

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Adolesan ve Yetişkin Epilepsi Hastalarında Migren ve
Nöbetle İlişkili Baş ağrısının Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reza Pour MOHAMMAD

İstanbul - 2013

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Adolesan ve Yetişkin Epilepsi Hastalarında Migren ve
Nöbetle İlişkili Baş ağrısının Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reza Pour MOHAMMAD

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Baki GÖKSAN

İstanbul - 2013

ÖNSÖZ

Tezim süresince konuya hakim bakış tarzı ile tecrübesini benimle paylaşan ve gerek insanigerek bilimsel açıdan çok şey öğrendiğim danışmanım değerli hocam sayınProf.Dr. Baki GÖKSAN'a en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan sayın hocam Nöroloji Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Güneş Kızıltan'a;

Asistanlığım süresince her konuda ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim, sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran tüm hocalarıma,özellikle sayın hocamProf. Dr. Sabahattin SAİP'e:

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, yardımlarını esirgemeyen, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,özellikle Uzm. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ ve Dr. Feray BÖLÜKBAŞI'na;

TÜRKİYE ülke, benim anadili vatanime ve yüce milletine;

Hayatını çocuklarına fedaeden ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme;

Hayatımın her anını paylaştığım ve çok büyük destek aldığım eşim Roya BORRANI'ye ve tüm asistanlık süresinde, babam gibi en zor anlarımda yanımda olup desteğini esirgemeyen Kadir KÖKER abime teşekkürler...

Mart 2013

Dr. Reza Pour MOHAMMAD

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ

II. GENEL BİLGİLER

A. BAŞAĞRISI

1. Epidemiyoloji
2. Sınıflama

B. MİGREN

1. Epidemiyoloji
2. Klinik
3. Tanı
4. Genetik
5. Migren patofizyolojisi
6. Migren tedavisi

C. EPİLEPSİ

1. Tanım
2. Epidemiyoloji
3. Etyoloji
4. Patogenez
5. Sınıflama
6. Tanı
7. Prognoz
8. Anti epileptik etki mekanizması

III. HASTALAR VE YÖNTEM

IV. SONUÇLAR

V. TARTIŞMA

VI. ÖZET

VII. SUMMARY

VIII. KAYNAKLAR

IX. EK 1 – Çalışmada kullanılan anket formu

I.GİRİŞ

Migren ve epilepsi farklı patofizyolojik süreçlere bağlı,aralarında ilginç bağlantı ve benzerliklerin bulunduğu, ataklarla seyreden nörolojide sıklıkla görülen iki hastalıktır.(1)

Yapılan çalışmalarda migren sıklığı toplumda %5-18 oranlarda görülürken, epilepsi hastalarında %8-24 oranlarında görülmektedir(2).

Yine epilepsi sıklığı toplumda %0,5-1 oranlarında görülürken, migren hastalarında epilepsi görülme sıklığı %1-17 oranlarında görülmektedir(3).

Kompleks parsiyel ve özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlerden (JTKN) sonra bazen çok şiddetli,migrene benzer özellikte baş ağrısı sıklıkla görülür(4).

Baş ağrısı,epilepsiyle ilişkili olarak iktal ve postiktal bir semptom olabildiği gibi auralı ve hatta aurasız migren ataklarının epilepsi nöbetlerini tetikleyebileceği bilgisi verilmektedir (5-7).

Bazı klinik tablolarda migren ve epilepsi nöbetleri iki farklı semptom olarak bir arada yer alabilir. Bu birliktelikten belirgin olarak çocukluk çağı selim epilepsilerinde(selim rölandik epilepsi,selim oksipital epilepsi, absans epilepsi) bahsedilebilir.Bu tip idiyopatik hastalıklarda altta yatan neden kesin olarak bilinmediği için sadece bağlantıdan söz edilmekle birlikte,bazen mitokondriyal sitopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme (MELAS) ve arterio-venöz malformasyon gibi metabolik ve yapısal hastalıklar hem baş ağrısı hem nöbetlere neden olabilmektedir(8).

Bu noktada patofizyolojiye yönelik çeşitli hipotezler oluşturulmuştur. Yakın zamanda ortaya atılan hipotezlerden birisi, artan beyin uyarılabilirliğinin hem migren hem de epilepsi riskini artırarak komorbiditeden sorumlu olabileceğidir. Hem migren hemde epilepside nöronal aşırı uyarılabilirliğinin kolaylaşması ve atak eşliğinin azalması patofizyolojik modellerde görülmektedir. Beyindeki uyarılabilirlik değişikliklerine, serebral magnezyum düzeylerindeki azalma ve

nörotransmitter sistemlerindeki bozulma neden olabilir. Bu değişikliklere genetik ve çevresel faktörler de etkide bulunabilir (3).

Migren ve epilepsi nöbetinin prodromal belirtileri, iktal ve postiktal dönem belirtileriyle karşılaştırıldığında oldukça benzerlikler gösterir. Migrende ağrı öncesindeki saatler veya günler boyunca hastaların ruhsal durumları, enerji düzeyi (öfori veya depresyon) ve/veya davranışlarında (aşırı esneme, susuzluk hissi veya aşırı yeme isteği) değişiklikler izlenebilir. Ayrıca hastalarda zihinsel ve otonom değişiklikler gözlenebilir. Prodromal dönemin migren hastalarının %12-88'inde görüldüğü bildirilmektedir (10,11).

Epilepsi nöbetlerinde de saatler, günler öncesinde başlayabilen daha çok davranışsal değişiklikler şeklinde aktarılan migrendekine benzer prodromal belirtiler görülebilir. Prodromal belirtileri migrende başağrısı, epilepside ise nöbet takip eder.

Aura dönemi, özellikle konvulziyonların olmadığı epilepsi nöbetleri ile auralı migren ayırımında sıkıntı oluşturabilir. Dikkatli bir öykü ile aura özelliklerinin farklılığı ortaya çıkarılabilir.

Migrende aura geçici görsel, duyuşal veya lisan bozuklukları veya diğer fokal serebral ve/veya beyin sapı belirtilerinden oluşur. Bu bulgular, periyodik baş ağrılarından önce veya ağrı ile birlikte görülebilir. Aura, migrenlilerin %20-25'inde ortaya çıkar ve genellikle her atakta olmaz. Bir atakta her bir aura tipi tek başına görülebilmesine rağmen bazı hastalarda auralar birbirini izleyebilir. Klasik olarak görsel bozukluğu, duyuşal bozukluk ve lisan belirtileri takip eder. Pozitif ve negatif semptomların bir arada bulunması migrenin tipik bir özelliğidir. Görme alanının merkezinden çevreye doğru yayılan dakikalar içinde büyüklüğü artan geometrik patern migrenin özelliğidir. En sık görülen aura, parıltılı sol veya sağ görme alanında homonim olarak ortaya çıkan beyaz veya renkli ışık kavisleri şeklinde başlayan ve giderek genişleyip parıltılı skotomdur (teichopsia). Bazen zig-zag paterni de görülebilir. Hastalar görme bozukluğunu sıklıkla 'bulanık görme' 'çift görme' veya 'sıçrayıcı görme' gibi anlatırlar. Sıklıkla dört dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürer (10,11)

Epilepside aura, genellikle bir dakikadan az,istisna olarak da beş dakika sürer(12).

Görsel epileptik auralar, görsel halusinasyonlar veya ilüzyonlar şeklindedir.Tipik epileptik aura, farklı renklerde çakan ışıklar şeklindedir. Çoğunlukla tek görme alanına sınırlıdır ancak daha sonra görme alanının tümüne ilerleyebilir. Seyrek olarak siyah noktalar şeklinde de görülebilir. Geometrik görüntüler şeklinde, kompleks görsel halusinasyonlar da olabilir. Epileptik görsel auralar sıklıkla saniyeler sürer(6).

Duysal auralar, migrende nadir değildir. Görsel auraya benzer şekilde, yavaşça yayılan pozitif belirtileri(paresteziler) takip eden negatif belirtiler(uyuşma) ile karakterizedir. Uyuşma veya iğnelenme tek taraflı bir duysal bozukluktan, dört ekstremitayı de içine alan veya yüz ve dil gibi çok daha kısıtlı bir alanda hissedilebilir. Paresteziler 5 dakikadan 20-30 dakikaya kadar sürebilir.

Migren paretezileri özellikle yüz ve elleri etkiler.Bunun nedeni bu yapıların duysal kortekste ve talamusta daha geniş alanına bağlı olabilir.

Duysal bir auranın yayılma hızı, auranın duysal bir nöbetten veya geçici iskemik atak(GİA)sırasındaki duysal bozukluktan ayırt edilmesine yardımcı olmasında da önemlidir.

Migrende duysal auranın yayılım hızı duysal bir nöbetin yayılımından yavaş ve bir GİA'nın duysal yayılmasından çok daha yavaştır(10).

Epileptik duysal aura kısa süreli ve yanma, kramp ve ağrı, elektrik hissi gibi terimlerle ifade edilir(9).

Aura bazen baş ağrısı olmadan da görülebilir(asefaljik migren veya migraine eşdeğeri).Baş ağrısı olmadan fokal serebral nörolojik bulgularla karakterizedir.

Bu tip ağrısız auralar tanıda sıkıntı yaratabilmektedir, ancak auranın özellikleri ve geçmişte tipik migren anamnezi tanıda önemlidir(13).

Migrenin bir alt tipi olan baziler migrende epilepsi ayırıcı tanısında tartışılan klinik tablolardan biridir. Baziler migren vertebral sistem alanına ait farklı belirtiler gösteren, sıklıkla genç insanlarda özellikle çocuklarda görülen bir migren tipidir. Baş ağrısı oksipital yerleşimli ve şiddetlidir. Bunun dışında, görsel ve duyuşsal belirtiler iki taraflıdır. Baziler migrende ataksik yürüme ve konuşma, vertigo, dizartri ve hatta beyin sapı retiküler formasyonunun etkilenmesine bağlı bilinç bozukluğu veya senkop benzeri ataklar ortaya çıkabilir. Bu tip migren, epilepsilerden uzun süreli ve şiddetli baş ağrısının varlığı, sıklıkla auaradan sonra kusma, dizartri, ataksi gibi farklılık gösterir(14).

Migren hastalarında konvulziyonlu ve konvulziyonsuz vazovagal senkop atakları da görülebildiği için ve hatta bazen migren hastalarında elektroensefalografide (EEG) paroksizmal değişiklikler, bazen de epileptiform deşarjlar görülebileceği için epilepsi ve migren ayrımı güçleşmektedir(15). Ayrıca migren hastalarında ataklar arası ve atak sırasında önemli oranda fokal yavaşlama ve epileptiform özellikte anormallik görülebilir.

Migren ve epilepsi ayırıcı tanısında en önemli araç yeterli alınacak öykü özellikleridir. Dikkatli bir hikâye ile pratikte çoğu vakada ayırıcı tanı rahatlıkla yapılabilir. Migren semptomları epilepsiye göre daha yavaş başlangıçlı ve daha uzun sürelidir. Otomatizmalar, uzamış konfüzyon, uyku hali epilepsi için; uzun süreli baş ağrısı, fotofobi, fonofobi ve kusma migren için daha klasik belirtilerdir(16).

Bu bilgiler ışığında; bu çalışmada epilepsi tanısı almış olan hastalarda migren tipi baş ağrısı sıklığını, epilepsi alt türleri ile migren ilişkisini, ve epilepsi nöbeti ile ilişkili diğer başağrılarının varlığı ve özelliklerini incelemeyi amaçlamaktayız.

II.GENEL BİLGİLER

A. BAŞAĞRISI

Baş ağrısı insanlık tarihi boyunca en başta gelen sağlık sorunlarından biri olmuştur. Her toplumda, her çağda çok sık olarak insanları etkilemektedir. Öyle ki yaşamı boyunca hiç başı ağrıamamış kişi bulmak güçtür. Başta birinci basamak, nöroloji poliklinikleri olmak üzere hemen her türlü polikliniğe baş ağrısı nedeniyle başvuru çok sıktır.

Baş ve çevresinde ağrıya duyarlı çok sayıda yapı olması bu durumu kısmen açıklayabilir.

Saçlı deri, baş ve boyun kasları, periost, gözler, kulaklar, burun, boğaz, (ekstrakraniyal arterler), intrakraniyal arterlerin proksimal kısımları, meningeal arterler, venöz sinüsler ve büyük venler, V, IX ve X kraniyal sinirler ile ilk üç servikal spinal sinir başlıca ağrıya duyarlı yapılardır.

Bu yapıların basıya uğramaları ve yer değiştirmeleri, steril ve nonsteril iltihabi patolojileri, baş ve boyun kaslarının sürekli kasılması, intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerin çap değişiklikleri, ağrıya duyarlı sinirlerin irritasyona uğramaları ağrı nedeni olabilir. Tüm bu bilgilerden anlaşılacağı gibi baş ağrılarının pek çok nedeni olabilir. Kişinin hayatını tehdit eden bir durumu ifade biçimi de olabilir. Bu kadar sık ve birçok nedene bağlı olarak görülebileceğinden, baş ağrısı sınıflaması ve tanısına sistematik bir yaklaşım doğru tanı ve tedavi için çok önemlidir(17).

BAŞAĞRISI EPİDEMİYOLOJİSİ

Dört coğrafi alt bölgede yapılan araştırmalarda başağrısı epidemiyolosine dair veriler yaşa ve yaşanılan bölgeye göre farklılıklar ve benzerlikler arz etmektedir. Örnek olarak Amerika kıtasının bütününde en yüksek başağrısı prevalansı Brezilya'da %82.9 oranında tespit edilirken Birleşik Devletler'de bu oran %13.4 ile sınırlıdır. Araştırmaya konu olan diğer ülkelerde ortalama oran %40 ve altındadır. Afrika'da sadece anket yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada en yüksek oran %53 ile Tanzanya'dayken, %20.2 ile Zimbabve'de ortaya çıkmıştır. Asya kıtası genel olarak incelendiğinde, Amerika ve Afrika kıtalarına nazaran daha yüksek bir prevalance göstermektedir. Suudi Arabistan'ın %8'lik ve Hindistan'ın %19.5'lik oranını genel çerçevede dışında tutarsak diğer ülkelerde %55-85 arasında değişmektedir. En kapsamlı çalışmanın yapıldığı Avrupa kıtasında maksimum prevalans %92 ile Birleşik Krallık'ta görülürken, %21.8 ile İtalya'da tespit edilmiştir(18). Türkiye'de ise bu oran %49.2 olmuştur(21).

BAŞAĞRISI SINIFLAMASI

Bu konuda ilk yayınlanmış ve kabul görmüş çalışma 1960'ların başındaki Amerika Birleşik Devletleri Başağrısı Derneği'nin çalışmasıdır. Ancak uluslararası kabul görmüş ve Türkçe dahil yaklaşık 20 dile çevrilmiş olan Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin(International Headache Society-IHS)1988 sınıflanmasıdır. Üç yıl süren ve pek çok alt kurulun titiz çalışması sonucu ortaya çıkan bu çalışma pek çok araştırmacıya ve klinisyene rehber olmuştur. Daha sonra 2004'de yeniden gözden geçirilmiş ve komite başağrılarını belirti ve etiyolojilerine göre başağrılarını A,B,C olmak üzere üç bölüm ve bu bölümlere dağıtılmış toplam 14 ayrı grupta toplamıştır(Tablo II-1)(17,14).

Tablo II-1:Uluslararası Başağrısı Derneği 2004 Sınıflandırılması

Primer Başağrıları

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı
3. Küme ve diğer otonomik trigeminal başağrıları
4. Diğer primer başağrıları

Sekonder Başağrıları

5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlanan başağrısı
6. Kranial ya da servikal vasküler bozukluklara bağlanan başağrısı
7. Damarsal olmayan intrakranial bozukluklara bağlanan başağrıları
8. Bir maddeye veya bunun kesilmesine bağlanan başağrısı
9. Enfeksiyona bağlanan başağrısı
- 10.Homeostazis bozukluklarına bağlanan başağrısı
- 11.Kafatası, boyun, gözler,kulaklar,boyun sinüsler,dişler,ağız veya diğer yüz ve kranial yapıların bozukluklarına bağlanan baş ve yüz ağrısı
- 12.Psikiyatrik bozukluklara bağlanan başağrısı

Kranial Nevraljiler, Merkezi ve Birincil Yüz Ağrısı ve Diğer Başağrıları

- 13.Kranialnevraljiler ve yüz ağrılarının santral nedenleri
- 14.Diğer başağrısı, kranial nevralsi, santral veya birincil yüz ağrısı

B. MİGREN

Migren terimi eski yunanca''yarım baş'' demek olan ve birçok hastada baş ağrısının tek taraflı dağılımına işaret eden hemikranios terminden gelmektedir.(19)

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom belirtilerin farklı kombinasyonlarda eşlik ettiği, ataklarla seyreden bir baş ağrısı bozukluğudur.

1. Epidemiyoloji

Sosyodemografik değişkenler dikkate alındığında migren prevalansı yaş ve cinse göre değişir. Ergenlik öncesinde prevalans erkeklerde kızlara göre daha yüksektir, ergenlik yaklaştıkça kızlarda prevalans hızla artar.Hastaların %90'ı 40 yaşına kadar ilk ataklarını yaşamıştır(17-20). Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyoloji çalışmasında,15-55 yaşlar arasındaki bireylerde migren prevalansı %16,4 olarak tespit edilmiş olup bu oran kadınlarda %21,8 erkekler için %10,9'dur(21), 2009 yılında yapılan prevalans çalışmasında ise bu oran kadınlarda %12-14, erkeklerde ise %6-8 olarak tespit edilmiştir(17). Her iki cins karşılaştırıldığında, migren insidansı kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır. Hastaların %90'ında aile hikâyesi vardır ve genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış etkilerle daha kolay görülebilmektedir.

2. Klinik

Migren atakları aurasız(yaygın migren) ve auralı olmasına rağmen,bu iki tip bir kişide görülebileceği gibi hastaların çoğunda her iki tip migren de görülebilir(19).

Migren atağı yalnızca baş ağrısından oluşmamaktadır. Baş ağrısından saatler veya günler önce meydana gelen prodrom fazı, baş ağrısının hemen öncesinde yer alan aura fazı, baş ağrısı fazı ve baş ağrısının iyileşme fazı şeklinde dört faza ayrılabilir:

- a. **Prodrom fazı:** Migren hastalarının %20'si ile %60'ında baş ağrısından önceki saatlerde veya günlerde öncü fenomenler görülebilmektedir. Hastalar sıklıkla duygudurumlarında veya davranışlarında birden ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, bünyesel veya otonom özellikler gösterebilen tipik bir değişiklikten şikâyet etmektedirler. En sık gözlenen öncü belirtiler ise yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51), ensede gerginlik (%50), fotofobi (%49) ve irritabilite (%39) olarak tanımlanabilir.
- b. **Aura fazı:** Migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik fonksiyon kaybıdır. Aura belirtileri genellikle 5 ile 20 dakika içinde oluşur ve genellikle 60 dakikadan kısa sürer. Aura görsel, duyuşal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini etkileyebilir. Aura hastaların %15-20'sinde görülür, her atakta ağrıya eşlik etmeyebildiği gibi bazen de baş ağrısı olmaksızın tek başına görülebilir.
- c. **Baş ağrısı:** Genellikle tek taraflı (%75), çoğu zaman zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile artan bir ağrı şeklinde görülebilmektedir. En sık sabaha karşı ile öğlen arasında başlamaktadır. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi erişkinlerde 4-72 saat arasında, çocuklarda ise 1-48 saat arasında sürebilmektedir. Ağrı sırasında ışık, ses,

kokulu gibi duyuşsal uyarılara aşırı duyarlılık meydana gelmektedir. Ağrıya iştahsızlık, bulantı, kusma eşlik edebilir. Kafa derisine, saça, yüze dokunmakla ortaya çıkan acı/rahatsızlık hissi (allodini) görülebilir.

d. **İyileşme fazı:** Semptomların azalarak geçmeye başladığı dönem olup yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, duygudurum değişiklikleri ve diürez görülebilir.

3. Tanı

Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin değerlendirilmesi sonucu klinik olarak konur(17-20). Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından tanıda yardımcı olmak üzere kriterler tanımlanmıştır. Fizik ve nörolojik muayeneler ile laboratuvar incelemeleri sıklıkla normal bulunur ve daha çok sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamada işe yarar(17-20). Migren, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2004 yılında yaptığı düzenlemeye göre sınıflandırılmaktadır (Tablo II-2).

TabloII-2 : Migren Sınıflaması

- | | |
|-------|--|
| 1.1 | Aurasız migren |
| 1.2 | Auralı migren |
| 1.2.1 | Tipik aura ile giden migren |
| 1.2.2 | Tipik aura ile giden migren dışı başağrısı |
| 1.2.3 | Baş ağrısız tipik aura |
| 1.2.4 | Famılyal hemiplejik migren |
| 1.2.5 | Sporadik hemiplejik migren |

- 1.2.6 Baziler tip migren
- 1.3 Sıklıkla migrenin öncüsü olan çocukluk çağının periyodik sendromları
 - 1.3.1 Periyodik kusmalar
 - 1.3.2 Abdominal migren
 - 1.3.3 Çocukluk döneminin iyi huylu paroksizmal vertigosu
- 1.4 Retinal migren
- 1.5 Migren komplikasyonları
 - 1.5.1 Kronik migren
 - 1.5.2 Migren statusu
 - 1.5.3 Enfarktsız ısrarlı aura
 - 1.5.4 Migrenöz enfarkt
 - 1.5.5 Epilepsi nöbetini tetikleyen migren
- 1.6 Olası migren
 - 1.6.1 Olası aurasız migren
 - 1.6.1 Olası auralı migren
 - 1.6.2 Olası kronik migren

En sık görülen migren çeşitleri olan aurasız ve auralı migrenin tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır (Tablo II- 3 ve II- 4).

Tablo II-3: Aurasız Migren Tanı Kriterleri

- A. Geçmişte B-D kriterlerini uyan en az beş atak
- B. Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi(tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini gösteren baş ağrısı:
 1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakterde
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fiziksel aktivite ile artma (örneğin yürüme, merdiven çıkma) ve
 5. Aktivitelerden kaçınma
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
 1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

TabloII- 4: Auralı Migren Tanı Kriterleri

A. B-D maddelerine uyan en az iki atak

B. Aşağıdakilerden en az birini içeren, ancak motor kuvvetsizliğin olmadığı aura:

1. Pozitif özellikleri (örn., yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geriye dönüşlü görsel belirtiler
2. Pozitif özellikleri (iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler
3. Tamamen geriye dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. Homonim görme belirtileri ve/veya tek taraflı duysal belirtiler
2. En az bir aura belirtisi ≥ 5 dakikada kademeli gelişir ve/veya farklı aura belirtileri ≥ 5 dakikada art arda ortaya çıkar.
3. Her bir aura belirtisi ≥ 5 ve ≤ 60 dakika sürer.

D. Aurasız migren için B-D maddelerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya 60 dakika içinde takip eder.

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

4. Genetik

Migren genetik açıdan multifaktöryel bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Önceki ailesel migren çalışmaları açık Mendelyan kalıtım paterni göstermemesine karşın, yeni genetik epidemiyolojik araştırmalar ve geniş ulusal kayıtlara dayalı ikiz çalışmaları genetik hipotezini kuvvetle desteklemektedir. Migrenin genetik kökenine ilişkin en çarpıcı kanıt son dekatta yapılan ailesel hemiplejik migren çalışmasından gelmiştir.

Familyal hemiplejik migren (FHM)auralı migrenin nadir bir otozomal dominant alt tipidir.Migrenin diğer tipik atakları yanı sıra hastalarda hemipleji olur.FHM'de ataksi,nistagmus ve koma tanımlanmıştır.FHM 1993 yılında migrenle,subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte serebral otozomal dominant arteriopatinin klinik ilişkisinden esinlenen bağlantı çalışmalarıyla kromozom 19p13'e haritalanmıştır.FHM'de birçok hastada hemipleji, migren aurası için ortalama zaman olan 1 saatten uzun sürer.Patogenezinde üç gen polimorfizmi tanımlanmıştır:19. kromozomda yer alan nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki mutasyon sinaptik aralığa fazla glutamat salınımına neden olmaktadır ve FHM ailelerinin yaklaşık yarısında bulunmaktadır (FHM1)(17,19,20,22,23) 1. kromozomda yer alan Na/K-ATPaz genindeki mutasyon ise sinaptik aralıktan glutamat geri alımını indirekt olarak azaltmaktadır (FHM2). 2. kromozomda yer alan voltaj kapılı sodyum kanalı SCN1A geninde mutasyon saptanmıştır (FHM3)(17,23). Tüm bu mutasyonların ortak yanı beyinde yayılan kortikal depresyon oluşumunu ve eksitabiliteyi arttırmalarıdır.

5. Migren Patofizyolojisi

Migren patogenezine yönelik uzun yıllardır yapılan araştırmalar ile baş ağrısının temel mekanizmaları kısmen açıklanabilmiş, vasküler teoriden uzaklaşıp entegre nörovasküler teori benimsenmiştir (17,20,22,24).Bu teoriye göre migren baş ağrısı genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal ve vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır.

Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları genişlemekte, bu durum trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır. Büyük serebral kan damarları, pial damarlar, dura mater ve geniş venöz sinüsleri kapsayan ağrıya duyarlı kafa içi yapılar trigeminal sinirin oftalmik dalı ve arka çukurda üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan miyelinsiz liflerden oluşan bir pleksus tarafından innerve olurlar. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal gangliona ulaştırır. Buradan çıkan impulslar trigeminal sinirin santral aksonları ile C2 seviyesinden bulbusa kadar uzanan trigeminal nukleus kaudalis (TNK) iletilir (17,20,22,25,26).

Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (kalsitonin gen ilişkili polipeptit (CGRP), P maddesi, Nörokinin A) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve proteinlerin damar dışına çıkmasına, yani nörojenik enflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem, perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nukleusta "c-fos" ekspresyonuna yol açarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır (24). Ağrının TNK'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nukleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona (NO ve VIP salınımı) ve bu yolla da vasodilatasyona neden olmaktadır (17,22,27).

Ağrı duyusu TNK'den çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemniskustan geçip talamusun

ventroposteromedial nükleusunda sonlanır, daha sonra primer somatosensoryel korteks (3,1,2 Broadman alanları) ve singulat kortekse ulaşır.

Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20-40 dk önce ortaya çıkan görsel ve somatosensoryel belirtilere, bir lobdan kaynaklanan yayılan nöronal ve glial depolarizasyon sonucu ortaya çıkan''kortikal yayılan depresyon (KYD)dalgasına neden olmaktadır(25,28,29). Bu durum yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, hücre dışı iyon konsantrasyonunda (örn. potasyum) ve nörotransmitterlerde (örn. glutamat) geçici artış, buna eşlik eden hiperemiyi takiben uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalmayla karakterize, yavaş yayılan (2-3 mm/dakika) bir dalganın serebral korteks boyunca ilerlemesidir. Korteksteki oligemi bazı aurasız migren hastalarında da gözlenebilmektedir.Ayrıca deney hayvanlarında kortikal yayılan depresyonun nörojenik enflamasyona yol açtığı ve trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir. Böylece beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdekleri uyardığı yani migren aurasının baş ağrısını tetikleyebildiği ileri sürülmüştür(20,30).

Son yıllarda beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği öne sürülmüştür(20,17,31).Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda lokus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır(32). Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve

kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. İnsanda aurasız migren atağı sırasında PET ile dorsolateral ponsa lokus ceruleus civarında, dorsal raphe nukleus bölgesinde ve PAG'da(periaqueductal geri madde) aktivasyon gösterilmiştir(17,20).Bu alanlar baş ağrısının, başarı ile tedavi edilmesinden hemen sonra da aktif kalmaktadır, ancak baş ağrısı atakları arasında aktif değildir. PET çalışmalarında beyin sapında görülen değişiklikler ağrının karşı tarafında da görülebilmektedir. Karşı tarafta gözlenen değişiklikler, talamik iletinin yönlendirilmesini sağlayan çıkan ağrı kontrol sistemlerinin aktivasyonuna bağlı olabilir(20). Ayrıca talamusun ventrolateral bölgesinin uyarılmasından sonra PAG'ın trigeminal nöronlar üzerinde inen inhibitör bir etkisi olduğuna dair veriler vardır(33).Migreni olmayan bir kişide endojen antinosisepatif sistemin parçası olan dorsal raphe ve PAG'da stereotaktik bir işlem ile yapılan lezyondan sonra tekrarlayıcı migren benzeri baş ağrıları ortaya çıkmıştır(20).Bu klinik gözlemler migrenin merkezi sinir sisteminin bir hastalığı olduğu yönündeki verilere katkı sağlamaktadır.

Migren patogenezinde serotoninin katkısı birçok reseptör alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile önem kazanmıştır. Atak tedavisinde kullanılan ergo türevleri ve triptanlar trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunan serotonin reseptörlerinden 5HT-1D reseptörlerini aktive ederek nöropeptid salınımını dolayısıyla nörojenik enflamasyonu inhibe ederek ağrıyı azaltmaktadırlar. Ayrıca bu ilaçlar damar düz kas hücrelerinde bulunan 5HT-1B reseptörlerini de aktive ederek migren ağrısı sırasında genişleyen meningeal damarların vazokonstriksiyonuna yol açmaktadırlar(17,20,27).

Patofizyoloji de rolü olan mekanizmalar arasında periferik ve santral sensitizasyon da yer almaktadır(25,26,29,32). Trigeminal afferent nöronların tekrarlayan nosiseptif uyarı sonucunda kimyasal ve enflamatuvar reaksiyona maruz kalması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyona neden olmaktadır. Bu olay sonrasında düşük şiddetteki mekanik uyaranlar bile ağırlı olarak algılanır (hiperaljezi). Periferik sensitizasyon, primer aferent nöronların spontan olarak ateşlenmesine yol açar. Bunun sonucunda TNK ve medulla spinalis arka boynuzunda yer alan trigeminal yolağın ikinci sıra nöronlarına ulaşan uyarı miktarı artar ve santral sensitizasyon gerçekleşir. Daha önceden ağırlı olarak algılanmayan uyarılar bile ağırlı cevabı oluşturmaya başlar (allodini).İktal dönemde belirgin olan bu sensitizasyon mekanizmalarının interiktal olarak da devam ettiği gösterilmiştir(25).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaranların tetiklemesi ve duyuşal girdiyidenetleyen beyin sapı mekanizmalarının işlev bozukluğu ile birlikte migren ağrısının ortaya çıktığı düşünölmektedir.

6. Migren Tedavisi

Migrenin farmakolojik tedavisi akut ve profilaktik olarak ikiye ayrılır. Akut tedavi (ağrıyı sonlandırmayı)amaçlar. Profilaktik tedavi ise, günlük düzenli ilaç kullanımıyla(ağrı ataklarının ortaya çıkmasını engelleyerek) atakların sıklığını ve ataklar gelişecek olursa şiddetini azaltmaya yöneliktir. Akut tedaviye rağmen hastanın günlük yaşam aktivitelerini önemli oranda engelleyen tekrarlayıcı migren ataklarının varlığı durumunda (örn.,3 gün veya daha uzun süre ile hastada kısıtlılık

yaratan ve ayda en az iki kez tekrarlayan migren atakları, yada daha seyrek de olsa çok belirgin kısıtlılığa yol açan migren atakları) profilaktik tedavi önerilir(17,20).

Akut tedavide kullanılan ilaçlar:

-Basit analjezikler (parasetamol, asetilsalisilik asit)

-Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (ibuprofen, naproksen, diklofenak, deksketoprofen, metamizol)

-Triptanlar (sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, eletriptan, frovatriptan)

-Ergo türevleri (ergotamin tartarat)

-Antiemetikler (metoklopramid, domperidon)

-Opioidler

Triptanlar etkilerini 5HT-1B/D reseptörleri üzerine agonist etkileri ile gerçekleştirirler. Genişlemiş kan damarlarında seçici vazokonstriksiyon yaparlar. Ayrıca P maddesi, CGRP, nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınımını engelleyerek ve TNK'de uyarı geçişini inhibe ederek etki gösterirler. Ergo türevleri de benzer etki mekanizmasına sahiptir(19,27,29).

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar:

-Beta blokerler (propranolol, metoprolol, atenolol, nebivolol)

- Antiepileptik ilaçlar (AEİ) (valproik asit, topiramet, gabapentin, lamotrijin)
- Antidepresanlar (trisiklikler, seçici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI))
- Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, flunarizin)
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (lisinopril), anjiyotensin reseptör blokeri (kandesartan)
- Diğer ilaçlar (vitamin B2, koenzim Q10, östradiol, botulinum toksin tip A, antipsikotikler)

Beta bloker ajanların migrendeki etki mekanizması bilinmemekle beraber kortikal uyarılabilirliği etkiledikleri düşünülmektedir⁽¹⁷⁾. Valproik asitin postsinaptik GABA (Gama Amino Bütirik Asit) Yanıtını artırma, potasyum iletimini artırarak nöron hiperpolarizasyonunu sağlama gibi etkileri vardır. Topiramet voltaja bağlı sodyum ve kalsiyum kanal inhibisyonu yapar, GABA'nın inhibisyon etkisini artırır, glutamatın eksitatör etkisini ise inhibe eder (34). Lamotrijin presinaptik voltaj kapılı sodyum kanal inhibisyonu ile glutamat salınımını engeller, gabapentin ise hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek glutamat salınımını düzenler (27).

Trisiklik antidepresanlar serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu ve voltaja bağlı Na kanal inhibisyonu yaparak etki gösterirler. SSRI ve SNRI'larda benzer etki mekanizmalarına sahiptir (20,35).

Kalsiyum kanal blokörleri serebral damarlar üzerinde vazodilatör etki göstermekle beraber nitrik oksit sentezi ve salınımını engellemektedir. Lisinopril ve kandesartanın migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiş olup, mekanizması ise tam anlaşılamamıştır (17,20).

Botulinum toksin tip A'nın başağrısındaki etki mekanizması daha çok trigeminal ganglion nöronlarından nöropeptid salınımını düzenleme olarak düşünülmektedir(17).

C. EPİLEPSİ

1- Tanım

Epileptik nöbet,merkezi sinir sistemindeki bir nöron veya nöron grubunun anormal,aşırı,hipersenkronize elektriksel deşarjlarının sebep olduğu, klinik olarak duyuşsal,motor,bilişsel,psişik,otonomik, belirtilerle şekillenen geçici ve ani bir durum olarak tanımlanır(36,37,38).

2- Epidemiyoloji:

Epilepsi göreceli olarak sık rastlanan nörolojik bir bozukluktur. Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelerde 100,000'de 40 ile 70 arasında değişmekle birlikte,gelişmekte olan ülkelerde bu oran 100,000'de 100 ile 190'a kadar çıkmaktadır.

Aktif epilepsi prevalansı ise gelişmiş ülkelerde 1000'de4 ile 10 arasındayken gelişmekte olan ülkelerde 1000'de 57'ye ulaşmaktadır(39).

Çalışmalar,herhangi bir toplumdaki insanların %0.5 ile %1.5'inin herhangi bir zamanda nöbet geçirdiğini bildirilmiştir.

Epilepsinin yaşa göre insidansı gelişmiş ülkelerde bimodal dağılım göstermiştir(39). Oranlar ilk dekatta, özellikle bir yaşından önce,yüksektir ve çocukluk çağında giderek azalıp 20-39 yaşlar arasında minimum düzeye düşer. İnsidanstaki ikinci artış 60 yaşından sonra olur ve ilerleyen yaşla dramatik bir biçimde artar.

Bu bimodal dağılım gelişmekte olan ülkelerde o kadar belirgin değildir. Yaşa bağlı epilepsi insidansı tüm erişkinlik dönemi boyunca yüksek

kalır ve genellikle enfeksiyon veya travma gibi semptomatik epilepsilere bağlıdır(39).

Epilepsi:

Tekrarlayıcı iki veya daha fazla ani, tanımlanan bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durumdur. Febril konvulziyonlar ve yenidoğan nöbetleri bu tanıma dahil değildir.

Tek ya da izole nöbetler:

Yirmidört saatlik bir sürede tekrarlayan bir ya da daha fazla epilepsi nöbeti olarak tanımlanmıştır.

Akut semptomatik nöbetler veya duruma bağlı nöbetler:

ILAE epidemiyoloji komisyonu önerilerine göre akut semptomatik nöbetler, kafa travması, serebrovasküler olay, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu, MSS tümörleri, intrakraniyal cerrahi, toksik ve metabolik sebepler, ani ilaç kesilmesi, ateşe bağlı olarak akut dönemde ortaya çıkan nöbetler bu grubu oluşturur.

Aktif ve remisyonunda olan epilepsi:

Aktif epilepsi, son beş yıl içerisinde tedaviye bakılmaksızın en az bir nöbeti olan hastalar için kullanılmaktadır. Son beş yıl içerisinde tedaviye bakılmaksızın nöbetsiz olan hastalar için remisyonunda epilepsi terimi kullanılmaktadır(40).

3- Etiyoloji

Epileptik nöbetler etiyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Epileptik hastaların %50'sinde nöbetlere sebep olabilecek herhangi bir sebep bulunamaz ve bu hastalar idiyopatik epilepsi grubunu oluştururlar. Bu hastalarda genetik bir yatkınlık söz konusudur. Primer jeneralize epilepsiler ve çocukluk çağının iyi huylu parsiyel epilepsileri bu grubu oluşturur. Semptomatik epilepsiler yapısal bir beyin lezyonuna veya biyokimyasal bir nedene sekonder olan epilepsilerdir. Geçirilmiş travmalar, hidrosefali, yer kaplayan lezyonlar, doğum travmaları, konjenital malformasyonlar, beyin damar hastalıkları,

MSS enfeksiyonları, dejeneratif demiyelinizan hastalıklar ve metabolik, toksik, nutrisyonel, ya da endokrin bozukluklar gibi farklı etiyolojik faktörler semptomatik epilepsiye neden olur. Kriptojenik epilepsi altta yatan etiyolojik bir faktörün düşünüldüğü ancak bunun saptanamadığı epilepsilerdir. Şuan için etyolojisi bilinmeyen semptomatik epilepsiler olarak kabul edilirler. Parsiyel epilepsilerin çoğunluğu bu grup içinde yer alırlar (38,39,41).

4- Patogenez

Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmaların araştırılması halen devam etmektedir. Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik epilepsiler için farklıdır. İdiyopatik epilepsilerde sadece merkezi sinir sistemini etkileyen ve anormal serebral elektriksel boşalmalara yol açan genetik geçişli bir neden sorumlu tutulmaktadır; bu hastalarda nörolojik ve nöroradyolojik bulgu genellikle saptanmaz (40,42). Bugüne dek tanımlanmış epilepsiler

arasında 11 epileptik sendrom, iyon kanal genlerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan monogenetik hastalık olarak tanımlanmıştır. Ayrıca birçok otozomal veya X'e bağlı genetik bozuklukların da farklı fenotipik özellikleri olan epilepsiye yol açtığı düşünülmektedir (43). Semptomatik epilepsilerde ise genetik veya edinsel olarak ortaya çıkan serebral anatomide gösterilebilen bir patoloji mevcuttur (44).

Tanımlanan tüm bu patolojiler;

- Dendritik dallanmanın oluşumu bozarak dikensi çıkıntıları ortadankaldırırlar ve eksitator sinapsları akson tepeciğine yaklaştırabilirler.
- İyon kanallarında yeni bir organizasyona neden olabilirler.
- Sinaptik terminalleri tahrip ederek geriye kalan aksonların yeniden filizlenmesine ve noronal senkronizasyona yol açacak tekrarlayıcı kollateral eksitasyonlara yol açabilirler (40).

Epileptogenez terimi, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesinin kayıt edildiği, tekrarlayıcı olarak yeterli sayıda nöronun ateşlenmesine bağlı olarak nöbet aktivitesinin oluşması anlamına gelir (44). Yani bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücrel ve moleküler değişikliğe bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görülmesidir (45). Epileptogenezde rolü olduğu kabul edilen hipotezler şunlardır:

- Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (upveya down regülasyon).
- GABA'erjik inhibisyonun epileptogenezi baskılama yerine, paradoksal olarak fonksiyonel değişimler yaratması ve epileptik aktiviteyi arttırması (40).

5- Epilepsilerin Sınıflandırılması

Epileptik hastaların tedavilerinin planlanması, ve hekimler arasında ortak bir terminolojinin kullanılması amacı ile 1969 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) tarafından bir sınıflama yapılmış ve bu sınıflama dört kez gözden geçirilerek tüm dünyaca kabul edilen son şeklini almıştır. Bu sınıflamada epileptik nöbetler klinik ve EEG özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (46). Ancak bazı tür epilepsilerde birkaç tip nöbet bir arada görülebildiği gibi, bazı hastalarda nöbetler daha kolay tedavi edilebilirken bazılarında tedaviye direnç görülebilmektedir. Bu nedenle hastalığın daha iyi tanımlanması için nöbet tipinden başka kriterleri de içeren bir sınıflandırma daha yapılmıştır. Bu amaçla 1985 yılında epileptik sendromlarının sınıflandırılması ortaya çıkmış ve 1989 yılında tekrar gözden geçirilerek Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması adını almıştır (47,48).

5-1 Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflandırılması

ILAE'nin 1981'de önerdiği Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflanması şu an için en yaygın kabul edilen sınıflamadır (Tablo II-5). Epileptik nöbetler klinik ve EEG özelliklerine göre parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetler olarak ayrılmıştır. Serebral korteksin bir bölgesine sınırlı nöronların aktivasyonu sonucu oluşan nöbetler parsiyel nöbetler olarak adlandırılırlar. Her iki hemisferden aynı anda simetrik olarak başladığı düşünülen ve tüm serebral kortekse yayılan nöbetler ise primer jeneralize nöbetler olarak adlandırılırlar. Jeneralize nöbetlerde bilinç bozulabilir ve bu bozukluk ilk bulgu

olabilir. İktal EEG bulguları başlangıçta iki yanlıdır ve muhtemelen tüm hemisferi kaplayan nöronal deşarjı yansıtmaktadır (46).

Parsiyel Nöbetler: Serebral korteksin bir bölgesine sınırlı olan nöronların aktivasyonu sonucu oluşan nöbetlerdir. Parsiyel nöbetlerde bilinç bozukluğunun eşlik etmediği basit parsiyel nöbetler, bilinç bozukluğunun eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetlere ilerleyen sekonder jeneralize nöbetler olmak üzere ayrılırlar (49).

En sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir(sekonder jeneralizasyon olsun veya olmasın) ve bunu jeneralize tonik-klonik nöbetler izlemektedir

Erişkin epilepsilerinin %75'ni parsiyel epilepsiler oluşturur ve bunların da büyük bir kısmı kompleks parsiyel epilepsidir. Parsiyel nöbetlerde rastlanan belirtiler nöbetin kaynaklandığı bölge hakkında önemli bilgiler verir. Basit parsiyel nöbetler motor, duysal, otonomik veya psişik belirtilerle seyredir. En sık rastlanan basit parsiyel nöbetler duysal ve motor bulgulu olanlardır. Basit parsiyel motor nöbetler bir ekstremitede fokal motor hareketler, başın bir yana dönmesi şeklinde olan versif nöbetler, konuşmanın aniden durması veya distonik postür şeklinde görülebilir. Fokal motor nöbetler başladığı bölgeye sınırlı kalabileceği gibi, epileptik aktivitenin başladığı kortikal alanda tek yönlü ilerlemesiyle vücut yarısının her alanına sırasıyla yayılması ile oluşan "Jacksonyan" nöbete dönüşebilir.

Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu basit parsiyel nöbetler karşı vücut yarısında iğnelenme, karıncalanma, ağrı, yanma, elektrik çarpması hissi bir vücut parçası hareket ettirme isteği şeklinde hissedilirler. Ayrıca ışık çakmaları, skotom, amoroz, hemianopsi gibi

görsel belirtiler, işitsel, koku ve tat halüsinasyonları şeklinde görülebilirler.

Otonomik belirtilerle seyreden nöbetlerde terleme, yüzde kızarma, kan basıncı değişiklikleri, solukluk, epigastrik duyular ve pupil değişiklikleri olabilir. Psişik belirtili nöbetler déjà vu, jamais vu gibi bellek bozuklukları, korku, anksiyete gibi affektif bozuklukları kapsar (38,39,41).

Kompleks parsiyel nöbetler basit parsiyel nöbetleri takiben veya başlangıçta bilinç kaybı ile birlikte oluşabilir. Özellikle temporal lobdan ve daha az sıklıkla da frontal, parietal ve oksipital lobdan kaynaklanırlar. Epigastrik duyum hissi şeklindeki otonomik auralar, ağız şapırdatma, çiğneme, yutkunma gibi yeme otomatizmaları; emosyonel durumu gösteren (özellikle korku) mimik otomatizmaları; sürtünme, kaşınma, düğme ilikleme, cep karıştırma, eşyaların yerini değiştirme gibi amaçsız veya karmaşık hareket otomatizmaları; yürüme otomatizmaları ve çeşitli sesler, cümleler gibi verbal otomatizmalar şeklinde görülebilir (50). Nöbetin başladığı hemisferin karşı tarafındaki kolda distonik postür sık görülen bir bulgudur. Nöbetler kısa sürelidir, postiktal konfüzyon ve amnezi görülür.

Jeneralize nöbetler:Başlangıçtan itibaren simetrik ve senkron olarak tüm korteksi tutan nöbetlerdir (38). Hastaların nörolojik muayenesi, laboratuvar ve radyolojik incelemeleri normaldir (51). Jeneralize nöbetler 6 alt gruba ayrılırlar.

Absans nöbetler belirgin motor bulgu olmaksızın, kısa süreli bilinç kaybıyla seyreden jeneralize nöbetlerdir. Başlaması ve sonlanması anidir. EEG'de normal zemin aktivitesi üzerinde düzenli ve yüksek amplitüdü, bilateral senkron ve simetrik 3 Hz'lik diken-dalgalar görülür.

Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetler basit absans nöbetlerdir. Bilinç kaybı ile beraber klonik, tonik, atonik ve otonomik belirtiler de görülebilir. Bu tip bileşenler genellikle atipik absans nöbetlere eşlik eder. Atipik absans nöbetlerin, EEG'leri farklı özellik gösterirler ve nöbetler daha uzun süreli, başlama ve sonlanması belirsizdir.

Miyoklonik nöbetler ani başlayan, jeneralize veya yüz, gövde ve bir ya da daha fazla ekstremitelerle sınırlı kısa süreli şok benzeri kasılmalarla karakterizedir (50). Genellikle her iki üst ekstremitelerde görülmekle beraber nadiren tek taraflı da olabilir. Şiddetli olduğunda hasta elindeki nesneyi düşürebilir. Çok kısa süreli olduğundan bilinç kaybı görülmeyebilir (38).

Tonik-klonik nöbetler en sık görülen jeneralize nöbet tipidir (52). Grand Mal olarak da isimlendirilir. Kısa bir tonik kasılmanın ardından klonik kasılmalar ve sonrasında postiktal konfüzyon görülür.

Nöbet esnasında siyanoz, dil ısırma ve idrar-gaita inkontinansı görülebilir.

Klonik nöbetler jeneralize, asimetric, düzensiz klonik kasılmalarla seyreder, nadir görülür ve postiktal konfüzyon kısa sürer (53).

Tonik nöbetler bilinç bozukluğu ile beraber fleksör veya ekstansör kasların ani tonus artışı ile karakterizedirler, bir dakikadan kısa sürerler.

Atonik nöbetler ise postural tonusun ani olarak azalması veya kaybı ile birlikte olan nöbetlerdir. Nöbetler çok kısa süreli oldukları için düşme atakları olarak isimlendirilirler. Bazen sadece başın düşmesi şeklinde görülebilirler. Sınıflandırılmayan nöbetler yetersiz ya da eksik bilgi nedeniyle sınıflandırılmamış veya şimdiye kadar tanımlanan

kategorilere uymayan tüm nöbetleri kapsar. Ritmik göz hareketleri, çiğneme, pedal çevirme, yüzme hareketleri, korku ve apne gibi infantlarda izlenen pek çok nöbet bu gruba girer (39).

5.2. Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması

Epilepsi bir hastada birden fazla nöbet tipi ile ortaya çıkabileceği gibi, nöbetlerin tedaviye cevabı hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Bu yüzden nöbet tipinden başka kriterler içeren epilepsi sınıflamasına gereksinim duyulmuştur. Bu amaçla ILAE tarafından 1989'da Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının sınıflandırılması yapılmıştır (48). Bu sınıflamada nöbetlerin tipi, sıklığı, etiyolojisi, başlangıç yaşı, epileptik odağın anatomik lokalizasyonu, altta yatan nörokimyasal mekanizmalar gibi kriterler kullanılmıştır (Tablo II-6).

Bu sınıflamada epilepsiler ve epileptik sendromlar; fokal epilepsiler, jeneralize epilepsiler, fokal veya jeneralize olduğu belirsiz epilepsiler ve özel sendromlar olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Fokal ve jeneralize epilepsiler idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik epilepsiler şeklinde alt gruplara ayrılırlar.

Fokal epilepsiler nöbet orijininin belirli bir bölgeye lokalize olduğu bilinen epilepsilerdir. Fokal idiopatik epilepsiler parsiyel nöbetlerle seyrederek ve EEG'de bir bölgeye lokalize anormal bulgular vardır. Anatomik bir lezyonun gösterilemediği yaşa bağımlı ve spontan remisyonların olabildiği çocukluk çağı epilepsileridir. Nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme normaldir. Nöbetler genellikle kısa süreli ve nadirdir. Ancak çocuklukta sık görülebilir ve genellikle ergenlik döneminde durur. Ailede selim epilepsi öyküsü olabilir. EEG normal zemin aktivitesi ve yüksek voltajlı lokalize tekrarlayıcı

dikenlerle karakterizedir. Bazen multifokal olabilir. Fokal anormallikler uyku ile artış gösterir (54).

Fokal semptomatik epilepsiler serebral kortekste, harabiyete yol açan herhangi bir nedene bağlı ortaya çıkabilirler. Çocukluk çağında görülen ve sıklıkla Rasmussen ensefaliti sonucu ortaya çıkan "epilepsia parsiyalis continua" bu tür epilepsilere bir örnektir. Nöbetler tipik olarak kümeler halinde gelir. Progresif hemiparezi ve entellektüel yıkım ile seyreder.

Son yıllarda nöbetlerin video ve gelişmiş EEG yöntemleri ile monitorizasyonu, beyinde belirli anatomik lokalizasyonlardan kaynaklanan nöbetlerin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Lokalizasyona göre fokal semptomatik nöbetler temporal lob, pariyetal lob, oksipital ve frontal lob nöbetleri şeklinde sınıflandırılırlar (54).

Temporal lob epilepsileri adolesan ve erişkinlerdeki parsiyel nöbetlerin yaklaşık olarak %70'ini oluşturur. Vakaların çoğu tedaviye dirençlidir. Epilepsi cerrahisine gönderilen hastaların çoğunluğunu dirençli temporal lob epilepsileri oluşturur. Cerrahi sonrası yapılan patolojik incelemede %60-80 oranında mezial temporal skleroz, özellikle de hipokampal skleroz bulunmaktadır (55,56). Basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Basit parsiyel nöbetler otonomik veya psişik belirtilerle ve özel duyuşal fenomenle karakterizedir. Kompleks parsiyel nöbetler ise sıklıkla oroalimenter otomatizmayla devam eden motor tutuklukla başlar. Süresi ortalama 1-2 dakika olmakla beraber 10 dakikaya kadar sürebilir. Postiktal konfüzyon sıklıkla görülür..

Frontal lob nöbetleri sekonder jeneralizasyonla birlikte yada olmaksızın basit yada kompleks parsiyel nöbetler şeklindedir. Başlangıç

ve sonlamaları anidir, postiktal konfüzyon minimaldir. Nöbetler kısa süreli olup kümeler şeklinde gelirler. Geceleri ortaya çıkma eğilimindedir.

Pariyetal lob nöbetleri daha çok duyuşsal belirtilerle başlar ve tüm fokal epilepsilerin %5-6'sını oluştururlar (57). Genellikle basit parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedirler.

Oksipital lob nöbetleri ise fokal epilepsilerin çok küçük bir bölümün oluştururlar. Klinik bulgular daha çok görsel bulgular kapsar. Bu nöbetler öne doğru yayılım gösterirler.

Tablo II-5: Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

I. Parsiyel (fokal, lokal) nöbeler

A. Basitparsiyel nöbetler

1. Motor bulgulu

- a. Jaksonyan yürüyüşsüz fokal motor
- b. Jaksonyan yürüyüşlü fokal motor
- c. Versif
- d. Postural

e. Seslenme (ses çıkarma veya konuşmanın durması)

2. Somatik duyuşsal veya özel duyuşsal belirtili (karıncalanma, ışık çakmaları, vızıltı gibibasit varsanılar)

- a. Somatik duyuşsal
- b. Görsel

- c. İşitsel
 - d. Koku
 - e. Tat
 - f. Baş dönmesi
3. Otonomik belirti vebulgulu (karındaki duyum, renk solması, yüz kızarması ve pupil genişlemesi)
4. Psişik belirtili. Nadiren bilinç bozukluğu olmadan görülür, sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak ortaya çıkar
- a. Disfazik
 - b. Dismnezik
 - c. Bilişsel
 - d. Duygudurum (korku, öfke)
 - e. Yanılsamalar (makropsi)
 - f. Yapılanmış varsanı (örneğin müzik)

B. Kompleks parsiyel nöbetler

1.. Basit parsiyel başlangıcın ardından bilincin bozulması

- a. A. I .-4.'deki basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozulması
- b. Otomatizmalı

2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozulması

- a. Yalnız bilinç bozulması
- b. Otomatizmalı

C. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler

1. **A'daki** basit parsiyel nöbetlerin sekonderjeneralize olması
2. **B'deki** kompleks parsiyel nöbetlerin sekonderjeneralize olması
3. Basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbete dönüşüp sekonder jeneralize olması

II. Jeneralize nöbetler

- A. 1, Absans nöbetleri
 - a. Tek başına bilinç, bozulması
 - b. Hafif klonik bileşenli
 - c. Atonik bileşenli
 - d. Tonik bileşenli
 - e. Otomatizmalı
 - f. Otonomik bileşenli

2. Atipik absans

- a. Al'dakinden daha belirgin derecede değişiklikler
 - b. Ani olmayan başlangıç ve bitiş olabilir
- B. Miyoklonik nöbetler
 - C. Klonik nöbetler
 - D. Tonik nöbetler
 - E. Tonik-klonik nöbetler
 - F. Atonik nöbetler

•• Sınıflanamayan epileptik nöbetler

Tablo II-6: ILAE epileptik sendromlar sınıflandırması

1. Lokalizasyonla (parsiyel, fokal, lokal) ilişkili epilepsi ve sendromlar

1.1. İdiyopatik (yaşla ilişkili başlangıç)

Sentrotemporal dikenli çocukluk çağı selim parsiyel epilepsisi, Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi, Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

Kronik progressifepilepsia parsialis continua (kowjewnikow sendromu)

Özel tip presipitasyonlarlagiden epilepsiler

Lokalizasyon veya etiolojiye dayalı diğer epilepsi ve sendromlar

1.3. Kriptojenik

2. Jeneralize epilepsi ve sendromlar

2.1. İdiyopatik

Selim yenidoğan konvülziyonlan, Çocukluk çağı selim miyoklonik epilepsisi Çocukluk çağı absans epilepsisi, Juvenil absans epilepsisi , Juvenil miyoklonik epilepsi

Özel presipitasyonlarla karakterize epilepsiler (örn. Fotosensitif epilepsi)

2.2. Kriptojenik / semptomatik

West sendromu, Lennox-Gestaut sendromu, Miyoklonik astatik epilepsi, Myoklonik absans epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nonspesifik etiyojili (ör. Erken miyoklonik ensefalopati)

2.3.2. Özgül etiyojili (örn. Tuberoskleroz, Sturge -weber sendromu)

3. Fokal veya jeneralize olduğu saptanamayan epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler

Yenidoğan konvulziyonları, edinsel epileptik afazi (Landau - Kleffner sendromu)

a. Jeneralize ve fokal özellikleri belirgin olmayanlar

4- Özel sendromlar

4.1, Duruma bağılı nöbetler

Febril konvulziyonlar

Akut metabolik ve toksik olaylarla ortaya çıkan konvulziyonlar (Hipoglisemi)

4.2, İzole nöbetler veya izole status epileptikus

6- Tanı

Epilepsi tanısında en önemli nokta hasta ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnezdır (41). Ayrıca dikkatli bir nörolojik ve genel fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı kesinleştirilir. Elektrolitler, üre, kreatinin, glukoz, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır. Mitokondrial ensefalopati düşünülen hastalarda serum piruvat ve laktat düzeyleri, infantil spazm ve Lennox-Gastaut sendromu düşünülen hastalarda da serum aminoasit, organik asit, lizozomal enzim ve amonyak düzeylerine bakılmalıdır (41).

EEG epilepsi tanısını desteklemek, nöbetleri sınıflandırmak, cerrahi adaylarda epileptik odağı saptamak, antiepileptik tedaviye başlamak ya da tedaviyi sonlandırmak için gerekli olan bir nörofizyolojik yöntemdir. Hastaların büyük bir kısmında interiktal EEG normal sınırlardadır. Hiperventilasyon, fotik stimulasyon ve uyku deprivasyonu gibi aktivasyon yöntemleri patolojileri ortaya çıkarmada etkilidir. Nöbet tipinin tanımlanamadığı veya gerçek nöbetlerle epileptik olmayan olayların ayırt edilemediği durumlarda video-EEG monitorizasyonu uygulanmalıdır (41). EEG tanıya katkıda bulunur ancak tanıyı mutlaka doğrulamaz. Bazı durumlarda beyin görüntülemeleri (Manyetik Rezonans Görüntüleme-MRG, Bilgisayarlı Beyin Tomografi-BBT gibi), lomber ponksiyon (LP) ya da anjiyografi gibi incelemeler gerekli olabilir (58). MRG ile mezial temporal skleroz, nöronal migrasyon anormallikleri, küçük kavernoiz hemanjiomlar, düşük gradeli gliomlar ve tanımlanması zor atrofiler daha iyi gösterilir. MR Spektroskopi (MRS) yapısal lezyonlarla bağlantılı olarak lezyonun fonksiyonel ve biyokimyasal özellikleri hakkında bilgiler sağlar. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi(Single Photon Emission Computerized Tomography,SPECT) kullanılan diğer yöntemlerdir.

7-Prognoz

İlk nöbetten sonra nöbetlerin tekrarlama riski %27 ile %80 arasında değişmektedir. Hastane tabanlı çalışmalarda bu oran daha düşükken toplum tabanlı çalışmalarda daha yüksektir (39)

Nükslerin çoğu ilk nöbetten sonraki 6 ay içinde gerçekleşmektedir. İlk olaydan sonra geçen süre uzadıkça nöbetlerin tekrarlama riski azalır. MSS hasarı ile ilişkili nöbetlerin, özellikle yenidoğan dönemindekilerin, tekrarlama oranı yüksektir(39)

Etiyolojik Temele Göre Prognoz

Çok iyi prognoz(%20-30):

Selim yenidoğan nöbetleri, sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsi veya çocukluk çağının selim miyoklonik epilepsisi gibi genetik kaynaklı hastalarda mükemmel prognoz beklenir. Remisyon AEİ tedavisi kullanmaksızın gelişebilir.

İyi prognoz(%30-40):

Nöbetler AEİ ile kolaylıkla kontrol altına alınır. Spontan remisyon görülebilir. Bu grupta çocukluk çağı absans epilepsi, uyanma sırasında meydana gelen jeneralize tonik klonik nöbetlerle giden epilepsi ve hatta lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin küçük bir kısmı yer alır

Prognozu belli olmayan(%10-20):

Bu grupta AEİ'lar nöbetleri baskılar ve nöbet kontrolü için ilaç kullanımı zorunludur. Jüvenil miyoklonik epilepsili (JME) hastalar ve lokalizasyonla ilişkili epilepsisi olan hastaların çoğu bu kategoriye girer.

Kötü prognoz(%20):

Bunun anlamı, cerrahi dahil pek çok tedavinin nöbet insidansını ancak kısmen azaltabilir. Bu grupta infantil spazm, Lennox-Gastaut sendromu veya yaygın yapısal beyin hasarına bağlı lokalizasyonla ilişkili nöbetler ya da tüberoz skleroz gibi konjenital hastalık öyküsü bulunmaktadır(39).

8. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Birçok antiepileptik ilaç, etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Bazı ilaçların birden çok etki mekanizması vardır. Bazıları da bilinen mekanizmalar dışında daha hafif etkinlik derecesinde de olsa başka etki mekanizmalara sahiptir (60,61)

- Nöron membranında yer alan voltaja bağlı Na kanallarını bloke ederek,yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler. Karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, okskarbazepin, valproat.
- GABA'ya bağlı inhibisyonu allosterik yolları arttıranlar: Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet.

Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar sinir sonlanmalarındaki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan ve T- tipi kalsiyum kanallarının jeneralize absans tipi oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosuksimid gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir (62).

- GABA transaminaz inhibisyonu: Vigabatrin inhibitor nörotransmitter olan GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA-transaminaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder (61).

- Eksitator aminoasit olan glutamat reseptörünü bloke ederek ya da bizzat glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler: topiramamat ve lamotirijin(62).



III. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma epilepsi hastaları arasında yapılan ankete dayalı kesitsel çalışmasıdır.

Hastalar:

Bu çalışmaya İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde epilepsi nedeniyle takipte olan farklı etiyolojik tanılara sahip 15-75 yaş arası hastaların tıbbi kayıtları dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Epilepsi , migren ve diğer primer başağrıları dışında nörolojik ve psikiyatrik hastalık bulunması
2. Pediatrik yaş grubunda (<15 yaş)olmak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeleri

Bu kriterlere uyan 15-74 yaş arası toplam 106 hastanın dosyasına ulaşıldı ve çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 37'si (%35,2) erkek, 69'i (64,8) kadındı. Ortalama yaş ise 30.6+13.4 olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastaların demografik verilere göre dağılımları Tablo III-1 gösterildi.

Tablo III-1: Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	Hasta n=106
Yaş aralığı (yıl)	15-74
Ort yaş (yıl)	30,6+13,4
Cinsiyet n (%)	
Kadın	69 (%64,8)
Erkek	37 (%35,2)

Yöntem:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarla yüz yüze görüşme çalışmanın yürütücüsü nöroloji hekimi tarafından yapıldı. İlk aşamada özgeçmiş baş ağrısı, nöbet öncesi baş ağrısı, nöbet sırasındaki baş ağrısı ve nöbet sonrası baş ağrısı varlığı soruldu. Bu baş ağrısı tiplerinden hiçbirinin görülmediği hastalarla görüşme sonlandırıldı. Bu baş arısı tiplerinden biri veya daha fazlasının bulunduğunu söyleyen hastalarla baş ağrısı özelliklerine dair ayrıntılı görüşme yapıldı. Bu görüşmenin standart olması için yapılandırılmış bir anket formu hazırlandı. Bu anket formu baş ağrısının süre, taraf, lokalizasyon, şiddet, karakter gibi özelliklerini içermekteydi. Anket formu Ek.1’de sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların epilepsi tanılarına dair verileri dosya taraması yoluyla tıbbi kayıtlarından elde edildi. Kayıtlardan yaş, cinsiyet, epilepsi tipi, hastalık süresi, nöbet tipi, EEG bulgusu, MRG bulgusu not edildi.

Epilepsik nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflandırılmasında ILAE-1981,epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasında İLAE-1989 ve baş ağrısı sınıflamasında 2004 kriterleri kullanıldı.

Tez çalışması İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve çalışmaya dahil olan bireylerden bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15 programı kullanılmıştır. Yaş karşılaştırması için dağılım homojen olduğundan bağımsız gruplar için t-testi, cinsiyet karşılaştırması için ki kare testi kullanıldı. p değerlerinin anlamsız olduğu saptanınca ileri istatistiksel incelemelere devam edildi. Kategorik değerler için ki kare testi yapıldı. Sayısal değerler için dağılımı homojen olduğunda karşılaştırmalar bağımsız t-testi, heterojen olduğu durumlarda Mann-whitney u testiile yapıldı. Baş ağrısı varlığı “var-yok” şeklinde iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Anlamlı p değeri <0,05 olarak belirlendi.

IV. SONUÇLAR

Tüm gruptaki 106 hastanın 37'si (%34,9) erkek, 69'u (%65,1) kadındı. Tüm grubun yaş ortalaması $30,6 \pm 13,3$ olarak belirlendi.

Tüm grup içinde 29 semptomatik, 45 idiopatik ve 32 kriptojenik epilepsisi olan hasta mevcuttu. En sık görülen epilepsi tipi idiopatik jeneralize (n=35, %33,0) idi, bunu kriptojenik parsiyel, semptomatik parsiyel ve kriptojenik jeneralize nöbetler takip etmekteydi. En az görülen epilepsi tipleri ise semptomatik jeneralize ve idiopatik parsiyel epilepsilerdi (Tablo IV- 1).

Tüm hastaların MRG sonuçlarına ulaşılamadı. Sonuçlarına ulaşılabilen 83 (%78,3) hastanın 52'sinde (%62,7) normal olarak saptandığı belirlendi. Normal olmayan bulgular 10 (%12,4) hastada nonspesifik olarak değerlendirildi. Epilepsi ile ilişkili olduğu düşünülen bulgular ise mesial temporal skleroz, vasküler malformasyon, enfarkt sekeli şeklinde sıralanmaktaydı (Tablo IV- 1). Hastalardan 72'inin EEG'sine ulaşılabildi. Bu 72 hastadan 18'inin EEG'si normaldi, 17'sinde jeneralize, 24'ünde fokal deşarj, 12'sinde biyoelektrik dizorganizasyon ve 1'inde PLED saptandı.

Tüm hastaların 71'inde (%66,9) özgeçmişinde baş ağrısı vardı.

Özgeçmişinde baş ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda yaş, epilepsi tipi, EEG bulguları ve MRG bulguları arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Özgeçmişinde baş ağrısı olan epilepsi hastaları daha gençti, epilepsi tipi daha çok idiopatik jeneralize idi, EEG bulguları da daha sıklıkla normaldi ya da jeneralize epileptiform deşarjlardan oluşuyordu. Benzer şekilde özgeçmiş baş ağrısı olan hastalarda normal MRG bulguları da anlamlı olarak daha sıklıkla saptandı. Bu iki grup

arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Bulgular Tablo IV- 1’de gösterilmektedir.

Tablo IV-1: Demografik ve klinik bulguları Tüm epilepsi hastalarında ve özgeçmişte başağrısı varlığına göre dağılımı.

Özellikler	Tüm grup (n=106)	Özgeçmişte BA+ (n=71)	Özgeçmişte BA- (n=35)	p (sütun B ve C)
Ort yaş (yıl)	30,6±13,3	28,4±12,6	34,9±13,9	0,018
Cinsiyet				0,440
K	69 (%65,1)	48 (%67,6)	21 (%60,0)	
E	37 (%34,9)	23 (%32,4)	14 (%40,0)	
Epilepsi tipi				0,037
Semptomatik parsiyel	19 (%17,9)	9 (%12,7)	10 (%28,6)	
Semptomatik jeneralize	10 (%9,4)	5 (%7,0)	5 (%14,28)	
İdiyopatik parsiyel	10 (%9,4)	7 (%9,9)	3 (%8,6)	
İdiyopatik jeneralize	35 (%33,0)	30 (%42,3)	5 (%14,3)	
Kriptojenik parsiyel	20 (%18,9)	14 (%19,7)	6 (%17,1)	
Kriptojenik jeneralize	12 (%11,3)	6 (%8,5)	6 (%17,1)	

Tablo IV-1' in devamı

MRG	Tüm grup (n =83)	Özgeçmişte BA+(n= 56)	Özgeçmişte BA-(n= 27)	0,016
1. Normal	52 (%62,7)	41 (%73,2)	11 (%40,7)	
2. Epilepsi ile ilişkili	21 (%25,3)	11 (%19,7)	11(%40,7)	
MTS	16	8	8	
Kortikal displazi	1	0	1	
Vasküler lezyon	4	2	2	
Enfarkt sekeli	2	1	1	
AVM	2	1	1	
3.Nonspesfik	10(%12)	4(%7,1)	5(%18,5)	
Hiperintensite	7	2	4	
Serebellar Atrofi	2	1	1	
Bazal ganglionlarda kalsifikasyon	1	1	0	
EEG	Tüm grup (n=72)	Özgeçmişte BA+(n=46)	Özgeçmişte BA-(n=25)	0,025
Normal	18 (%25)	15 (%20,8)	3 (%4,1)	
Jeneralize deşarj	17 (%23,6)	13 (%18,1)	4 (%11,4)	
Fokal deşarj	24 (%33,4)	10 (%14)	14 (%19,4)	
Biyoelektrik dizorganizasyon	12 (%16,7)	7 (%9,7)	4 (%5,6)	
PLED	1 (%1,4)	1 (%1,4)	0	

**MRG'ye, olguların 83'ünde, EEG'ye olguların 72'inde ulaşılabilmektedir.*

Özgeçmişteki baş ağrıları incelendiğinde gerilim tipi ve migren baş ağrıları olduğu dikkatimizi çekti. Daha nadir görülen primer diğer baş

ağrıları görülmedi. Özgeçmişteki baş ağrıları hastaların 21'inde (%19,81) migren, 43'ünde (%40,56) gerilim tipi, ve 7'sinde(%6,60)migren ve gerilim tipi baş ağrısı şeklindeydi. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar karşılaştırıldıklarında yaş,ve cinsiyet açısından fark yoktu .

Bulgular Tablo IV-2'de gösterilmektedir.

Tablo IV 2. Özgeçmiş başağrısı tipine göre epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulguları.

Özellikler	Migren n=21	Gerilim n=43	Migren + Gerilim n=7	BA- n=39	p
Ort yaş (yıl)	27,8±10,9	27,6±12,7	35,4±16,2	34,9±13,9	0,280
Cinsiyet					0,354
K	16 (76%)	26	6	24	
E	5 (%24)	17	1	15	
Epilepsi tipi					0,140
Semptomatik parsiyel	5	4	0	10	
Semptomatik jeneralize	1	4	0	5	
İdiyopatik parsiyel	3	3	1	3	
İdiyopatik jeneralize	9	19	2	5	
Kriptojenik parsiyel	2	10	2	6	
Kriptojenik jeneralize	1	3	2	6	

Hastalardan hiç birinde nöbet sırasında baş ağrısı saptanmadı. Buna karşılık 15(%14,15) hasta nöbet öncesi, 59(%55,66) hasta ise nöbet sonrası baş ağrısı anlattı.toplam 74(%68,81)hastada peri-iktal başağı saptandı. Özelliklerine bakıldığında bu iki tip baş ağrısının benzer olduğu dikkatimizi çekti. Daha çok yaygın ya da alında yerleşimli, zonklayıcı karakterde ve orta şiddette baş ağrısı görülmekteydi. Bulgular ayrıntılı olarak Tablo IV- 3'de verilmiştir. Aralarında dikkat çekici fark ise preiktal

baş ağrılarının daha kısa (dakika-saat) olmasına karşın postiktal baş ağrılarının uzun süreli (saat-gün) olmasıydı.

Tablo IV- 3: Preiktal ve postiktal baş ağrısı olan hastaların baş ağrısı özellikleri

Özellikler	Preiktal BA (n=15)	Postiktal BA (n=59)
Lokalizasyon		
Alın	7	27
Yaygın	7	32
Yarım	1	0
Şiddet	0,69±0,19	0,66±0,18
Süre (aralık)	15 dk-24 saat	10 dk-48 saat
Süre		
15-60 dk	11	24
60-240	2	15
>240 dk	2	20
Karakter		
Zonklayıcı	13	37
Sıkışma	2	22

Preiktal baş ağrısı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve epilepsi tipi açısından fark gözlenmedi (Tablo IV- 4). Özgeçmiş başağrısı alttiplerine bakıldığında ise fark yoktu (TabloIV- 5). Açık olarak söylemek gerekirse migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar arasında preiktal baş ağrısı oranları benzerdi (migren preiktal BA var: n=5, %23,8 ve gerilim preiktal BA var: n=8, %18,6; p=0,809).

Tablo IV- 4: Preiktal ve postiktal baş ağrısı olan ve olmayan epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması.

Özellikler	Preiktal			Postiktal		
	BA+ N=15	BA- N=91	P	BA+ N=59	BA- N=47	p
Ortalama yaş (yıl)	31,6±13,8	25,1±8,4	0,077	30,2±12,3	31,4±14,7	0,650
Cinsiyet			0,933			0,118
K	10 (66,7)	59 (65%)		35(59,3%)	35(73,9%)	
E	5 (33,3)	32 (35%)		24(40,7%)	12(26,1%)	
Epilepsi tipi			0,283			0,084
Semptomatik parsiyel	5(33,3%)	14(15,6%)		15(25,4%)	4(8,7%)	
Semptomatik jeneralize	0(0%)	10(11,1%)		7(11,9%)	3(6,5%)	
İdiyopatik parsiyel	0(0%)	10(11,1%)		5(8,5%)	5(10,9%)	
İdiyopatik jeneralize	6(40,0%)	28(31,1%)		20(33,9%)	14(30,4%)	
Kriptojenik parsiyel	3(20,0%)	17(18,9%)		7(11,9%)	13(28,3%)	
Kriptojenik jeneralize	1(6,7%)	11(12,2%)		5(8,5%)	7(15,2%)	

Postiktal baş ağrısı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında da yaş, cinsiyet ve epilepsi tipi açısından fark gözlenmedi (TabloIV- 4). Preiktal baş ağrısı yaşayan hastalardan farklı olarak özgeçmişte baş ağrısı varlığı ya da özgeçmiş baş ağrısı tipi açısından da anlamlı özellik izlenmedi (Tablo IV-5). Postiktal baş ağrısı olan 59 hastadan 42'sinde (%71,2) özgeçmiş baş ağrısı var olmasına karşın postiktal baş ağrısı olmayan 47 hastanın da 29'unda (%61,7) özgeçmiş baş ağrısı vardı (p=0,266). Benzer şekilde postiktal baş ağrısı yaşayan hastaların özgeçmişlerindeki baş ağrısı özellikleri arasında da anlamlı fark yoktu: migren %19,81 ve gerilim %40,56'sinde görülmekteydi. Geri kalan hastalar ise hem gerilim tipi hem migren tipi ağrı yaşamaktaydı (p=0,535).

Tablo IV- 5: Preiktal ve postiktal baş ağrısı olan ve olmayan epilepsi hastalarında özgeçmiş baş ağrısı varlığı ve tiplerine göre dağılım.

	Özgeçmiş BA		Özgeçmiş BA		
	Var n=71	Yok n=35	Migren n=21	Gerilim n=43	Migren + gerilim n=7
Preiktal Baş ağrısı					
Var	15 (%22,1)	0	5 (%23,8)	8 (%18,6)	2 (%28,6)
Yok	56 (%78,9)	35 (100)	16 (%76,2)	35 (%81,4)	5 (%72,4)
P		0,002			0,809
Postiktal Baş ağrısı					
Var	42	17	14	24	5
Yok	29	18	7	19	2
P		0,266			0,535

V.TARTIŞMA

Epilepsi hastaları arasında seçilen grupta, özgeçmişinde başağrısı olma olasılığı %66.9 olarak bulundu. Türkiyede yapılan başağrısı epidemiyoloji çalışmasına göre, toplumda başağrısı prevalansı %49.2 tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla, epilepsi hastaları arasında başağrısı prevalansının topluma göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada 106 epilepsi hastasının, 21'inde migren(%19.81), 43'ünde gerilim tipi başağrısı (%40,56) ve 7'sinde hem migren hem gerilim tip başağrısı (%6,60) görüldü. Bulduğumuz en önemli sonuçlardan birisi, 28 hastada (%26,41) migren görülmesiydi ve bu da yapılan çalışmalarda görülen değere (%16,4) göre belirgin bir artış göstermektedir(21)

William. GOVER, 1906 yılında yaptığı çalışmada, migren ve epilepsi arasında benzerlik olduğunu iddia etti (63)Anderman, migren'in epilepsinin sınırında olduğundan bahsetti. Gower migren ve epilepsinin çoğunlukla birlikte aynı hastada oluştuğunu ve her iki hastalığın karakter ve natür olarak benzer olduğundan bahsetti.

Araştırmalarda migren aurası ve fokal nöbetlerin patofizyolojik mekanizmalarının arasında belirgin benzerlik var olduğunu gösterdi.

Her iki durumun sorumlu genlerin belli olması belki ortak mekanizmada en güçlü tanık olacaktır.

Fred ANDERMANN, 1987 yılında migren ve epilepsi kitabında komorbitenin mutemmel nedenlerin izah etti.

(1)Her iki durum sık olduğu için tesadüfi olarak da birlikte görülür.

(2) Her iki hastalık bir birine sebep olmak üzere ilişkilidir.

(3) Her iki hastalık genetik ve patofizyolojik temelinde ortaktır(2).

Migren ve epilepsi sık olan nörolojik bozukluktur,gerçi migren epilepsiye göre sıktır.

Epilepsi hastalarında migren prevalansı 8-24% (2)tahmin edilmektedir ve migrenin sıklığı topluma göre yaklaşık iki kat fazladır(64-65).

Yeni bir araştırmada, baş ağrısı olan büyük bir çocuk grubunda epilepsi insidansına bakılmış, bu araştırmada,migreni olan çocukların gerilim baş ağrısına göre epilepsi riskinde 3,2 kat artış görülmüştür. Gerçi eski araştırmalarda epilepsinin sadece auralı migrenle ilişkisi bulmuştur(67). Yeni çalışmalarda hem auralı ve hem aurasız migrenli hastalarda epilepsi insidansında artış görülmüştür.

Hastaların çoğunda epilepsi sonrası auralı migren izlenir.

Epilepsi tipi açısından,idiopatik parsial ve jeneralizede(özellikle en sık parsiyalde) özgeçmiş başağrısı sık görüldü.bunun nedeni belki idiopatiklerde oksipital tip epilepsiler,yanlışlıkla migren olarak tanılır.

Özgeçmişlerinde başağrı olanlarda MR ve EEG normal olması, idiopatik tip epilepsi olduğunu destekliyor. Ancak beklenenin aksine migren ön planda değildir. Bunun nedeni belki hasta sayısı az olması veya hastaların verdiği anamnezin yetersizliğine bağlıdır. Bazı yaşlı hastalarda uzun zaman önce başağrıları bitmiş olduğu için yanlış bilgi kaynağı olabilirler.

Genellikle migrenli hastalarda epilepsi prevalansı 1-17%, ortalama 5.9% olup toplum ortalamasından (%0,5-1) yüksektir.

Genellikle parsiyel epilepsiler özellikle kriptojenik epilepsiler, idiyopatik epilepsiye göre daha fazla migren riski taşımaktadır(3).

Bizim çalışmada bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemekle birlikte bu muhtemelen örneklerin küçük oluşuna bağlanabilir.

Migren ön planda çıkmamasına karşın nöbet öncesi ve sonrası baş ağrılarında migrene benzer özellikler görüldü. Bulduğumuz sonuçlardan biri, postiktal baş ağrısı preiktale göre uzun süreli ve daha sık olduğudu.

İlginç olarak preiktal baş ağrısı olan hastaların tamamında (15 hastada) özgeçmişinde baş ağrısı bulundu.

Sonuçta özgeçmişte baş ağrı varlığı preiktal baş ağrısı ile ilişkili bulundu.

2002 yılında yapılan , migren ve epilepsi çalışmasında, preiktal baş ağrısı %14,8 hastada saptanmış ve cinsiyete göre fark izlenmemiştir. Preiktal baş ağrısının önemli özellikleri arasında , zonklayıcı karakterde, frontalde lokalize ve orta şiddette ve ortalama süresi 8,4 saat olarak saptanmıştır.

İktal baş ağrısı %2,2 hastada görülmüş ve frontale lokalize, hafif-orta şiddetli, zonklayıcı ve 30-60 saniye süreliymiş.

Postiktal baş ağrısı %48,8 hastada saptanmış ve cinsiyet açısından fark izlenmemiş. Postiktal baş ağrısı genellikle sekonder jeneralize tonik klinik

nöbet sonrası bulunmuş.ve frontale lokalize ,orta şiddetli sıkıştırıcı karakterde ve ortalama süresi 5,9 saat sürmüştür.

Postiktal baş ağrısı genellikle GTK sonrası (%74,4) sıkıştırıcı ve KPN sonrası (%95,6) oranında zonklayıcı özellikte bulunmuştur(66).

1960 yılında,William G.LENNOX ve A.LENNOX, epilepsi ve ilişkili bozukluklar kitabında "migralepsi" teriminden bahsetmişlerdir ki muhtemel bulantı ve kusma ile olan oftalmik migren sonrası karakteristik epilepsi belirtileri için bu terimi kullanmışlardır (67). Son yıllarda IHS sınıflamasında da migralepsi yerleşmiştir.

Ancak, oksipital lob nöbeti migren aurasından ayırmak zor olduğu için,sıkça yanlışlıkla migralepsi teşhisi konulur(68,69). Aslında, literatüre bakıldığında migralepsi çok nadir görülür (70). Tersine,postiktal baş ağrısı ile çoğu zaman beraber olan oksipital nöbeti migrenden ayırmak mümkün olmayabilir(68,71).

Bu nedenle, Panayiotopoulos'a göre (69), migralepsilerin çoğunda oksipital epilepsi doğru tanıdır. Aynı hastada migren ve epilepsinin ortak patofizyolojik mekanizmasının muhtemel olduğu düşüncesinin özel örneği, FHM'dir.ki Migren atakları ve nöbetler birlikte oluşur (72). Bazı FHM örneklerinde migren nöbeti tetikler ve gerçek migralepsi oluşur.Ayrıca migrenöz serebral inmenin nöbete neden olabileceği de akılda tutulmalıdır(73). Baş ağrısı sıkça nöbetlerle birlikte oluşur,hâlbuki migrenin nöbeti tetiklemeşi olağandışıdır. Preiktal ve iktal baş ağrısı nadiren görülmektedir. Ama postiktal baş ağrısı sık olarak ve migrene benzer özellikte olabilir(3).

Oksipital nöbet, tonik klonik nöbet ve temporal lob nöbette, postiktal migren benzeri baş ağrısı görülmektedir. Ancak,frontal lob nöbetleri sonrası ya da basit parsiyel nöbet sonrası nadiren oluşmaktadır

(72). Rapor edilen hastalarda gösterilmiştir ki postiktal başağrısı sumatiptana cevap vermektedir(17). Bu yüzden, migrende olduğu gibi, nöbetler bazı durumlarda trigeminovasküler ağrı mekanizmasını tetiklediği düşünülmektedir.

Ortak patofizyolojik mekanizmalar ve migrenli hastaların antiepileptiklere iyi yanıtı göz önüne alındığında aynı hastalığın değişik fenotipleri olduğunu söylemek fazla iddialı olsa da migren ve epilepsinin aynı sendrom spektrumun farklı uçlarındaki hastalıklar olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır.ancak bu konuda klinik olduğu kadar moleküler düzeyde de daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

VI. ÖZET

Giriş: Çalışmalar, özellikle migren ile epilepsi arasında ilişkiye işaret etmektedir. Bu ilişki epidemiyolojik açıdan birbirlerine sık eşlik etmeleri, klinik bulgularının ve patofizyolojide ileri sürülen hipotezlerin benzemesi ile desteklenmektedir. Migren; epilepsi ile birlikte olabileceği gibi bazen nöbetlerin bir parçası da olabilir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, epilepsi tanısı olan hastalarda hem özgeçmiş hem periiktal baş ağrısı ve migren sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamıza epilepsi nedeniyle takip edilmekte olan toplam 106 hasta dahil edilmiştir. Yaş aralığı 15-75 yıldır. Tüm hastalarda, hazırlanan soru formu anketi ile Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin tanı kriterlerine göre migren baş ağrısı varlığı araştırılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda epilepsi hastaları arasında özgeçmiş baş ağrısının topluma göre sık olduğu 71 (%66,9) ve özgeçmiş baş ağrılarının özellikle idiopatik epilepsili grupta 37(%52) kümелendiği dikkati çekmiştir. Ancak migren ve gerilim baş ağrısı gibi alt tipler arasında fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda epilepsi hastalarındaki migren sıklığı (%26) toplumdaki sıklığından (%16) daha yüksek olarak saptanmıştır. Postiktal baş ağrıları hastaların yaklaşık yarısında görülmesine karşın preiktal baş ağrıları daha nadirdir (%14,1). Bu her iki tip baş ağrıları da özellikler açısından migrenöz tipte baş ağrılarına benzemektedir. İlginç olarak preiktal baş ağrıları sadece özgeçmiş baş ağrısı yaşayan epilepsi hastalarında izlenmiş, postiktal baş ağrıları için benzer özellik saptanamamıştır.

Yorum: Epilepside baş ağrısı sık olarak izlenmektedir. Özgeçmiş baş ağrıları epilepsi tipi ile ilişkilidir. Preiktal ve postiktal baş ağrıları migrene benzemektedir.

Anahtar Kelimeler: *Migren, Epilepsi, ilişki, postiktal baş ağrısı, preiktal baş ağrısı*



VII. SUMMARY

Introduction: Studies have indicated the association between migraine and epilepsy. This association is supported by the epidemiological findings like frequent concurrence, similar clinical findings and suggested pathophysiological hypothesis. In the light of this knowledge we aimed to analyze frequency of headache and migraine both in history and periictal period in patients with epilepsy.

Patients and method: A total of 106 patients who were followed with the diagnosis of epilepsy were enrolled in the study. Age range was 15-75 years. All patients were investigated with a questionnaire form which was included the International Headache Society criteria for migraine.

Results: In our study, high frequency of headaches in history in epilepsy group 71 (66.9%) compared to population and clustering of headache in history in the idiopathic epilepsy group 37 (52%) attracted attention. However, no difference was observed between subtypes like migraine or tension type headache. Although postictal headaches were seen in almost half of the patients, preictal headaches were rarer (14.1%). Both types mimicked migrainous headaches regarding features. In our study migraine prevalence in epilepsy patients (26%) was higher than the population(16%). Interestingly, preictal headaches were only seen in patients who were experiencing headache in history whereas there was no similar finding regarding postictal headaches.

Conclusion: Headaches are commonly observed in epilepsy. Headache in history is associated with epilepsy type. preictal and postictal headaches resemble migraine.

Key words: *Migraine, Epilepsy, association, postictal headache, preictal headache*

VIII. KAYNAKLAR

1. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*, 1994;34:319-328.
2. Anderman F. Clinical features of migraine-epilepsy syndromes. In Anderman F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. p.20-89
3. Silberstein SD, Lipton RB, Haut S. Migraine. In: J Jr. Pedley TA; editors: *EPILEPSY: a comprehensive textbook*. 2. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2008. pp.2733-2743.
4. Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology*, 1983;33:1493-1495.
5. Blau JN. Migraine pathogenesis: the neural hypothesis reexamined. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 1984;47:437-442.
6. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 1994;57:1371-1374.
7. Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N ve ark. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin*, 1990;8:817-828.
8. ROZEN TD, Shanske S, Otaegui D ve ark. Study mitochondrial DNA mutations in patients With migraine with prolonged aura: *Headache*, 2004;44(7):674-677.
9. Schacter SC, Richman K, Loder E ve ark. Self-reported characteristics of postictal headaches. *J Epilepsy*, 1995;8:41-43.
10. Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*, altıncı Baskı 2012, S: 1715-1744.

11. Siva A, Hncı M.Baş,boyun ve bel ağrıları.İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Sempozyum,2002;30:39-51.
12. . Panayiotopoulos CP. Difficulties in differentiating migraine and epilepsy based on clinical and EEG findings.Andermann F,Lugaresi E,ed.Migraine and Epilepsy.Boston:Butterworth,1987;31-46.
- 13.Raskin NH. Conclusions.headache,1990;30:24.
14. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders,cranial neuralgias and facial pain.Cephalalgia, 1988;8:1-96.
15. Domzal T. Electroencephalographic studies in migraine. Neurol Neurochir pol,1975;9(3):337-341.
16. gronseth GS, Greenberg MK. The utility of the electroencephalogram in the evaluation of patients presening with headache:a review of the literature.Neurology,1995;45:1263-1267.
17. İnan L.E. Nörolojide Yeni Ufuklar Başağrıları. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011; S: 15-61.
- 18.Stavner LJ.Scher AI:Epidemiology of Headache.In:Olesen,J.,Goadsby,P.J.,Ramadan,N.M.,Tfelt-hansen,P.,Welch,K.M.A.ed editörler.The headaches. 3.baskı.Philadelphia:Lippincot Williams and Wilkins;2006. S.743-5.
19. Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice,altıncı Baskı 2012, S: 1715-1744.
- 20.Ertaş M,Akman-demir G Klinik Uygulamada Baş ağrısı 2004,S:47-113.

21. Siva A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003; 2: 94-97.
22. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş Ağrılarının Fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003; 2: 98-102.
23. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? Exp Brain Res 2009; 196: 179-193.
24. Buzzi M.G, Moskowitz M.A. The pathophysiology of migraine: year 2005. J Headache Pain 2005; 6: 105-111.
25. Cutrer FM. Pathophysiology of Migraine. Semin Neurol 2010; 30: 120-130.
26. Borsook D, Burstein R, Moulton E, Becerra L. Functional Imaging of the Trigeminal System: Applications to Migraine Pathophysiology. Headache 2006; 46: 32-38.
27. D'Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. Neurol Sci 2010; 31: 1-7.
28. Dalkara T, Zervas N.T, Moskowitz M.A. From spreading depression to the trigeminovascular system. Neurol Sci 2006; 27: 86-90.
29. Moskowitz M.A. De□ning a Pathway to Discovery from Bench to Bedside: The Trigeminal System and Sensitization. Headache 2008; 48:688-690.

30. Zhang X, Levy D, Kainz V, Noseda R. Activation of Central Trigeminovascular Neurons By Cortical Spreading Depression. *Ann Neurol* 2011; 69: 855-865.

31. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal Nociceptive Transmission in Migraineurs Predicts Migraine Attacks. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31(6): 1937-1943.

32. Aurora S H, Kulthia A, Barrodale P M. Mechanism of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 57-63.

33. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered Functional Magnetic Resonance Imaging Resting-State Connectivity in Periaqueductal Gray Networks in Migraine. *Ann Neurol* 2011; 70: 838-845.

34. Vollono C, Ferraro D, Miliucci R, Vigevano F, Valeriani M. The abnormal recovery cycle of somatosensory evoked potential components in children with migraine can be reversed by topiramate. *Cephalalgia* 2009; 30(1): 17-26.

35. Ozkul Y, Bozlar S. Effects of Fluoxetine on Habituation of Pattern Reversal Visually Evoked Potentials in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2002; 42: 582-587

36. Stephen L. Hauser. Nobctlcr ve epilepsi. *Harrison Noroloji. Boliim* 14; 2008.

37. Lowenstein D.H. Seizures and epilepsy. *Harrison's Neurology in clinical medicine* Ed: Stephen L. Hauser. 16 th edition 2006; (14) 187 -212.

38. Ogul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Noroloji Bursa: Uludag Universitesi Basimevi, 2002; 131-158.
39. Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice, Beşinci Baskı 2008, S:1909-1946.
40. The commission on Epidemiology and prognosis. The International League against Epilepsy. Guidelines on epidemiologic studies. *Epilepsia*, 1994; 34: 592-596.
41. Gilroy J. (2000). Epilepsy in Basic Neurology. Third Edition, McGraw – Hill Companies, 85-121.
42. www.itf.org
43. Crino P.B. Gene Expression, Genetics and Genomics in Epilepsy: Some Answers, More Questions. *Epilepsia*, 2007; 48(2): 42 - 50.
44. Najim I.M, Janigro D, et al. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wyllie, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. 3. ed Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2001: 33-44.
45. Pitkanen A, Kharatishvili I, et al. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia*, 2007; 48: 13 - 20.
46. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.

47. Commission on the classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for the classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268 - 278.

48. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

49. Panayiotopoulos C.P. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. First Ed. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005; 1 - 28.

50. Lüders H.O, Wyllie E. Classification of seizures. Wyllie E. (editor). *The Treatment of Epilepsy*. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 287-97.

51. Renda Y. Jeneralize Epilepsiler. *Katki Pediatri Dergisi*. Hacettepe Oniversitesi Tip Fakiiltesi Çocuk Saghgi ve Hastabklan Anabilim Dalı ve Çocuk Saghgi Enstitüsü Yayımı. Ankara 1994; 6: 464-475.

52. Zupanc M.L. Update on epilepsy in pedialric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:899-916.

53. Yaltkaya K, Balkan S, Oguz Y. *Noroloji Ders Kitabı*. Palme yayıncılık, 3.Baskı, Ankara 1998; 219 - 237.

54. Lüders H.O, Wyllie E. Classification of epilepsies. Wyllie E. (editor). *The Treatment of Epilepsy*. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 453-466.

55. Bittencourt PRM, Adamolekun B, et al. *Epilepsy in the tropics*.

Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. 1996; 37: 1121 - 1127.

56. Lüders H.O, Wyllie E. Symptomatic focal epilepsies. Wyllie E. (editor). *The Treatment of Epilepsy*. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 467-473.

57. Manford M, Hart Y.M, Sander J.W, Shorvon S.D. The National General Practice Study of Epilepsy: partial seizures in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1911-1917.

58. Wilkinson I. M. S. *Norolojinin Temel İlkeleri*, (Çeviren: Baysal A.L) Hekimler yayın birliği, Ankara 1992.

59. Meldrum B.S. Why and when are seizures bad for the brain? *Trends Pharmacol Sci*, 2001; 22: 445-446.

60. Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin. Neurosci*. 2004; 58(3): 3 - 6.

61. Bora I, Taskapioğlu O. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi* 2003; 9(2): 91 -102.

62. 17 Deckers C.L, Gcnton P, et al. Current limitations of antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res*. 2003; 53: 1 -17.

63. Govers WR. *Clinical Lectures on the borderland of epilepsy*. III.-Migraine. *Brit Med J* 1906; 2(2397): 1617-1622.

64. Anderman F. Clinical features of migraine-epilepsy syndromes. In Anderman F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. p.30

65. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sarori S, Salviati L, Clementi M, Montagna P, Battistella PA. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11:235-240.

66. Karali-Savran F, Göksan B, Yeni SN, Ertan S, Uzun N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. *seizure*. 2002 Jan;11(1):67-9.

67. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little, Brown and Company. Boston: 1960.

68. Panayiotopolos CP. Visual phenomenon and headache in occipital epilepsy: a review, a systemic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord*. 1999;1:205-216.

69. Panayiotopolos CP. Migraine and the significance of differentiating occipital seizure from migraine epilepsy. *2006*; 47:806-808.

70. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migraine: a call for a revision of the definition. *Epilepsia*. 2009;50:2487-2496.

71. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, Kanemoto K, Nakano T, Matsuura M, Hara S. Characteristics of postictal headache in patient with partial epilepsy. *Cephalalgia* 2004;24:23-28.

72. Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, Sperling MR. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. *Epilepsy Behav*. 2010;17:293-295.

73. Panayiotopolos CP. *The Epilepsies. Seizures. Syndrome and management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing: 2005.

74.Schon F.Blau JN.Post-epileptic headache and migraine.J Neurol Neurosurg Psychiatry:1987;50:1148-1152.

75.Jacob J.Goadsby PJ.Duacan JS.Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache.Neurology.1996;47:1104.

IX.EK 1 – Çalışmada kullanılan anket formu

1. Gönderen hekim/birim:
2. Hastanın adı/soyadı:
3. Teflon numarası:
4. Yaş:
5. Cinsiyet:
6. Onay:
7. Baş ağrısı var mı?
8. Baş ağrısının özellikleri:

A:Baş ağrınız sırasında bulantı-kusma oluyor mu?

B:Baş ağrınız sırasında ışığa karşı hassasiyetiniz oluyor mu?

C:Baş ağrınız sırasında sese karşı hassasiyetiniz oluyor mu?

D:Baş ağrınız sırasında günlük işlerinizi yapabiliyor musunuz?

E:Baş ağrınız genellikle başın neresinde oluyor?

F:Baş ağrınız ne kadar sürüyor.?

G:Baş ağrınız zonklayıcı mı?sıkıcı mı?

H:0-10 arası şiddeti nedir?

İ:Başlangıç tarihi(yaş):

J:sıklığı: Ayda: Haftada:

Baş ağrısının tipi:

A:Migren B:Gerilim C: Diğer primer tipi baş ağrısı:

9. Nöbetle ilişkili baş ağrısı var mı?

I.Nöbet öncesi:

A:süresi ne kadar sürüyor.

B:karakteri(zonklayıcı sıkıcı)

C:şiddeti (0-10 arası puan verin)

E:lokalizasyonu(birtaraflı yaygın frontal)

II. Nöbet sırası:

A:süresi ne kadar sürüyor.

B:karakteri(zonklayıcı sıkıcı)

C:şiddeti (0-10 arası puan verin)

E:lokalizasyonu(birtarafli yaygın frontal)

III.Nöbet sonrası:

A:süresi ne kadar sürüyor.

B:karakteri (zonklayıcı () sıkıcı ())

C: şiddeti (0-10 arası puan verin)

E:lokalizasyonu(birtarafli yaygın frontal)

10. Hastanın EEG'si
11. Hastanın Kraniyal MR'i:
12. Hastanın kullandığı ilacı:
13. Hastanın epilepsi tipi: