden biridir. Lipid peroksidasyonunun en önemli etkisi hücre membranlarında bozulma ve destrüksiyondur (157). Diğer organ sistemlerine kıyasla beyin lipid peroksidasyonu sonucunda açığa çıkan ürünlere daha hassastır (158). Baş ağrıları etiolojisinde oksidatif stresin rolünü araştıran çalışmalarda lipid peroksidasyon son ürünü olan Malondialdehit (MDA)'in yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (127,168,170).

Lipid hidroperoksitin migren hastalarındaki seviyesi hakkındaki veriler oldukça kısıtlıdır. Sarıkaya ve arkadaşları (159) tarafından yayınlanan posterde, 40 migren hastasında lipid hidroperoksit seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak çalışmanın metodolojisi, hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterlerinden açıklayıcı bir şekilde bahsedilmemiştir. Sarıkaya ve arkadaşlarının çalışması haricinde primer baş ağrılarında lipid hidroperoksitlerin rolü incelenmemiştir. Çalışmamızda yine lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ile ilgili veriler temel alınarak lipid hidroperoksitlerin primer baş ağrılarıyla ilişkili olduğu düşünülmüş ve ilk defa lipid hidroperoksit seviyesi primer baş ağrılarında kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımız ışığında lipid peroksidasyonunun migren hastalarında artış gösterdiği, lipid peroksidasyonun beklenen sonucu olan oksidatif stresin ise migren hastalarında daha yüksek seviyede olduğu söylenebilir.

Daha çok demir ve bakır metabolizmasında görevli olan seruloplazmin lipid peroksidasyonunun kontrol edilmesinde rol oynamaktadır (133). Dolayısıyla seruloplazmin seviyelerinin artması oksidatif stres yükünün bir göstergesidir (132). Kardiyovasküler hastalıklar (160), tip 2 diabetes mellitus (161) ve Wilson hastalığında (134) serum seruloplazmin seviyelerinin arttığı bilinmektedir.

Daha önce primer baş ağrıları ile serum seruloplazmin arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çalışmamızda primer baş ağrılarında serum seruloplazmin seviyesi kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu sonucun oksidatif stresin indirek bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamız bir ön çalışma niteliğindedir. Yapılacak olan prospektif kontrollü çalışmalarla bulgularımız doğrulanmalıdır.

Primer baş ağrıları, özellikle de migren patogenezinde oksidatif stresin etkili olduğu uzun süredir düşünülmektedir.

Erol ve arkadaşları (162) tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada pediatrik migren hastalarında (n=47) antioksidan enzim seviyeleri değerlendirilmiştir. Migren hastalarında katalaz ve glutasyon peroksidaz aktivitelerinin kontrollere kıyasla azaldığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda pediatrik migrende oksidatif stresin etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Bockowski ve arkadaşları (15) tarafından 2008 yılında yapılan farklı bir çalışmada da migren hastalarının serum ve eritrositlerinde süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA), glutasyon peroksidaz (GPx) ve glutasyon redüktaz (GR) seviyeleri değerlendirilmiş olup kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Migren grubunda, serum GPx ve eritrosit GR ve GPx aktivitesi kontrol grubundan daha yüksek, SOD aktivitesi daha düşük bulunmuştur. Migren hastalarının hem serum hem de eritrositlerdeki MDA seviyesi kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda migrende lipid peroksidasyon sürecinde defekt olduğu, antioksidan mekanizmaların aktive olduğu düşünülmüştür.

Gupta ve arkadaşları (127) tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında oksidatif stres seviyeleri değerlendirilmiş, kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Oksidatif stres belirteçlerinden FRAP (ferric reducing activity of plasma) ve MDA'nın kullanıldığı çalışmada, migren hastalarında diğer iki gruba kıyasla MDA ve FRAP seviyelerinin daha yüksek olduğu, gerilim tipi baş ağrısı hastaları ile kontrol grubu arasında farklılık izlenmediği görülmüştür. Çalışmamızda da migren tanılı hastalarda oksidatif stres düzeyi gerilim tipi baş ağrısı hastalarından daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ışığında migren ve gerilim tipi baş ağrılarının farklı patofizyolojik yollarla geliştiği söylenebilir. Chowdhury (163) GTB ve migren arasındaki patofizyolojik farklılıkları vurgulamıştır.

Vurucu ve arkadaşları (164) tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada kronik günlük baş ağrısı olan 38 çocuk değerlendirilmiştir. Çalışmada baş ağrısı olan çocuklarda SOD, katalaz, MDA ve GPx seviyelerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bernecker ve arkadaşları (165) tarafından yakın bir zamanda yapılan çalışmada 96 migren hastasında, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve 4-hidroksi 2- nonenal (HNE) seviyeleri değerlendirilmiş, MDA seviyeleri farklı bulunmazken, HNE seviyelerinin migren hastalarında kontrollerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Migren hastalarında oksidatif stres seviyesinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu Shimomura ve arkadaşları (126), Ciancerelli ve arkadaşları (123), Tonzi-Ciancerelli ve arkadaşları (166) tarafından da doğrulanmıştır.

Geyik ve arkadaşları (156) tarafından yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 50 migren hastasında oksidatif stres düzeyi değerlendirilmiştir. Total oksidan düzeyi (TOS), total antioksidan düzeyi (TAS) ve oksidatif indeksinin (OSI) değerlendirildiği çalışmada oksidatif stres düzeyinin kontrollerden farklı olmadığını ileri sürmüştür. Benzer şekilde Eren ve arkadaşları da (167) 141 migren hastasında TAS, TOS ve OSI değerlerini incelemiş, ancak migren hastalarıyla kontrol grubu arasında farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Önceki çalışmalardan farklı sonuç bulmalarında ise çalışmalar arasında kullanılan ölçüm tekniğinin, analiz edilen biyolojik ürünün, numune alınan zamanın ve hastaların değişkenlik göstermesinin etkili olduğu düşünülmüştür.

Magnusson ve arkadaşları (168) tarafından yapılan farklı bir çalışmada migren hastalarında atak sıklığı depresyon ve emosyonel stresle ilişkilendirilmiştir. Yine atak sıklığının artmasında yaş, kadın cinsiyet, ırk, düşük eğitim seviyesi ve kafa travmasının etkili olduğu ileri sürülmektedir (169). Çalışmamızda atak sıklığı ile oksidatif stres arasındaki ilişki analiz edilmiş ve atak sıklığı fazla olan grupta lipid hidroperoksid ve prolidaz seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında bu belirteçlerin sadece hastalık tanısından değil aynı zamanda hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Metalloproteinaz ailesinin bir üyesi olan prolidaz kollajen sentezinde önemli rol oynamaktadır. Lökosit, eritrosit ve keratinositlerde bulunduğu gibi plazmada da bulunmaktadır. Aslan ve arkadaşları (170) 2017 yılında yaptıkları çalışmada serum prolidaz aktivitesinin oksidatif stresle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Prolidaz enzim aktivitesinin polikistik over sendromu (171), helicobakter pylori enfeksiyonu (172), koroner arter hastalığı (173), hipertansiyon (174), osteoporoz (175) ve kronik üremi (176) ve fibromiyalji durumlarında da (177) değiştiği bildirilmiştir. Ancak bizim bilgilerimize göre daha önce primer baş ağrılarında prolidazın rolü incelenmemiştir. Oksidatif stresle ilişkilendirilmesi temel alınarak, çalışmamızda ilk defa primer baş ağrılarında serum prolidaz aktivitesi değerlendirilmiş ve sonuçta serum prolidaz aktivitesinin primer baş ağrılarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.010$).

Çelik ve arkadaşları son dönem siroz hastalarında serum prolidaz aktivitesini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulmuştur, bunun muhtemel nedenini kollajen

döngüsünün karaciğerde sirozun gelişimiyle değiştiği ve prolidaz aktivitesinin bu karaciğer hastalığında kollajen metabolizması bozukluklarını yansıtabileceği ileri sürülmüştür (178). Karaciğer sirozunda benzer şekilde prolidaz etkisini inceleyen Myara ve arkadaşları, serum prolidaz aktivitesinin karaciğer sirozunda arttığını bildirmiştir. Bu durumu da metabolizmada artmış kollajen sentezinden dolayı olabileceğini belirtmişlerdir (179). Hipertansiyonda prolidaz etkisini inceleyen Demirbağ ve arkadaşları, sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız olarak hipertansiyonun kollajen turnoverını artırarak serum prolidaz aktivitesini arttırdığını bildirmiştir (174). Aslan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise H.Pylori (+) olgularda, H.Pylori (-) olgulara göre serum TAS seviyelerinin belirgin düşük, TOS seviyelerinin, OSİ değerlerinin ve prolidaz aktivitesinin belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prolidaz aktivitesinin, TOS deki artışla ilişkili olduğunu gösterilmiş ve bu H.Pylori (+) olgularda artmış oksidatif strese bağlı oluşan gastrik mukozal enflamasyonun, hücrelerde kollojen sentezini artırmasıyla ve gastrik fibrozise neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir (172).

Astım hastalarında prolidaz seviyelerini inceleyen Kaleli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bronşiyal astımda prolidaz aktivitesinin artmış olduğu, bunun respiratuvar bronşiyollerdeki submukozal hücrelerde gelişen enflamasyon ve fibrozise bağlı olduğu tespit edilmiştir (180). Oono ve arkadaşları kronik yara iyileşmesinde prolidazın etkisini değerlendirmiş, yaradan alınan sıvı örneklerinde ve blister oluşan hastalıklarda blister içi sıvı örneklerinde prolidaz seviyesinin arttığını bildirmişlerdir (181). Yıldız ve arkadaşları kronik yaralarda uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinde (HBO2) serum ve doku örneklerinde prolidaz enzim seviyelerini analiz etmiş, tedavi sonrasında, tedavi öncesine kıyasla azalma saptanmıştır (173). Chamson ve grubu prolidaz eksikliğinde en önemli değişikliğin kollojen yıkımının hızla artması olduğunu saptamışlardır. Fibrozis bazı akciğer hastalıklarında ortaya çıkabildiğinden plazma prolidaz aktivitesinin de bazı akciğer hastalıkları ile bağlantılı olması muhtemeldir (182). Gencer ve arkadaşları KOAH hastalarında kontrol grubuna kıyasla prolidaz seviyelerinde azalma görüldüğü, bu durumun azalmış kollajen döngüsünün bir kanıtı olabileceği düşünülmüştür (183). Sezen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada idiyomatik dilate kardiyomyopati teşhisinde serum prolidaz seviyesi ve oksidatif stres parametrelerinin değeri incelenmiş, hastalar klinik olarak kötüleştikçe prolidaz seviyelerinde artış gözlenmiştir (184). Altındağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gonartrozu olan hastalarda serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla azalmış olduğu tespit edilmiştir (185).

Powel ve arkadaşları genetik prolidaz enzimi eksikliği sonucunda deri lezyonları, mental gerilik ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığını bildirmiştir (186). Butterworth ve arkadaşları ise prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I aktivitesinin deri fibroblast kültürlerinde ve kan hücrelerinde azaldığını göstermiştir (187). Aksoy ve arkadaşları diyabet hastalarında serum prolidaz aktivitesinin oldukça düşük olduğunu, bu durumun muhtemel nedeninin diyabetin vasküler komplikasyonları olduğunu ileri sürmüştür (188). Jung ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan çalışmasında, gelişimsel kardiyak hipertrofi ile serum prolidaz aktivite azlığı arasında bir ilişki olduğu görülmüş, azalmış prolidaz aktivitesinin, yetersiz doku yıkımı sebebi ile hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabileceği ileri sürülmüştür (189).

Altay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemiklerde doku yıkımı ile giden Legg Calve Perthes hastalarında serum prolidaz aktivitesinin arttığı görülmüştür (190). Vural ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada ise nöral tüp defekti olanlarda amniyotik sıvı prolidaz aktivitesini yüksek bulmuşlardır (191). Bu hastalarda artmış doku yıkımına bağlı olarak, prolidaz enzim aktivitesinin artabileceği ifade edilmiştir. Çakmak ve arkadaşları (146), talasemi majörlü hastalarda serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla artış gösterdiği görülmüştür. Prolidaz enziminin hasarlanmış dokudaki proteinlerin yıkımında önemli rolü vardır. Talasemi majör hastalarında demir birikimine bağlı gelişen doku hasarı sonucu prolidaz aktivitesinin artış gösterebileceği düşünülmüştür.

Gümüş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer tüberkülozu olan hastalarda serum prolidaz aktivitesinin arttığı görülmüş, prolidaz aktivitesindeki bu artışın tüberküloza sekonder gelişen doku yıkımına sekonder geliştiği düşünülmüştür (192). Çalışmanın sonucunda, akciğer tüberkülozunda hasarlı olan dokudaki proteinlerin yıkımı için prolidaz enzim aktivitesinin artış gösterdiği düşünülmüştür. Çalık ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada epilepsi tanılı hastalarda prolidaz düzeyinin arttığı görülmüştür. Elde edilen bulgular oksidatif stres seviyesinde artışla birlikte kollajen döngüsünün bozulduğunu göstermektedir. Bu nedenle, epilepsi hastalarında artmış serum prolidaz enzim aktivitesi, ateroskleroz ile ilişkili olabilecek bir patolojik sürecin biyokimyasal bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (193).

Bizim bilgilerimize göre daha önce primer baş ağrılarında prolidazın rolü incelenmemiştir. Oksidatif stresle ilişkilendirilmesi temel alınarak, çalışmamızda ilk defa primer baş ağrılarında serum prolidaz aktivitesi değerlendirilmiş ve sonuçta serum prolidaz aktivitesinin primer baş ağrılarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.010$).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklar vardı. Birincisi çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı nispeten azdı (n=76). Ancak literatürde daha az hasta sayısı ile gerçekleştirilen çalışmalar da bulunmaktadır. Diğer taraftan oksidatif stres belirteçleriyle migren arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya çalışan çalışmaların çoğunda MDA, FRAP, TAS, TOS, OSI veya HNE gibi oksidatif belirteçler tercih edilmiştir. Çalışmamızda ise oksidatif stres göstergesi olarak özellikle pediyatrik dönem için verileri sınırlı olan prolidaz, seruloplazmin ve lipid hidroperoksit tercih edilmiştir. Bu nedenle çalışmamızın bulguları ileride yapılacak olan kontrollü çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Hong ve arkadaşları (194) antioksidan kapasitede bireysel farklılıklar olduğunu ifade etmiştir. Bu durum bazı çalışmalarda primer baş ağrılarında farklı sonuçlar bulunmasını açıklamaktadır. Çalışmamızda migren hastalarında oksidatif yükün daha fazla olduğu gösterilmiştir, ancak bu sonuçlarla oksidatif stres artışının migrene mi neden olduğunu, yoksa migrenin mi oksidatif strese neden olduğu tam olarak anlaşılamamaktadır.

Serum seruloplazmin seviyesi yaşa bağımlıdır, yenidoğanlarda düşük seviyede iken, 6.ayda artış göstermektedir. 2-3 yaş arasında ise en yüksek seviyededir, sonrasında adölesan döneme kadar azalmaya devam etmektedir (134). Bu nedenle çalışmamıza dâhil edilen hastaların aynı yaşta olmaması seruloplazmin seviyelerinde farklılığa yol açmış olabilir, ancak hasta ve kontrollerin yaşa göre eşleştirilmesi ile bu sorun aşılmasına çalışılmıştır.

6. SONUÇ

Primer baş ağrıları yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da önemli bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağı ve adölesan dönemde sıklığı %15-20'yi bulabilen primer baş ağrıları çalışmalara konu olmaya devam etmektedir. Primer baş ağrılarında, özellikle de migren tipinde, sıklıkla vasküler teori ve sitokin fluktasyonu üzerinde durulmaktadır. Ancak her geçen gün sayısı artan veriler oksidatif stresin primer baş ağrılarıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stres organizmanın fizyolojik yaşantısını sürdürmesi için gereken bir fonksiyondur. Antioksidan sistemle kontrol altında tutulmaktadır. Ancak bu dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres veya yükü oluşturmaktadır. Çoğu hastalığın oluşumunda oksidatif stres suçlanmaktadır. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin özellikle migren tipinde etkili olduğu yönündedir. Bu çalışmaların çoğunda oksidatif stres belirteçlerinden MDA, SOD, GPx, GR, katalaz veya total oksidan-antioksidan kapasite kullanılmıştır.

Çalışmamızda daha önce çocukluk çağı primer baş ağrılarında yeteri kadar incelenmemiş olan prolidaz aktivitesi, lipid hidroperoksit ve seruloplazmin seviyesi değerlendirilmiştir. Kontrollere kıyasla prolidaz ($p=0.010$), lipid hidroperoksit ($p<0.001$) ve seruloplazmin (0.033) seviyelerinin artış gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte migren tipinde lipid hidroperoksit ($p=0.013$) ve prolidaz ($p=0.021$) seviyelerinin GTB tipinden daha yüksek olduğu görülmüştür. seruloplazmin seviyeleri ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu bulgular ışığında primer baş ağrılarında, özellikle de migren tipinde oksidatif stresin önemli bir yeri olduğuna ve bu oksidatif belirteçlerin tanısal amaçlı kullanılabilmesine işaret etmektedir. Ayrıca oksidatif stresin artmış prolidaz aktivitesine yol açabileceği ve bunun da vasküler yapıda oluşan patolojik değişikliklerin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Anttila P. Tension-type headache in childhood and adolescence. *Lancet Neurol.* 2006;15:268–74.
2. Pogliani L, Spiri D, Penagini F, Di Nello F, Duca P, Zuccotti VG. Headache in children and adolescents aged 6–18 years in northern Italy: prevalence and risk factors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:234–40.
3. Rhee H. Prevalence and predictors of headaches in US adolescents. *Headache.* 2000;15:528–38.
4. Fearon P, Hotopf M. Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: National birth cohort study. *BMJ.* 2001;15:1145-6.
5. Waldie KE, Thompson JM, Mia Y, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Risk factors for migraine and tension-type headache in 11 year old children. *The Journal of Headache and Pain.* 2014;15(1):60-1.
6. Kernick D, Reinhold D, Campbell JL. Impact of headache on young people in a school population. *Br J Gen Pract.* 2009;15:678–81.
7. Monteith TS, Sprenger T. Tension type headache in adolescence and childhood: Where are we now? *Curr Pain Headache Rep.* 2010;15:424–30.
8. Kinik ST, Alehan F, Erol I, Kanra AR. Obesity and paediatric migraine. *Cephalalgia.* 2009;15:105–9.
9. Verrotti A, Di Fonzo A, Agostinelli S, Coppola G, Margiotta M, Parisi P. Obese children suffer more often from migraine. *Acta Paediatr.* 2012;15:416–21.
10. Carotenuto M, Guidetti V, Ruju F, Galli F, Tagliente FR, Pascotto A. Headache disorders as risk factors for sleep disturbances in school aged children. *J Headache Pain.* 2005;15:268-70.
11. McCord JM: Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem,* 1993; 26:351–7.
12. Tuskiewicz-Misztal E, Opoka-Winiarska V, Postępski J: Significance of dietary antioxidants for child proper development and health (Polish). *Pediatr Pol,* 2000; 75: 359–66.
13. Glaubic-Latka M, Latka D, Bury W, Pierzchala K. [Current opinions on migraine pathophysiology]. *Neurol Neurochir Pol.* 2004;38(4):307-15.
14. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology.* 1993;43(6 Suppl 3):11-5.

15. Bockowski L, Sobaniec W, Kulak W, Smigielska-Kuzia J. Serum and intraerythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxides in children with migraine. *Pharmacol Rep.* 2008;60(4):542-8.
16. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(2):809-17.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-30.
18. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, et al. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004; 24:373-4.
19. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:1088-9.
20. Lateef TM, Merikangas KR, He J, et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009; 24:536-7.
21. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006; 66:193-4.
22. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006; 354:158-9.
23. Aromaa M, Rautava P, Sillanpää M, et al. Familial occurrence of headache. *Cephalalgia* 1999; 19 Suppl 25:49-50.
24. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999; 19:207-8.
25. Anttila P, Metsähonkala L, Sillanpää M. School start and occurrence of headache. *Pediatrics* 1999; 103:80-1.
26. Newton RW. Childhood headache. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008; 93:105-6.
27. Abu-Arafeh I, Macleod S. Serious neurological disorders in children with chronic headache. *Arch Dis Child* 2005; 90:937-8.
28. Kan L, Nagelberg J, Maytal J. Headaches in a pediatric emergency department: etiology, imaging, and treatment. *Headache* 2000; 40:25-6.
29. Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL, Pourani M. Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:1-2.

30. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology* 2002; 58:10-1.
31. Strasburger VC, Brown RT, Braverman PK, et al. Headache. In: *Adolescent Medicine A Handbook for Primary Care*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 25-6.
32. van der Wouden JC, van der Pas P, Bruijnzeels MA, et al. Headache in children in Dutch general practice. *Cephalalgia* 1999; 19:147-8.
33. Kernick D, Stapley S, Campbell J, Hamilton W. What happens to new-onset headache in children that present to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records. *Cephalalgia* 2009; 29:1311-2.
34. Bear, J. J. et al. "Occipital headaches and neuroimaging in children." *Neurology*. 10.1212/WNL 2017; 1;89(5):469-474.
35. Hershey AD, Lipton RB. Adolescents get as well as they give: population perspectives on chronic daily headaches. *Neurology* 2006; 66:160-1.
36. Cuvellier JC, Couttenier F, Joriot-Chekaf S, Vallée L. Chronic daily headache in French children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2008; 38:93-4.
37. Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology* 2006; 66:198-9.
38. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2007; 68:591-2.
39. Cohen HA, Nussinovitch M, Ashkenasi A, et al. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Pediatr Neurol* 1993; 9:488-9.
40. Hanukoglu A, Somekh E, Fried D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23:272-3.
41. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol* 2002; 1:285-6.
42. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2013; 12:454-5.
43. Ahn AH. On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache* 2010; 50:1507-8.
44. Welch KM, Barkley GL, Tepley N, Ramadan NM. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993; 43:21-2.
45. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-9.

46. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136-7.
47. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, et al. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002; 58:1234-5.
48. Leão AA. Pial circulation and spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:391-2.
49. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113:1447-8.
50. Martignoni E, Solomon S. The complex chronic headache, mixed headache, and drug overuse. In: *The Headaches*, Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (Eds), Raven, New York 1993; 849-50.
51. Winner P, Ricalde O, Le Force B, et al. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996; 53:180-1.
52. Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, et al. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999; 53:1473-4.
53. Garza I, Swanson JW. Prophylaxis of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2:281-2.
54. Hamel E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment. *Can J Neurol Sci* 1999; 26 Suppl 3:2-3.
55. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983; 304:129-30.
56. Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase. *Cephalalgia* 1996; 16:310-1.
57. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183-4.
58. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:54-5.
59. Fan PC, Kuo PH, Chang SH, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine. *Cephalalgia* 2009; 29:883-4.
60. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:1100-1.

61. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13:885-6.
62. Sarısoy S, Aydın ÖF, Sungur M, et al. The relationship between migraine and right-to-left shunt in children. *Eur J Pediatr* 2011; 170:365-6.
63. McCandless RT, Arrington CB, Nielsen DC, et al. Patent foramen ovale in children with migraine headaches. *J Pediatr* 2011; 159:243-4.
64. Zebenholzer K, Wöber C, Kienbacher C, Wöber-Bingöl C. Migrainous disorder and headache of the tension-type not fulfilling the criteria: a follow-up study in children and adolescents. *Cephalalgia* 2000; 20:611-2.
65. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20:486-7.
66. Vandenhede M, Schoenen J. Central mechanisms in tension-type headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6:392-3.
67. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache* 2011; 51:262-3.
68. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: mechanisms. *Handb Clin Neurol* 2010; 97:359-60.
69. Fernández-de-Las-Peñas C, Fernández-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, et al. Bilateral, wide-spread, mechanical pain sensitivity in children with frequent episodic tension-type headache suggesting impairment in central nociceptive processing. *Cephalalgia* 2010; 30:1049-50.
70. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005; 65:1483-4.
71. Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache. *Headache* 2010; 50:403-4.
72. Sandrini G, Rossi P, Milanov I, et al. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2006; 26:782-3.
73. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. *Headache* 2007; 47:662-3.

74. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62:2065-6.
75. Lewis DW, Koch T. Headache evaluation in children and adolescents: when to worry? When to scan? *Pediatr Ann* 2010; 39:399-400.
76. Rothner AD. The evaluation of headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 1995; 2:109-10.
77. Schechter NL. Recurrent pains in children: an overview and an approach. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31:949-50.
78. Aromaa M, Sillanpää ML, Rautava P, Helenius H. Childhood headache at school entry: a controlled clinical study. *Neurology* 1998; 50:1729-30.
79. Welborn CA. Pediatric migraine. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15:625-6.
80. van den Brink M, Bandell-Hoekstra EN, Abu-Saad HH. The occurrence of recall bias in pediatric headache: a comparison of questionnaire and diary data. *Headache* 2001; 41:11-2.
81. Singh BV, Roach ES. Diagnosis and management of headache in children. *Pediatr Rev* 1998; 19:132-3.
82. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 59:490-1.
83. Rho YI, Chung HJ, Suh ES, et al. The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches--multicenter study. *Headache* 2011; 51:403-4.
84. Sempere AP, Porta-Etessam J, Medrano V, et al. Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache. *Cephalalgia* 2005; 25:30-1.
85. US Headache Consortium. Evidence-based guidelines in the primary care setting: Neuroimaging in patients with nonacute headache, 2000. www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0088.pdf (Accessed on March 23, 2011).
86. Prince JS, Gunderman R, Coley BD, et al. Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria. Headache -- child. American College of Radiology, Reston, VA, 2008. www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonPediatricImaging/HeadacheChildDoc3.aspx (Accessed on March 17, 2011).
87. Choosing Wisely. American Headache Society. Five things physicians and patients should question. www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/11/AHS-5things-List_112013.pdf (Accessed on December 08, 2013).

88. Bø SH, Davidsen EM, Benth JS, et al. Cerebrospinal fluid opening pressure measurements in acute headache patients and in patients with either chronic or no pain. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010; 6-7.
89. Avery RA, Licht DJ, Shah SS, et al. CSF opening pressure in children with optic nerve head edema. *Neurology* 2011; 76:1658-9.
90. Taylor FR, Kaniecki RG. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13:15-6.
91. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:5220-1.
92. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics* 2012; 129:1411-2.
93. Halliwell, B. Gutteridge, J.M.C. 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Methods Enzymol.* 186; 1-85.
94. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006, 160;1-40.
95. Yoshikawa T. and Naito Y. What Is Oxidative Stress?. *JMAJ* 2002; 45(7): 271–6.
96. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol.* 2007, 39;44-84.
97. Matsubara, LS., Ferreira, ALA., Torrero, MTT., Machado, PEA., “Influence of diabetes mellitus on the glutathione redox system of human red blood cells”, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1992; 25: 331-5.
98. Slater, TF., “Free-radical mechanisms in tissue injury”, *Biochemical Journal*, 1984a; 222: 1-15.
99. Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri” *Mimoza Yayınları*, Konya, 1995; 2:
100. Slater, TF., “Overview of methods used for detecting lipid peroxidation”, *Methods in Enzymology*, 1984b; 105(33): 283-93.
101. Erenel, G., Erbaş, D., Akıncıoğlu, A., “Serbest radikaller ve antioksidan sistemler”, *Gazi Tıp Dergisi*, 1992; 3: 243-50.
102. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 2004 15(1-2); 91-6.

103. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M et al. Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, prevents compression-induced spinal cord injury by inhibiting activation of leukocytes in rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 874–9.
104. Eken A. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. Online. ET: 03/01/2017
105. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache*. 2016;56(1):12-35.
106. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*. 2011;111(10):5944–72.
107. Frayn KN. Regulation of fatty acid delivery in vivo. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:171–9.
108. Massey KA, Nicolaou A. Lipidomics of oxidized polyunsaturated fatty acids. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;59:45–55.
109. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:360438-9.
110. Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*. 2004;122(4):395–412.
111. Venero JL, Revuelta M, Atiki L, et al. Evidence for dopamine-derived hydroxyl radical formation in the nigrostriatal system in response to axotomy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(1):111–23.
112. Lipinski B, Pretorius E. Hydroxyl radical-modified fibrinogen as a marker of thrombosis: the role of iron. *Hematology*. 2012;17(4):241–7.
113. Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Research*. 2012;46(4):382–419.
114. Schneider C, Boeglin WE, Yin H, Porter NA, Brash AR. Intermolecular peroxy radical reactions during autoxidation of hydroxy and hydroperoxy arachidonic acids generate a novel series of epoxidized products. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21(4):895-903.
115. Volinsky R, Kinnunen PKJ. Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling: from biophysics to physiology and molecular pathology. *FEBS Journal*. 2013;280(12):2806–16.
116. Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1818(10):2374–87.

117. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 1987;25(4):317–64.
118. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research*. 1990;238(3):223–33.
119. Giera M, Lingeman H, Niessen WMA. Recent advancements in the LC- and GC-based analysis of malondialdehyde (MDA): a brief overview. *Chromatographia*. 2012;75(9-10):433–40.
120. Sobaniec W, Solowiej E, Kulak W, Bockowski L, Smigielska-Kuzia J, Artemowicz B. Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy. *J Child Neurol*. 2006;21(7):558-62.
121. Bolayir E, Celik K, Kugu N, Yilmaz A, Topaktas S, Bakir S. Intraerythrocyte antioxidant enzyme activities in migraine and tension-type headaches. *J Chin Med Assoc*. 2004;67(6):263-7.
122. Himomura T, Kowa H, Nakano T, Kitano A, Marukawa H, Urakami K, et al. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1994;14(3):215-8.
123. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Marini C, Carolei A. Flunarizine effects on oxidative stress in migraine patients. *Cephalalgia*. 2004;24(7):528-32.
124. Maharaj H, Maharaj DS, Daya S. Acetylsalicylic acid and acetaminophen protect against oxidative neurotoxicity. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2-3):189-99.
125. Aytac B, Coskun O, Alioglu B, Durak ZE, Buber S, Tapci E, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. *Neurol Sci*. 2014;35(12):1925-9.
126. Shimomura T, Kowa H, Nakano T, Kitano A, Marukawa H, Urakami K, et al. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1994;14:215–8.
127. Gupta R, Pathak R, Bhatia MS, Banerjee BD. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(3):167-72.
128. Holmberg CG, Laurell CB. 1948. Investigations in serum copper. II. Isolation of the copper-containing protein and a description of some of its properties. *Acta Chem. Scand*. 2:550–6.

129. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:10812–7.
130. Memisogullari, R., Taysi, S., Bakan, E., & Capoglu, I. Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochemistry and Function*, 2003; 21 (3), 291-6.
131. Roeser, H. P., Lee, G. R., Nacht, S., & Certwright, G. E. The role of ceruloplasmin in iron metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 1970; 49: 2408 – 17.
132. Cunningham, J., Leffell, M., Mearkle, P., & Harmatz, P. Elevated plasma ceruloplasmin in insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for increased oxidative stress as a variable complication. *Metabolism*, 1995; 44(8): 996 – 9.
133. Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, R. A., & Bakan, E. (2002). Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 21 (5), 200 – 4.
134. Kim JA, Kim HJ, Cho JM, et al. Diagnostic Value of Ceruloplasmin in the Diagnosis of Pediatric Wilson's Disease. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2015;18(3):187-92.
135. Snaedal J, Kristinsson J, Gunnarsdottir S, Olafsdottir A, Baldvinsson M, Johannesson T. Copper, ceruloplasmin and superoxide dismutase in patients with Alzheimer's disease. A case-control study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9:239–42.
136. Cunningham DF, O'Connor B. Proline specific peptidases. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1343(2):160-86.
137. Phang JM, Liu W, Zabirnyk O. Proline metabolism and microenvironmental stress. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:441-63.
138. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, Johnson GA, Kim SW, Knabe DA, et al. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*. 2011;40(4):1053-63.
139. Lowther, W.T. and Matthews, B.W. Metalloaminopeptidases: common functional themes in disparate structural surroundings. *Chem Rev*. 2002;102, 4581–608.
140. Viglio, S., Annovazzi, L., Conti, B., Genta, I., Perugini, P., Zanone, C., Casado, B., Cetta, G. et al. The role of emerging techniques in the investigation of prolidase deficiency: from diagnosis to the development of a possible therapeutical approach. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006; 832: 1–8.
141. Cosson C, Myara I. Only prolidase I activity is present in human plasma. *Int J Biochem*. 1992;24:427-32.

142. Surazynski, A., Liu, Y., Milyk, W. and Phang, J.M. Nitric oxide regulates prolidase activity by serine/threonine phosphorylation. *J Cell Biochem.* 2005; 96: 1086–94.
143. Phang JM, Donald SP, Pandhare J, Liu Y. The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids.* 2008;35(4):681-90.
144. Zanaboni, G., Dyne, K.M., Rossi, A., Monafo, V. and Cetta, G. Prolidase deficiency: biochemical study of erythrocyte and skin fibroblast prolidase activity in Italian patients. *Haematologica.* 1994; 79: 13–8.
145. Kitchener RL, Grunden AM. Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. *J Appl Microbiol.* 2012;113(2):233-47.
146. Cakmak, A., Soker, M., Koc, A. and Aksoy, N. Prolidase activity and oxidative status in patients with thalassemia major. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24: 6–11.
147. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91: 23–30.
148. Swierczynski J, Kochan Z, Mayer D. Dietary α -tocopherol prevents dehydroepiandrosterone-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes and mitochondria. *Toxicol Lett* 1997; 91: 129–36
149. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91: 31–8.
150. Phang JM, Yeh GC, Scriver. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism, in the *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. Mc Graw Hill, Montreal. 1995;1125-41.
151. Boright A, Scriver CR. Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet.* 1989; 44: 731-40.
152. Atara J Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N: Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 62.
153. Jacobs H, Gladstein J. Pediatric headache: a clinical review. *Headache.* 2012;52(2):333-9.
154. Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL. The optimal management of headaches in children and adolescents. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2016;9(1):53-68.
155. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15:15–22.
156. Geyik S, Altunısık E, Neyal AM, Taysi S. Oxidative stress and DNA damage in patients with migraine. *The Journal of Headache and Pain.* 2016;17:10-1.
157. Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, et al. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res* 2008; 126: 92–7.

158. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992; 59: 1609–23.
159. Sarikaya S, Ciftci S, Yoldas TK, Sonmezler A, Calik M, Aksoy N, et al. Do serum lipid hydroperoxide and free sulfhydryl use for biochemical markers of migraine? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 357:169-70.
160. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor. *Atherosclerosis* 2006;187:238–50.
161. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004; 18: 193-7.
162. Erol I, Alehan F, Aldemir D, Ogus E. Increased vulnerability to oxidative stress in pediatric migraine patients. *Pediatr Neurol*. 2010;43(1):21-4.
163. Chowdhury D. Tension type headache. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012;15(Suppl 1):S83-S88. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91: 23–30.
164. Vurucu S, Karaoglu A, Paksu MS, Yesilyurt O, Oz O, Unay B, et al. Relationship between oxidative stress and chronic daily headache in children. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(2):113-9.
165. Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, Horejsi R, Moller R, Zelzer S, et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females. *Eur J Neurol*. 2011;18(10):1233-9.
166. Tozzi-Ciancarelli MG, De Mattei G, Di Massimo C, Marini C, Ciancarelli I, Carolei A. oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalgia*. 1997;17:580–4.
167. Eren Y, Dirik E, Neselioglu S, Erel O. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):643-9.
168. Magnusson JE, Becker WJ. Migraine frequency and intensity: relationship with disability and psychological factors. *Headache*. 2003;43(10):1049-59.
169. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006;46:1334–43.
170. Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin Chim Acta*. 2017;473:186-90.

171. Hilali N, Vural M, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Aksoy N. Increased prolidase activity and oxidative stress in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):105-10.
172. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aksoy N, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Biochem*. 2007;40(1-2):37-40.
173. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altiparmak IH, Akyol S, et al. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008;19(5):319-25.
174. Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elci K, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin Biochem*. 2007;40(13-14):1020-5.
175. Erbagci AB, Araz M, Erbagci A, Tarakcioglu M, Namiduru ES. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2002;35(4):263-8.
176. Gejyo F, Kishore BK, Arakawa M. Prolidase and prolinase activities in the erythrocytes of patients with chronic uremia. *Nephron*. 1983;35(1):58-61.
177. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 2014;19(4):148-53.
178. Celik H, Celik N, Kocyigit A, Dikilitas M. The relationship between plasma aluminum content, lymphocyte DNA damage, and oxidative status in persons using aluminum containers and utensils daily. *Clin Biochem*. 2012; 45: 1629-33.
179. Myara I. Plasma prolidase activity. A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem*. 1984;30:211-5.
180. Kaleli S, Akaya A, Akdogan M, et al. The Effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2006;22:35-9.
181. Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J. Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. *J Dermatol*. 1997; 24 : 626-9.
182. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen. *Clin Physiol Biochem*. 1989;7:128-36.
183. Gencer M, Aksoy N, Dagli EC, et al. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(1):8-13.

184. Sezen Y, Bas M, Altıparmak H, et al. Serum prolidase activity in idiopathic and ischemic cardiomyopathy patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010;24: 213-8.
185. Altındağ Ö, Erel Ö, Aksoy N, Selek Ş, Çelik H, Karaoğlanoğlu M: Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatology International*. Published online: 10 November 2006; 27(4):339-44.
186. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM. A prolidase deficiency in man with iminopeptidurea. *Metabolism*. 1974;23:505-6.
187. Butterworth J, Priestman DA. Presence in human cells and tissues of two prolidasases and their alteration in prolidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*.1985;8:193-4.
188. Aksoy N., Çelik H. Selek Ş. Güzel S.Aslan M. Elçi K. *Turk J Biochem*2005; 30 (1):1-172.
189. Jung S, Silvius D, Nolan KA, et al. Developmental cardiac hypertrophy in a mouse model of prolidase deficiency. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(4):204-17.
190. Altay MA, Erturk C, Aksoy N, et al. Serum prolidase activity and oxidative-antioxidative status in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*. 2011;20(4):222-6.
191. Vural M, Camuzcuoglu H, Toy H, et al. Amniotic fluid prolidase activity and oxidative status in neural tube defects. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(1):34-9.
192. Gumus S, Yaman H, Ozcan O, et al. Serum prolidase activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(6):467-72.
193. Karacan N, Epilepsi tanısı olan olgularda oksidatif stres düzeyi ve serum prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi, tıpta uzmanlık tezi, Şanlıurfa, 2016.
194. Hong JR, Seok SJ, Jeong DS, et al. Association of the superoxide dismutase (V16A) and catalase (C262T) genetic polymorphisms with the clinical outcome of patients with acute paraquat intoxication. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 422–8.

7.EKLER

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Baş ağrısı olan çocuklarda serum seruloplazmin ile lipid hidroperoksid düzeyi ölçülmesi ve prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesi

HASTA ADI: _____

Çocuğumun ebeveyni(yasal sorumlusu) olarak bu çalışmada kronik baş ağrısı olan olgularda serum seruloplazmin, lipid hidroperoksid ve serum prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesinin amaçlandığının bilincindeyim.

Bu çalışmada çocuğumdan küçük bir enjektör ile 5 cc kadar venöz kan alınacak. Çocuğumda herhangi bir deney uygulanmayacak. Tetkikler kanda yapılacak. Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, çalışmaya katılması beklenen hasta sayısı 76 hasta ve 61 kontroldür. Kan alınmasına bağlı korku, kan alıma yerinde morarma, kanamanın uzun sürebileceği bize anlatıldı.

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden çocuğumdan hiç bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile çocuğumun hastalığı kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim.

Etik kurul onayından itibaren bir yıl içinde çalışmanın tamamlanması öngörülmektedir çocuğumla beraber 76 hasta 61 kontrol grubu toplam 137 olgu katılacağını biliyorum.

Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni ve çocuğumu çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta (yasal) sahibi olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Doç: Dr Mustafa ÇALIK, Telefon: 05052841568

Dr. Serdar KARAKAŞ, Telefon: 05074583475

Doç.Dr Kabil ŞERMATOVA, Telefon: 05066599614

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Dr. Serdar KARAKAŞ, Doç Dr Mustafa ÇALIK, Doç.Dr Kabil ŞERMATOVA ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ilacın kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Çocuğumun masrafları Dr. Serdar KARAKAŞ, Doç Dr Mustafa ÇALIK ve Doç.Dr Kabil ŞERMATOVA tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın ve çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.

Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan çocuğumu istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim.

Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana ve çocuğuma açıklandı. Benim ve çocuğumun aklına gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularımıza tatmin kar cevaplar aldık. Bu çalışmaya çocuğum katılmadığında ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından vazgeçmiş olmayacak. Çocuğumun bu çalışmada yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası	Tarih
(Veli veya vasisinin)	
Sorumlu Doktorun Adı-İmzası	Tarih
Serdar KARAKAŞ	
Tanığın Adı-İmzası	Tarih