

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİGRENLİ HASTALARDAKİ OTONOMİK FONKSİYONLARIN
SEMPATİK DERİ YANITI VE RR İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ İLE
ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aysel MİLANLIOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Temel TOMBUL**

VAN-2009

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında auralı ve aurasız migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki otonomik fonksiyonlarının değerlendirilmesi sempatik deri cevabı ve RR interval değişkenliği kullanılarak yapılmış ve bu elektrofizyolojik değerlendirmelerin migren hastalarının hem atak sırasında hem de atak sonrası dönemdeki otonomik fonksiyonlarla ilgili değişikliklerinin tespitinde kolay ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceği varsayımının test edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma sırasında büyük bir özveri ile danışmanlığımı yapan, sabrını ve bilgisini her zaman kendime örnek aldığım çok değerli sayın Doç. Dr. Temel TOMBUL hocama,

Hastaların elektrofizyolojik testlerle ilgili kayıtlarının alınmasında yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen başta sayın Yrd. Doç. Dr. Refah SAYIN hocama ve tüm elektromiyografi laboratuvarı çalışanlarına,

İstatistiksel testlerin yürütülmesinde yardımcı olan sayın Murat BOYSAN'a,

İhtiyaç duyduğum her anda yanımda olan ve sonsuz desteğini daima yanımda hissettiğim sevgili eşim Koray MİLANLIOĞLU'na, biricik oğlum Muhammed Eren MİLANLIOĞLU'na ve bugünlere gelmemde emeklerini hiç esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Tarihçe.....	5
4.2. Epidemiyoloji.....	6
4.3. Genetik.....	7
4.4. Sınıflama	10
4.4.1. Migren Sınıflaması.....	10
4.4.1.1. Aurasız Migren.....	11
4.4.1.2. Auralı Migren.....	12
4.4.1.2.1. Özgün Auralı Migren.....	13
4.4.1.2.2. Özgün Auralı Migrene Benzemeyen Baş ağrısı.....	13
4.4.1.2.3. Baş ağrısız Özgün Aura.....	13
4.4.1.2.4. Familial Hemiplejik Migren.....	14
4.4.1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren.....	14
4.4.1.2.6. Baziller Tip Migren.....	15
4.4.1.3. Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının	
Periyodik Sendromları.....	15
4.4.1.3.1. Siklik Kusma.....	15
4.4.1.3.2. Abdominal Migren.....	15
4.4.1.3.3. Çocukluk Çağının Bening Paroksizmal Baş	
Dönmesi.....	16
4.4.1.4. Retinal Migren.....	16
4.4.1.5. Migrenin Komplikasyonları.....	16
4.4.1.5.1. Kronik Migren.....	16
4.4.1.5.2. Migren Statusu.....	17
4.4.1.5.3. Enfarktsız Persistan Aura.....	17

4.4.1.5.4. Migren Enfarktı.....	17
4.4.1.5.1. Migrenin Tetiklediği Epileptik Nöbetler.....	17
4.4.1.6. Olası Migren.....	17
4.5. Migren Tanısı ve Klinik Fazları.....	18
4.5.1. Prodrom Fazı.....	18
4.5.2. Aura Fazı.....	19
4.5.3 Baş ağrısı Fazı.....	20
4.5.4. Düzelmeye Fazı.....	20
4.6. Patofizyoloji.....	21
4.7. Tedavi.....	28
4.7.1. Semptomatik Tedavi.....	28
4.7.2. Gelecekteki Tedavi Seçenekleri.....	31
4.7.3. Koruyucu Tedavi.....	31
4.8. Migren ve Elektrofizyolojik Testler.....	36
4.9. Otonomik Sinir Sistemi Anatomisi ve Fizyolojisi.....	37
4.9.1. Otonomik Sinir Sistemi Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	41
4.10. Sempatik Deri Yanıtı.....	41
4.10.1. Sempatik Deri Yanıtı Orjini.....	42
4.10.2. Klinik Uygulamalar.....	42
4.11. Kalp Hızı Değişkenliği.....	45
4.11.1. Standart Situmuluslara Cevaptaki Kalp Hızı Değişkenliği.....	46
4.12. Migrenli Hastalardaki Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler.....	49
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
5.1. Gereç.....	50
5.1.1. Katılımcılar.....	51
5.2. Yöntem.....	52
5.2.1. İstatistiksel Analizler.....	53
6. BULGULAR.....	55
7. TARTIŞMA.....	91

8. SONUÇ.....	102
9. KAYNAKLAR.....	104
10. ÖZGEÇMİŞ.....	113

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin konverting enzim
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
CSD	: Kortikal yayılan depresyon
DHE	: Dihidroergotamin
ET	: Endotelin
FHM	: Familial hemiplejik migren
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
HRR	: Kalp hızı düzelmesi
ICHD	: Uluslararası baş ağrısı sınıflandırması
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
LDLR	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NE	: Nöropinefrin
NKA	: Nörokinin A
NO	: Nitrikoksit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
NTS	: Nukleus traktus solitarius
OSS	: Otonomik sinir sistemi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PSS	: Parasempatik sinir sistemi
RRIV	: R-R interval değişkenliği
SDY	: Sempatik deri yanıtı
SHM	: Sporadik hemiplejik migren

SOA	: Santral otonomik alan
SP	: Substance P
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TNC	: Trigeminal nükleus kaudalis
VIP	: Vazointestinal peptid
VSS	: Vagal sinir stimülasyonu
χ^2	: khi kare

1. ÖZET

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonda eşlik ettiği primer baş ağrısı bozukluğudur. Migrenlilerde özellikle atak sırasında olmak üzere atak sonrasında ve ataksız dönemlerde otonomik disfonksiyon bulguları görülmektedir. Bu nedenle otonomik sinir sisteminde mevcut olan bir düzensizliğin henüz tam olarak aydınlatılamamış migren patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada migrenlilerde baş ağrısız dönemde ki otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda dört ekstremiteden elde edilen sempatik deri yanıtı, dinlenme ve derin solunum sırasındaki R-R interval değişkenliği kullanıldı. Çalışmada 20 auralı ve 62 aurasız, yaşları 34.5 ± 8.5 arasında değişen 82 hasta değerlendirildi. Hastaların sonuçları, yaşları 33.7 ± 8.1 olan 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Migrenli hastalardaki sempatik deri cevabı latanslarının kontrollerden uzun olması ($p < 0.05$) sempatik hipofonksiyon şeklinde yorumlandı. Kalp hızı değişkenliğiyle ilgili derin solunum sırasındaki E:I oranı, %D, %D-R değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması ($p = 0.010$, $p = 0.012$, $p = 0.041$) parasempatik aktivitedeki azalmayı gösterdi. Fakat gerek auralı-aurasız gerekse OSS disfonksiyon bulgusu olan ve olmayan hastalarda sempatik deri yanıtı ve kalp hızı değişkenliği değerleri açısından farklılık saptanamadı ($p > 0.05$).

Sonuçlarımız, hem auralı hem aurasız migrenli hastalardaki sempatik cevapların ve parasempatik aktivite ile ilgili bazı parametrelerin azaldığını göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak; OSS'nin elektrofizyolojik olarak gösterilen bu disfonksiyonunun, migren patogenezinde rol oynayabileceği ve klinik bulgu olmasa dahi migrenli hastalarda olası otonomik sinir sistemi bozukluğunun eşlik edebileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Migren, otonom sinir sistemi, sempatik deri cevabı, kalp hızı değişkenliği

2. SUMMARY

Migraine is a primer headache disorder accompanied by diverse combinations of neurological, gastrointestinal and autonomic changes. In the patients with this disease, autonomic dysfunction findings are especially seen during in attack and also post-attack and without attack periods. Therefore it is thought that any disorder found in autonomic nervous system may play a role in migraine pathogenesis that is not completely described up to now.

The aim of this study was to assess functions of autonomic nervous system between headache-free period in migraine patients. In our study; sympathetic skin response taken from four extremities, R-R interval variability in the course of rest and profound respiration were used. During study 82 patients, 20 with aura and 62 without aura, aged 34.5 ± 8.5 years, were appreciated. Clinically, there were dysfunctions of autonomic nervous system in 50 of patients. All results were compared with a control group containing 35 healthy people with 33.7 ± 8.1 years old. Prolonged latency of sympathetic skin response ($p < 0.05$) in migraine patients according to the controls was interpreted as sympathetic hypofunction. Low values of E:I ratio taken during deep respiration, %D, %D-R ($p = 0.010, p = 0.012, p = 0.041$) related with variability of heart rate showed reduction in parasympathetic activity. However in both patients with aura and without aura, and with or without findings of autonomic nervous system dysfunction, there were no differences with regard to the sympathetic skin response and heart rate variability ($p > 0.05$).

Our results showed reduced sympathetic response and some parameters related to parasympathetic activity in the migraine patients with and without aura. According to the all these results, dysfunctions of autonomic nervous system that is described by electrophysiological may play a role in the migraine pathogenesis and it is concluded that potential autonomic nervous system disorder may accompany in migraine patient without clinical findings.

Key words: Migraine, autonomic nervous system, sympathetic skin response, heart rate variability

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren; nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur (1).

Dünya üzerinde yaklaşık 240 milyon insanın her yıl yaklaşık 1,4 milyar migren atağı geçirdiği tahmin edilmektedir. Migren, primer baş ağrıları arasında özür lülük yapıcı etkisi en sık olan baş ağrısıdır. Şu an Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya çapında iş görmezliğe yol açan hastalıklar arasında 19. sırada yer aldığı belirtilmektedir (2). Migrenin, ekonomik ve sosyal yansıması ciddi boyutlarda olup hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (3).

Bugüne kadar ortaya konulan birçok hipoteze rağmen halen patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Klinik takipte, migren hastalarının özellikle atak sırasında olmak üzere atak sonrası ve ataklar arası dönemde otonomik disfonksiyon bulgularına sahip olduklarının görülmesi; otonom sinir sistemi fonksiyonlarında oluşan bazı değişikliklerin migren patogenezinde önemli bir role sahip olacağı düşüncesini akla getirmiştir. Bu nedenle son yıllarda ki migren patofizyolojisi ile ilgili çalışmaların çoğu otonom sinir sistemi fonksiyonlarının farklı yöntemler kullanılarak incelenmesine kaymıştır.

Bu çalışmada sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi sempatik deri yanıtı (SDY) ile parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi ise R-R interval değişkenliği (RRIV) kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmamızda, ataklarına otonomik disfonksiyon bulgularının eşlik ettiği ve etmediği migrenli hastalarda ataklar arası dönemde anormal SDY ve RRIV varlığı araştırılmış ve bu elektrofizyolojik değerlendirmelerin, hastalardaki otonomik fonksiyon bozukluğunun ortaya

konulmasında kolaylıkla ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran 62 aurasız, 20 auralı migreni olan toplamda 82 hasta ile 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu incelenmiştir. Katılımcıların, otonom sinir sistemi fonksiyonları ile ilgili elektrofizyolojik değerlendirmelerinde 4 ekstremiteden elde edilen SDY ile istirahat ve derin solunum sırasındaki RRIV kayıtları alınmıştır.

Hasta grubundaki SDY latansları kontrol grubu değerlerine göre daha yüksek bulunmuş ve bu sonuç hastalardaki sempatik hipofonksiyon lehine yorumlanmıştır. Ancak auralı ve aurasız hasta grupları ile migren ataklarına otonom sinir sistemi disfonksiyon bulgularının eşlik ettiği ve etmediği hasta grupları arasında bu değerlendirmelerle ilgili anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki RRIV ile ilgili parametrelerin karşılaştırılmasında hasta grubunda daha düşük değerler elde edilmiş ve bu sonuç migrenlilerdeki parasempatik hipoaktivitenin varlığı şeklinde değerlendirilmiştir. Gruplar arasında birkaç parametre dışında belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmanın sonucunda ortaya konulan elektrofizyolojik bazı anormallikler, ataklar arası dönemde bile migrenli olguların çoğunda otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir.

Biz elde ettiğimiz bu bilgilerin ışığında; daha fazla hastanın, daha farklı yöntemlerle incelendiği, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu, bu çalışmaların hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağını ve gelecekte daha iyi tedavi seçeneklerinin geliştirilebileceğini vurgulama ihtiyacı duyduk.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tarihçe

Migren ile ilgili ilk kaynaklar, Milattan Önce (M.Ö.) 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yayınlanmış en eski kaynak, migreni tanımlayan Sümer epik şiiridir. Hipokrat, M.Ö. 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde vizüel aural semptomları ve bunların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya’da yaşayan Aretaeus, sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir.

Migren terimi, ilk kez Milattan Sonra (M.S.) yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. Bu terim Latinceye “hemikranium” olarak çevrilmiş, daha sonra “migranea” olarak söylenmeye başlanmıştır. Günümüzdeki ismi olan Fransızca telaffuzla “migraine” 18. yüz yıldan beri kullanılmaktadır (4, 5).

1900 yılında Deyl, menstrual migren de dahil olmak üzere migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür.

1925 yılında Rothlin, ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartratın ciltaltı enjeksiyonu ile başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938’de John Graham ve Harold Wolff, ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır (6).

Dihidroergotamin (DHE), 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım, Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır.

4.2. Epidemiyoloji

Migren; insanların hayat kalitesi ve iş gücünü azaltan, çoğunlukla genç ve orta yaşlı bireyler olmak üzere popülasyonun %10'nunu etkileyen bir hastalıktır.

Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Beyaz ırkta prevalans, siyah ve sarı ırka göre daha yüksektir. Prepubertal çocuklarda, seks ayırımı belirgin değil iken, erişkinler arasındaki erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda daha sık olmasının nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen; kadın cinsiyet hormonlarının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

En sık başlama yaşı 2. ve 3. dekattadır. Migren prevalansı 4. dekata ulaşıncaya kadar artış gösterirken, bu dekat sonrasında bayanlarda daha fazla olmak üzere prevalans yaşla birlikte azalır (7, 8). 50 yaş üzerinde ilk kez migren ataklarının başlamasına %2 oranında rastlanmaktadır (1, 9, 10).

2006 yılında Avrupa'da yapılan epidemiyoloji çalışmasında, migren prevalansı %9.6 ile %24.6 (ortalama %13.7) olarak bulunmuştur. Kadınlarda bu oran %6.9 - %25 (ortalama %16.6), erkeklerde ise %2.7 - %13 (ortalama %7.5) olarak tespit edilmiştir (11).

Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında ise 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9'dur (12).

Cinsiyet ve yaşın dışında bazı demografik faktörlerin de baş ağrısıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Amerika Birleşik Devletinde çeşitli sosyal gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda migren tipi baş ağrısı için düşük gelir ve düşük eğitim düzeyi artmış risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (8). Öte yandan ülkemizde yapılan araştırmalarda, öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülür iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve sosyo-ekonomik düzey açısından migren

prevalansı önemli farklılık göstermemiştir. Bölgesel olarak bakıldığında; Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11.4 - %14.7 arasında değişmekte iken Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da bu oran artmakta ve %20.6 - %24 gibi değerlere ulaşmaktadır (12).

Migren prevalans değerlerinden söz edilirken, verilen oranlar migren atağı haftada bir-iki kez gelenleri alabildiği gibi, yılda sadece birkaç atak geçirenleri de içermektedir. Amerikan Migren Çalışmasında migren atak sıklığı ayda birden az olanların oranı %36, 1-3 arası olanlar %38, daha sık olanların oranı ise %26 olarak bulunmuştur. Atakların süresi %76 migrenlide 12 saatten kısa, %12'sinde 12-24 saat, diğer %12'sinde de daha uzun, şiddeti ise %64'ünde çok, diğerlerinde orta veya hafif derecelerde tanımlanmıştır. Aynı çalışmada auralı migren prevalansı %3,5 iken aurasız migren prevalansı ise %12,9 olarak bulunmuştur.

Migrenin ailesel özelliği iyi bilinmektedir. Nitekim aile bireylerinden birinde migrenin var olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşılma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda, migrenin %70 ve %80 oranında heredite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Fakat genetik faktörün tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için migrenin moleküler temelinin iyi tanımlanması gerekmektedir (13).

4.3. Genetik

Migrenin ailesel kümelenme gösterebildiğine ilk kez 1870'de Tissot tarafından dikkat çekilmiştir. Daha önceki familyal migren çalışmaları, açık bir mendelyan kalıtım paterni göstermemesine rağmen, son genetik epidemiyolojik ve poligenik multifaktöriyel model kullanılan ikiz çalışmaları genetik katkı hipotezini güçlendirmektedir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında; migrenli hastaların birinci derece akrabalarında auralı migreni olanlarda 1-4 kat, aurasız migrenlilerde 1-9 kat migren görülme ihtimali bulunmaktadır.

Yapılmış olan bilimsel çalışmalarda; aurasız migrene, hem çevresel hem de genetik faktörlerin; auralı migrene ise daha çok genetik faktörlerin neden olduğu ortaya konulmaktadır (14).

Mulder ve arkadaşlarının 6 ülkede GenomeEUtwin projesi kapsamında toplam 29717 ikiz çifti üzerindeki migren prevalansı ve genetik geçişi ilgili yaptıkları çalışmada genetik geçiş özelliği %34 - %57 olarak bulunmuştur.

Danimarka'daki ikiz çalışmasında ise, migren teşhisi konulan hastaların dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde daha yüksek oranda bulunması; hem auralı hem de aurasız migren patogenezinde genetik faktörlerin büyük ölçüde katkıda bulunduğunu doğrulamaktadır.

Migrenin nadir mendelyan formu olan Familial Hemiplejik Migren (FHM), migren ile ilişkili hücresel mekanizmanın tanımlandığı en başarılı modeldir. Danimarka'da yapılan geniş toplum kökenli bir çalışmada, Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)'li hastaların birinci derece akrabalarında auralı ve aurasız migren riskinde artış olduğu gösterilmiştir.

Kısa süre önce FHM'nin temelinde yer alan 2 tane iyon kanalı, 1 tane ATP exchanger kodlayan 3 adet gen bulunmuştur. Bu genlerdeki mutasyonlar, muhtemelen salıvermede artış ve sinaptik glutamatın yetersiz temizlenmesi yoluyla nöronal hipereksitabiliteye yardım etmektedir.

Ophoff ve arkadaşlarının, FHM'li hastalarda voltaj-kapılı Ca kanalının alfa 1 subünitesini kodlayan 19p13 kromozumunda yer alan CACNA1A genindeki mutasyonları göstermesiyle, migren araştırmalarında yeni bir çağ başlamıştır.

FHM'li hastaların %50'sinde CACNA1A mutasyonun olduğu ortaya konulmuş ve dünya genelinde 40 ailede ve 6 sporadik hemiplejik migreni olan hastada FHM'e neden olan

en az 17 farklı CACNA1A mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar özellikle hücre yüzeyindeki fonksiyonel kanalların yoğunluğu ve kanal kapıları olmak üzere esas olarak kanalların biyofizik özelliklerini etkilemektedir. FHM patogeneziyle ilgili esas fonksiyonel eksiklik önemsiz depolarizasyonlara açılma cevabına izin veren mutant kanalların neden olduğu kapak defektidir. Negatif potansiyellerdeki artmış kanal aktivitesi lokal Ca girişindeki artış ile nöronal hipereksitabiliteye neden olmaktadır.

FHM; genetik olarak heterojen özelliğe sahip bir hastalıktır ve bazı ailelerde 19 FHM1 lokusuyla bağlantı gösterilememiştir. 1997 yılında, geniş FHM'li İtalyan bir ailede yapılan çalışmada Na/K-ATPaz alfa 2 subünitesinde transmembran taşıyıcıyı kodlayan 1q21-31 kromozumunda lokalize ATP1A2 geninde 24 farklı mutasyon bildirilmiş ve bu hastalar FHM tip 2 olarak adlandırılmıştır.

FHM2, ATP1A2 mutasyonunda sinaptik kleften hem potasyumun hem de glutamatin glial hücre içerisine reuptakenin azaldığı tahmin edilmektedir.

Kısa süre önce, FHM'li 3 Alman ailede 2q24 kromozumunda lokalize nöronal voltaj kapılı sodyum kanal geni olan SCN1A geninde mutasyonun varlığı gösterilmiş ve bu hastalar FHM3 olarak nitelendirilmiştir. SCN1A gen mutasyonu sodyum kanalının inaktivasyon kinetiğini değiştirmekte ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salıverilmesini artırarak artmış nöronal eksitasyona yol açtığı öngörülmektedir.

Son yıllarda yapılan bazı yeni çalışmalarda ise hem migren hem de başağrısız aura için çeşitli duyarlı genlerin varlığı ortaya konulmuştur. Bunlar östrojen, progesteron, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), tümör nekrozis alfa, anjiyotensin I-converting enzim, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR), HLA-DRB1 ve insülin reseptör geni gibi bazı genlerdir (15).

4.4. Sınıflama

Bu çalışmamıza esas alınan sınıflandırmada, özellikle migrene yönelik duyarlılığı ve seçiciliği daha yüksek olan Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması (ICHD-II) 2004 ölçütleri (16) kullanılmıştır.

4.4.1. Migren Sınıflaması

Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması

(International Classification of Headache Disorders-ICHD-II) (2004)

4.4.1.1 Aurasız migren

4.4.1.2 Auralı migren

4.4.1.2.1 Özgün auralı migren

4.4.1.2.2 Özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı

4.4.1.2.3 Baş ağrısız özgün aura

4.4.1.2.4 Familial hemiplejik migren

4.4.1.2.5 Sporadik hemiplejik migren

4.4.1.2.6 Baziler tip migren

4.4.1.3 Migrenin sıklıkla öncüsü olan çocukluk çağıının periyodik sendromları

4.4.1.3.1 Siklik kusma

4.4.1.3.2 Abdominal migren

4.4.1.3.3 Çocukluk çağıının benign paroksizmal baş dönmesi

4.4.1.4 Retinal migren

4.4.1.5 Migrenin komplikasyonları:

- 4.4.1.5.1 Kronik migren
- 4.4.1.5.2 Migren statusu
- 4.4.1.5.3 Enfarktsız persistan aura
- 4.4.1.5.4 Migren enfarktı
- 4.4.1.5.5 Migrenin tetiklediği epileptik nöbetler

4.4.1.6 Olası migren

- 4.4.1.6.1 Aurasız olası migren
- 4.4.1.6.2 Auralı olası migren
- 4.4.1.6.3 Olası kronik migren

4.4.1.1 Aurasız Migren

Migrenin en yaygın olan tipidir (% 80- % 85). Başağrısının tipik özellikleri tek taraflı, pulsatil nitelikte, orta veya şiddetli yoğunlukta olması, günlük fiziksel aktivite ile ağrı şiddetinde artış, mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile ilişkili olmasıdır. Ağrı idiopatiktir, sıklıkla 1-2 saat içerisinde şiddetlenip, 4-72 saate kadar sürebilir.

Tanı Ölçütleri

- A- B ve D ölçütlerini karşılayan en az 5 atağın bulunması,
- B- 4-72 saat süren başağrısı ataklarının (tedavi edilmemiş ya da başarısızca tedavi edilmiş) olması,
- C- Aşağıdaki en az iki özelliği içeren başağrısının bulunması:
 - 1. Tek taraflı yerleşme,
 - 2. Pulsatil nitelikte olma,
 - 3. Orta veya şiddetli yoğunlukta ağrı,
 - 4. Günlük fiziksel aktivite ile alevlenme veya bu aktivitelerden kaçınmaya neden olma (yürüme veya merdiven çıkma gibi).

D- Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

1. Bulantı ve /veya kusma,
2. Fotofobi ve fonofobi.

E- Başka bir bozukluğa bağlı olmama:

1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir başağrısını düşündürmemeli,
2. Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir başağrısı nedenini düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması,
3. Başağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması/ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması.

4.4.1.2. Auralı Migren

Geri dönüşümlü, sıklıkla ve yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan görsel, duyuşsal, motor, beyin sapı veya serebral kortekste lokalize fokal nörolojik belirtilerin olduğu ataklarla kendini gösteren yineleyici başağrısı bozukluğudur. Migren tipi başağrısı sıklıkla aura belirtilerini izler. Ancak seyrek olarak, başağrısı olmayabilir. Migrenli hastaların yaklaşık % 10'unda görülür.

Tanı Ölçütleri

A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atağın varlığı,

B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçünün bulunması:

1. Bir veya daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması,
2. En az bir aura belirtisinin, en az 4 dakika veya daha uzun sürede yavaşça

- ortaya çıkması veya birbiri ardına iki veya daha fazla belirtinin ortaya çıkması,
3. Her belirtinin 60 dakikadan kısa sürmesi; eğer birden fazla aura belirtisi varsa süre bununla orantılı olarak artması,
 4. Baş ağrısının, aura sırasında başlaması veya daha sıklıkla arada 60 dakikadan kısa bir belirtisiz dönemin ardından auradan sonra başlaması,
- C. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması.

4.4.1.2.1. Özgün Auralı Migren

Görsel, duysal veya konuşma ile ilgili belirtileri içeren tipik auradan oluşur. Kademeli gelişme, 1 saatten daha uzun sürmeme, pozitif veya negatif özelliklerin karışımı ve tamamen geri dönüşlü olma ile aurasız migrene ait ölçütleri karşılayan baş ağrısı ile ilişkili aurayı tanımlar.

4.4.1.2.2 Özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı

Görsel, duysal veya konuşma ile ilgili belirtileri içeren tipik auradır. Kademeli gelişme, 1 saatten daha uzun sürmeme, pozitif ve negatif özelliklerin karışımı ve tamamen geri dönüşümlü olma ile aurasız migrene ait ölçütleri tam karşılamayan baş ağrısı ile ilişkili aurayı tanımlar.

4.4.1.2.3 Baş ağrısız özgün aura

Görsel, duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtileri içeren tipik auraya baş ağrısı eşlik etmez. Burada baş ağrısı ya hiç gelişmez ya da auradan sonraki 60 dakika içerisinde başlamaz. Baş ağrısız auralar, sıklıkla auralı migreni olan hastalarda görülür. Epizotlar hemen hemen her yaş grubunda fakat sıklıkla 40 yaşından sonra başlar. Bu migren tipinde genellikle baş ağrısı olmadan aura ile birlikte, periyodik rekürrensler halinde bedensel bozukluklar görülebilir (19). Migren ekivalanları olarak bilinen bu belirtiler; karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, nöbetler

halinde ateş yükselmesi, taşikardi, benign paroksizmal vertigo nöbetleri, ekstremitelerde lokalize ağrılar ile konfüzyon, letarji, davranış bozuklukları gibi psişik ekivalanlar şeklinde ortaya çıkabilir. Dikkatli alınacak hikaye ve iyi bir muayene ayırıcı tanı açısından önemlidir. 40 yaş üzerindeki hastalarda bu tip migren ile diğer tromboembolik geçici iskemik atakları belirleyecek ayırıcı tanı zor olabilir ve ileri incelemeleri gerektirebilir (19, 20).

4.4.1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derecede yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. Bu migrenin patofizyolojisi muhtemelen tipik auralı migren ile aynıdır (17, 19, 20). Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin %60'ında sorumlu gen, kromozom 19p13'e lokalize edilmiştir. Aura, değişebilen şiddette motor zaafı karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün - birkaç hafta), ateş, BOS'ta pleositoz, menenjizm, uyarıklık kusuru (konfüzyon - derin koma) görülebilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. AHM ailelerinin % 20'sinde hastalarda nistagmus ve progresif serebellar ataksi bulguları migren ataklarından bağımsız olarak bulunabilir. Baş ağrısı hemipareziden önce görülebilir veya hiç olmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olup bir inmeyi taklit edebilir (18).

4.4.1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Motor güçsüzlük içeren auralı migreni olan, ancak hiçbir birinci derece veya ikinci derece akrabada motor güçsüzlük içeren auranın görülmediği migren ile karakterizedir.

4.4.1.2.6 Baziler Tip Migren

1961’de Bickerstaff tarafından tanımlanmış nadir görülen bir migren tipidir. Baziler migren diyebilmek için motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atak olmalıdır. Prodromal devrede veya şiddetli oksipital baş ağrısı sırasında; diplopi, ataksi, dizatri, nadiren de beyin sapı retiküler formasyonun etkilenmesine bağlı olarak şuur bozukluğu olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus, bilateral parezi ve pareteziler görülebilir. Baziler migren genellikle ilk kez çocukluk çağı veya gençlik döneminde görülmektedir. İlk zamanlarda primer olarak bayanların etkilendiği düşünülürken, ilerleyen dönemlerdeki vaka raporlarıyla erkeklerin de bayanlar kadar etkilendiği ortaya konulmuştur. Sinir sisteminin maturasyonundaki artış ile baziler migren atakları zamanla azalmakta ve yerini genelde aurasız migren ataklarına bırakmaktadır (19, 20).

4.4.1.3. Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

4.4.1.3.1. Siklik Kusma

Her hastada kendine özgü olarak görülen; kusma ve yoğun mide bulantısının olduğu yineleyici epizodik ataklardır. Süt çocuğu çağında özellikle en sık 3-4 yaşlarında görülür. Ataklar genelde 12-72 saat kadar sürer. Tespit edilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur. Ataklar arasında belirtiler tamamen düzelebilmektedir.

4.4.1.3.2. Abdominal Migren

Esas olarak çocuklarda görülen idiyopatik, yineleyici, epizotlar arasında normale dönen, 1-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan epizodik karın ağrısıdır. Karın ağrısı, periumblikal yerleşimli, tam olarak lokalize edilmeyen, künt, orta şiddette bir ağrıdır. GIS veya renal hastalık öyküsü yoktur. Ağrıya; bulantı, kusma, solukluk ve anoreksia şeklinde vazomotor semptomlar eşlik edebilmektedir.

4.4.1.3.3. Çocukluk çağının bening paroksizmal baş dönmesi

1-2 yaşlarında başlayan ve 12 yaşına kadar görülebilen sıklıkla 2-5 yaşlarda olan, yaşla birlikte sıklığı azalan, spontan olarak ortaya çıkan ve geçen, tekrarlayıcı kısa süreli epizodik baş dönmesi atakları şeklinde tanımlanır. Baş dönme atakları, genelde bir dakikadan az sürer. Bu sırada çocuk panik halindedir ve atak geçinceye kadar hareket etmek istemez. Atak sıklığı her gün olabileceği gibi 2-3 ayda bir de olabilir. Ataklar şiddetli ise tabloya nistagmus ve kusma da eklenebilir. Bu çocuklarda ileri yaşlarda, vertigo kliniğine migren baş ağrıları eşlik edebilir veya vertigonun şiddeti giderek azalarak zaman içerisinde tamamen ortadan kalkabilir. Bu hastaların %21'inde ilerleyen yaşlarda diğer migren tipleri ortaya çıkabilmektedir.

4.4.1.4. Retinal Migren

Migren baş ağrısı ile ilişkili; atak sırasında veya sonrasında gelişen genellikle geçici skotom veya körlük gibi monooküler görme bozukluğu ile karakterize tekrarlayıcı ataklar olarak tanımlanır. Ataklar arasındaki oftalmolojik muayene tamamen normal olarak değerlendirilmektedir.

4.4.1.5 Migren Komplikasyonları

4.4.1.5.1 Kronik migren

Herhangi bir ilacın aşırı kullanımı olmadığı halde 3 aydan uzun süreli, ayda 15 veya daha fazla gün süren migren baş ağrısı olarak tanımlanır. Hasta giderek daha da sıklaşan auralı veya aurasız birbirinden bağımsız migren atağı geçirdiğini ifade eder. Bu tablonun sonucunda günlük veya neredeyse günlük baş ağrısına neden olacak şekilde sıklığı artan, interparoksizmal gerilim tipi baş ağrısı ortaya çıkar. Bu hasta grubunda kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin migren alevlenmeleri görülebilir. Hastaların çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız baş ağrısı periyotları olabilmektedir.

4.4.1.5.2. Migren statusu

Tedavi edilsin veya edilmesin 72 saatten uzun süren yıkıcı migren atağıdır. Şiddetli ve sürekli bir baş ağrısına sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı ve kusma ile karakterizedir. Migren statusunu tetikleyen faktörler arasında emosyonel stres, depresyon, ilaç aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet ve hormonal faktörler gibi pek çok faktör sayılabilmektedir.

4.4.1.5.3. Enfarktsız persistan aura

Radyolojik olarak enfarkt kanıtı olmadan 1 haftadan uzun süren görsel, duyuşal veya motor aura belirtileri olarak tanımlanmaktadır.

4.4.1.5.4. Migren enfarktı

Beyin görüntüleme ile gösterilmiş ilgili bölgedeki iskemik bir beyin lezyonu ile 60 dakikadan daha uzun süren aura semptomları ve kalıcı nörolojik defisit ile ilişkili auralı migren atağı olarak tanımlanmaktadır.

4.4.1.5.5. Migrenin tetiklediği epileptik nöbet

Migren aurası sırasında veya sonraki bir saat içerisinde tetiklenen epileptik nöbetler olarak tanımlanmaktadır.

4.4.1.6. Olası Migren

Auralı veya aurasız migren kriterlerini doldurmak için, bir özelliği eksik olan baş ağrılı veya ağrısız ataklar olarak tanımlanır. Klinik popülasyonda, olası migren prevalansı oldukça yüksektir ve pratikte bu grup hastalar migren gibi ele alınmalı ve bu şekilde tedavi edilmelidir.

4.5. Migren Tanısı ve Klinik Fazları

Migren baş ağrısı, binlerce yıldan beri bilinen klinik bir antitedir. Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerine ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak değerlendirilmesine dayanır. Fizik ve nörolojik muayene ile laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur. Bir migren atağı sadece baş ağrısından oluşmamakta, süreç 4 farklı evreyi kapsamaktadır.

Baş ağrısından saatler ya da günler önce ortaya çıkabilen prodrom evresi, eğer auralı migren atağıysa baş ağrısından dakikalar önce görülen aura dönemi, ardından baş ağrısı fazı ve sonrasında iyileşme dönemi görülmektedir. Her ne kadar insanların çoğunda birden fazla faz görülse de migren tanısı için zorunlu olarak bulunması gereken herhangi bir faz yoktur.

4.5.1. Prodrom Fazı

Migren hastalarının yaklaşık olarak %20- %60'ında baş ağrısından önceki saatler ve günler içerisinde öncü fenomenler görülür. Bunlar kişiden kişiye çok değişkenlik gösterebilirken hastalar genelde duygudurum veya davranışlarında ani ortaya çıkan fiziksel, psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösterebilen çeşitli değişikliklerden yakınır. Yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) en sık görülen öncü belirtilerdir. Depresif duygudurum, aşırı uyku, huzursuzluk, konuşkanlık, öfori, hiperaktivite, fotofobi, fonofobi, esneme, iştahsızlık, susama, sık idrara çıkma, sıvı retansiyonu, diyare, konstipasyon, ışık ve sese hassasiyet, üşüme hissi görülen diğer prodromal belirtilerdir.

Bu belirtilerin limbik sistem, sirkadiyen ritimleri düzenleyen hipotalamusun suprakiazmatik ve diğer beyin sapı nükleuslarında oluşan değişikliklerden köken aldığı düşünülmektedir.

Griffin ve arkadaşları, yeni bir elektronik günce sistemi ile migren hastalarının bu öncü belirtilerini kullanarak baş ağrısı ataklarının geleceğini %72 oranında öngörebildiklerini göstermiştir.

4.5.2. Aura fazı

Migren aurası, genellikle baş ağrısından önce ortaya çıkan, ağrının habercisi olabilen geçici fokal nörolojik bir defisittir. Aura, 5-20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. En sık, görsel auralar gözlemlenmektedir. Bunların dışında; duyuşsal, motor belirtiler, daha az sıklıkla da dil veya beyin sapı işlev bozukluklarına da rastlanabilmektedir.

Prospektif bir çalışmada, baş ağrısının aurayı %80 oranında izlediği gösterilmiştir. Hastaların çoğu, auranın sonlanması ile baş ağrısının başlaması arasında geçen sürede korku, somatik şikayetler, duyuş durum değişiklikleri, konuşma veya düşünce bozuklukları, çevreden veya diğer insanlardan soyutlanma hissi şeklinde bazı şikayetlerden yakınırırlar.

En sık rastlanılan görsel auralar; skotom, körlük, C harfi şeklinde fortifikasyon spektrumları, ışıık çakmaları, noktalanmalar veya hareket eden basit geometrik şekiller şeklindeki auralardır. Aura semptomları genellikle sağ veya sol homonim görme yarısında beyaz veya renkli, yay şeklinde titrek ışııklar ile başlar. Kademeli olarak ışıık yayı genişler ve daha belirgin hale gelip görme alanının giderek daha fazla bir kısmını kaplar ve temporal homonim hemianopsiye dönüşür. Zig-zag şekilleri (taikopsi), kırık çizgiler veya çeşitli renklerden oluşan parıldayan çizgi paternleri görme alanı boyunca ilerleyebilir.

Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, cisimlerin boyutlarının giderek büyümesi veya küçülmesi, mozaik görüntü (görüntünün parçalara bölünmüş gibi olması) gibi karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize aura semptomları daha çok çocuklarda görülmektedir.

En sık görülen ikinci aura şekli ise; paretezilerin eşlik ettiği, duyuşsal korteks ve talamusda yer alan yapılardan kaynaklandığı düşünülen duyuşsal semptomlu auradır. Pareteziler, tek başına veya görsel semptomlarla eş zamanlı olabilir ve görsel auralarda olduğu gibi önce pozitif sonra negatif belirtiler ile karakterizedir. Genelde uyuşukluk hissi ellerden başlar, yukarıya kollara, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Bazı hastalarda, vücudun bir yarısında veya tüm ekstremitelerini içeren şekilde olabilir. Sıklıkla

saniyelerden, 20-30 dakikaya kadar değişen süreler içerisinde sonlanır. Disfazi, afazi daha nadir olarak agrafi ve alekside görülebilir. Görsel, duyuşsal ve motor semptomlu auralara göre daha az sıklıkta görülen baş dönmesi atakları, geçici abdominal semptomlar, déjà vu, jamais vu, çoğul kişilik durumları, karmaşık rüya, kabus veya deliryum gibi mental durum değişikliklerinin de aura semptomları olduğu kabul edilmektedir (19).

4.5.3. Başağrısı Fazı

Başağrısı, %60 oranında tek taraflıdır fakat hastaların %40'ında ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir. Ağrı sıklıkla frontotemporal ve oküler bölgede yerleşir. Migren başağrısı, gündüz veya gece ortaya çıkabilirse de, en sık sabaha karşı 5:00 ile öğlen 12:00 arasında başlar. Hastaların çoğunda zonklayıcı bir ağrı vardır. Genellikle orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktiviteyle artış gösterebilmektedir. Atak süresi ortalama 4-24 saattir ve 72 saate dek uzayabilir. Başağrısına en sık eşlik eden bulgular; bulantı ve kusmadır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma %50'sinde görülür. Hastalar tipik olarak ışıık ve sestten rahatsızlık duyarlar. Başağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında; bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, diyare, karın ağrısı, poliüri, solukluk veya daha nadir olarak kızarıklık, sıcaklık veya soğukluk hissi, üşüme veya titreme, terleme, çarpıntı veya boşluk hissi, baş dönmesi, göz altlarında lokalize ödem, kafa derisinde duyarlılık, önceden belirgin olmayan arter veya venin belirgin hale gelmesi, ensede sertlik veya hassasiyet yer almaktadır.

4.5.4. Düzelme Fazı

Düzelme fazı, hastaların çoğunda yavaştır. Düzelme fazında duygu durum değişiklikleri, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık, kafa derisinde hassasiyet, konsantrasyon güçlüğü sık görülmektedir. Bazı hastalar ise ataktan sonra kendini çok iyi hissetme, yenilenmiş olma hissi veya öfori olabilir. Fakat bu belirtilerin nereden kaynaklandığı kesin olarak bilinmemektedir (19).

4.6. Patofizyoloji

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan bireylerde santral sinir sisteminin endojen veya eksojen çok çeşitli uyaranlara verdiği santral bir yanıt olup; nöronal ve vasküler çeşitli olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu, migren baş ağrısının temel mekanizmasını oluşturmaktadır.

Migrenin patofizyolojisini açıklamak için oluşturulan ilk bilimsel hipotez, klasik vasküler teoridir. 1930 yıllarının sonunda ilk kez Harold Wolff, migren atağı sırasındaki hastaların temporal arter çaplarını ölçmüş ve arterlerin dilate olduklarını bulmuştur. Baş ağrısına neden olan diğer olaylar, o dönemde net olarak anlaşılamasa da artmış vasküler pulsasyonun reseptörleri aktive edebileceği bu aktivasyonun perivasküler sinirlerdeki nöropeptid aktivitesini artıracak, nöropeptidlerdeki artışın da ağrıya ve ağrıyla ilgili bazı semptomlara neden olabileceği ortaya konulmuştur. Fakat sonraki yıllarda elde edilen yeni bilgilerin ışığında, migren patofizyolojisinde klasik vasküler teoriden tamamen uzaklaşmış ve nörovasküler teori geliştirilmiştir.

Nörovasküler teori, migrenin anormal nöronal ateşleme ve nöronlardan anormal nörotransmitter salınımına bağlı olarak meydana geldiğini ileri sürmektedir. Bu teori esas olarak migren atağı öncesinde görülen öncül semptomlarının açıklanmasına odaklanmaktadır.

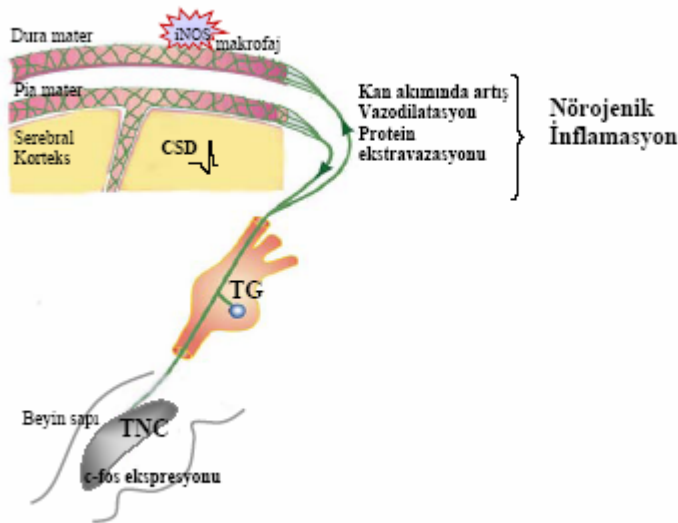
Leao, 1941 yılında tavşan korteksine verilen elektriksel uyarının 2-3 mm/dak hızla ilerleyen bir depresyon ortaya çıkardığını (Leao'nun kortikal yayılan depresyon) bulmuştur.

Lashley, 1944 yılında kendi migren aurası sırasında fortifikasyon spektrumunun gelişim hızını hesaplamış ve kortikal yayılan depresyonun (CSD), migren aurasının patofizyolojisinden sorumlu olduğunu ileri sürmüştür.

CSD, baş ağrısından 20-40 dakika önce ortaya çıkan, 3-5 mm/dakika bir hızla kortekste yayılan nöronal ve glial depolarizasyon dalgası olup görsel aurayla ilişkilidir. Bu olay, aura

sırasında tek taraflı oksipital lobdan yayılan nöronal ve glial bir eksitasyon dalgasıdır. CSD sırasında ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve hiperemi, ardından uzun süreli beyin kan akımı ve nöronal uyarılabilirlikte azalma görüldüğü belirtilmiştir (16).

Auranın patofizyolojik karşılığı olan CSD, meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive ederek duramaterde nörojenik inflamasyona yol açmaktadır. Bu durum matriks metalloproteinazları (MMP) aktif hale getirmektedir. MMP aktivasyonu; kan beyin bariyerinde geçici bozulmaya ve plazma ektravazasyonuna neden olmaktadır. Böylelikle CSD sırasında ekstrasellüler ortama salınan glutamat, nitrikoksit (NO), K⁺, H⁺, adenosin, araşidonik asit, vazointestinal peptid (VIP) ve iyonize hidrofilik moleküller damar çevresindeki trigeminal sinir uçlarıyla etkileşerek trigeminal siniri aktive etmektedir. Bu uyarının beyin sapı trigeminal ağrı çekirdeklerini de harekete geçirdiği ve bunun sonucu olarak beyin sapı trigeminal nükleus kaudalisdeki (TNC) nöronların c-fos eksprese ettiği gösterilmiştir (20).



Şekil-4.6.1: Şematik çizimde; migren baş ağrısının ortaya çıkmasında, trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ve tetikleyicilerin olası etki mekanizmaları görülmektedir (30, 31, 32'den uyarlanmıştır). CSD'de olduğu gibi aşırı beyin aktivitesi vazoaktif maddelerin salınmasına ve kan beyin bariyerinin geçici bozulmasına yol açarak meningeal trigeminal sinir uçlarının ve TG nöronlarının aktivasyonuna, CGRP, SP gibi nöropeptid salınımı aracılığıyla nörojenik ödeme ve beyin sapında c-fos ekspresyonuna neden olmaktadır. NO donorü olan nitrogliserin ise meningeal damar çevresinde bulunan makrofajlarda NF κ B aktivasyonu ve iNOS ekspresyonunu tetikleyerek trigeminal sinir uçlarını sensitize/aktive ederek plazma protein ektravazasyonuna ve beyin sapı ağrı çekirdeklerinin aktivasyonuna yol açmaktadır.

Son yıllarda, aura patofizyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; FHM olan hastalarda Na/K ATPaz enziminde nonspesifik mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Bu enzimin fonksiyonel inaktivasyonun, migren aurasının nedeni olarak bilinen CSD dalgasına benzer bir şekilde serebral korteks depolarizasyonuna ve aura döneminde varlığı daha önceden çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş beyin fosforilasyon potansiyelindeki azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (21).

Aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi, 2002 yılında laser speckle diye adlandırılan yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılarak gösterilmiştir. Bu yöntemle, serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin yayılan kortikal depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını uyarabildiği görülmüştür. Kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken dura materde 45 dakika süren kan akımı artışı ve vazodilatasyon izlenmiştir. Bu yanıtın trigeminal oftalmik sinir aracılığıyla oluştuğu, beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin uyarıldığı ve yayılan depresyonun trigeminal sinir uyarımı ile durada nörojenik inflamasyona yol açtığı görülmüştür (22).

Trigeminal sinirin oftalmik dalı, piamater, araknoidmater ve duramaterde yer alan damarları ve intrakranial damarların proksimalini innerve etmektedir. Trigeminal sinir uçlarının aktivasyonu ile antidromik olarak kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A (NKA) ve substance P (SP) gibi nöropeptidlerin perivasküler alana salınması, meningeal damarlarda vazodilatasyona, plazma protein ekstrasvazasyonuna ve mast hücre degranülasyonuna neden olarak duramaterde steril nörojenik inflamasyona yol açar. Ortaya çıkan vazodilatasyon ve ödem, perivasküler alandaki trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına neden olmaktadır. Trigeminal sinirlerin periferik aksonları uyarıldığında, ağrı duyusu trigeminal ganglion nöronları aracılığı ile beyin sapında yer alan TNC'ye iletilir. TNC, servikal seviyede C2'den bulbusa kadar uzanır. TNC'de sinaps yapan lifler, beyin sapında orta hattı çaprazlar ve trigeminal lemnisküsü oluşturur. Talamusun ventroposteromedial nukleusunda sonlanan lifler, buradan primer somatosensorial korteks ve singulat kortekse iletilir. Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki

multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılır, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığıyla ortaya konulan parasempatik aktivasyon ile NO ve VIP gibi maddelerin salınımı vasodilatasyona neden olmaktadır (23).

Kısa süre önce, anjiotensin konverting enzim (ACE) ve anjiotensin II reseptör blokerlerinin migrende profilaktik etkili olduğu rapor edilmiştir. Artmış ACE seviyelerinin ise nörotransmitter seviyelerini değiştirdiği ve kranial vasküler aktivasyonu arttırdığı olası görülmektedir (24).

Lokus seruleus ve dorsal raphe nükleusları gibi aminojik beyin sapı nükleusları; serebral kan akımını düzenlemekte, kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol edebilmektedirler. Bu yapıların trigeminovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği kuvvetli bir olasılık olarak görülmektedir. Trigeminal kontrol altında olduğu kabul edilen ekstrakranial ağırlıklı nörojenik inflamasyon ve vasküler dilatasyonun ortaya çıkışı ile birlikte, merkezi ağrı iletim sistemlerinin baskılanmasındaki yetersizlik ve ağrı eşiğindeki düşme ağrının periferik ve merkezi mekanizmaları arasında kabul gören görüşlerdir (25). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile migren atakları sırasında yapılan görüntülemelerde de beyin sapı aktivasyonunun saptanması, migren patogenezinde beyin sapı aktivasyonunun önemli olduğunu desteklemektedir (26).

Yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET)  alışmalarında, migren ağrısı sırasında kortikal yapılar ve beyin sapındaki bölgesel kan akımında artış saptanmıştır. Sumatriptanın, başağrısını giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artışını geriletteği, fakat beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir. Başağrısının geçmesine rağmen, beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında başka faktörlere de bağlı olabileceğini ve beyin sapındaki merkezin migren atağının bütünlüğünü sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda bazı migren hastalarında, sistemik ve beyin magnezyum defektleri bildirilmiştir. Magnezyum; mitokondrial oksidatif fosforilasyonla bağlantı içerisinde ve NMDA reseptörleri üzerinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle magnezyum defisiti mitokondriyal oksidatif fosforilasyon defisitlerine ve NMDA reseptör fonksiyonu üzerinde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, nöronal polarizasyonu instabil hale getirir ve iyonik homeostazisi bozar. Bu durum nöronal hipereksitabiliteye yol açar ve spontan depolarizasyon eşiğini düşürür (27, 28).

Auralı migreni olan hastalar üzerinde yürütülmüş başka bir çalışmada, sumatriptanın aura üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre, sumatriptan ve plasebonun, aura üzerine etkisi karşılaştırılmış ve sumatriptanın aura süresini değiştirmediği; aura sırasında verildiğinde baş ağrısı üzerinde plaseboda daha etkili olmadığı görülmüştür. Bu gözlem, aura sırasında kullanılan oral sumatriptanın, baş ağrısı üzerinde etkisinin düşük olduğunu, aksine hafif baş ağrısı sırasında verilen triptanın daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, sumatriptanın aura sırasında reseptör bölgesine geçişinin olmadığı ve bu geçiş yolunun baş ağrısı süreci ile açılıyor olabileceği düşünülmekte olup; bu geçiş yolunun kan beyin bariyeri olduğu ve kan beyin bariyerinin migrenin baş ağrısı fazında bozulduğu görülmüştür (29).

NO donörü olan nitrogliserinin, baş ağrısına yol açtığına görülmesi ve NO inhibitörlerinin baş ağrısında etkili olması, baş ağrısı patogeneğinde NO'nun önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Nitrogliserin, deney hayvanlarında geç dönemde (4-6 saat) trigeminal sinirden yoğun innervasyon alan duramaterde bulunan perivasküler makrofajlarda indüklenen NOS'u (iNOS) ve inflamatuvar sitokinleri (IL- β ve IL-6) uyarmaktadır. Perivasküler makrofajlardaki iNOS ekspresyonu ise kendiliğinden reaktivitesi yüksek bir serbest radikal olan nitroseptik NO salınımına ve dolaylı olarak perivasküler trigeminal sinir uçlarının aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum, NO'nun nörojenik inflamasyonda önemli rol oynadığını doğrulamaktadır (30, 31).

Migren hastalarında, beyin ve ekstrasöral dokularda enerji metabolizma bozukluğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu kanıtlar, beyin enerji metabolizmasındaki defektlerin; anormal mitokondriyal oksidatif fosforilasyona bağlı olabileceğini düşündürmüştür (32).

Migrenli hastalarının kas ve trombositlerinden alınan örneklerde, mitokondrial respiratuar zincir ve matriks enzim aktivitelerinde anormallikler olduğunun gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir (33).

Yakın zamanda, migren ataklarının sempatik sinir sistemi (SSS) esas olmak üzere sinir sistemindeki fizyolojik ve biyokimyasal bazı değişiklikler sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotez; çevresel değişiklikler (stres, hipoglisemi, uyku ve hormonal değişiklikler) ve sekonder periferel katekolamin azalmasına neden olan ajanlar (tiramin, fenfluramin ve rezerpin) gibi SSS'ni aktive eden nongenetik stimölasyonların hepsinin migren için tetikleyici olmalarının gösterilmesiyle desteklenmiştir.

Akut migren atağından hemen önce belirgin derecede artmış SSS aktivasyonun varlığı bilinmektedir. Bu artış; atağın en erken fazındaki nöropeptid Y ve plazma nöropinefrin (NE) seviyelerindeki artışa bağlı ortaya çıkmaktadır. Artmış SSS aktivasyonun, platelet agregasyonu, degranölasyonu ve geçici plazma 5-HT artışına neden olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler serebral vazokonstriksiyon ve aura semptomlarını ortaya çıkarmaktadır. Teorik olarak başağrısı fazı dopamin, prostaglandin ve adenosin gibi periferel etkili SSS co-transmitterlerin, NE sempatik nörotransmisyonuna karşı baskın çıktığı zaman başlamaktadır. Bu fizyolojik durum, NE terminallerindeki negatif feedback reseptörler aracılığıyla rölatif NE eksikliğini daha da arttırmaktadır. Dopamin, prostaglandin, adenosin ve normalde plateletlerde bulunan 5-HT'nin sekonder azalmasıdaki artış; visseral afferent ağrı liflerinde lokal aktivasyona ve etkilenmiş bölgede ağrı eğiğinin düşmesine neden olmaktadır. Atağın sonraki döneminde ise düşük plazma NE seviyeleri ile burun tıkanıklığı ve diürez gibi azalmış periferel SSS klinik bulguları görölmektedir (34).

İlk kez 1984 yılında; Moskowitz tarafından ortaya konulan trigeminovasküler sistem teorisi halen tüm dünyada büyük ölçüde kabul görmektedir. SSS ile trigeminovasküler sistem arasındaki ilişki, bugüne kadar birçok çalışmada değerlendirilmiştir. SSS, hem süperior servikal gangliyon aracılığı ile periferik olarak hem de lokus seruleus aracılığıyla santral olarak trigeminal sisteme major inhibitör input sağlamaktadır. Vasküler seviyede trigeminal sistem aktivasyonu ekstraparankimial kranial sirkülasyonda vazodilatasyona neden olurken, SSS aktivasyonu aynı vasküler alanda vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu nedenle SSS ve trigeminal sistem normal şartlarda birbirlerine zıt olarak çalışmaktadır. Başta NE olmak üzere SSS fonksiyonundaki azalma ise hem ekstrakranial vazodilatasyona hem de trigeminal sistem aktivasyonuna neden olmaktadır (35).

Klinik, genetik ve farmakolojik kanıtlar migren patogenezinde anormal dopaminerjik sistemin önemli bir rol oynadığını ileri sürmektedir. FMRI çalışmalarında, migren atağı sırasında T2 ağırlıklı serilerde substansiya nigra ve red nükleusda sinyal artışının gösterilmesi ise beyin sapı dopaminerjik yapıların aktivasyonunu doğrulamaktadır. Migrenlilerdeki anormal dopamin metabolizmasıyla dopaminin NE dönüşümü olamamakta; bu da hem kan hem de serebrospinal sıvıdaki NE seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır (36).

Sonuç olarak günümüzde, migren patogenezinde tek bir hipotez yoktur. Yukarıda anlatılan bilgilerin tümü aslında bütünün parçaları olarak kabul edilmelidir. Migren hastalarında tespit edilen artmış veya azalmış nöropeptidler, ortaya çıkan nörojenik inflamasyon migrenin daha çok nörojenik kaynaklı bir hastalık olduğunu desteklemekte ve tedavi amaçlı çalışmaları bu yöne kaydırmaktadır.

4.7. Tedavi

Medikal tedavi; migren ataklarını önlemek için koruyucu (profilaktik); ataktaki ağrı, bulantı ve kusmayı gidermek için ise semptomatik (sonlandırıcı) olarak uygulanır. Koruyucu tedavi; atakların sıklığı, süresi veya şiddeti hastanın yaşam biçimini ciddi olarak etkilediği zaman gerekli olmaktadır. Koruyucu tedavinin diğer endikasyonları şiddetli veya uzun süren nörolojik belirtilerin olması veya semptomatik tedaviye yanıt alınamamasıdır. Genellikle, ataklar haftada 1-2 gün sıklığında olduğunda koruyucu tedavi planlanmalıdır.

4.7.1. Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavi, bir atak başladığında mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır. Auraları varsa, hastalar ağrının başlamasını beklemek yerine ilaçlarının çoğunu bu sırada almalıdır. Bunun bir istisnası, başağrısından önce subkutan yapıldığında daha az etkili olan sumatriptandır. Atak, tam olarak geliştiğinde oral preparatların gastrointestinal motilitede ve emilimde azalma nedeniyle hemen hemen daima daha az etkili olduğu hatırlanmalıdır.

1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Bir çok hastada asetilsalisilik asit, asetaminofen, naproksen sodyum, ibuprofen, ketorolak, flurbiprofen, tolfenamik asit gibi oral analjezikler ve bunların kombinasyonları etkili olabilir. NSAİİ, akut migren atağı tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. 33 kontrollü çalışmada; aspirin, ibuprofen ve naproksen sodyumun migren ağrısını gidermede plaseboya göre üstün olduğu ortaya konulmuştur.

2. Triptanlar

Sumatriptanın geliştirilmesi, bazı 5-HT reseptörlerine yüksek seçicilik gösteren yeni bir antimigren ajan sınıfının kullanılmasını başlatmıştır. Triptanlar denilen bu ajanların daha az seçici ergot preparatları ile birlikte kranial damar vazokonstriksiyonuna aracılık eden 5-

HT1B ve duysal nöropeptitlerin perivasküler trigeminal afferentlerden salınımının inhibisyonuna yol açan 5-HT1D reseptörleri üzerine kuvvetli agonist etkileri vardır.

5-HT1B/5-HT1D reseptörlerinin aktivasyonunun, trigeminal sinirden input alan TNC'deki hücrelerin eksitabilitesini azaltabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Rutin klinik kullanımda, halen 7 triptan bulunmaktadır. Bunlar; Sumatriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan ve Zolmitriptandır. Hepsinin bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi migrenle birlikte olan belirtiler üzerine etkisi vardır. Bazı hastalarda, Sumatriptanın koroner arter çapında minör bir azalma yaptığı gösterildiğinden, koroner arter hastalığı için önemli risk faktörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve koroner yetmezliği öyküsü olan hastalara verilmemelidir. Triptanların kullanımı; tedavi edilmemiş hipertansiyon ve periferik damar hastalığı olanlarda, ergo preparatları kullananlarda, hemiplejik ve baziler tip migreni olanlarda kontrendikedir. Bu grup altındaki tüm ilaçların potansiyel yan etkileri benzerdir. Bunlar; iğnelenme, kızarma ve baş, boyun veya göğüste sıkışma hissidir.

Günümüzde bu ajanların hangisinin, bir hastada en fazla etkili olabileceğinin kesin olarak öngörülmesine ait kanıt yoktur.

3. Ergotamin ve Dihidroergotamin:

Giderek daha az kullanılmalarına ve bir çok olguda yerlerini yeni ajanlara bırakmalarına rağmen, ergo preparatları migren tedavisinde halen kullanılmaktadır. Ergotamin tartarat ve diğer ergo preparatlarının etkisi komplekstir. Doza ve hedef damarların istirahatteki tonuslarına bağlı olarak vazokonstriktör veya vazodilatatör etkili olabilirler. Ergo preparatları migrendeki etkilerini olasılıkla 5-HT reseptörlerindeki agonist aktiviteleriyle gösterirler.

Ergotamin, hipertansiyon ve periferik damar hastalarında dikkatli kullanılmalı; koroner arter hastalığı olanlarda ise kullanılmamalıdır.

DHE, migren tedavisinde 1940'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. Oral biyoyararlılığının zayıf olması, kullanımını parenteral ve intranazal yollar ile kısıtlamaktadır. DHE'nin etkisi sumatriptandan daha yavaş olmasına karşın iki saat sonraki etkileri benzer olup başağrısının 24 saatte tekrarlama riski daha azdır (37).

Ergotaminin rektal ve oral formları; DHE'in ise oral, sublingual, nasal, subkutan ve intravenöz formları vardır.

Ergotamin 2 mg/gün, DHE'nin im ve ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/ gün olarak uygulanmaktadır.

4. Opioidler:

Diğer ilaçlar başağrısında yeterli değil ise, basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilmektedir. Ayrıca sınırlıda olsa propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjeziklerin de kullanılabileceği bilinmektedir. En sık görülen ve istenmeyen yan etkisi sedasyondur.

5. Yardımcı İlaçlar:

Bulantı ve kusma atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması ve mide içeriğinin boşalmasındaki geçikme; oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpramid veya domperidon kullanılmaktadır.

Kortikostreoidler; oral ya da parenteral olarak kısa süreli uygulamada önerilmektedir. 24 saat boyunca, 6 saatte bir 100 mg metilprednizolon, ya da günde iki kez verilen oral 1.5–4 mg deksametazon yararlı bulunmuştur (38).

4.7.2. Gelecekteki tedavi seçenekleri

Migrendeki nörojenik inflamasyon teorisi; substance P'nin NK-1 reseptörleri aracılığı ile dural inflamasyona neden olduğunu ortaya koymaktadır. Potent bir NK-1 antagonisti olan LY303870, trigeminal gangliyon stimülasyonunu takiben plazma protein ekstrasvazasyonunun ölçülmesiyle hayvan modellerinde nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir.

Akut migren atağındaki hastalarda, Endotelin 1 (ET) seviyeleri yükselmektedir. ETB reseptör antagonisiti olan sarafotoksin S6c, duramaterdeki plazma protein ekstrasvazasyonunun ölçülmesiyle hayvan modellerinde nörojenik inflamasyonu azaltmaktadır.

Migrenin akut atak dönemindeki inflamatuvar süreçte, meningeal kan damarlarının vazodilatasyonu önemli rol oynayabilir. Bu teori, CGRP'nin yüksek plazma seviyeleri ile desteklenmiştir. CGRP antagonisti olan BIBN4096BS'nin akut migren atağındaki cevap oranı % 66 iken plasebodaki bu oran % 27 olarak bulunmuştur.

5 HT-1F reseptör agonisti olan LY334370, TNC'deki ikincil sıra nöronların aktivasyonunu inhibe ederek santral etkili mekanizmalar ile migren atağı tedavisinde önemli bir role sahiptir (39).

4.7.3. Koruyucu tedavi

Migren atakları; ayda birkaç kez ortaya çıktığında veya daha az sıklıkta fakat daha uzun süreli ise koruyucu bir tedavi programı zorunludur. En etkili koruyucu ajanlar hastaların yaklaşık % 50'sinde baş ağrısı sıklığını en az % 50 azaltırlar.

1. Beta adrenerjik antagonistler

Beta adrenerjik antagonistler, migren başağrılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup genellikle ilk tercihte yer almaktadırlar.

Hemen hemen var olan tüm beta adrenerjik blokör ajanlar, migren tedavisinde denenmiştir. Timolol, nadolol, atenolol ve metoprololün migrendeki yararlı etkileri sıklıkla propranololun aynısıdır.

Parsiyel agonist ve intrinsek semptomimetik etkiye sahip olanların, migren başağrısını önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. Propranololun migrendeki yararı beta adrenerjik bloke edici etkisinden farklı olabilir fakat kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Propranolol günde 80-240 mg dozlarda verilmelidir. Yan etkiler genellikle ciddi değildir. Hipotansiyon, bradikardi, impotans, insomni, letarji, depresyon ve kabuslar olabilir. Bütün beta adrenerjik bloke edici ajanlarda olduğu gibi, kardiyak komplikasyonları önlemek için propranolol yavaş kesilmelidir. Propranolol; astım, atrioventriküler blok ve ağır depresyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Hipoglisemik belirtileri maskeleyebileceği için insülin ve oral antidiyabetik ajanları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

2. Antidepresanlar

Amitriptilin ve diğer trisiklik antidepresanlar, migren profilaksisinde kas kontraksiyon (gerilim) başağrısını önlemede olduğu gibi yararlı olabilirler. Bu durumun antidepresan etkilerinden bağımsız olduğu düşünülür. Katekolamin terminallerinde noradrenalin geri alınımının blokajı ve serotonin geri alınımının inhibisyonu ile ilgili olabilir fakat günümüzde migrende antidepresanların etki şekli tam olarak belli değildir.

Amitriptilin, imipramin, desipramin veya nortriptilinin 10-15 mg dozlarda gece kullanımı migren ataklarında azalma sağlayabilmektedir. Fakat sadece amitriptilinin klinik

Çalışmalarda etkili olduğuna dair kanıt vardır. Yan etkileri; sabah sersemliği, ağız kuruluğu, kilo alma, taşıkardi ve kabızlıktır.

Fluoksetin ve sertralin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri tipindeki yeni antidepresanların etkileri klinik çalışmalarla gösterilememiştir ve bu ilaçların migren profilaksisindeki rolleri sınırlıdır. Başağrısı, bu antidepresan sınıfındaki birkaç ilacın yaygın bir yan etkisidir.

Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan phenelzinin, migren profilaksisinde kullanımını destekleyen kontrolsüz çalışmalar vardır. Ne yazık ki hipertansif krizi önlemek için dikkatle uygulanması gereken diyet kısıtlamaları bu inhibitörlerin migren başağrılarının önlenmesinde yaygın olarak kullanılmalarının kısıtlamaktadır. Sempatikomimetik ajanlar, santral antikolinergikler, trisiklik antidepresanlar ve özellikle meperidin gibi opioidlerle tehlikeli etkileşimleri olabilmektedir. MAOI ilaçların yan etkileri; hipertansiyon, hipotansiyon, ajitasyon, hallusinasyon, idrar retansiyonu ve ejakulasyonun inhibisyonudur.

3. Kalsiyum kanal blokörleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin, migreni etkileme mekanizmaları bilinmemesine rağmen, migrende kullanımları vazokonstriksiyonu önleme, platelet agregasyonunu inhibe etme, serotonin salınımı ve geri alınımındaki değişiklikler gibi diğer etkilerine dayandırılmıştır. Bir kaç çalışmada, verapamil ve flunarizinin migren ataklarını önlemede kısmen yararlı oldukları gösterilmiştir. Verapamil 80-160 mg günde üç kez kullanılması auralı migren insidansını azaltır fakat, aurasız migrende bu kadar yararlı değildir. Diltizemin etkili olduğunu değerlendirmek için yeterli deneyim bulunmaktadır.

4. Antikonvülsanlar

Antikonvülsan ilaçlar, geçtiğimiz birkaç yılda migren profilaksisi alanında en hızlı gelişen ilaç sınıfı olmuştur. Migren profilaksisindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.

1990'lı yılların başlarında yapılan birkaç kör, plasebo kontrollü çalışmada, sodyum valproatın migrenin profilaktik tedavisinde yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Hastaların %50'sinde migren insidansında % 50 veya daha fazla azalma görülmüştür. Valproik asit genellikle divalproeks sodyum şeklinde ve günde 50-150 mg olarak bölünmüş dozlarda verilir. Yan etkileri; sedasyon, sersemlik, iştah artışı, kanama zamanında artma, saç dökülmesi ve karaciğer fonksiyon testi değerlerinde asemptomatik artış olarak değerlendirilmektedir.

Gabapentinin, migren insidansını azalttığı gösterilmiştir. Somatik ağrıda da faydalı etkisi vardır. Bu nedenle migren yanı sıra boyun, bel ağrısı veya ağrılı periferik nöropatisi olan hastalarda iyi bir seçim olabilir. Gabapentinin tedavi dozu 900-2400 mg'dır.

Topiramet, antimigren ilaçlara en son katılan ilaçtır. Migrendeki etkinliği geniş randomize pivotal çalışmalarla gösterilmiştir. Topiramatin yalnızca gamma aminobutirik asit üzerine değil, non-NMDA glutamat ve karbonik asit anhidraz aktivitesi üzerine de etkisi olduğu gözlenmiştir. Topiramatin, belirgin sedatize edici ve kognitif yan etkileri olduğu için en başarılı strateji; ilacı yavaş olarak başlayıp (başlangıçta 15-25mg/hafta) 75-200 mg/gün olan tedavi dozuna çıkarmaktır. Diğer yan etkiler ise pareteziler, kilo kaybı ve böbrek taşı riskindeki hafif artış olarak bilinmektedir.

Son yıllarda az sayıda retrospektif hastanın katıldığı bazı çalışmalarda, refraktör migren baş ağrısı olan hastalarda levetirasetam ve zonisamidin de atak sayısı ve şiddetini azalttığı ortaya konulmuştur.

5. Serotonerjik Ajanlar

Metiserjid, vasküler başağrılarının tamamında etkili bir profilaktik ajandır fakat etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Santral olarak serotonin agonisti, periferik olarak serotonin antagonisti etkisine sahiptir. Retroperitoneal ve pulmoner kalp kapağı fibrozisi gibi ciddi komplikasyonlar uzun süreli profilaktik ajan olarak kullanımı önemli ölçüde kısıtlamıştır. İlacın hızlı başlangıcı; bulantı, abdominal kramplar, bacaklarda ağrı, hallusinasyonlar ve ajitasyonlara neden olabilmektedir.

Siproheptadin de periferik serotonin antagonistidir. Zayıf antibradikinin aktivitesi vardır ve platelet agregasyonunu önler. Erişkinlerde migrenin önlenmesinde çok az rolü var iken çocuklarda daha etkili olduğu görülmüştür.

6. Diğer profilaktik ajanlar:

Oral olarak günde 400 mg verilen riboflavinin göreceli olarak az sayıda hastanın katıldığı prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanla ilgili olarak az sayıda yan etki bulunmaktadır.

Son birkaç yılda magnezyumun, migrende özellikle menstruel migrenin tedavisinde kullanılması önem kazanmıştır. Spektroskopik çalışmalar, migrenlilerin serebral korteksinde intrasellüler magnezyum düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Düşük intrasellüler magnezyum düzeyleri ise migren atağının başlatılmasındaki santral süreçler olan nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona neden olmaktadır.

Migren tedavisinde botulinum toksin A enjeksiyonunun etkinliği, giderek artan küçük serilerdeki kanıtlar ve bir kontrollü çalışma ile desteklenmektedir. Tedavi etkisini, nosiseptif terminallerden proinflamatuvar ve vazodilatör nöropeptitlerin salınımını azaltarak göstermektedir. Botulinum toksini, glutamatın nosiseptif terminallerden salınımını bloke ederek, periferik ve santral trigeminal duyarlılaşma gelişimini azaltır veya inhibe eder. Alın

kaslarına olduğu gibi temporalis, splenius capitis ve trapez kaslarına 100 ünite kadar toksin enjekte edilmektedir. Etki oluştüğunda, genellikle 7-10 gün içinde belirir ve 3 aya kadar devam eder (37).

4.8. Migren ve Elektrofizyolojik Testler:

Migren patofizyolojisinde, hem nöronal hem de vasküler komponentler yer almaktadır. Etkilenen nöronal yapılar; serebral korteks, beyin sapı, trigeminovasküler sistemin hem periferel hem de santral komponentleridir. Son otuz yılda migrenli hastalarda görsel ve işitsel uyarılmış potansiyeller, P 300, blink refleksi, sempatik deri cevabı, kalp hızı değışkenliğı, elektromiyografik ve elektroensefalografik teknikler gibi pek çok elektrofizyolojik testler uygulanmıştır. Migrenli hastalarda kontrollere göre görsel uyarılmış potansiyellerde daha yüksek amplitüdlü P 100 dalgası elde edilmiş olup bazı çalışmalara latansında uzadığı görülmüştür. İşitsel uyarılmış potansiyeller, migrenli hastalarda çoğunlukla normal bulunmuştur. Sadece birkaç çalışmada, özellikle atak döneminde 5. dalga latansının uzadığı kayıt edilmiştir. P 300 çalışmalarında ise, P 300 amplitüdünün azaldığı ve latansının uzadığı gösterilmiştir.

Kortikal uyarılmış potansiyellerdeki amplitüdlerin artışı, ataklar arasındaki migrenlilerdeki kortikal hipereksitabilite hipotezini ortaya koymaktadır. Hipereksitabilite; cevap için gerekli eşiğın azalmasına ve çok yüksek amplitüdlü cevapların ortaya konulmasına neden olmaktadır. Elektromiyografik teknikler kullanılarak bakılan ve trigeminovasküler sistemin değerlendirildiğı blink refleksinde, bazı araştırmacılar R2 komponentinin latansında uzama bulmuştur ki bu durum beyin sapı disfonksiyonunu yansıtmaktadır.

Korneanın elektriksel stimölasyonu ile yapılan diğerk blink refleksi metodunda, kontrol grubundakilere göre migrenlilerde interiktal dönemlerde daha düşük kornea refleksi eşiğı bulunmuştur.

Sonuç olarak migren hastalarında, trigeminal sistemin elektrofizyolojik incelemeleri segmental hipersensitivite veya inhibitör yolların kontrolündeki azalmayı ortaya koymuştur. FHM'lilerde, P/Q tipi kalsiyum kanallarının disfonksiyonu, nöromusküler kavşakta asetilkolinin serbest bırakılmasında önemli bir soruna neden olmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda, özellikle auralı migrenlilerde tek lif elektromiyografisinde nöromusküler transmisyonun subklinik bozulduğu gösterilmiştir.

Elektroensefalografide ise, bazı migren hastalarında baş ağrısı ile aynı taraftaki hemisfer üzerinde fokal yavaşlamadan veya idiopatik nöbet geçiren hastalarda olduğu gibi fokal diken, keskin dalgalar veya daha yaygın diken dalga deşarjları görülmüştür (40).

4.9. Otonomik Sinir Sistemi Anotomisi ve Fizyolojisi

Vücudun kan basıncı, terleme, vücut ısısı, gastrointestinal motilite, salgılar ve idrar çıkarma gibi iç organların fonksiyonlarını kontrol eden sisteme Otonomik Sinir Sistemi (OSS) adı verilir. OSS; başlıca medulla spinalis, beyin sapı, hipotalamus ve limbik sistemde bulunan merkezlerden aktive olur. Otonomik aktivitenin santral kontrolünde esas olarak frontal korteks, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks) ve hipotalamus yer almaktadır. Frontal korteks, mesane ve bağırsak fonksiyonlarının kontrolünde rol oynarken; limbik sistem, duygusal ve dürtüsel davranışlardan; hipotalamus ise duygusal davranışlar, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur.

OSS, anatomik ve fizyolojik olarak sempatik ve parasempatik olmak üzere iki ayrı yapıya ayrılır ve bu ayrım ilk kez 1905 yılında Langley tarafından yapılmıştır.

Sempatik sinir sisteminin (SSS), birinci sıra nöronları omurilikte sekizinci servikal segmentten başlayıp ikinci lomber segmente kadar uzanan bölgede bulunur. Bu hücreler, omuriliğin enine kesitinde gri maddenin dış yüzünde ön ve arka boynuzlar arasında yer alan intermediolateral sütunu oluştururlar. Sempatik birinci sıra nöronların aksonları, bulundukları segmentler içerisinde çıkan ön kökler içerisinde omuriliği terk ederler. Ön ve arka köklerin

birleşmesiyle oluşan spinal sinirler intervertebral deliklerden geçerken ayrılırlar; rami communicans albi diye adlandırılan ve spinal sinirlerden paravertebral sempatik ganglionlara kadar uzanan kısa sinir dallarını oluştururlar. Bu aksonların bir kısmı paravertebral ganglionlarda sonlanırken, bir kısmı da ganglionlardan transit geçerek prevertebral ganglionlarda (çölyak, superior ve inferior mezenterik ile aortikorenal ganglionlar) sonlanarak ganglionik hücrelerle sinaps yaparlar. Ganglionlardaki ganglion hücreleri sempatik sistemin ikinci sıra nöronlarının somasıdır. Bunların aksonları düz kas, dış salgı bezi, kalp, adiposit, hepatosit ve justraglomerüler hücreler gibi hücreleri innerve ederler. SSS’de birinci sıra nöronların aksonları (preganglionik aksonlar) kısa; ikinci sıra nöronların aksonları (postganglionik aksonlar) ise uzundur.

Parasempatik sinir sisteminin(PSS) birinci sıra nöronları, SSS’nin tersine santral sinir sisteminde tek bir yerde kesintisiz bir şekilde toplanmamıştır. PSS, beyin sapında III.,VII.,IX ve X. kranial sinirlerin nukleuslarındaki ve medulla spinalisin S2-S4 segmentlerindeki preganglionik nöronlardan başlar. Beyin sapında tegmental bölgede Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusu olmak üzere beş parasempatik nukleus vardır.

Edinger-Westphal nukleusundan başlayan preganglionik lifler III. sinir içinde silyer gangliona, lakrimal ve superior salivatuvar nukleuslardan başlayan preganglionik lifler VII.sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliona, inferior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler ise IX. kranial sinir içinde otik gangliona ulaşır. Tüm parasempatik liflerin %75’i vagus siniri içinde yer alır. Vagusun dorsal nukleustan başlayan preganglionik lifler; kalp, akciğer, özafagus, mide, ince bağırsak, kolonun üst yarısı, karaciğer, safrakesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlamaktadır.

Santral Otonomik Alan (SOA), beynin internal düzenleyici sisteminin bütünleyici bir komponenti olup; temel yaşam ve adaptasyon için viseromotor, nöroendokrin ve kompleks motor düzenleyi kontrol mekanizmalarını içerir. Bu alan, preganglionik sempatik ve

parasempatik girişleri kontrol eden beyin sapı, diensefalon ve telensefalon arasındaki bağlantılardan oluşur.

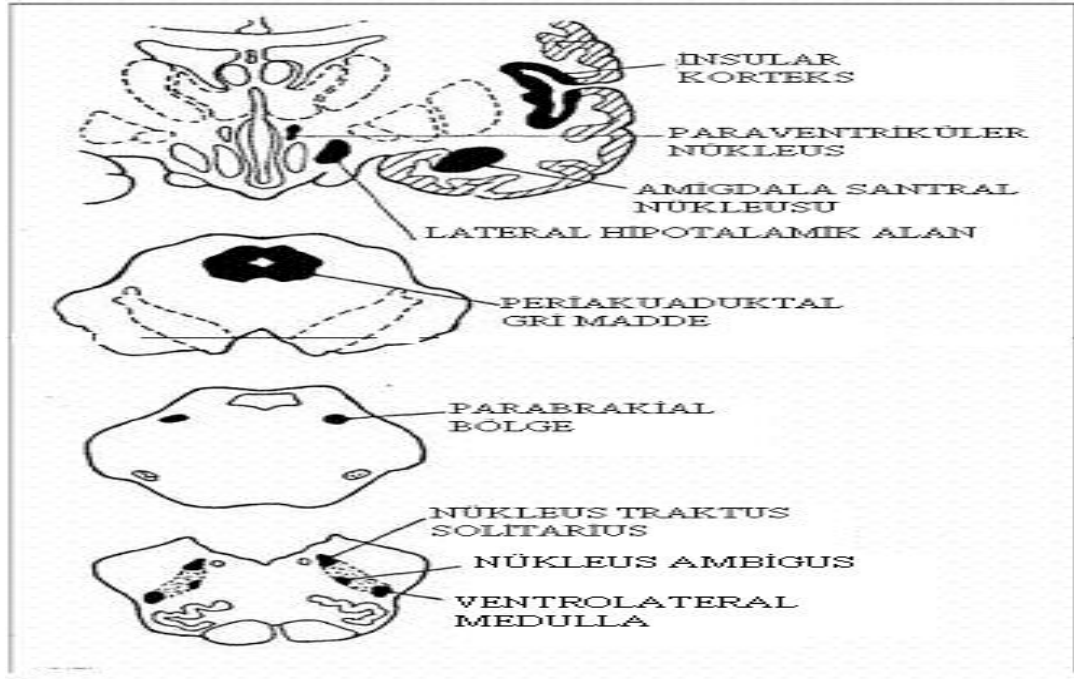
SOA; amigdala, anterior insula, anterior singulat korteksi içeren kortikal limbik alanlar ve posterior orbitofrontal korteksi içerisine almaktadır. Bu alanlar; doğrudan hipotalamus, periaquaduktal gri madde, ponsda yer alan parabrakial bölge, nükleus traktus solitarius ve ventrolateral medullayı içeren santral otonomik alanların subkortikal bölgeleri ile bağlantılıdır.

SOA'nın fonksiyonel özellikleri; otonomik ve respiratuar motor nöronların tonik eksitasyonu, spinal preganglionik ünitlerin koordinasyonu, kardiyovasküler ve diğer otonomik cevapların refleks regülasyonu, hemostaz, emosyonel değişiklik ve stres yanıtının oluşması şeklinde sayılabilmektedir (41).

Santral otonomik ağın en önemli yapısı nükleus traktus solitarius (NTS) tir. NTS; bulbusun dorsomedial bölümünde, vagusun dorsal motor nükleusunun ventralinde yer alır. NTS; neokortikal bölgeler, ön beyin diensefalon ve üst beyin sapındaki nükleuslarla karşılıklı etkileşim içerisinde dir.

SOA; parasempatik ve sempatik, kranial ve spinal kord yerleşimli nöronlarla resiprokal bağlantıların dışında hipotalamus, amigdala ve ön beyinle de bağlantılıdır. Superior frontal girus, insuler korteks ve primer sensorimotor korteks otonomik regülasyon ile yakından ilişkilidir. Bu bölgenin stimülasyonu ile elde edilen yanıtların spesifik nöral yolları bilinmemektedir. Bu yanıtlar kan basıncı, kalp ve solunum hızı değişiklikleri, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, gastrik motilite değişiklikleri, peristaltik aktivite, salivatuvar ve adrenal sekresyondaki değişiklikler şeklinde olduğu görülmektedir.

Şekil 4.9. Santral Otonomik Ağın Anatomik Yapısı



SSS'nin aktivasyonu ile; kalp hızında artış, tansiyon yükselmesi, terleme, piloereksiyon, bronkodilatasyon, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, peristaltizmin inhibisyonu, intestinal sfinkterde kasılma ve ejakülasyon ortaya çıkmaktadır.

Parasempatik sinir sisteminin aktivasyonunda ise kalp hızında yavaşlama, pupil konstriksiyonu, periferik vazodilatasyon, bronkonkonstriksiyon, peristaltizm artışı, ekzojen glandların sekresyonunda artış, mesane konstriksiyonu ve penil ereksiyon ortaya çıkmaktadır (42).

4.9.1. Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Otonomik disfonksiyon yönünden araştırılacak hasta, klinik olarak ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ortostatik baş dönmelerin varlığı ve derecesi, presipitan faktörler (postprandial, uzun süre ayakta durma, egzersiz, sabah erken saatler), çarpıntı, bulantı, solukluk, soğukluk hissi gibi eşlik eden semptomlar araştırılmalıdır. Cilt renk değişikliği, soğukluk gibi vazomotor semptomlar; ağız kuruluğu, göz kuruluğu, aşırı tükürük salgılanması, terleme gibi sekretomotor semptomlar; anoreksi, şişkinlik hissi, bulantı gibi gastroparezik bulgular; diare, konstipasyon, mesane ve seksüel disfonksiyon, pupillomotor bozukluklar (pupilin karanlığa karşı adaptasyonunun bozulması), yatar pozisyonda ve ayakta durma sırasındaki kalp hızı değişiklikleri ve kan basıncına bakılmalıdır (43).

4.10. Sempatik Deri Yanıtı (SDY)

Nörolojik hastalıkların anlaşılmasında, elektrofizyolojik tekniklerde yakın zamanlarda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Farklı uyarılarla elde edilen ektodermal aktivite, 19. yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir. Ektodermal fenomen, ilk kez 1879 yılında Vigouroux tarafından ortaya atılmıştır. 1960'lerde yeni teknikler ortaya çıkarken, insanın otonomik sinir sistemi aktivitesi üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Klinik elektronörolojide dermal aktiviteye olan ilgi, Shahani (1984) ve Knezevic (1985) tarafından invaziv olmayan yeni metodların geliştirilmesi ile artmıştır. Ektodermal aktivite için bugüne kadar pek çok terminoloji kullanılmıştır. İlk olarak galvanik deri yanıtı veya psikogalvanik refleks olarak adlandırılmıştır. 1970 ve 1980'lere gelindiğinde bu yanıt endosomatik (elektriksel deri potansiyelleri olarak kayıt edilen) yada eksosomatik (eksternal olarak uygulanan elektrik akımına deri direncinde değişiklik olarak kayıt edilen) olarak isimlendirilmiştir. Klinik nörofizyoloji literatüründe yanıt, periferik otonomik yüzey potansiyelleri (PASP) yada daha yaygın olarak sempatik deri yanıtı olarak bilinmektedir. Shahani, 1984'te ilk kez sempatik deri yanıtı adını kullanmıştır.

4.10.1. SDY orjini

1878’de Hermann, SDY ve ciltteki ter bezleri arasında bir ilişkiyi tahmin etmiştir. Ancak genel olarak terlemenin yanıtın orjini olduğunu tahmin eden araştırmacı Wang (1958) olarak bilinmektedir. Wilcott (1962) ve Levy (1992) tarafından kişideki terleme miktarı ve SDY amplitüdü arasında bir ilişki saptanmıştır. Fakat bu durum diğer araştırmacılar tarafından reddedilmiştir (44).

Ter bezlerine, santral sinir sistemi yolunun posterior hipotalamusta başladığı ventrolateral beyin sapı retiküler formasyonuna uzandığı ve spinal korda doğru indiği düşünülmektedir. İnsanlarda sempatik lifler, intermediolateral hücre kolonunda lokalize olan preganglionik sudomotor nöronlarda sinaps yapmak için spinal kordun lateral kolonlarından aşağıya doğru seyreder. Bu nöronlardan, preganglionik lifler sempatik ganglionlara geçer ve postganglionik sempatik nöronlarda sinaps yapar.

4.10.2. Klinik uygulamalar

SDY metodolojisinin klinik nörolojide uygulanması; Shahani ve ark.(1984) daha sonra Van den Bergh ve Kelly (1986)’nin aksonal nöropatilerde SDY’nin yok olduğunu bulmasıyla başlamıştır. Daha sonra nörolojik ve nörolojik olmayan bir çok hastalıkta (diyabet, üremi, hipertiroidi, multipl skleroz, parkinson hastalığı, karpal tünel sendromu, behçet hastalığı, guillain barre sendromu) SDY çalışılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir.

SDY; ter bezleri ile ilgili miyelinsiz akson fonksiyonu ve cildin elektriksel iletiye rezistansındaki değişiklikleri kaydederek sempatik kolinergik sudomotor fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilecek pratik ve noninvaziv bir yöntem olarak bilinmektedir (45).

Refleks, posterior hipotalamus ve yukarı beyin sapı retiküler formasyonunda koordine edilmekle birlikte santral sinir sistemi yolları henüz çok iyi bilinmemektedir. Serebral korteks,

cevabın modifikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu düzenlemenin kortikoretiküler yollar aracılığıyla olduğu ileri sürülmektedir. SDY; değişken latans, amplitüd, dalga formu ve habitüasyon fenomeni olan multisinaptik bir reflekstir.

SDY; uyarılara cevap olarak ortaya çıkan, avuç içi ve ayak tabanındaki ekrin ter bezi hücre membranındaki iyon transferi sonucu cilt yüzeyinde oluşan anlık voltaj değişikliğidir. Bu uyarılar; derin solunum, öksürme, irkilme gibi internal olabileceği gibi periferik sinirlerden elektriksel, manyetik veya lazer uyarısı verilmesi ile de elde edilebilmektedir. Refleks arkının afferent bölümünü, periferik sinirlerin geniş miyelinli duysal lifleri oluşturmaktadır. SDY'nın son efferent yolları, torakolomber kordun intermediyalateral kolonundan orjin alır ve postganglionik miyelinsiz sempatik C liflerinde sonlanmaktadır (46).

SDY kaydı için, klasik EMG cihazı kullanılmaktadır. Kayıt için genelde cilt rezistansının en düşük olduğu avuç içi ve ayak tabanı tercih edilir. Nadir olarak alın, boyun ve genital bölgeden elde edilen kayıtlarda mevcuttur. Kayıt sırasında oda ısısı 22-23 C° olmalı ve cilt ısısı 34 C° altına düşmemelidir. Testin uygulanması sırasında hasta sakin ve rahat bir ortamda olmalı ve son 8 saat içinde kafeinli içecekler, sigara, alkol almamış ve son 24 saat içinde ağır egzersiz yapmamış olmalıdır. Elektriksel uyarı genellikle üst ekstremitelerde median sinir, alt ekstremitelerde de posterior tibial sinir olmak üzere herhangi bir periferik sinirden 0.1-0.2 msn süreli ve irregüler aralıklarla 100-300 V şiddetinde yapılmaktadır.

Fizyolojik veya elektriksel uyarılar habitüasyondan kaçınmak için düzensiz aralıklarla ve randomize olarak verilmeli ve aynı şiddette olmamalıdır. Kullanılan tüm elektrotların yüzeyel olması, kolay uygulanabilirliği ve testin noninvaziv olması özellikle çocuklarda sempatik sudomotor fonksiyonların değerlendirilmesinde SDY'nın tercih edilmesine neden olmaktadır.

SDY, kolay uygulanabilirliği nedeni ile değişik nöropatilerde erken otonom tutulumunun taranmasında yararlı bir testtir. Bu testin en çok miyelinsiz liflerin etkilendiği aksonal tip polinöropatilerde etkilenmektedir.

Latans; uyarıdan ilk defleksiyona kadar geçen süre, amplitüd ise negatif ve pozitif pik (tepeden tepeye) arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanmaktadır. Amplitüd, ter bezlerindeki iyon hareketine bağlı olarak gelişen cilt yüzeyindeki voltaj değişimidir.

Uyarı yeri ve tipi latansı etkilemezken, kayıt yerine göre latans değişmektedir. Örneğin ayak tabanından elde edilen latanslar avuç içinden elde edilen latanslara göre daha uzun olmaktadır.

SDY cevapları deri kalınlığı, bölgesel ter bezi miktarı, değişik beden bölgesi, antikolinerjik veya atropin gibi ilaç kullanımı ve cilt ısısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Düşük ısıda SDY latansı uzarken amplitüdü azalmaktadır.

Tartışmalar olmakla beraber SDY latansı, yaş ile anlamlı bir şekilde artarken amplitüdünde yaşa bağlı azaldığı bildirilmiştir. Bazı yayınlarda 60 yaşın üzerindeki normal bireylerin % 50'sinde alt ekstremitede SDY'nın elde edilemeyeceği bile rapor edilmiştir.

SDY'larının değişkenliğinin fazla oluşu, klinik ve fizyolojik kullanımlarında sınırlamalara yol açmıştır. Bir gün içerisinde yapılan ölçümlerde SDY amplitüdlerinin el için %42 ve ayak için %35 oranında değişkenlik gösterdiği kanıtlanmıştır. Hatta günden güne amplitüd değişkenlik oranı çok daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle ancak SDY'nın mutlak yokluğu kesin bir anormallik belirtisi olabilmektedir. Çoğu yazar, en büyük 5-6 amplitüdün ve latansın ortalamasını almayı önermektedir. Ardı sıra verilen 10 uyarıya yanıt alınamadığında yanıt yok olarak kabul edilmektedir. SDY alınamaması duyuşal afferent, santral sempatik sistem veya efferent sempatik yollardaki lezyonlara bağlı olabilmektedir (47).

SDY'nın dalga morfolojisinde dalgalar genelde bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir. Sıklıkla önce düşük amplitüdlü negatif bir dalga ve bunu izleyen daha yüksek amplitüdlü pozitif dalgadan oluşmaktadır. Ayaktan elde edilen yanıtlar ise genellikle bifaziktir.

SDY latansı ortalama olarak avuç içlerinde 1,3-1,5 sn iken ayak tabanlarında 1,9-2,1 sn düzeyindedir. Latanslar eller arasında 0,01-0,04 sn ve ayaklar arasında 0,02-0,19 sn arasında değişiklik gösterebilmektedir. Ayaklarda yanıtın alınamaması ellere göre daha sık iken, yanıtın amplitüdü ellerde, ayaklardan elde edilenlere göre genelde daha yüksek görülmektedir (48).

SDY, son yıllarda periferik nöropatili hastalarda OSS'ni değerlendirmek için kullanılmıştır. Diyabetik nöropati varlığında %30-80, parkinsonlu hastalarda %59 oranında SDY kaydedilmiş iken, serebellar dejenerasyonlu olguların %50'sinde, multipl sklerozlu olguların ise %75'inde anormal SDY kayıt edilmiştir (45).

4.11. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

Son yıllarda, OSS ile kardiyovasküler mortalite arasında önemli bir ilişki saptanması sonucunda otonom aktivitenin kantitatif belirleyicileri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu belirleyicilerinden en önemlisi kalp hızı değişkenliğidir.

KHD'nin önemi, ilk olarak 1960'lı yıllarda fark edilmiş olup hem klinik hem de araştırma amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

KHD terimi; hem ardısira kalp atımları arasındaki R-R aralık değişkenliğini hem de anlık kalp hızındaki değişimi tarif etmek için kullanılır. Kalp hızı ve ritmi, OSS'nin etkisi altındadır.

Vagal sinir fonksiyonları, insanlarda doğrudan ölçülememektedir. Bu nedenle KHD'nin değerlendirilmesi, kardiyak vagal fonksiyonların en yaygın olarak kullanılan indirekt ölçüm yöntemidir.

Parasempatik sistem etkisiyle kalp hızı azalırken, sempatik sistem hakimiyeti kalp hızını artırmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsüdür (49).

Sağlıklı bir kalpte atımlar, saat gibi düzenli değildir. Fiziksel veya mental stres, egzersiz, postür, solunum hızı ve derinliği veya metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır.

Normal sinüs ritmine sahip sağlıklı kişilerde R-R intervallerinin sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Bu değişkenliğin oluşması; parasempatik yavaşlatıcı etkiler, sempatik innervasyonun hızlandırıcı etkileri, humoral mekanizmalar ve kardiyak “pacemaker” dokusunun intrinsek ritmisitesi gibi 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtmaktadır (50).

KHD; basit, noninvaziv ve parasempatik aktiviteyi değerlendirmede kullanılan en güvenilir testtir. Yaş, solunum hızı ve derinliği, hipoksi, hastanın pozisyonu, sempatik aktivitenin etkisi, salisilat veya diğer ilaçların kullanımı bu testin sonucunu etkileyen en önemli faktörlerdir.

4.11.1. Standart Situmuluslara Cevaptaki Kalp Hızı Değişkenliği

Respirasyona bağlı KHD, sinüs aritmisi olarak bilinir. Derin solunumda R-R intervali, inspirasyon sırasında uzayarak, ekspirasyon sırasında kısalarak sinusoidal biçimde değişir. Sinüs aritmisi; yaş, hiperventilasyon, hipokapni, heyecan, kardiyak bozukluk, pulmoner hastalık, merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonunda azalır hatta vagus sinirinin kesilmesi yada dondurulması ile sağlanan parasempatik blokaj ile tamamen ortadan kaldırılabilir. Bu değişkenliğin

Farklı solunum sıklıklarında yapılan çalışmaların sonucunda, dakikada 6 kez derin solunum yaptırıldığında ortaya çıkan R-R interval değişkenliğinin (RRIV), kalbin otonomik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Bu değişkenliğin

nöronal kontrolü, parasempatik refleks ile sağlanmaktadır. Bütün yaş gruplarında derin solunum ile RRIV artar iken yaş ilerledikçe bu değişkenlik azalmaktadır.

Genel olarak istirahat ve derin solunumla azalmış KHD, parasempatik vagal fonksiyonların deprese olduğunu göstermektedir. Ayağa kalkarken ve ayakta duruş sırasında, kalp ritminde çeşitli değişiklikler gözlenmektedir. Ayağa kalkma durumunda 600–900 ml kan santral sirkülasyondan kapasitans damarlara doğru hızla yer değiştirmektedir. Kapiller hidrostatik basıncın artmasına bağlı olarak kapiller sıvı progresif olarak ekstravasküler boşluğa geçmektedir. Böylece plazma volümü %10 azalır. Bu durum; venöz dönüş, kardiyak çıkış ve kan basıncında düşmeye neden olmaktadır. Sonuç olarak vagal çekilme ve sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı artmaktadır.

Normal bireylerde, ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15. kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30. vuruş civarında ortaya çıkmaktadır. Net etki, kalp hızında artma ve kan basıncının ayağa kalkma öncesi değerlere yakın düzeyde tutulmasıdır. Burada da yine parasempatik etkiler egemen iken sempatik aktivitenin etkisinin oldukça az olduğu görülmektedir.

Valsalva manevrası, sempatik adrenerjik kardiyovasküler fonksiyon bütünlüğünü test etmek için kullanılır. Hasta, sırt üstü ya da baş 30 derece kalkmış pozisyonda yatar iken bir sifingomanometreye bağlı bir ağızlıktan 40mmHg rezistansa karşı 15-20 saniye üfleme yapar. Manevra esnasında intratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlar değişmektedir.

‘Tilt table’ testine karşı oluşan hemodinamik yanıtın değerlendirilmesinde, 60 derecelik pasif ‘tilt’i takiben 5 dakika boyunca kan basıncı ve kalp hızı ölçülür. Cevaplar otonomik kardiyovasküler reflekslerin bütünlüğünü göstermektedir.

Soğuk pressör testinde, hastanın eli +4 derecedeki suya 60 sn süre ile daldırılmakta ve kan basıncının yükseldiği gözlenmektedir. Eski bir test olup, normal kişilerin bazılarında da kan basıncı yükselmediğinden sensitivitesi düşük bir test olarak kabul edilmektedir.

İzometrik egzersiz testinde ise hasta el dinamometresini maksimal gücünün % 30'u düzeyinde 4 dakika boyunca sıkmaktadır. Kan basıncının ve kalp hızının artması beklenmektedir (51).

Bugüne kadar RRIV ilk olarak sürekli EKG kayıtları alınarak yapılan zaman tabanlı yöntemler ve kalp hızındaki dalgalanmaların incelendiği spektral analizler olmak üzere pek çok metot kullanılarak ortaya konulmuştur. Shahani tarafından Persson ve Solders'tan modifiye edilen yöntem ise standart EMG cihazı ile çabuk ve kolaylıkla yapılabilmektedir. İstirahat sırasında bulunan değer %R, derin solunum sırasında bulunan değer ise %D olarak isimlendirilmektedir (52).

4.12. Migrenli Hastalardaki Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

OSS'nin, migren patogenezindeki önemli rolünün ortaya konulması; pek çok araştırmacının sempatik ve parasempatik sinir sistemi değişikliklerinin invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanarak incelemesine neden olmuştur.

SSS fonksiyonlarının incelenmesi için sempatonöral, sempatomedullar ve hipotalamohipofizer aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla plazma epinefrin, norepinefrin ve kortizol düzeyleri, adrenarjik reseptör sensitivitesinin ortaya konulması için alfa adrenarjik agonistler gibi çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılarak ortaya çıkan kan basıncındaki değişiklikleri, pupiller fonksiyonlar ve pupillometre ile ortaya konan pupil çap değişiklikleri, istirahat dönemindeki ter çıkışı, sempatik sudomotor işlev ile ilgili periferik yapıları değerlendirmek için termoregülatör ter testi, postgangliyonik sudomotor aksonun aracılık ettiği akson refleksi testi için kantitatif sudomotor akson refleksi testi, sempatik vazomotor işlevleri değerlendirmek için lazer doppler akım ölçümü, deri ısısı için infraruj termometre, ısının dağılımı için teletermografi, radyant ısıtma, soğuk uygulama, emosyonel stres testleri ve izometrik egzersize karşı oluşan kan basıncı yanıtı kullanılmıştır.

PSS fonksiyonları ise istirahat, derin solunum, valsava manevrası ve postüre bağlı kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri, ortostatik hipotansiyon, tilt testi, 24 saatlik holter monitorizasyon, EKG değişiklikleri, barorefleksi duyarlılığı, zaman-frekanslı ve power spektral analizi kullanılarak incelenmiştir (53).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Gereç

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine baş ağrısı şikayeti ile başvuran ve Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması 2004 tanı kriterlerine göre değerlendirilerek; auralı ve aurasız migren tanısı konulan migren hastaları incelenmiştir.

Çalışmaya auralı ve aurasız migrenli, aşağıda belirtilen şartları taşıyan 82 hasta ile 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki bireyler baş ağrısı ve başka bir hastalık öyküsü olmayan hastanemizde çalışan sağlık personelinin seçilmiş ve her iki grup yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir.

Hasta grubunda yer alan olguların hepsinin ayrıntılı anamnezleri alınıp; fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Katılımcıların hepsinde diyabet, hipertansiyon, periferik damar hastalığı, kalp yetmezliği, iskemik kardiyomiyopati, kardiyak aritmi, hipertiroidi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, alkolizm, polinöropati ve ilaç kullanımı (antikolinergik, betabloker vs) gibi OSS fonksiyonlarını etkileyebilecek her türlü faktör ekarte edilmiştir.

Çalışmaya alınacak tüm bireylere testlerin uygulanmasından önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip; testlerin yapılması konusunda onayları alınmıştır.

Hazırlanmış bir anket formu kullanılarak tüm hastalara yaş, cinsiyet, baş ağrısı şikayetinin süresi, baş ağrısı lokalizasyonu, atak sıklığı, atak süresi, son atak zamanı, sistemik hastalık öyküsü ve atak sırasında otonom disfonksiyon belirtilerinin olup olmadığıyla ilgili sorular sorulmuştur.

Hastalardaki klinik OSS disfonksiyon varlığına; migren atağı sırasında terleme, taşikardi, üşüme-titrete, sıcak basması, konstipasyon, diare, diürez, bulanık görme, solukluk,

soğukluk, gözde şişlik ve baş dönmesi semptomlarından birden fazlasının eşlik etmesi durumunda karar verilmiştir.

Hasta grubundaki bireylere ataklarındaki başağrısı lokalizasyonu sorulmuş ve verilen cevaplara göre hastaların başağrısı lokalizasyonları pür sağ, pür sol, mikst, çoğunlukla sağ ve çoğunlukla sol olmak üzere 5 farklı gruba ayrılmıştır.

OSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenme protokolü sempatik sinir sistemi için 4 ekstremitte SDY, parasempatik sinir sistemi içinde hem istirahat hem de derin solunum sırasında hesaplanan RRIV ile yapılmıştır.

5.1.1. Katılımcılar

Katılımcıların çalışmaya kabul edilme şartları;

- a.** Çalışmada yer almak konusunda gönüllü olmaları.
- b.** Migren hastalarının Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması 2004 tanı kriterlerini karşılamaları.
- c.** OSS fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalık varlığının olmaması.
- d.** En az 1 ay öncesine kadar migren başağrısı da dahil olmak üzere herhangi bir hastalık nedeni ile sürekli ilaç kullanılmış olmaması.
- e.** Migren hastalarının hepsinin ataklar arası dönemde olması veya en son atağının üzerinden en az 3 gün geçmesi.
- f.** Alkol ve /veya psikoaktif madde kullanım bozukluğunun bulunmaması.
- g.** Kooperasyonu engelleyecek herhangi bir durumun olmaması.
- h.** Nörolojik muayenelerinin normal olması.
- i.** Çalışmaya katıldıkları sırada 20-55 yaş aralığında olmaları şeklinde belirlenmiştir.

5.2. Yöntem

Yapılan çalışmayla ilgili olarak çalışmaya başlanılmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır. Çalışma Aralık 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne ait EMG laboratuvarında yürütülmüştür. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her iki üst ve alt ekstremitelerden elde edilen SDY'ları, istirahat halinde ve derin solunum sırasında elde edilen RRIV değerleri incelenmiş ve Medelec Synergy EMG cihazı kullanılmıştır. Testler sırasında oda sıcaklığının 22-23 °C olmasına, cilt sıcaklığının 34 °C'nin altına düşmemesine, kaydı etkileyebilecek herhangi bir dış uyarının olmamasına, diurnal varyasyonun engellenmesi amacıyla testlerin günün hep aynı saatlerinde (14.00-17.00 saatleri arasında) yapılmasına, teste alınan tüm olguların testen önceki 1 saat içinde SSS aktivasyonuna neden olabilecek sigara, çay, kahve gibi maddeleri tüketmemesi ve egzersiz yapmamasına dikkat edilmiştir. İncelemeye katılan tüm olgular, test sırasında gözlerinin açık olması, derin solumamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları, hareket etmemeleri ve gülmemeleri konusunda bilgilendirilmiştir.

SDY; hasta yatar pozisyonunda iken, cilt aseton veya alkol ile temizlendikten sonra her iki avuç içi ve ayak tabanına konan aktif, el ve ayak sırtına konan referans elektrodlarla kaydedildi. Kayıt sırasında cihazın filtre ayarı 0.1-100 Hz, sensitivitesi 200 μ V-1 mV, süpürme aralığı 5 veya 10 sn olarak ayarlandı. Stimulasyon, kayıt alınan yerin karşı tarafındaki median ve posterior tibial sinirden ayrı ayrı verildi. Habitüasyondan kaçınmak için stimulasyon randomize aralıklarla yapıldı. Stimulus süresi 0.1 sn, şiddeti 100-300 V arasında tutuldu. SDY latansı olarak negatif defleksiyonun başlangıç noktası, amplitüd ise negatif defleksiyon ile pozitif defleksiyonun tepe noktaları arası olarak alındı. Her ekstremitte için en az 5'er kayıt alınarak, latans ve amplitüdlerin ortalama değerleri hesaplandı. Ardısıra verilen 10 uyarıya yanıt alınamaması durumunda SDY yok olarak kabul edildi. Dört ekstremitenin birinde bile yanıtın olmaması patolojik olarak yorumlandı.

RRIV kayıtları, hasta yatar pozisyonunda iken disk elektrodların her iki elin dorsumuna yerleştirilmesi ile alındı. Cihazın filtre ayarı 20-100 Hz, sensitivitesi 100-500 µV, süpürme aralığı 1-2 sn olarak ayarlandı. Trigger mode ve uygun süpürme hızı kullanılarak, iki QRS dalgası simültan olarak ekran üzerinde görüldü. Gözlenen birinci potansiyel kompleksi, tetikleyici potansiyel olarak alındı ve ikinci potansiyelin ortaya çıkışındaki varyasyonun RRIV’nu temsil ettiği kabul edildi. İstirahat halinde ve dakikada 6 frekanslı derin solunum sırasında 100 R-R kaydı alındı. Birinci R, uyarı artefaktından sonra tetiklendi ve ikinci R ile değerlendirme yapılırken ilk R sabit tutuldu. En kısa ve en uzun R-R aralık değerlendirilmesi yapıldı. En uzun R-R aralığının, en kısa R-R aralığına oranı E:I oranı olarak ifade edilip bu oran $R-R \text{ max. interval} / R-R \text{ min. interval}$ formülü kullanılarak istirahat ve derin solunum sırasında olmak üzere ayrı ayrı hesaplandı. Bu oranın yaşa bağlı olarak değiştiği ve belirlenen referans değerlerin yaş artışı ile azaldığı bilinmektedir.

R-R interval değişkenliği aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\frac{RR \text{ max.} - RR \text{ min.}}{(RR \text{ max.} + RR \text{ min.})/2} \times 100$$

İstirahatte elde edilen değer R %, derin solunum sırasında elde edilen değer D % , iki değer farkı D %-R % ve birbirine oranı D % / R % olarak ifade edildi.

5.2.1. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 15.0 for Windows programı kullanılarak yapılmıştır. Cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde khi kare (χ^2) analizi kullanılmıştır. Yaş ve hastalık ile ilgili tanımlayıcı istatistiklerde ise t testinden yararlanılmıştır.

Auralı ile aurasız migreni olan hastaların hastalıkları ile ilgili parametreler bakımından farklılıklarının olup olmadığının ortaya konulması için yapılan değerlendirmede t testi uygulanmıştır.

OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların hastalık özellikleri t testi ve χ^2 analizleri ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda görülen OSS disfonksiyon semptomlarına ilişkin hasta grupları arasındaki dağılım tek yönlü χ^2 analizi kullanılarak yapılmıştır.

Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda OSS disfonksiyon belirtilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler χ^2 analizi kullanılarak yapılmış ve bu belirtilerin auranın varlığıyla bağımlılık gösterip göstermediği hususu irdelenmiştir.

SDY latans ve amplitüd değerlerinin, hasta ve kontrol grupları arasında farklı olup olmadığının tespiti için t testi analizinden yararlanılmıştır.

Kontrol, auralı ve aurasız migren hasta gruplarındaki SDY latans ve amplitütlere ilişkin değerlendirmelerde ANOVA analizleri kullanılmış olup gruplar arası karşılaştırmalar Bonferonni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. Kontrol, OSS disfonksiyon bulguları olan ve olmayan hasta gruplarında latans ve amplitüdlere ilişkin değerlendirmelerde ve gruplar arası karşılaştırmalarda da aynı testler kullanılmıştır.

KHD parametrelerinin, hastalığa ilişkin demografik değişkenler üzerinde etkisinin bulunup bulunmadığını görmek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Kontrol, auralı ve aurasız migren hasta grupları arasında KHD parametrelerine ilişkin değerlendirmeler ANOVA analizi kullanılarak ortaya konulmuş olup aynı analiz kontrol, OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında da tekrarlanmıştır.

Baş ağrısı lokalizasyonu ile KHD parametleri ve SDY latans ve amplitüd değerleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının incelenmesi ANOVA analizi kullanılarak yapılmıştır. Bu durumun hasta özellikleri üzerindeki etkisi için de ANOVA analizine ek olarak χ^2 testi de kullanılmıştır.

Sonuçlar ile ilgili anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışma kabul edilme şartlarını karşılayan 82 migren hastası ile 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna ait SDY ve RRIV ile ilgili sonuçların tümü bulgular bölümünün sonunda liste halinde verilmiştir.

Hasta grubu 61 kadın (%74.39) ve 21 erkek (%25.61) bireyden oluşurken; kontrol grubunda 19 kadın (%54.28) ve 16 erkek (%45.72) birey yer almaktadır.

Cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde kontrol ve hasta grubu dağılımının cinsiyete istatistiksel olarak önemli düzeyde bağımlı olduğu bulunmuştur. [$\chi^2(1) = 0.268$; $p < 0.05$]. Toplam grubun büyük çoğunluğunu hasta bayanlar oluşturmaktadır (n=117; % 52.14). Sonuçlar Tablo 6.1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Cinsiyete İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

		Çalışma Grubu						
		Kontrol		Hasta		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	16.00	13.68	21.00	17.95	37	31.62	$\chi^2(1) = 0.268$; $p=0.032$
	Kadın	19.00	16.24	61.00	52.14	80	68.38	
	Toplam	35.00	29.91	82.00	70.09	117	100.00	

Çalışmaya katılan hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması 34.54 ± 8.54 yıl iken, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 33.71 ± 8.08 yıl olarak bulunmuştur. Yaş yönünden iki grup arasında önemli bir fark saptanmamıştır [$t(115) = -0.513$; $p > 0.05$]. Sonuçlar Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

	Grup			
	Kontrol	Hasta		
	M ± SD	M ±SD	t (115)	P
Yaş (yıl)	33.71 ± 8.08	34.54 ± 8.54	-0.513	0.609

Hasta grubundaki 20 hastanın (%24.39) auralı migreni; 62 hastanın (%75.61) aurasız migreni var iken klinik OSS disfonksiyon varlığı 50 hastada (%60.98) kaydedilmiştir. Hastaların ortalama hastalık süresi 10.04±7.26 yıl, aylık atak sayısı 2.63±1.29 ve atak süresi 18.12±10.86 saat arasında değişmektedir.

Migrenli bireylerin 4'ünde (%4.88) başağrısı her zaman başın sağ tarafında lokalize olup “pür sağ” olarak adlandırılırken; 4'ünde (%4.88) her zaman başın sol tarafında lokalize olup “pür sol” olarak adlandırılmıştır. 42 hasta (%51.22) başağrısı lokalizasyonunu bazen sağ bazende sol olmak üzere rastgele olarak değişmekte olduğunu ifade etmiş ve başağrısı lokalizasyonu “mikst” olarak nitelendirilmiştir. Hastaların 19'nda (%23.17) başağrısının nadir olarak sol tarafta da olabilmesine rağmen sıklıkla sağ tarafta olduğu; 13'ünde (%15.85) başağrısının nadir olarak sağ tarafta da olabilmesine rağmen sıklıkla sol tarafta olduğu görülmüş olup başağrısı lokalizasyonu sırasıyla “çoğunlukla sağ” ve “çoğunlukla sol” olarak ifade edilmiştir.

Hasta grubuna ilişkin tüm demografik bilgiler Tablo 6.3'te ve Tablo 6.4'te verilmektedir.

Tablo 6.3. Hasta Grubuna İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler (n=82)

	Hasta Grubu		
		n	%
Cinsiyet	Erkek	21	25.61
	Kadın	61	74.39
Lokalizasyon	Pür Sağ	4	4.88
	Pür Sol	4	4.88
	Mikst	42	51.22
	Çoğunlukla Sağ	19	23.17
	Çoğunlukla Sol	13	15.85
Aura	Yok	62	75.61
	Var	20	24.39
OSS Disfonksiyon	Yok	32	39.02
	Var	50	60.98

Tablo 6.4. Hasta Grubuna İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

	Hasta Grubu
	M ± SD
Yaş (yıl)	34.54 ± 8.54
Hastalık Süresi (yıl)	10.04 ± 7.26
Aylık Atak Sayısı (atak/ay)	2.63 ± 1.29
Atak Süresi (saat)	18.12 ± 10.86

Auralı ve aurasız migrenli grupların hastalık özelliklerine ilişkin tanımlayıcı özellikleri Tablo 6.5 ve Tablo 6.6'da verilmiştir. İstatistiki değerlendirme sonucunda atak süresi bakımından aurasız migreni olan hastaların auralı migreni olanlara göre daha uzun süreli ataklar geçirdikleri görülmüştür [$t(80)=3.043$; $p<0.01$]. Bunun dışındaki yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aylık atak sayısı, baş ağrısı lokalizasyonu ve OSS disfonksiyon semptom sayısı bakımından auralı ve aurasız migren grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6.5. Auralı ve Aurasız Migren Hastalarının Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

	Aurasız (n= 62)	Auralı (n=20)		
	M ± SD	M ± SD	t (80)	P
Yaş (yıl)	35.23 ± 8.50	32.60 ± 8.60	1.198	0.234
Hastalık Süresi (yıl)	10.71 ± 7.38	7.95 ± 6.59	1.490	0.140
Aylık Atak Sayısı (atak/ay)	2.71 ± 1.31	2.40 ± 1.23	0.932	0.354
Atak Süresi (saat)	20.10 ± 11.43	12.00 ± 5.62	3.043	0.003
OSS Disfonksiyon Semptom Sayısı	2.48 ± 2.23	1.95 ± 1.90	0.962	0.303

Tablo 6.6. Auralı ve Aurasız Migren Hastalarının Cinsiyet ve Başağrısı Lokalizasyonuna İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

		Aurasız		Auralı		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	15	18.29	6	7.32	$\chi^2(1)=0.268;$ $p = 0.605$
	Bayan	47	57.32	14	17.07	
Lokalizasyon	Pür Sağ	2	2.44	2	2.44	$\chi^2(1)=8.856;$ $p = 0.065$
	Pür Sol	4	4.88	0	.00	
	Mikst	35	42.68	7	8.54	
	Çoğunlukla Sağ	13	15.85	6	7.32	
	Çoğunlukla Sol	8	9.76	5	6.10	

Migren atağına, aşağıdaki tabloda belirtilen semptomlardan birden fazlasının eşlik etmesi bu hastalarda klinik OSS disfonksiyon varlığı olarak kabul edilmiştir. Hastalarda görülen OSS disfonksiyon semptomlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 6.7’de verilmiştir.

OSS disfonksiyon semptomlarına ilişkin analiz sonucunda belirti dağılımında önemli bir farka rastlanmıştır [$\chi^2(7) = 122,233$; $p < 0.01$]. Hasta grubunda gözlenen belirtilerin sırasıyla en çok sıcak basması olmak üzere (%39.02), taşikardi ve solukluk (%34.15), baş dönmesi (%32.93), terleme ve üşüme-titreme (%30.49), soğukluk (%12.20), gözde şişlik (%9.76), diürez (%7.32), diyare ve bulanık görme (%2.44) şeklinde olduğu görülmüştür.

Tablo 6.7. Hastalarda Görülen OSS Disfonksiyon Semptomlarına İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

	Hasta Grubu	
	n	(%)
Terleme	25	30.49
Taşikardi	28	34.15
Üşüme-Titreme	25	30.49
Sıcak Basması	32	39.02
Konstipasyon	0	.00
Diyare	2	2.44
Diürez	6	7.32
BulanıkGörme	2	2.44
Solukluk	28	34.15
Soğukluk	10	12.20
Gözde Şişlik	8	9.76
Baş Dönmesi	27	32.93

Klinik OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri Tablo 6.8 ve Tablo 6.9’da gösterilmiştir. Bu özellikler bakımından gruplar arasında herhangi bir farklılığın olup olmadığıyla ilgili yapılan değerlendirmeler sonucunda, sadece aylık atak sayısının klinik OSS disfonksiyonunun eşlik ettiği hastalarda, disfonksiyonun eşlik etmediği hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür [$t(80) = -2,398$; $p < 0.05$]. Bunun dışındaki yaş, hastalık süresi, atak süresi, başağrısı lokalizasyonu, cinsiyet ve aura varlığı gibi parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 6.8. OSS Disfonksiyonu Olan ve Olmayan Hastalara İlişkin Tanımlayıcı Analizler

	Hasta Grubu			
	OSS Disfonksiyon (-) (n=32)	OSS Disfonksiyon (+) (n=50)		
	M ± SD	M ± SD	t(80)	P
Yaş (yıl)	34.28 ± 7.97	34.78 ± 8.97	-0.256	0.798
Hastalık Süresi (yıl)	9.63 ± 7.49	10.30 ± 7.17	-0.409	0.684
Aylık Atak Sayısı (atak/ay)	2.22 ± 1.21	2.90 ± 1.28	-2.398	0.019
Atak Süresi (saat)	17.31 ± 9.08	18.64 ± 11.92	-0.538	0.592

Tablo 6.9. OSS Disfonksiyonu Olan ve Olmayan Hastalara İlişkin Tanımlayıcı İstatistiksel Analizler

	Hasta Grubu					
		OSS Disfonksiyonu (-) (n=32)		OSS Disfonksiyonu (+) (n=50)		
		n	%	n	%	
Lokalizasyon	Pür Sağ	3	9.38	1	2.00	$\chi^2(4) = 4.850;$ $p = 0.303$
	Pür Sol	1	3.13	3	6.00	
	Mikst	19	59.38	23	46.00	
	Çoğunlukla Sağ	5	15.63	14	28.00	
	Çoğunlukla Sol	4	12.50	9	18.00	
Cinsiyet	Erkek	10	31.25	11	22.00	$\chi^2(1) = 0.876;$ $p = 0.349$
	Bayan	22	68.75	39	78.00	
Aura Varlığı	Yok	23	71.88	39	78.00	$\chi^2(1) = 0.397;$ $p = 0.529$
	Var	9	28.13	11	22.00	

Auralı ve aurasız migrenli hastalardaki OSS disfonksiyon semptomlarına ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 6.10'da verilmiştir. Bu semptomlar arasında baş dönmesinin aura varlığı ve yokluğu ile ilgili önemli düzeyde bağımlılık gösterdiği saptanmıştır [$\chi^2(1) = 3,849$; $p < 0.05$]. Aurasız migreni olan hastalar (%38,71), auralı migreni olanlara (%15) göre ataklarına çok daha fazla oranda baş dönmesi semptomunun eşlik ettiğini bildirmiştir. Baş dönmesi haricindeki diğer semptomların ise aura varlığıyla bağımlılık göstermediği ortaya konulmuştur.

Tablo 6.10. Auralı ve Aurasız Hastalarda OSS Disfonksiyon Belirtilerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

	Aura Grup					
		Aurasız		Auralı		
		n	%	n	%	
Terleme	Var	20	32.26	5	25.00	$\chi^2(1) = 0.376;$ $p = 0.540$
	Yok	42	67.74	15	75.00	
Taşikardi	Var	20	32.26	8	40.00	$\chi^2(1) = 0.403;$ $p = 0.526$
	Yok	42	67.74	12	60.00	
Üşüme-Titreme	Var	19	30.65	6	30.00	$\chi^2(1) = .003;$ $p = 0.957$
	Yok	43	69.35	14	70.00	
Sıcak Basması	Var	24	38.71	8	40.00	$\chi^2(1) = .011;$ $p = 0.918$
	Yok	38	61.29	12	60.00	
Konstipasyon	Var	0	.00	0	.00	-
	Yok	62	100.00	20	100.00	
Diyare	Var	2	3.23	0	.00	$\chi^2(1) = .661;$ $p = 0.416$
	Yok	60	96.77	20	100.00	
Dürez	Var	4	6.45	2	10.00	$\chi^2(1) = .281;$ $p = 0.596$
	Yok	58	93.55	18	90.00	
Bulanık Görme	Var	2	3.23	0	.00	$\chi^2(1) = .661;$ $p = 0.416$
	Yok	60	96.77	20	100.00	
Solukluk	Var	24	38.71	4	20.00	$\chi^2(1) = 2.354;$ $p = 0.125$
	Yok	38	61.29	16	80.00	
Soğukluk	Var	7	11.29	3	15.00	$\chi^2(1) = .194;$ $p = .0659$
	Yok	55	88.71	17	85.00	
Gözde Şişlik	Var	8	12.90	0	.00	$\chi^2(1) = 2.860;$ $p = 0.091$
	Yok	54	87.10	20	100.00	
Baş Dönmesi	Var	24	38.71	3	15.00	$\chi^2(1) = 3.849;$ $p < 0.05$
	Yok	38	61.29	17	85.00	

SSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenmesi SDY testi kullanılarak yapılmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunda SDY'nın elde edilemediği hiçbir olgu yoktu. Sağ ve sol üst ekstremitelerde avuç içlerinden; sağ ve sol alt ekstremitelerde ayak tabanlarından elde edilen SDY potansiyellerinin ortalama latans ve amplitüd değerleri hem hasta hem de kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 6.11'de verilmiştir.

Ortalama SDY latans ve amplitüd değerleri, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında; sağ üst latans [$t(115) = -4,212$; $p < 0.01$], sol üst latans [$t(115) = -4,915$; $p < 0.01$], sağ alt latans [$t(115) = -3,183$; $p < 0.01$], sol alt latans değerlerinde [$t(115) = -2,068$; $p < 0.01$] gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Elde edilen bu fark hasta grubunun üst ve alt ekstremitelerinden elde edilen latans değerlerinin kontrol grubundan daha uzun olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

SDY ortalama amplitüd değerlerinin ise hasta ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir farka neden olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Tablo 6.11. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında SDY Latans ve Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Analizler

		Grup			
		Kontrol	Hasta		
		M±SD	M±SD	t (115)	P
Latans (ms)	Sağ Üst	1277.57 ± 137.55	1383.00 ± 117.79	-4.212	0.000
	Sol Üst	1292.57 ± 112.28	1412.88 ± 124.80	-4.915	0.000
	Sağ Alt	2068.51 ± 184.25	2208.48 ± 230.43	-3.183	0.002
	Sol Alt	2061.17 ± 165.45	2172.11 ± 297.86	-2.068	0.041
Amplitüd (µV)	Sağ Üst	845.14 ± 224.49	884.18 ± 447.21	-0.490	0.625
	Sol Üst	848.49 ± 238.82	1031.94 ± 1231.92	-0.872	0.385
	Sağ Alt	812.29 ± 284.47	897.61 ± 437.49	-1.061	0.291
	Sol Alt	794.60 ± 268.53	930.65 ± 397.19	-1.852	0.067

SDY ortalama latans ve amplitüd değerleri; kontrol grubu, auralı ve aurasız olmak üzere hasta alt grupları için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 6.12’de gösterilmiştir. SDY latans değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında; sağ üst [F(2, 116)=9,404; $p < 0.01$], sol üst [F(2, 116)=14,016; $p < 0.01$] ve sağ alt [F(2,116)=5,084; $p < 0.01$] latans değerleri bakımından gruplar arasında önemli bir farkın olduğu bulunmuştur. Çoklu karşılaştırma testi sonucunda kontrol grubunun sağ üst, sol üst ve sağ alt latans değerlerinin auralı ve aurasız migreni olan hastalardan daha düşük olduğu görülmüş olup; aynı parametrelerin auralı ve aurasız hasta grupları arasında herhangi bir farka neden olmadığı ortaya konulmuştur. Kontrol grubunun sol alt latans değeri, auralı ve aurasız hastalardan daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

SDY amplitüd değerleriyle ilgili olarak; kontrol, auralı ve aurasız migren hastaları olmak üzere 3 ayrı grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Tablo 6.12. Kontrol, Auralı ve Aurasız Migreni Olan Hasta Grupları Arasında SDY Latans ve Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Analizler

	Grup				
	Kontrol	Aurasız Hasta	Auralı Hasta		
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	F (2,116)	P
Sağ Üst Latans (ms)	1277.57 ± 137.55 A	1390.98 ± 121.86 B	1358.25 ± 103.04 B	9.404	<i>0.000</i>
Sol Üst Latans (ms)	1292.57 ± 112.28 A	1426.71 ± 119.85 B	1370.00 ± 133.13 B	14.016	<i>0.000</i>
Sağ Alt Latans (ms)	2068.51 ± 184.25 A	2203.82 ± 239.22 B	2222.90 ± 205.77 B	5.084	<i>0.008</i>
Sol Alt Latans (ms)	2061.17 ± 165.45	2167.52 ± 325.22	2186.35 ± 195.94	2.159	<i>0.120</i>
Sağ Üst Amplitüd (µV)	845.14 ± 224.49	927.55 ± 482.84	749.75 ± 281.03	1.685	<i>0.190</i>
Sol Üst Amplitüd (µV)	848.49 ± 238.82	1117.74 ± 1402.42	765.95 ± 238.90	1.250	<i>0.290</i>
Sağ Alt Amplitüd (µV)	812.29 ± 284.47	898.05 ± 432.56	896.25 ± 463.91	0.558	<i>0.574</i>
Sol Alt Amplitüd (µV)	794.60 ± 268.53	909.40 ± 393.49	996.50 ± 411.59	2.145	<i>0.122</i>

* A ve B değerleri gruplar arası farklılığın olup olmadığının ifade edilmesi için kullanılmıştır. İstatistiksel olarak önemli farklar farklı harfler ile gösterilmiştir.

SDY ortalama latans ve amplitüd değerleri; kontrol grubu, klinik OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hasta alt grupları için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 6.13'te gösterilmiştir. SDY latans değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırmasında; sağ üst [$F(2,116)=8,877$; $p<0.01$], sol üst [$F(2, 116)=12,005$; $p<0.01$] ve sağ alt [$F(2,116)=6,140$; $p<0.01$] latans değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu bulunmuştur. Çoklu karşılaştırma testi sonucunda kontrol grubunun sağ üst, sol üst ve sağ alt latans değerleri klinik OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hasta alt gruplarından daha düşük çıkmıştır. Fakat bu değerlerin klinik OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı bir farka neden olmadığı görölmüştür. Kontrol grubunun sol alt latans değeri, OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastalardan daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

SDY amplitüd değerlerinin kontrol, klinik OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hasta alt grupları arasında yapılan karşılaştırılmasında sadece sol alt amplitüd değerinin [$F(2,116)=4,181$; $p<0.05$] gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olduğu görölmüştür. Çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre, kontrol grubunun sol alt amplitüd değeri sadece OSS disfonksiyonu olmayan hasta grubundan daha düşük bulunmuştur. Klinik OSS disfonksiyonunun olduğu hastalardaki sol alt amplitüd değerinin ise disfonksiyonu olmayan hastalardan ve kontrol grubundan farklı olmadığı görölmüştür. Sol alt amplitüd değeri dışındaki diğer tüm amplitüd değerleri gruplar arasında herhangi bir farka neden olmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuç amplitüd değişkenliğinin fazla olduğu düşüncesini desteklemiştir.

Tablo 6.13. Kontrol, OSS Disfonksiyonu Olan ve Olmayan Hasta Grupları Arasında SDY Latans ve Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Analizler

	Grup				
	Kontrol	OSS Disfonksiyonu (-)	OSS Disfonksiyonu (+)		
	M ±SD	M ± SD	M ± SD	F (2,116)	P
Sağ Üst Latans (ms)	1277.57±137.55 A	1389.50±116.53 B	1378.84±119.58 B	8.877	0.000
Sol Üst Latans (ms)	1292.57±112.28 A	1416.75±121.10 B	1410.40±128.27 B	12.005	0.000
Sağ Alt Latans (ms)	2068.51±184.25 A	2165.56±178.17 B	2235.94±256.35 B	6.140	0.003
Sol Alt Latans (ms)	2061.17±165.45	2152.13±160.87	2184.90±360.37	2.273	0.108
Sağ Üst Amplitüd (µV)	845.14±224.49	989.22±569.58	816.96±336.96	2.027	0.136
Sol Üst Amplitüd (µV)	848.49±238.82	1033.13±599.91	1031.18±1510.32	0.377	0.687
Sağ Alt Amplitüd (µV)	812.29±284.47	990.78±542.22	837.98±347.98	2.031	0.136
Sol Alt Amplitüd (µV)	794.60±268.53 A	1039.16±482.56 B	861.20±317.58 AB	4.181	0.018

Gruplar arası karşılaştırmalar Bonferonni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistik olarak önemli farklar farklı harflerle gösterilmiştir ($p < 0.05$)

SDY latans ve amplitüd değerleri ile yaş, cinsiyet ve hastalığa ilişkin demografik değişkenler arasında herhangi bir korelasyonun olup olmadığının değerlendirilmesi Tablo 6.14'te gösterilmiştir. Latans ve amplitüd değerleri arasında sadece sağ üst latans değeri, yaş ($r = 0.29$) ve hastalık süresi ($r = 0.28$) parametreleri ile paralel bir artış gösterirken bunların dışındaki değişkenler ile SDY latans ve amplitüd değerleri arasında herhangi bir korelasyonun varlığı saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6.14. SDY Latans ve Amplitüd Değerleri İle Yaş, Cinsiyet ve Hastalığa İlişkin Demografik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

	Yaş	Hastalık Süresi	Aylık Atak Sayısı	Atak Süresi	Cinsiyet	Semptom sayısı
Sağ Üst Latans	0.292 **	0.282 *	0.069	0.176	-0.167	0.015
Sol Üst Latans	0.192	0.132	0.133	0.187	-0.148	0.073
Sağ Alt Latans	0.103	0.109	-0.018	0.049	-0.036	0.105
Sol Alt Latans	0.035	-0.021	0.077	0.047	0.152	0.061
Sağ Üst Amplitüd	0.208	0.209	-0.146	0.074	0.127	-0.152
Sol Üst Amplitüd	-0.044	0.039	0.084	0.084	0.129	-0.024
Sağ Alt Amplitüd	0.106	-0.005	0.055	-0.077	0.100	-0.168
Sol Alt Amplitüd	0.048	-0.018	-0.005	-0.120	0.138	-0.185

SDY latans ile amplitüd değerleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının değerlendirilmesi; Tablo 6.15'te gösterilmiştir. Sağ üst latans değeri artışı ile sağ üst amplitüdün ($r = 0,23$), sol alt latans değeri artışı ile de sol alt amplitüd değerinin ($r = 0,18$) artması şeklinde bir korelasyon gözlenmiştir. Bunun dışındaki latans ile amplitüdlere arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 6.15. SDY Latans İle Amplitüd Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	Sağ Üst Amplitüd	Sol Üst Amplitüd	Sağ Alt Amplitüd	Sol Alt Amplitüd
Sağ Üst Latans	0.231 *	0.137	0.041	0.098
Sol Üst Latans	0.130	0.022	0.010	0.069
Sağ Alt Latans	-0.045	0.037	0.041	0.077
Sol Alt Latans	0.066	0.147	0.117	0.184 *

*: $p < 0.05$

Kalp Hızı Değişkenliği Verileri :

KHD ile ilgili tüm parametrelerin ortalama değerleri, kontrol grubu ile hasta grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 6.16’da verilmiştir.

Bu değişkenlerin kontrol ile hasta grupları arasındaki karşılaştırılmasında; derin solunum sırasında elde edilen E:I oranı [$t(115)=2.629; p<0.05$], %D [$t(115)=2.557; p<0.05$], %D-%R [$t(115)=2.062; p<0.05$] değerleri ile ilgili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki derin solunum sırasında elde edilen E:I oranı, %D ve %D-%R değerlerinin hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

İstirahat sırasında elde edilen E:I oranı, %R ve %D/%R değerleriyle ilgili hasta ve kontrol grubu arasında farklılığa rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6.16. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup			
	Kontrol	Hasta	Toplam	
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	t (115)	P
E:I	1.11 $\pm$ 0.03	1.10 $\pm$ 0.03	0.995	0.322
%R	10.0 $\pm$ 2.0	10.0 $\pm$ 3.0	0.784	0.435
Derin E:I	1.13 $\pm$ 0.05	1.11 $\pm$ 0.04	2.629	0.010
%D	12.0 $\pm$ 4.0	10.0 $\pm$ 3.0	2.557	0.012
%D-%R	1.66 $\pm$ 3.52	0.32 $\pm$ 3.08	2.062	0.041
%D/%R	1.18 $\pm$ 0.36	1.07 $\pm$ 0.32	1.743	0.084

Migren Alt Gruplarındaki Kalp Hizi Değişkenliği Verileri :

KHD ile ilgili tüm parametrelerin ortalama değerleri, kontrol grubu ile auralı ve aurasız migreni olan hasta alt grupları için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 6.17’de verilmiştir.

Bu değişkenlerin kontrol, auralı ve aurasız hasta alt grupları arasında karşılaştırılması yapılmış ve derin solunum sırasında elde edilen E:I oranı ile ilgili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu ortaya konulmuştur [$F(2,116)=3,641$; $p<0.05$]. Çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre kontrol grubundaki derin solunum sırasında elde edilen E:I değeri, auralı ve aurasız migreni olan hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Fakat bu değer auralı ve aurasız hasta alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmadığı saptanmıştır.

%D değeri ile ilgili yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında önemli bir farkın olduğu ortaya konulmuştur [$F(2,116)=3,595$; $p<0.05$]. Çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre %D değeri; kontrol grubunda, aurasız hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Fakat auralı hasta grubundaki bu değişkenin kontrol ve aurasız hasta gruplarından farklı olmadığı görülmüştür.

%D-%R değeri [$F(2,116)=3,687$; $p<0.05$] ile %D / %R değerlerinin [$F(2,116)=4,182$; $p<0.05$] de gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. Çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre %D-%R ve %D / %R değerlerinin kontrol ve auralı migreni olan hasta grubunda, aurasız migreni olan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İstirahat sırasında elde edilen E:I oranı ile %R değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 6.17. Kontrol Grubu İle Auralı ve Aurasız Hasta Grupları Arasındaki Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

	GRUP				
	Kontrol	Hasta aurasız	Hasta auralı		
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	F (2, 116)	P
E:I	1.11 ± 0.03	1.11 ± 0.03	1.10 ± 0.03	1.169	0.314
%R	10.0 ± 2.0	10.0 ± 3.0	9.0 ± 3.0	0.857	0.427
Derin E:I	1.13 ± 0.05 A	1.11 ± 0.04 B	1.11 ± 0.03 B	3.641	0.029
%D	12.0 ± 4.0 A	10.0 ± 3.0 B	11.0 ± 3.0 AB	3.595	0.031
%D-%R	1.66 ± 3.52 A	-0.03 ± 3.20 B	1.40 ± 2.46 A	3.687	0.028
%D/%R	1.18 ± 0.36 A	1.02 ± 0.31 B	1.21 ± 0.30 A	4.182	0.018

Gruplar arası karşılaştırmalar Bonferonni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistik olarak önemli farklar farklı harflerle gösterilmiştir (p < 0.05)

KHD ile ilgili tüm parametrelerin ortalama değerleri, kontrol grubu ile OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hasta alt grupları için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 6.18’de verilmiştir.

Tüm bu değişkenlerin; kontrol grubu ile OSS semptomu olan ve olmayan hasta alt grupları arasında karşılaştırılması yapılmış ve derin solunum sırasında elde edilen E:I oranı [F(2,116)=3,455; $p<0.05$] ile %D [F(2,116)=3,311; $p<0.05$] değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara neden olduğu görülmüştür. Bu farklılıkların alt gruplar arasında karşılaştırılmasında derin solunum sırasında elde edilen E:I değeri ile %D değerlerinin; kontrol grubunda, OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat disfonksiyonu olan ve olmayan hasta alt grupları arasında aynı değişkenler ile ilgili önemli bir farklılık saptanmamıştır.

İstirahat sırasında elde edilen E:I oranı; %R, %D-%R ve %D / %R değerleri ile ilgili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 6.18. Kontrol Grubu İle OSS disfonksiyonu Olan ve Olmayan Hasta Grupları Arasındaki Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup				
	Kontrol	OSS disfonksiyonu (-)	OSS disfonksiyonu (+)		
	M ±SD	M ± SD	M ± SD	F (2, 116)	P
E:I	1.11 ± 0.03	1.11 ± 0.03	1.10 ± 0.03	0.831	0.438
%R	10.0 ± 2.0	10.0 ± 3.0	10.0 ± 3.0	0.657	0.520
Derin E:I	1.13 ± 0.05 A	1.11 ± 0.03 B	1.11 ± 0.04 B	3.455	0.035
%D	12.0 ± 4.0 A	10.0 ± 3.0 B	10.0 ± 4.0 B	3.311	0.040
%D-%R	1.66 ± 3.52	0.25 ± 3.20	0.36 ± 3.04	2.119	0.125
%D/%R	1.18 ± 0.36	1.07 ± 0.34	1.07 ± 0.31	1.510	0.225

Gruplar arası karşılaştırmalar Bonferonni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistik olarak önemli farklar farklı harflerle gösterilmiştir (p < 0.05)

KHD parametreleri ile yaş, cinsiyet ve hastalığa ilişkin demografik değişkenler arasında herhangi bir korelasyonun olup olmadığının değerlendirilmesi aşağıdaki Tablo 6.19’da gösterilmiş olup; istirahat sırasında elde edilen E:I değeri ile yaş (r = -0.25) ve aylık atak sayısı (r = -0.23) arasında ters yönde önemli korelasyonlar bulunmuştur. Aynı korelasyonun %R değerinde de yaş (r = -0.24) ve aylık atak sayısı (r = -0.21) arasında tekrarlandığı görülmüştür. Bu durum, istirahat sırasında elde edilen E:I ve %R değerlerinin yaş ve aylık atak sayısı artışına paralel olarak azaldığını göstermektedir.

Derin solunum sırasında elde edilen E:I oranı ile hastalık süresi (r = -0.20) ve aylık atak sayısı (r = -0.24) arasında ters yönde önemli korelasyonlar elde edilmiştir. Aynı korelasyonun %D değerinde de hastalık süresi (r = -0.19) ve aylık atak sayısı (r = -0.22) arasında tekrarlandığı görülmüştür. Ortaya çıkan bu sonuç derin solunum sırasında elde edilen E:I ile %D değerlerinin hastalık süresi ve aylık atak sayısı artışıyla azaldığını ortaya koymaktadır.

%D-%R ve %D/%R değerleri ile yaş, cinsiyet ve hastalığa ilişkin demografik değişkenler arasında önemli bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 6.19. KHD Parametreleri İle Yaş, Cinsiyet ve Hastalığa İlişkin Demografik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi	Aylık Atak Sayısı	Atak Süresi	Semptom Sayısı
E:I	-0.045	-0.247 **	-0.168	-0.230 *	-0.033	-0.155
%R	-0.067	-0.237 *	-0.150	-0.214 *	-0.016	-0.141
Derin E:I	0.040	-0.167	-0.197 *	-0.235 *	-0.080	-0.165
%D	0.047	-0.172	-0.194 *	-0.224 *	-0.083	-0.179
%D-%R	0.116	0.014	-0.085	-0.073	-0.083	-0.087
%D/%R	0.128	0.027	-0.072	-0.046	-0.069	-0.090

*:p<0.05; **:p<0.01

Baş ağrısı lokalizasyonu ile SDY ve KHD parametreleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının incelenmesi için yapılan değerlendirmeler Tablo 6.20’de gösterilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda baş ağrısı lokalizasyonu ile hiçbir değişken arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6.20. KHD Başağrısı Lokalizasyonu İle SDY ve Kalp Hızı Değişkenliğine İlişkin Parametrelerin Karşılaştırılması

	LOKALİZASYON						
	Pür Sağ (n=4)	Pür Sol (n=4)	Mikst (n=42)	Çoğunlukla Sağ (n=19)	Çoğunlukla Sol (n=13)		
	M ±SD	M ±SD	M ±SD	M ±SD	M ±SD	F (4,81)	P
Rmax/Rmin	1.10±.02	1.11±.05	1.11±.03	1.10±.03	1.11±.04	0.431	0.785
%R	10.0±2.0	11.0±5.0	10.0±3.0	9.0±3.0	10.0±3.0	0.335	0.853
Derin Rmax/Rmin	1.11±.05	1.09±.03	1.11±.04	1.10±.03	1.12±.04	0.671	0.614
%D	10.0±5.0	9.0±3.0	10.0±3.0	9.0±3.0	11.0±4.0	0.935	0.448
%D-%R	.50±3.51	-2.00±4.24	0.48±3.09	0.00±2.92	0.92±2.96	0.763	0.552
%D/%R	1.03±.35	0.92±.45	1.08±.30	1.04±.34	1.14±.34	0.409	0.802
Sağ Üst Latans	1420.00±88.22	1351.50±192.47	1374.79±130.53	1379.84±81.34	1412.46±111.03	0.416	0.797
Sol Üst Latans	1577.50±132.70	1418.25±131.87	1407.90±124.71	1399.16±111.45	1396.69±122.08	1.959	0.109
Sağ Alt Latans	2331.25±291.33	2301.25±160.75	2161.55±217.59	2226.11±241.93	2268.00±247.46	1.134	0.347
Sol Alt Latans	2303.75±248.98	2290.00±139.52	2125.55±371.82	2198.58±177.65	2207.08±195.90	0.680	0.608
Sağ Üst Amplitüd	854.75±437.99	1021.25±267.00	939.31±369.43	665.68±255.93	992.31±783.72	1.631	0.175
Sol Üst Amplitüd	884.75±397.40	1036.50±219.51	1191.57±1639.76	709.21±249.56	1031.77±806.83	0.504	0.733
Sağ Alt Amplitüd	905.75±731.08	870.00±163.74	981.86±463.69	678.21±264.84	952.08±455.23	1.695	0.160
Sol Alt Amplitüd	1016.25±576.56	967.25±314.80	946.14±440.34	783.47±235.88	1058.08±394.24	1.061	0.382

Hastaların başağrısı lokalizasyonu ile yaş, cinsiyet ve hastalığa ilişkin demografik değişkenler arasında ilişkinin olup olmadığıyla ilgili yapılan değerlendirmeler Tablo 6.21’de ve Tablo 6.22’de gösterilmiştir. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda hastaların başağrısı lokalizasyonu ile; hastaların yaşı, cinsiyeti, aura varlığı, OSS disfonksiyonunun eşliği, hastalık süresi, aylık atak sayısı, atak süresi ve disfonksiyon semptom sayısı gibi parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 6.21. Başağrısı Lokalizasyonu İle Cinsiyet, Aura ve OSS Disfonksiyon Varlığı İle İlgili Değişkenlerin Karşılaştırılması

		LOKALİZASYON										
		Pür Sağ (n=4)		Pür Sol (n=4)		Mikst (n=42)		Çoğunlukla sağ (n=19)		Çoğunlukla Sol (n=13)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	3	14.29	0	.00	9	42.86	7	33.33	2	9.52	$\chi^2(4) = 8.856 ;$ $p = 0.065$
	Bayan	1	1.64	4	6.56	33	54.10	12	19.67	11	18.03	
Aura Varlığı	Yok	2	3.23	4	6.45	35	56.45	13	20.97	8	12.90	$\chi^2(4) = 8.856 ;$ $p = 0.199$
	Var	2	10.00	0	.00	7	35.00	6	30.00	5	25.00	
OSS Disfonksiyon	Yok	3	9.38	1	3.13	19	59.38	5	15.63	4	12.50	$\chi^2(4) = 4.850 ;$ $p = 0.303$
	Var	1	2.00	3	6.00	23	46.00	14	28.00	9	18.00	

Tablo 6.22. Başağrısı Lokalizasyonu İle Yaş ve Hastalığa İlişkin Demografik Değişkenlerin Karşılaştırılması

	LOKALİZASYON						
	Pür Sağ (n=4)	Pür Sol (n=4)	Mikst (n=42)	Çoğunlukla sağ (n=19)	Çoğunlukla Sol (n=13)		
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	F (4, 81)	P
Yaş	31.50 ± 7.33	31.00 ± 8.76	34.90 ± 8.93	34.68 ± 9.59	35.46 ± 6.42	0.344	0.847
Hastalık Süresi	8.25 ± 8.02	5.00 ± 3.56	11.02 ± 7.87	8.89 ± 7.00	10.62 ± 5.98	0.869	0.486
Aylık Atak Sayısı	2.50 ± 1.29	2.25 ± 0.50	2.71 ± 1.40	2.53 ± 1.02	2.69 ± 1.55	0.172	0.952
Atak Süresi	13.50 ± 7.55	14.50 ± 6.40	19.57 ± 12.71	14.53 ± 6.86	21.23 ± 9.98	1.284	0.284
Semptom Sayısı	0.75 ± 1.50	3.50 ± 2.38	2.02 ± 2.04	2.89 ± 2.23	2.77 ± 2.31	1.541	0.199

Hastalara Ait Hastalık Demografik Özellikleri , SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	Aylık Atak Sayısı (atak sayısı / ay)	Atak Süresi (saat)	Lokalizasyon	Aura Varlığı	OSS Disfonksiyon	SDY								KHD					
									Latans (ms)				Amplitüd (µV)				E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
									Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
1	K	23	4	3	10	3	Yok	Yok	1202	1290	1862	1937	712	517	470	723	1,12	11	1,15	14	3,00	1,28
2	K	26	2	4	6	3	Yok	Yok	1435	1540	2346	2345	950	1025	948	1068	1,13	12	1,12	12	0,00	1,00
3	K	29	8	1	8	3	Var	Var	1196	1221	2090	1930	716	688	540	505	1,13	13	1,14	13	0,00	1,00
4	E	33	6	1	6	1	Yok	Yok	1385	1625	2480	2340	620	758	517	758	1,10	09	1,08	07	-2,00	0,78
5	E	24	2	3	12	1	Var	Var	1545	1725	2530	2580	749	775	608	689	1,10	09	1,13	12	3,00	1,33
6	K	34	8	1	12	3	Yok	Yok	1511	1500	1966	2040	1258	1700	758	914	1,20	18	1,13	12	-6,00	0,67
7	E	33	10	1	24	3	Yok	Yok	1590	1685	2310	2240	1000	551	965	1275	1,14	13	1,14	13	0,00	1,00
8	E	40	20	5	24	3	Yok	Yok	1580	1518	2133	2070	1046	1051	1082	620	1,09	09	1,11	11	2,00	1,22
9	K	35	8	3	12	5	Var	Var	1486	1363	2600	2443	714	517	610	1049	1,12	11	1,15	14	3,00	1,27
10	K	27	5	5	24	5	Yok	Var	1350	1500	2240	2273	735	844	450	769	1,08	08	1,08	07	-1,00	0,88
11	K	28	4	1	24	4	Yok	Var	1280	1570	1830	1950	1050	1086	430	465	1,15	14	1,17	15	1,00	1,07
12	E	26	2	1	8	3	Yok	Var	1500	1480	2090	2000	530	382	501	724	1,10	09	1,08	08	-1,00	0,89
13	K	37	14	3	24	5	Yok	Var	1500	1410	2820	2360	413	551	1079	1010	1,14	13	1,13	13	0,00	1,00
14	K	32	5	3	12	4	Yok	Var	1410	1390	2650	2420	680	1100	790	890	1,10	09	1,07	07	-2,00	0,78
15	K	49	15	5	12	3	Var	Var	1368	1392	1990	1950	840	996	1080	1124	1,05	05	1,08	08	3,00	1,60

Lokalizasyonda;

1- Pür Sağ,

2- Pür Sol,

3- Mikst,

4- Çoğunlukla Sağ

5- Çoğunlukla Sol'u ifade etmektedir

Hastalara Ait Hastalık Demografik Özellikleri , SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	Aylık Atak Sayısı (atak sayısı / ay)	Atak Süresi (saat)	Lokalizasyon	Aura Varlığı	OSS Disfonksiyon	SDY								KHD					
									Latans (ms)				Amplitüd (µV)				E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
									Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
16	E	44	20	3	24	3	Yok	Var	1460	1575	2400	2230	790	517	680	413	1,12	12	1,09	08	-4,00	0,67
17	K	23	2	4	12	3	Yok	Yok	1090	1210	2000	1980	448	890	650	890	1,09	09	1,05	05	-4,00	0,56
18	E	38	20	2	24	4	Yok	Var	1330	1188	2380	2220	450	430	516	980	1,10	09	1,08	07	-2,00	0,78
19	K	37	20	4	12	4	Yok	Var	1430	1410	2600	2350	758	896	517	689	1,06	06	1,07	07	1,00	1,17
20	K	49	20	3	48	3	Yok	Var	1440	1500	2425	2550	2040	2260	379	661	1,07	07	1,08	08	1,00	1,14
21	K	37	20	4	24	3	Yok	Var	1375	1425	2050	2300	810	1110	1010	1210	1,08	08	1,09	09	1,00	1,13
22	K	34	5	4	10	3	Yok	Var	1430	1500	2080	2250	1240	1220	890	1020	1,06	06	1,08	08	2,00	1,33
23	K	22	3	2	12	5	Var	Var	1196	1245	2100	2276	611	680	890	1051	1,08	08	1,07	07	-1,00	0,88
24	E	37	15	1	24	3	Yok	Var	1500	1490	2130	2170	838	792	677	630	1,07	07	1,07	07	0,00	1,00
25	K	38	15	3	24	4	Yok	Var	1250	1200	2010	2150	573	580	586	650	1,09	09	1,15	14	5,00	1,56
26	K	28	3	2	24	2	Yok	Var	1111	1236	2450	2350	704	834	758	725	1,11	11	1,06	05	-6,00	0,45
27	K	44	15	2	24	3	Yok	Yok	1165	1085	1940	2090	1410	1350	1080	930	1,07	07	1,09	09	2,00	1,29
28	K	26	6	2	24	3	Yok	Yok	1258	1375	1980	2000	881	827	1145	1035	1,08	07	1,12	11	4,00	1,57
29	K	49	20	1	24	5	Yok	Yok	1460	1328	2205	2130	1960	1810	1160	1301	1,14	13	1,13	13	0,00	1,00
30	K	24	6	3	24	4	Yok	Var	1385	1500	1990	2000	344	310	300	431	1,10	10	1,07	07	-3,00	0,70

Hastalara Ait Hastalık Demografik Özellikleri ,SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	Aylık Atak Sayısı (atak sayısı / ay)	Atak Süresi (saat)	Lokalizasyon	Aura Varlığı	OSS Disfonksiyon	SDY								KHD					
									Latans (ms)				Amplitüd (µV)				E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
									Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
31	K	43	15	4	12	4	Var	Yok	1500	1510	2365	2472	852	893	846	940	1,07	07	1,07	07	0,00	1,00
32	K	31	5	2	24	3	Yok	Yok	1410	1351	2250	2205	1135	1220	1910	1930	1,11	11	1,11	11	0,00	1,00
33	E	20	3	2	8	4	Var	Yok	1413	1345	2390	2280	482	540	623	1090	1,12	12	1,11	11	-1,00	0,92
34	K	25	2	2	8	3	Yok	Var	1530	1360	2455	2330	1000	780	1461	810	1,12	11	1,16	15	4,00	1,36
35	E	28	2	3	8	3	Yok	Yok	1325	1500	2200	2280	1360	2040	1999	1229	1,08	08	1,09	09	1,00	1,13
36	E	35	10	2	12	5	Yok	Var	1340	1245	1930	1870	663	562	1180	1062	1,16	15	1,12	11	-4,00	0,73
37	K	46	15	4	48	3	Yok	Var	1480	1490	1885	2045	1010	843	804	766	1,11	11	1,24	22	11,00	2,00
38	K	46	25	1	8	3	Yok	Var	1525	1512	1890	1982	1390	1152	887	1390	1,13	12	1,14	13	1,00	1,08
39	K	34	8	1	24	5	Yok	Var	1520	1620	2460	2250	953	824	425	758	1,17	16	1,22	20	4,00	1,30
40	K	42	25	1	8	3	Var	Yok	1490	1500	2130	2210	884	723	850	758	1,05	05	1,06	06	1,00	1,20
41	K	53	30	4	24	3	Var	Var	1490	1550	2980	3000	689	1160	1103	1100	1,09	09	1,07	07	-2,00	0,78
42	K	53	20	2	24	4	Yok	Var	1580	1570	2480	2300	621	539	1151	1068	1,07	07	1,07	06	-1,00	0,85
43	K	42	20	1	24	5	Yok	Yok	1483	1431	2245	2050	3200	3450	910	1210	1,09	08	1,14	13	5,00	1,63
44	K	50	25	2	48	3	Yok	Yok	1275	1420	2420	2126	402	558	723	620	1,14	13	1,12	11	-2,00	0,85
45	K	45	15	4	24	3	Yok	Yok	1450	1460	1990	2070	1370	1482	1878	1321	1,09	08	1,15	14	6,00	1,75

Hastalara Ait Hastalık Demografik Özellikleri , SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	Aylık Atak Sayısı	Atak Süresi (saat)	Lokalizasyon	Aura Varlığı	OSS Disfonksiyon	SDY								KHD					
									Latans (ms)				Amplitüd (µV)				E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
									Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
46	E	39	5	3	8	4	Var	Var	1297	1335	2440	2350	1050	830	705	758	1,07	06	1,10	10	4,00	1,67
47	K	32	3	3	24	3	Yok	Yok	1286	1418	2127	2520	551	553	2653	2850	1,08	07	1,09	08	1,00	1,14
48	K	35	8	5	12	5	Yok	Var	1417	1420	2254	2460	718	775	1068	697	1,10	09	1,06	06	-3,00	0,67
49	K	19	3	1	12	3	Yok	Var	1145	1275	2240	1950	585	773	1040	547	1,09	08	1,08	08	0,00	1,00
50	K	40	10	3	12	3	Yok	Var	1150	1450	2010	1990	929	1016	1356	1092	1,09	08	1,09	09	1,00	1,13
51	K	34	5	2	10	4	Yok	Yok	1280	1310	2084	1980	580	612	802	762	1,12	12	1,12	11	-1,00	0,92
52	K	36	12	5	48	5	Yok	Var	1595	1610	2310	2460	593	682	603	539	1,08	08	1,12	11	3,00	1,38
53	K	35	15	4	24	3	Yok	Var	1375	1420	2050	2200	810	1120	1010	1210	1,14	13	1,14	13	0,00	1,00
54	K	39	10	1	8	3	Yok	Yok	1365	1350	2300	2060	1420	1110	964	798	1,09	09	1,07	07	2,00	0,78
55	E	38	18	1	24	5	Var	Yok	1400	1290	1930	1960	1290	1210	1252	1480	1,11	11	1,10	10	-1,00	0,91
56	K	42	15	2	24	3	Yok	Var	1262	1400	2196	2040	379	310	551	431	1,08	08	1,07	07	-1,00	0,88
57	E	24	4	1	24	4	Yok	Yok	1395	1350	2347	2340	379	534	285	343	1,15	14	1,09	08	-6,00	0,57
58	E	41	20	4	24	1	Yok	Yok	1410	1550	1900	1975	550	546	498	738	1,09	09	1,07	06	-3,00	0,67
59	E	37	18	4	24	3	Yok	Var	1208	1247	2100	195	612	492	643	637	1,07	07	1,08	08	1,00	1,14
60	E	31	5	1	12	3	Var	Yok	1360	1340	2250	2189	684	792	988	691	1,12	12	1,16	14	2,00	1,17

Hastalara Ait Hastalık Demografik Özellikleri , SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	Aylık Atak Sayısı	Atak Süresi (saat)	Lokalizasyon	Aura Varlığı	OSS Disfonksiyon	SDY								KHD					
									Latans (ms)				Amplitüd (µV)				E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
									Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
61	K	27	3	3	12	3	Yok	Yok	1391	1390	1920	2013	1091	990	643	746	1,14	13	1,10	10	-3,00	0,77
62	E	50	20	2	12	4	Yok	Var	1406	1398	2280	2350	1210	1105	1275	999	1,07	07	1,09	08	1,00	1,14
63	K	41	15	2	24	3	Var	Yok	1425	1500	2310	2080	680	678	482	678	1,16	15	1,11	11	-4,00	0,73
64	E	33	4	1	12	3	Yok	Yok	1500	1480	2193	2140	1141	1010	672	643	1,12	12	1,08	08	-4,00	0,67
65	K	33	10	3	48	3	Yok	Var	1500	1505	2520	2540	796	758	586	413	1,09	08	1,09	08	0,00	1,00
66	K	39	5	2	12	2	Yok	Var	1400	1420	2420	2310	931	965	1105	1248	1,08	08	1,09	08	0,00	1,00
67	K	43	10	2	6	4	Var	Var	1281	1283	1890	1960	586	608	689	603	1,08	08	1,14	13	5,00	1,63
68	K	41	18	6	48	3	Yok	Var	1397	1420	1900	2060	779	958	1281	980	1,14	13	1,14	13	0,00	1,00
69	K	37	10	3	10	2	Yok	Yok	1575	1545	2220	2410	1120	999	758	1230	1,07	06	1,09	09	3,00	1,50
70	K	34	2	3	24	5	Var	Yok	1355	1385	2130	2030	344	574	620	792	1,07	07	1,12	12	5,00	1,71
71	K	24	3	4	8	3	Var	Var	1295	1305	2052	1998	792	643	560	630	1,08	08	1,08	08	0,00	1,00
72	K	25	4	2	12	4	Yok	Var	1400	1420	2060	2090	1010	1100	680	930	1,07	07	1,07	07	0,00	1,00
73	K	37	10	3	12	5	Var	Var	1260	1310	2260	2130	706	934	2130	2037	1,05	05	1,07	07	2,00	1,40
74	E	44	4	3	12	4	Yok	Var	1400	1460	2020	1980	586	534	1057	968	1,12	12	1,09	09	-3,00	0,75
75	K	25	8	4	24	3	Yok	Var	1481	1336	2243	2470	1990	11246	850	1038	1,15	14	1,11	11	-3,00	0,79

Hastalara Ait Hastalık Demografik Özellikleri , SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	Aylık Atak Sayısı	Atak Süresi (saat)	Lokalizasyon	Aura Varlığı	OSS Disfonksiyon	SDY								KHD					
									Latans (ms)					Amplitüd (µV)			E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
									Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
76	K	38	7	4	8	4	Yok	Var	1420	1500	2280	2350	565	586	482	448	1,08	08	1,07	06	-2,00	0,75
77	K	20	2	2	12	2	Yok	Var	1320	1472	2115	2090	1330	1348	859	666	1,19	17	1,13	12	-5,00	0,71
78	K	26	1	1	12	4	Var	Yok	1360	1345	1960	1986	355	607	574	1010	1,07	07	1,12	11	4,00	1,57
79	K	24	5	1	6	3	Var	Var	1198	1096	2386	2338	643	586	1300	1303	1,15	14	1,14	13	-1,00	0,93
80	E	23	1	4	8	4	Var	Var	1400	1500	2240	2245	517	585	578	862	1,12	11	1,12	11	0,00	1,00
81	K	23	2	4	6	3	Yok	Var	1328	1271	1996	2160	820	1177	1189	1385	1,11	11	1,18	17	6,00	1,55
82	K	28	5	2	12	1	Var	Yok	1340	1410	2415	2320	1500	1460	2000	1880	1,13	12	1,17	16	4,00	1,33

Kontrol Grubuna Ait SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

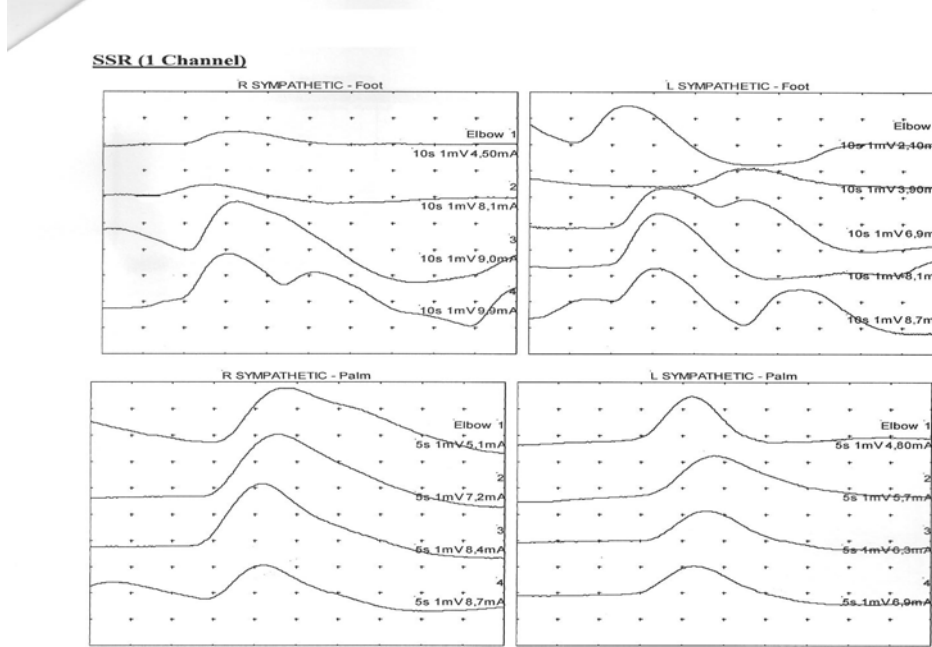
Kontrol No	Cinsiyet	Yaş	SDY								KHD					
			Latans (ms)					Amplitüd (µV)			E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
			Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
1	K	26	1490	1510	1910	1930	1100	1000	990	1102	1,15	14	1,19	17	3,00	1,21
2	K	26	1520	1420	2200	1900	1080	1200	1034	798	1,14	13	1,15	14	1,00	1,08
3	K	26	1176	1260	1910	1860	1180	1396	1275	820	1,13	12	1,14	13	1,00	1,08
4	E	33	1422	1418	2380	2205	1016	1184	792	1080	1,13	12	1,12	11	-1,00	0,92
5	E	28	1221	1290	2260	2195	689	991	931	682	1,12	12	1,08	08	-4,00	0,67
6	K	30	1010	1290	1830	1960	1210	1010	630	706	1,10	09	1,11	10	1,00	1,11
7	K	23	1240	1245	1936	1994	882	900	482	476	1,11	11	1,15	14	3,00	1,27
8	E	46	1308	1380	2210	2230	580	480	1220	1016	1,10	09	1,11	10	1,00	1,11
9	E	44	1000	1195	2315	2250	545	800	550	830	1,12	11	1,11	10	-1,00	0,91
10	E	30	1340	1116	1980	2110	1069	750	879	689	1,12	11	1,18	16	5,00	1,45
11	E	29	1202	1195	1830	1840	379	482	677	448	1,12	11	1,15	14	3,00	1,27
12	K	27	1050	1220	1766	1650	746	534	459	610	1,18	16	1,27	24	8,00	1,50
13	E	27	1270	1205	1840	1995	780	1040	1360	1096	1,11	11	1,10	10	-1,00	0,91
14	E	29	1380	1306	2204	2282	980	896	664	578	1,10	10	1,07	07	-3,00	0,70
15	K	31	1250	1300	1920	1990	1069	772	650	930	1,09	08	1,16	15	7,00	1,88
16	E	42	1343	1430	2240	2337	1072	768	1000	1203	1,10	10	1,11	11	1,00	1,10
17	K	37	1350	1302	1870	2135	990	654	655	580	1,08	07	1,13	12	5,00	1,71
18	K	21	1290	1296	2270	2220	448	482	1110	835	1,11	11	1,15	14	3,00	1,27

Kontrol Grubuna Ait SDY Latans ve Amplitüd Değerleri ve KHD İle İlgili Parametre Sonuçları

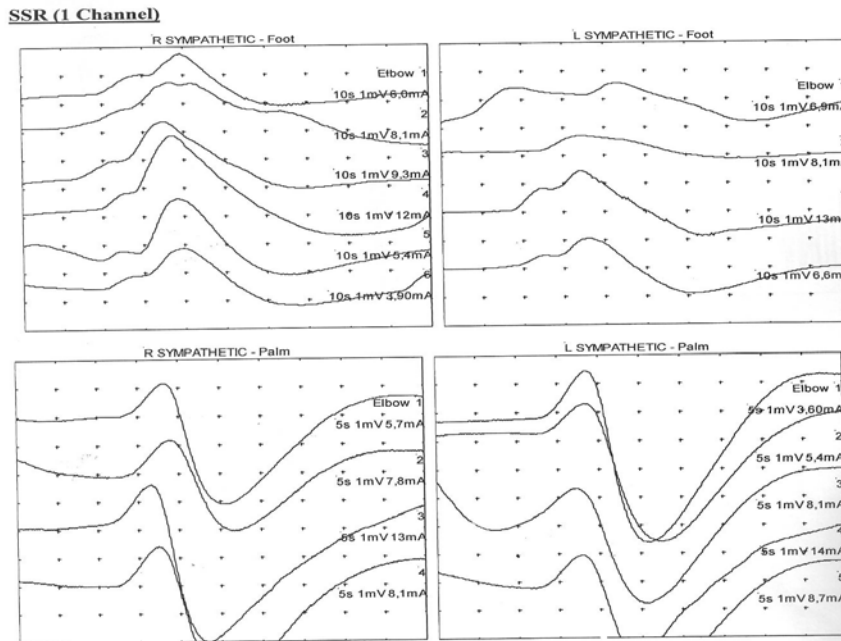
Kontrol No	Cinsiyet	Yaş	SDY								KHD					
			Latans (ms)					Amplitüd (µV)			E:I	%R	Derin E:I	% D	%D-%R	%D/%R
			Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt	Sağ Üst	Sol Üst	Sağ Alt	Sol Alt						
19	E	22	1365	1218	1803	2050	804	637	560	551	1,10	09	1,12	12	3,00	1,33
20	K	32	1425	1550	2316	2013	988	890	1720	1654	1,13	12	1,12	11	-1,00	0,92
21	K	33	1310	1195	2160	1956	850	780	860	930	1,09	08	1,14	13	5,00	1,63
22	E	29	1360	1250	1825	1900	827	587	990	820	1,10	10	1,22	19	9,00	1,90
23	K	39	1420	1360	2130	1900	710	860	458	423	1,16	15	1,09	09	-6,00	0,60
24	K	52	1350	1330	1990	1980	896	890	580	517	1,09	09	1,05	05	-4,00	0,56
25	K	38	1390	1410	1870	2190	560	850	913	581	1,08	07	1,05	05	-2,00	0,71
26	K	25	1280	1090	2280	2120	690	960	780	620	1,07	06	1,11	11	5,00	1,83
27	E	45	940	1010	1985	1960	486	490	650	890	1,14	13	1,23	21	8,00	1,62
28	E	42	1355	1400	2020	2073	583	586	672	953	1,06	06	1,08	08	2,00	1,33
29	K	40	1380	1305	2060	2210	1000	969	689	1106	1,11	10	1,13	12	2,00	1,20
30	K	40	1103	1360	2260	1928	868	1069	723	661	1,07	07	1,12	11	4,00	1,57
31	K	49	1123	1260	2120	1968	868	910	723	661	1,08	08	1,08	08	0,00	1,00
32	E	33	1310	1250	2310	2100	630	570	486	516	1,11	11	1,12	11	0,00	1,00
33	K	37	1280	1296	2210	2350	890	910	480	517	1,12	11	1,12	11	0,00	1,00
34	E	41	1286	1370	2188	2380	1204	1188	914	1164	1,13	12	1,13	12	0,00	1,00
35	E	28	1176	1208	2000	1980	911	1212	874	768	1,09	09	1,10	10	1,00	1,11

Aşağıdaki şekillerde hastalara ait SDY ve KHD trase örnekleri verilmiştir.

Şekil 6.1. Auralı Migreni Olan Hastaya Ait SDY Trase Örneği

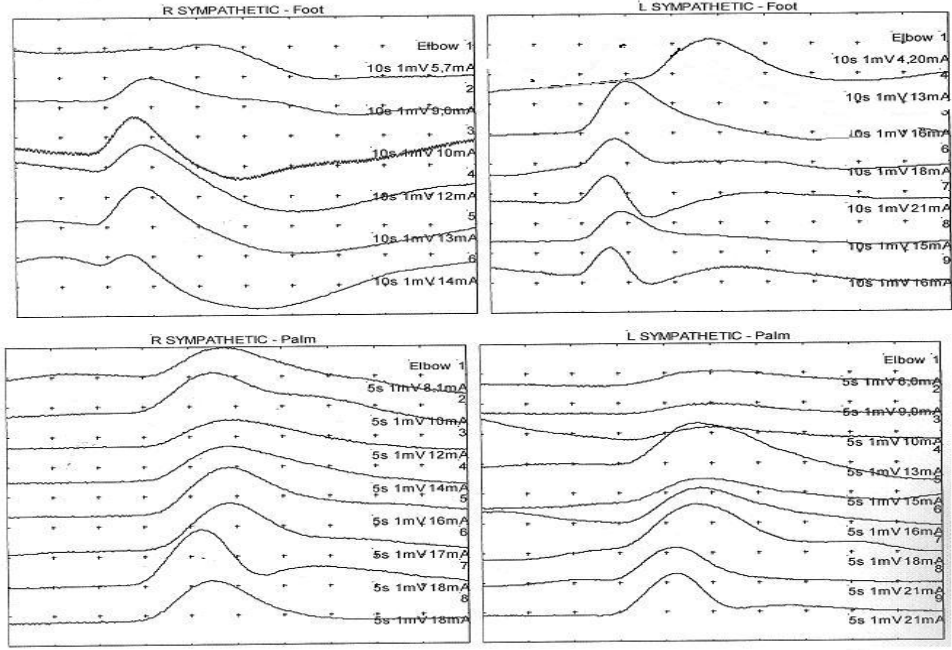


Şekil 6.2. Aurasız Migreni Olan Hastaya Ait SDY Trase Örneği

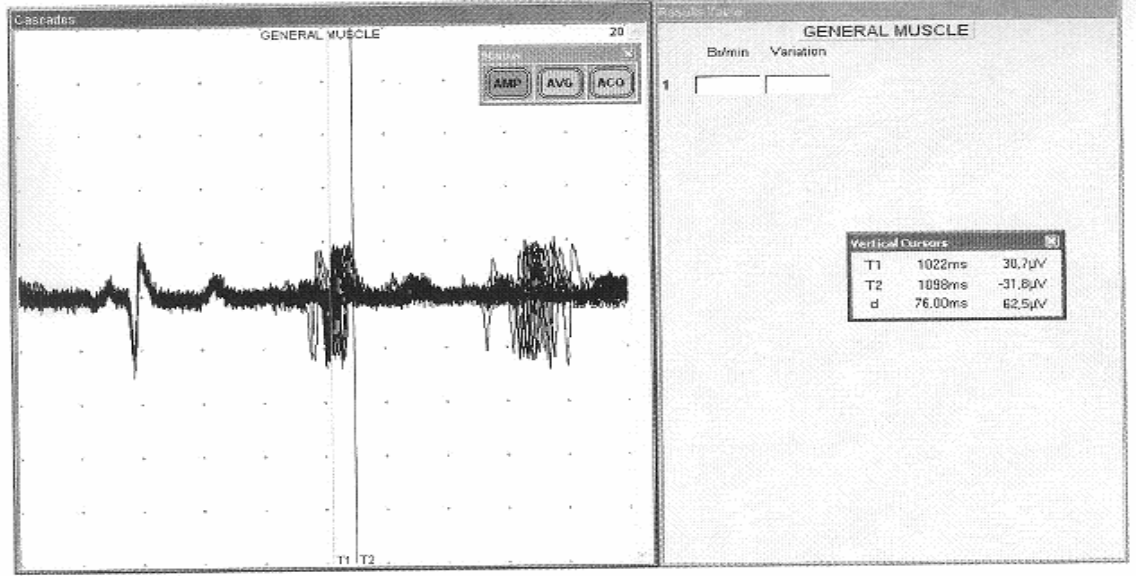


Şekil 6.3. Kontrol Grubunda Olan Olguya Ait SDY Trase Örneği

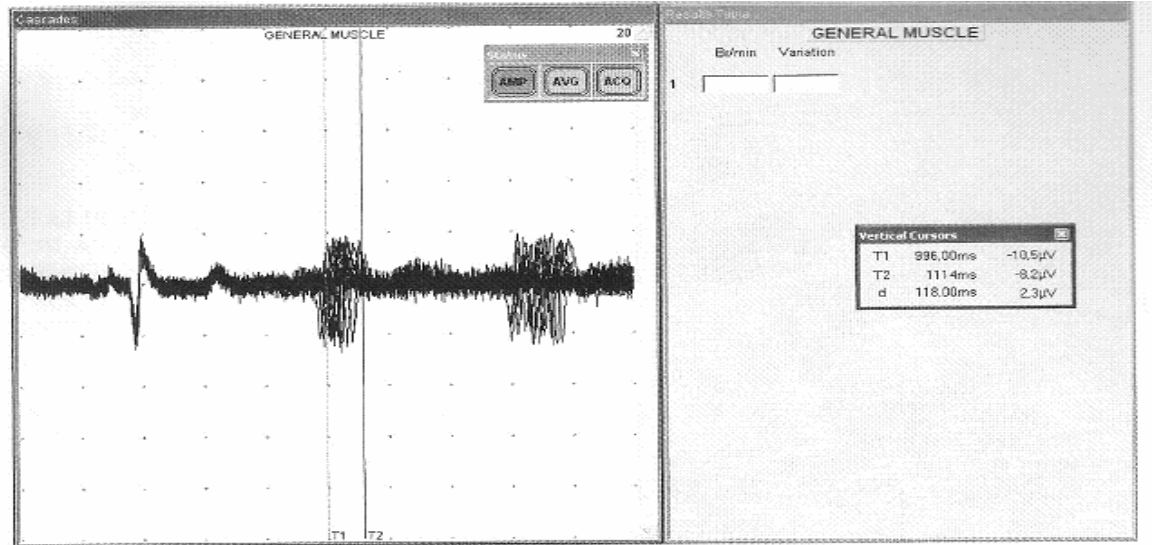
SSR (1 Channel)



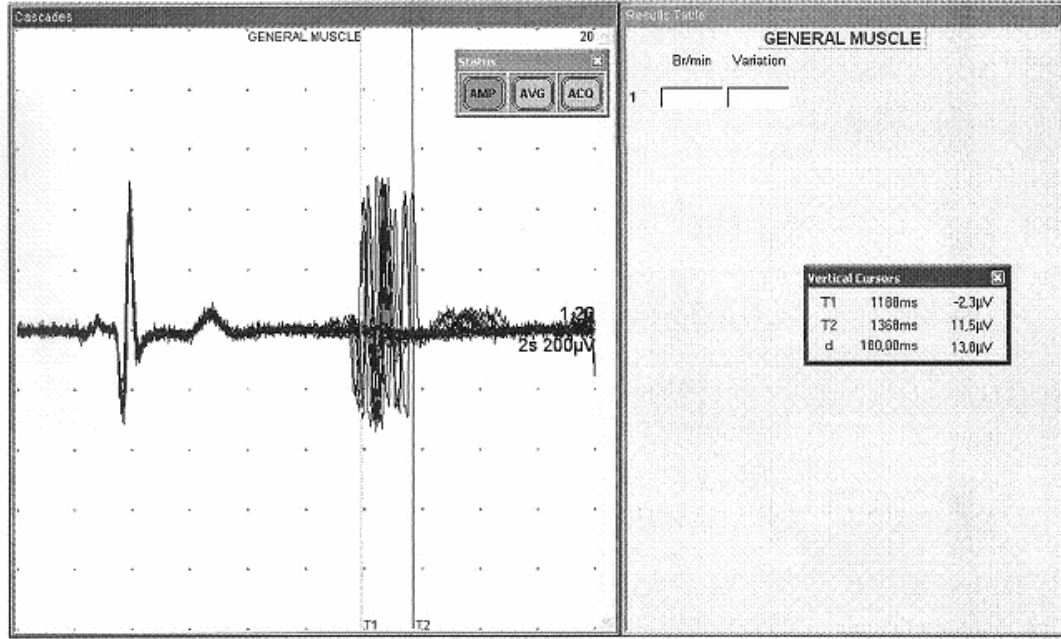
Şekil 6.4. Auralı Migreni Olan Hastaya Ait İstirahatte Kaydedilen KHD Trase Örneği



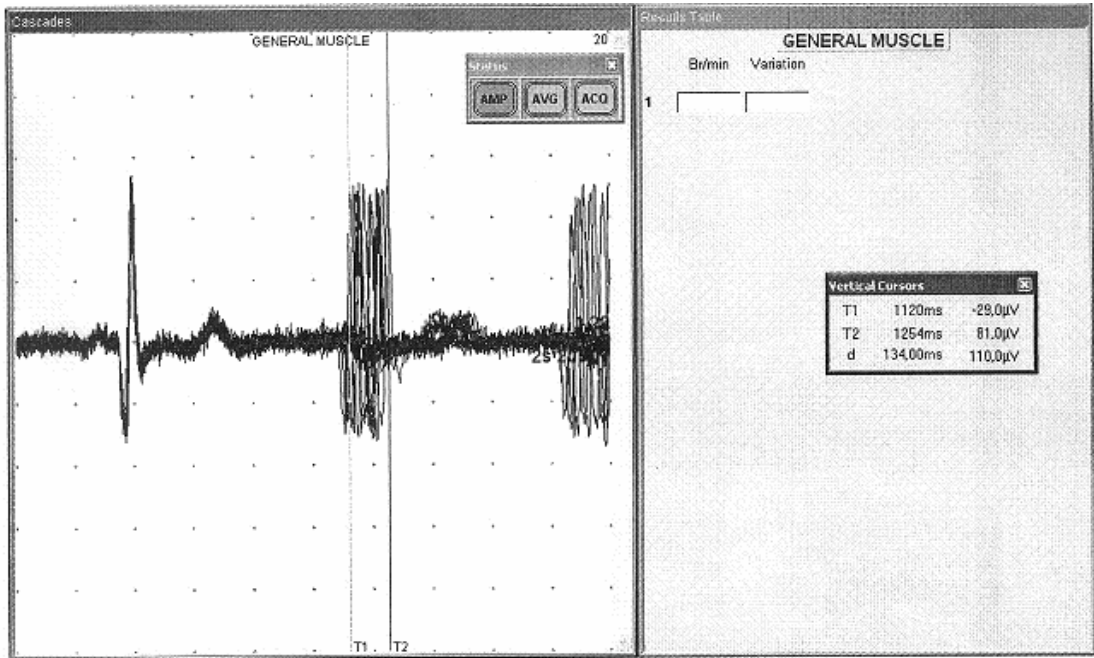
Şekil 6.5. Auralı Migreni Olan Hastaya Ait Derin Solunum KHD Trase Örneği



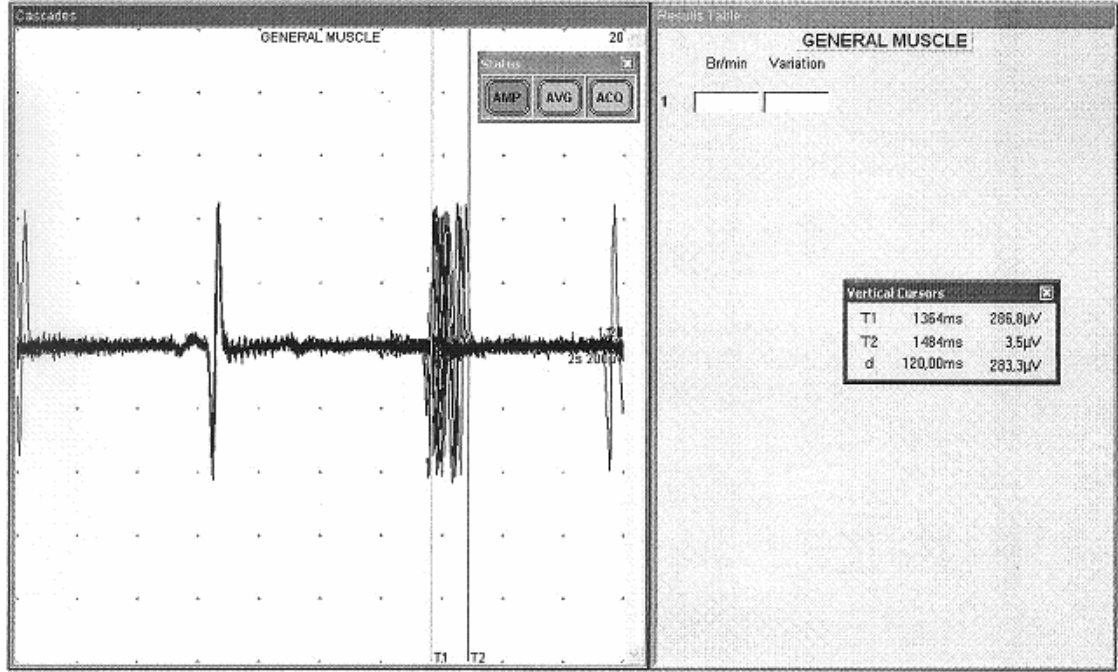
Şekil 6.6. Aurasız Migreni Olan Hastaya Ait İstirahatte Kaydedilen KHD Trase Örneği



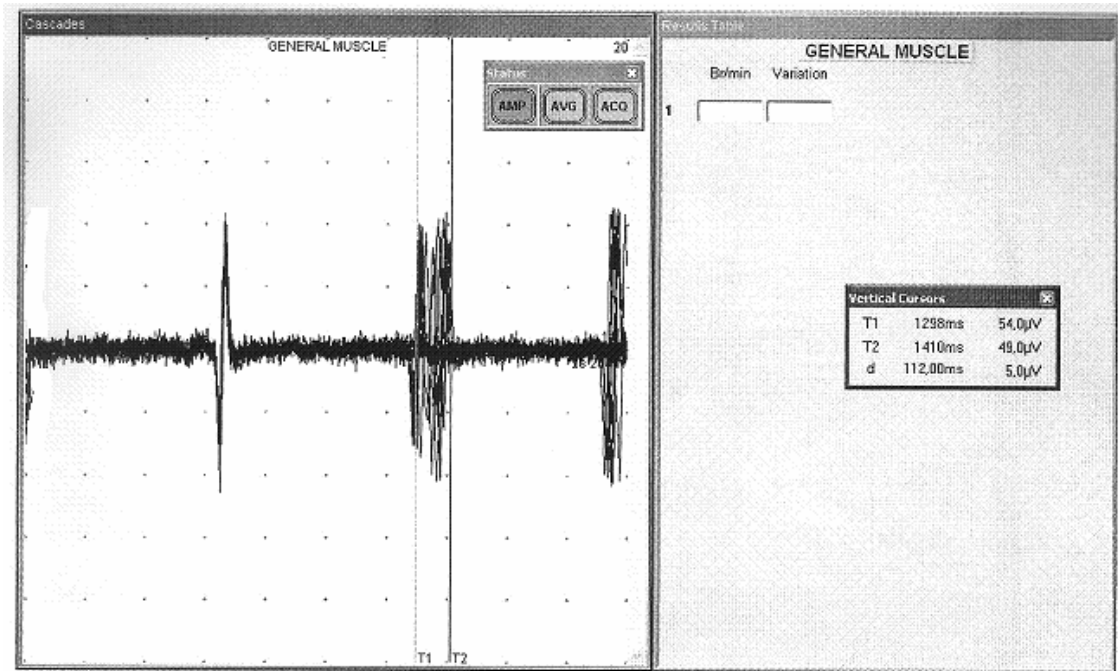
Şekil 6.7. Aurasız Migreni Olan Hastaya Ait Derin Solunum KHD Trase Örneği



Şekil 6.8. Kontrol Grubunda Olan Olguya Ait İstirahatte Kaydedilen KHD Trase Örneği



Şekil 6.9. Kontrol Grubunda Olan Olguya Ait Derin Solunum KHD Trase Örneği



7. TARTIŞMA

Son yıllarda, migren başağrısıyla ilgili ortaya konulan pekçok yeni gelişmeye rağmen hastalığın patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir.

Migrenli hastalarda, başağrısı atağı sırasında ve atak dışı dönemlerde OSS'ne ait pek çok semptomun varlığı, migren ağrısının vasküler doğası, atak sırasında intra-ekstra kranial vasküler yapıların dilatasyonu ve migren ile ilişkili pek çok fenomenin OSS'deki dengesizlik şeklinde açıklanması; otonomik teoriye daha fazla ilginin uyanmasına ve günümüze kadar birçok çalışmaya zemin oluşturmaya neden olmuştur. Kranial vasküler sistem ve bağırsak motilitesini etkileyen sempatovagal dengesizlik; prodromal dönemde hastalarda sıklıkla görülen irritabilite, koku, ses ve ışık hassasiyeti gibi birçok sistemik ve santral migren fenomenini açıklayabilen otonomik bir dayanaktır (53).

Bugüne kadar, migren patofizyolojisinde OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılan ve çok farklı yöntemlerin kullanıldığı birçok çalışmada; en sık SSS hipofonksiyonu olmak üzere sempatik fonksiyon artması, parasempatik azalması veya artması gibi OSS disfonksiyonu ile uyumlu çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (53).

Sempatik Deri Yanıtı Değerlendirmesi:

Biz bu çalışmada, migrende ataklar arası dönemde OSS fonksiyonlarında herhangi bir bozukluğun olup olmadığını auralı ve aurasız migrenli hastaların sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak incelemeye çalıştık. Çalışmada OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesi, SSS'nin kontrolündeki sudomotor fonksiyonu yansıtan SDY testi ve vagusun dağılım alanındaki parasempatik fonksiyonu yansıtan RRIV kullanılarak yapıldı. Literatürde, her iki yöntemin aynı anda kullanılıp, bu kadar geniş hasta popülasyonuna uygulandığı çalışma sayısı oldukça azdır.

Migren - OSS ilişkisiyle ilgili çalışmaların en geniş serisi Havanka-Kanniainen ve ark.'nın (54) yayınladığı çalışmalardır. Bu çalışmalardan birinde 23-50 yaş arasındaki 60 migrenli hastada ataklar arası dönemde el sıkma ve ortostatik testlere karşı oluşan diyastolik kan basıncı cevabı çalışılmış ve sempatik hipofonksiyonu destekleyen cevapta azalma olduğu vurgulanmıştır.

SSS fonksiyonların araştırıldığı bazı çalışmalarda, plazma NE seviyesinin SSS aktivitesinin göstergesi olarak kullanılabilecek en yararlı biyokimyasal marker olduğu ifade edilmiştir. Birbirinden bağımsız bir çok çalışmada, migrenlilerin başağrısız dönemde supin plazma NE düzeyinin kontrollere göre anlamlı derecede (%51-%53) daha düşük olduğu gösterilmiştir (55).

Sağlıklı bireylerde, supin pozisyonundan hızlıca ayağa kalkıldığında; plazma NE seviyesinin birkaç dakika içinde supin pozisyonundaki değerin %50'den daha fazla miktarda arttığı bilinmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda, migrenlilerde başağrısız dönemde ayağa kalktıktan 3-30 dakika sonra bakılan plazma NE miktarının kontrollere göre anlamlı derece daha düşük olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar ile migrenlilerdeki sempatik hipofonksiyon hipotezi doğrulanmıştır (55).

Birçok çalışmada ortaya konulan sempatik hipoaktiviteyle, migrenlilerde adrenerjik reseptör hipersensitivitesinin olabileceği akla gelmiş ve alfa adrenerjik agonistler gibi farmakolojik ajanlar kullanılarak; kan basıncı artışına bakılmıştır. Migrenlilerde, alfa adrenerjik agonistlerden fenilefrin enjeksiyonu sonrasında kontrollere göre pressör yanıtın daha güçlü ve daha uzun süre olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada, fenilefrinin kan basıncı artışı üzerindeki cevabının senkop öyküsü olan migrenlilerde daha fazla olduğu görülmüş ve daha ciddi sempatik aktivite eksikliği olan hastaların sekonder adrenerjik hipersensitivitesinin senkop öyküsü olmayan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (55).

Mikamo ve ark. (56), hem migrenli hem de gerilim başağrısı olan hasta grubunda otonomik disfonksiyonu göstermek amacıyla kardiyovasküler testler ve serum NE ölçümü

yapmışlar ve her iki başağrısı modelinde de sempatik hipofonksiyon olduğu sonucuna varmışlardır (56).

Çalışmamızda sempatik aktivitenin değerlendirilmesi için basit, noninvaziv ve güvenilir bir yöntem olan SDY testini kullandık. Hiç bir olguda SDY'nın alınmadığı patolojik cevaba veya bir ekstremitede yanıtızlığın olduğu anormal cevaba rastlamadık. Çalışmanın sonucunda, migrenlilerdeki ortalama SDY latanslarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu gördük ve latanslardaki bu uzamayı sempatik hipofonksiyon lehine yorumladık. Auralı-aurasız, başağrısı atağı sırasında klinik OSS disfonksiyon semptomları olan ve olmayan hasta alt gruplarının SDY latans değerleri kontrol grubuna göre daha uzun olmasına rağmen, hasta alt grupları arasında rakamsal bir farklılık var gibi gözükse de; bu değerler ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık. Bu sonuçla auralı-aurasız, OSS disfonksiyonu olan- olmayan hasta alt gruplarında ataklar arası dönemde sempatik sinir sistemi fonksiyonları açısından anlamlı bir farklılığın olmadığını ortaya koyduk.

Çalışma sonucunda elde edilen cinsiyet, hasta alt grupları ve sadece sağ üst latans değeri ile hastalık süresi ($r = 0.28$) ve yaş ($r = 0.29$) arasında saptanan korelasyon dışındaki diğer demografik özellikleri ile SDY arasında önemli bir ilişkinin gösterilememesi bir çok çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Her ne kadar, SDY ile ilgili OSS disfonksiyonu olan ve olmayan gruplar arasında önemli bir farka rastlamamış olsak da; disfonksiyonun olduğu hastaların aylık atak sayısının (2.90 ± 1.28) olmayanlara (2.22 ± 1.21) göre daha fazla olması dikkat çekicidir. ($p=0.019$)

Daha önceki SDY kullanılarak yapılan bir çok çalışmayla uyumlu olarak biz de amplitüdlerle ilgili gruplar arasında belirgin bir farklılığın olmadığını ($p>0.05$); amplitüdün anatomik ve fizyolojik değişkenler ile hatta aynı kişide arka arkaya yapılan stimulasyonlarda bile çok farklı olabileceğini gözlemledik.

Yildiz ve ark.'nın (57), unilateral migreni olan hastalarda hem atak sırasında hem de ataklar arası dönemde frontal bölgelerden elde ettikleri SDY'larıyla yaptıkları pilot çalışmada; unilateral migreni olan hastaların semptomatik tarafında asemptomatik tarafa göre atak sırasında sempatik hipofonksiyonun, atağı takip eden ilk 3 gün içerisinde sempatik hiperfonksiyonun ve ataklar arası dönemde atak sırasındaki kadar olmasa da sempatik hipofonksiyonun olduğu görülmüştür. Atak periyodunda, sol taraflı başağrısı olanların sağ taraflı başağrısı olanlara göre daha düşük SDY'larına sahip oldukları; semptomatik tarafta ise asemptomatik tarafa göre daha düşük amplitüdlerin olduğu kaydedilmiş ve bu bulguların ışığında unilateral migrenlilerde atak döneminde başağrısı tarafında lokalize sempatik hipofonksiyonun varlığı ortaya konulmuştur.

Bizim çalışmamız, Yıldiz ve ark. yaptığı çalışmadan; SDY'larının elde edildiği bölgenin alın bölgesini içermemesi, hastaların yalnızca ataklar arası dönemde incelenmesi ve ağrı lateralizasyonu ile SDY arasında anlamlı bir ilişkinin saptanamaması nedeniyle farklılık göstermektedir.

Süperior servikal ganglionsdan ayrıldıktan sonra, postganglionik sempatik lifler karotis kommunis bifurkasyonu ile beraber iki gruba ayrılırlar. Bir kısım lifler, internal karotis arterle birlikte ilerlerken, diğerleri eksternal karotisle birlikte devam ederler. İnternal karotisle birlikte ilerleyen lifler alın mediyal kısmını ve gözü innerve ederken, eksternal karotisle birlikte ilerleyenler alının lateral ile üst kısımlarının ve yüzün diğer bölümlerinin innervasyonundan sorumludur. Drummond, unilateral migrenli hastalarda başağrısı sırasında pupil çapının daha küçük olduğunu göstermiş (58) ve başka bir çalışmada, 80 unilateral migrenli hastada yüzün farklı bölgelerinin termografik asimetrisini ve oküler sempatik innervasyonunu incelemiştir. Araştırmacı, hem ağrı sırasında hem de ağrısız dönemlerde semptomatik taraftaki pupilin karanlık ortamda daha yavaş ve daha az genişlediğini; alının üst bölgeleri ile orbital bölgenin semptomatik tarafta daha sıcak olduğunu göstermiş ve bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, migren atakları sırasında unilateral sempatik hipofonksiyon olduğunu belirtmiştir. Drummond, bu sempatik defisitinin internal karotis etrafındaki sempatik pleksusun internal karotid kanal içerisinde kompresyonundan kaynaklandığını ileri sürmüş ve bu görüşünü de

unilateral migrenli hastalarda simetrik terleyen ve flushing gösteren yanak bölgesinin eksternal karotisin etrafında ilerleyen liflerce innerve edilmesine bağlı olduğunu söyleyerek desteklemiştir (59).

Çalışmamız, migrenlilerde SSS fonksiyonlarında azalmaya ait ipuçları elde etmemize rağmen; semptomatik ile asemptomatik taraf arasındaki sempatik hipofonksiyonda farklılık gösteremememiz nedeniyle, Drummond'un sonuçlarından değişiklik gösteriyordu. Bununla birlikte atak sırasında SSS'nin değerlendirme olanağının olmayışı bu çalışma ile karşılaştırma yapmak için bir handikap oluştuyordu.

Migrenlilerdeki EKG değişiklikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, EKG deki PR ve QT intervallerinin ataklar arası dönemde her zaman normal iken, atak sırasında uzadığının görülmesi; bu hastalardaki sempatik hipofonksiyon varlığını akla getirmektedir (60).

SDY'nin ilaç aşırı kullanım başağrısı olan hastalar ile migrenli hastalarda değerlendirilmesiyle ilgili Atasoy ve ark.'nın (61) yaptığı bir çalışmada; migrenlilerde SDY latanslarının kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu, ortalama amplitüd değerlerinde farklılığının olmadığı ve SDY latans ve amplitüd değerlerinin hastalık süresi ile korelasyon göstermediği görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar, SDY latans ve amplitüd değerleri açısından Atasoy ve ark.'nın sonuçlarıyla örtüşmekte olup sadece sağ üst latans değerinin hastalık süresi ($r = 0.28$) ve yaş artışı ($r = 0.29$) ile uzaması şeklinde saptadığımız korelasyon ile kısmen farklılıklar göstermektedir.

Mylius ve ark.'ları (62) ise, çoğu çalışmadan farklı olarak, migren atağından hemen sonraki bir hafta içinde lokal ve sistemik otonomik fonksiyonları incelemişlerdir. El sempatik deri yanıtlarında kontrol ile migrenli hastalar arasında; unilateral migreni olan 30 hastada ise semptomatik ve asemptomatik taraf pupil çapları arasında anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Ataktan sonraki ilk iki gün içinde pupil daralma hızında ve amplitüdünde azalma tespit etmişler ve buna sebep olarak da parasempatik disfonksiyonu göstermişlerdir. Her iki gözün pupil genişleme hızlarında istatistiksel farklılık tespit etmemelerine rağmen,

yine de bu dönemde sempatik hipofonksiyona bir eğilim olabileceğini vurgulamışlardır. Ancak, çalışmacılara göre parasempatik disfonksiyona ya da hipofonksiyona bağlanan ve atağı takiben ilk iki günde gözlenen bu bulgular daha önceki pek çok çalışmada da ifade edildiği gibi genellikle birbirine zıt çalışan iki sistem oldukları için sempatik hiperfonksiyonu da işaret ediyor olabilir.

Avnon ve ark. (63), 29 unilateral migrenli hastada trigeminoparasempatik refleksi araştırmak için fotopletomografi ile alın derisindeki vazodilatatör yanıtı ölçmüşlerdir. Başağrısız dönemde, sol taraf migrenli hastalarda bilateral parasempatik vazodilatasyonun daha belirgin ve gelişen bradikardinin daha yoğun olduğunu rapor etmişlerdir. Beynin otonomik kontrolünün asimetrik olduğunu; sol hemisferin daha çok parasempatik fonksiyonu üstlenirken sağ hemisferin ise daha çok sempatik fonksiyonu kontrol ettiğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, çalışmamızda da olduğu gibi sağ taraflı ve sol taraflı migrenlerin ayrı ayrı çalışılması gerektiği fikri doğmaktadır. Bizim bulgularımızda desteklenmemekle birlikte sağ yanı ağrıyanların daha belirgin sempatik hipofonksiyon gösterebileceği literatür verileri ışığında olası görülmektedir.

Sempatik hipofonksiyonu destekleyen verilerimizin yanında, benzer testler kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda normal veya artmış sempatik fonksiyonla uyumlu farklı sonuçlar da bulunmuştur. Nitekim, Cortelli ve ark. (64), atak dışı dönemde 13 aurasız migrenli bayanda kardiyovasküler testler, NE ölçümü ve klonidin infüzyonu uygulamışlar ve hastalarda normal parasempatik fonksiyon ile orta derecede sempatik hiperfonksiyon gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlar ile örtüşen başka bir çalışmada ise migren atağı sırasında sıklıkla görülen yüzde solukluk, el ve ayaklardaki soğukluk hissinin SSS aktivasyonun artışı sonrasında oluşan jeneralize vazokonstriksiyonun sonucu olduğu rapor edilmiştir (65).

Kardiyak Otonomik Değerlendirmeler – Kalp Hızı Değişkenliği:

Migren patofizyolojisindeki parasempatik sinir sisteminin etkisi, daha geç dönemde ve daha az sıklıkta çalışılmıştır. Kalbin zengin otonomik innervasyonu; migrenlilerde

kardiyovasküler fonksiyonların çok farklı yöntemler ile çalışılması konusunda önemli bir rol oynamaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, migrenlilerde kardiyovasküler parasempatik hipofonksiyon, hiperfonksiyon hatta sempatik hipofonksiyon ve kardiyovasküler sistemin otonom kontrolünde hiçbir patolojinin olmadığı gösterildiği birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Appel ve ark.(66), 10 migren hastasında ataklar arası dönemde 24 saatlik Holter EKG ile kalp hızı dalgalanmalarının spektral analizini yapmışlar ve sempatik hiperfonksiyonu düşündüren LF bantlarında güç artışı ile eş zamanlı HF bantlarında güçte azalmanın olduğunu saptamışlardır. Ortaya koydukları bu sonucu ise sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengenin bozulduğu yönünde yorumlamışlardır.

Migren atağı sırasında görülen bazı EKG değişikliklerinin, koroner arter ve kalbin otonomik innervasyonundaki geçici bozukluklar sonucu olabileceği düşünülmekte olup kardiyovasküler risk faktörü olmayan bazı migrenlilerin baş ağrısına sekonder gelişen SSS aktivasyonunun oluşturduğu jeneralize vazospazm ile migren atakları sırasında göğüs ağrısı olmaksızın koroner arter spazmını tecrübe edindikleri bilinmektedir (67).

Momose ve ark.nın (67) ortaya koyduğu bulgular, Tukek ve ark.nın (68) migrenlilerdeki artmış sempatik aktivitenin belirgin P dalga dispersiyonuna neden olduğunu rapor etmesiyle desteklenmiştir.

Migrenli hastalar; genel popülasyona göre 3 kat daha fazla sıklıkta vertigo, dizziness, dengesizlik hissi ve baş hareketine karşı intolerans gibi vestibüler semptomlardan şikayet etmektedirler (69). Biz çalışmamızda; bulantı, kusma, sonofobi ve fotofobi gibi migren ile ilişkili semptomlar dışında hastaların ataklarına OSS disfonksiyonu semptomlardan en sık sıcak basmasının % 39.02 ve 3. sırada da baş dönmesinin % 32.93 ile eşlik ettiğini gözlemledik. Çalışmamız ve literatürden elde edilen sonuçların ışığında, bugün nedeni tam

olarak bilinmese de migrenlilerde hem atak hem de ataklar arası dönemde vertigo başta olmak üzere pek çok vestibüler semptomun daha sık olduğu görülmektedir.

Solunumla ilgili kalp hızındaki değişiklikleri yansıtan RRIV ölçümü, otonom fonksiyon bozukluğuna ilişkin en duyarlı testlerden biri olarak kabul edilir ve kalbin parasempatik kontrolüne ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır. Vagus nükleusundan kaynaklanan parasempatik kardiyo inhibitör uyarım ince miyelinli vagus lifleri ile kalbe ulaşır ve bu nükleus baroreseptörler ve diğer periferik reseptörlerden uyarım alan NTS'un kontrolü altındadır (70).

Patofizyolojideki OSS rolünün, özellikle de parasempatik komponentinin değerlendirilmesinde boyun bölgesindeki karotid baroreseptörlerin aktive edilmesiyle ilgili bir çalışmada kontrollere göre 0.2 Hz boyun stimülasyonu ile yüksek frekanslı RR interval osilasyon cevaplarının önemli derecede düşük olması migrenlilerde baroreseptör bağımlı kalp hızı regülasyonunun etkilendiğini göstermektedir (71).

Kalbin, otonomik innervasyonundaki disregülasyonun çeşitli EKG değişikliklerine sebep olduğu bilinmektedir. Sempatik tonusun artışı, sinüs taşikardisine neden olur iken parasempatik tonus artışı sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, ST segmenti ve T dalgası anormalliklerine sebep olmaktadır. Jhee ve ark. (72) hastalardaki sinüs bradikardisi, nonspesifik ST-T anormallikleri ve sağ dal bloğu gibi EKG değişikliklerinin migren atağı ve ataklar arasında dönemde değişmeden kaldığını rapor etmişlerdir.

Parasempatik hipofonksiyon bulgularını destekleyen Micieli ve ark. (72), nörojenik parasempatik hipofonksiyonun denervasyon süpersensitivitesine yol açtığını ve migrenlilerde kolinerjik ajanlara artmış bir cevap olduğunu bildirmişlerdir.

Tabata ve ark. (73) yaptıkları bir çalışmada, ataklar arası dönemde 20 migrenli hastanın günlük aktiviteleri sırasında 48 saatlik Holter EKG kaydının cosinor metodu ile analizi yapılmış; LF, HF ve LF/HF akrofaz amplitüd vektörlerinde migrenlilerde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. HF vektöründeki anlamlı farklılık kardiyak parasempatik hipofonksiyonu doğrulamıştır. Bu parametrelerin MESOR (midline estimating statistic of rhythm - ritimlerin istatistiksel orta hat değerleri) sonuçlarında ise sempatik hipofonksiyonu gösteren LF ve LF/HF değerlerinde anlamlı derecede azalma gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada, MESOR analiz sonuçlarıyla paralel olarak KHD'nin spektral analizi ile migrenlilerde sempatik bir instabilitenin varlığını düşündüren bulgular elde edilmiş ve aynı yöntemle beta bloker profilaksisinde bu instabilitenin normale döndüğü gösterilmiştir (74).

Kısa süre önce kullanılmaya başlayan ve klinik pratikte vagal aktivitenin spesifik bir göstergesi olarak düşünülen egzersizi takip eden kalp hızı düzelmesindeki (HRR) azalma, azalmış parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır. Egzersiz sırasındaki kalp hızı artışının parasempatik çekilme ve sempatik aktivasyonun kombinasyonu sonucunda olduğu düşünülmektedir. HRR ile ilgili yapılan çalışmada, migrenlilerdeki HRR1 ve HRR3 değerlerinin kontrollerle benzer olduğu ve parasempatik fonksiyonlarla ilgili farklılığın olmadığı ortaya konulmuştur. Varılan bu sonuç, Mosek (53) ve Pierangelinin (75) migrenlilerdeki derin solunum ve valsava manevrasına verilen kalp hızı cevaplarıyla ortaya koydukları intakt parasempatik aktiviteyle benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda, istirahatteki E:I oranı ile %R değerleri bir çok çalışmayla uyumlu olarak kontrol grubundan farklı değildi ($p>0.05$). Bu değerler beklenildiği üzere yaş artışıyla azalırken diğer çalışmalardan farklı olarak atak sayısı artışıyla da $[(r = -0.23), (r = -0.21)]$ anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi.

Hastaların derin solunum sırasındaki E:I oranı, %D ve %D-%R değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu bulgular, hastalardaki parasempatik sistemi değerlendiren testlerdeki fonksiyon kaybı olarak yorumlandı. Auralı ve aurasız migrenli hastaların derin solunum sırasındaki E:I oranı kontrol grubuna göre daha düşük iken subgruplar arasında anlamlı farklılık gösterilemedi.

Parasempatik otonomik kontrolün en güvenilir göstergesi olarak bilinen %D değeri kontrol grubunda aurasız migrenlilere göre anlamlı derecede daha yüksek iken auralı migrenlilerinin bu değeri rakamsal olarak farklı görülse de istatistiksel olarak kontrol ve aurasız gruplardan farklı değildi. Bu sonuç auralı-aurasız subgrupları arasında farklılık gösteremeyen Pogacnik (76) ve Gotoh'un (77) çalışmalarıyla benzerlik göstermekte olup aurasız migreni olan hastaların kardiyovasküler parasempatik kontrolündeki belirgin zayıflamayı işaret etmekteydi.

%D-%R ($p = 0.028$) ve %D/%R ($p = 0.018$) değerleri ise kontrol grubu ve auralı migrenlilerde, aurasız migrenlilere göre daha yüksekti. Elde edilen bu sonuç ile aurasız migrenlilerde ortaya koymuş olduğumuz parasempatik hipofonksiyon varlığına bir kez daha dikkat çekmiş olduk. KHD parametreleri ile hastalık demografik özellikleri arasındaki karşılaştırmada ise derin solunum sırasındaki E:I oranı ve %D değerleri ile hastalık süresi [$(r = -0.197)$, $(r = -0.194)$] ve aylık atak sayısı [$(r = -0.235)$, $(r = -0.224)$] arasında ters yönde bir korelasyon bulundu. Çoğu araştırmacı çalışmalarında genellikle bu özellikten bahsetmez iken bizim sonucumuz Havanka-Kanniainen ve ark.nın (54) sonuçlarından bu yönüyle farklılık göstermekteydi. Bu farklılık ise hastalık süresi uzun ve atak sayısı fazla olan hastalarda parasempatik hipofonksiyonun daha belirgin olduğu yorumunu yapmamıza neden oldu.

Klinik OSS disfonksiyonun eşlik ettiği ve etmediği hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında hastaların derin solunum sırasındaki E:I oranı ($p = 0.035$) ve %D ($p = 0.040$) değerlerinin daha düşük olduğu görülürken, bu sonucun klinik OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında farklılığa yol açmadığı gözlemlendi.

Havanka-Kanniainen ve ark. (54) ile Thomsen ve ark. (78); migrenlilerde power spektral analiz kullanarak yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımızla da uyumlu olan parasempatik hipofonksiyonu doğrulayan azalmış RR varyasyonu rapor ederken Mikamo ve ark. (56) ile Pogacnik ve ark. (76) ise migrenliler ile kontroller arasında RR varyasyonunda anlamlı bir farkın olmadığını rapor etmişlerdir.

Gotoh ve ark. (77) göz kürelerine basınç uygulanmasına karşı oluşan refleks bradikardi cevabının ölçüldüğü Aschner testi kullanarak yaptıkları çalışmada, çoğu araştırmacının ve bizim sonucumuzla çelişen parasempatik hiperfonksiyonu doğrulayan Aschner testi ile refleks bradikardinin migrenlilerde kontrollere göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Dolayısıyla az sayıda çalışmada diğerlerinden farklı olarak parasempatik sinir sisteminin farklı yönde değişebileceği tezi öne sürülmüştür.

Vagal sinir stimülasyonu (VSS) uygulanan, aynı zamanda migreni olan tedaviye dirençli epilepsi hastalarında migren atak sıklığı ve şiddetinin azaldığının görülmesiyle bu yöntemin deneysel ağrı tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir (79). VSS'nun migrenliler üzerindeki yararlı etkisinin hangi mekanizmayla olduğu halen net değildir. Fakat santral "migren jeneratörü" kabul edilen etkiyle talamik ve kortikal seviyelere olan rostral ağrı transmisyonunu kontrol ederek yaptığı sanılmaktadır. Ayrıca sıçanlarda sol vagus sinir stimülasyonunun TNC nöronlarındaki fos immünoreaktiviteyi ve nösisepatif davranışı azalttığı görülmüştür (80).

VSS'nun migrendeki yararlı etkisi bugün için tam olarak bilinmese de bizim ve bir çok araştırmacının ortaya koyduğu parasempatik hipofonksiyon üzerinde bilinmeyen bazı mekanizmalarla düzenleyici etkisinin de olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, migrenlilerde kontrollere göre hem sempatik hem de parasempatik cevabın otonomik regülasyonunda yetersizliklerin olduğu sonucuna varılmıştır.

8. SONUÇLAR

1. Kontrol ve hasta grubunun cinsiyete istatistiksel olarak önemli düzeyde bağımlı olduğu görülmüş olup, toplam grubun büyük çoğunluğunu hasta bayanlar oluşturmuştur ($p = 0.032$).
2. Aurasız migrenli hastaların atak sürelerinin (20.10 ± 11.43 saat) auralı migreni olanlara (12.0 ± 5.62 saat) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür ($p = 0.003$).
3. Auralı ve aurasız hastalar arasında cinsiyet, yaş, hastalık süresi, aylık atak sayısı, başağrısı lokalizasyonu ve OSS disfonksiyon semptom sayısı açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$).
4. Hastaların ataklarına klinik OSS disfonksiyon semptomlarından en sık sıcak basması (%39.02) semptomunun eşlik ettiği saptanmıştır.
5. Aurasız migreni olan hastaların ataklarına, vertigo semptomunun auralı migreni olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sıklıkta eşlik ettiği görülmüştür ($p<0.05$).
6. OSS disfonksiyon semptomları olan hastaların aylık atak sayılarının OSS disfonksiyonun olmadığı hastalara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu izlenmiştir ($p = 0.019$).
7. OSS disfonksiyon semptomların eşlik ettiği ve eşlik etmediği hastalar arasında cinsiyet, yaş, hastalık süresi, atak süresi, aura varlığı ve başağrısı lokalizasyonu açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.
8. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki ortalama SDY latansları karşılaştırıldığında 4 ekstremiteden elde edilen cevapların kontrol grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0.05$).
9. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki ortalama SDY amplitüdlere açısından farklılık bulunamamıştır.
10. Kontrol, auralı ve aurasız migrenliler ile kontrol, OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında sağ üst, sol üst ve sağ alt SDY latanslarının kontrol grubuna göre daha uzun olmasına rağmen auralı-aurasız ve OSS

disfonksiyonu olan-olmayan subgrupları arasında herhangi bir farka rastlanmamıştır.

11. Kontrol, auralı ve aurasız migrenliler arasında SDY amplitüdləri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
12. SDY latans ve amplitüdləri ile yaş, cinsiyet ve hastalık demografik özellikleri arasındaki korelasyon analizinde sadece sağ üst latans değeri için yaş ($r = 0.29$) ve hastalık süresiyle ($r = 0.28$) pozitif yönde korelasyonunun olduğu görülmüştür.
13. Hastalar ile kontrol grubu arasında istirahat sırasındaki E:I oranı, %R ve %D/%R değeri ile ilgili farklılık saptanmaz iken parasempatik aktivitenin esas göstergesi olan derin solunum sırasındaki E:I oranı, %D ve %D-%R değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).
14. Kontrol, auralı ve aurasız gruplar arasındaki karşılaştırmada derin solunum sırasındaki E:I oranı kontrol grubuna göre daha düşük ($p = 0.029$) olmasına rağmen auralı-aurasız subgrupları arasında fark bulunamamıştır. %D değeri kontrol grubunda aurasız migreni olanlara göre %D-%R ve %D/%R değeri ise kontrol ve auralı migrenlilerde aurasız migreni olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.
15. Kontrol, OSS disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırmada parasempatik aktivitenin esas göstergesi olan derin solunum sırasındaki E:I oranı ($p=0.035$) ve %D değerlerinin ($p=0.040$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu fakat subgruplar arasında önemli bir farkın olmadığı görülmüştür.
16. KHD parametreleri ile; cinsiyet, yaş ve hastalık demografik özellikleri arasındaki korelasyon analizinde istirahat sırasındaki E:I oranı ve %R değerlerinin yaş [$(r = -0.25)$, $(r = -0.23)$] ve aylık atak sayısı [$(r = -0.23)$, $(r = 0.21)$] ile derin solunum sırasındaki E:I oranı ve %D değerlerinin ise aylık atak sayısı [$(r = -0.24)$, $(r = -0.22)$] ve hastalık süresiyle [$(r = -0.20)$, $(r = -0.19)$] ters yönde bir korelasyona sahip olduğu saptanmıştır.
17. Başağrısı lokalizasyonun; yaş, cinsiyet, SDY, KHD parametreleri ve hastalık demografik özelliklerinin hiç biriyle ilişkisi gösterilememiştir ($p>0.05$).

9. KAYNAKLAR

1. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: (ed) Headache in Clinical Practice. Londonsis Medical Media Pres,; 35: 387-396, 1998.
2. Oğuzhanoğlu A., Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. 2. Basım, Denizli, Türk Nöroloji Derneği Yayınları,; 2:26-38, 2005.
3. Silberstein SD., Migraine Seminar, Lancet; 381-390, 2004.
4. Goadsby PJ.: Current concepts of the pathophysiology of migraine. Neurol Clin. (1): 27-42, 1997.
5. Saper JR.: Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. Headache 37 (1):1-14, 1997.
6. Edmeads J. : The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed Therapy for headache. New York: Marcel Dekker Inc., 1-8, 1990.
7. JA Zwart, G Dyb and TL Holmen et al., The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trøndelag Health Study (Head-Hunt), Cephalalgia 24, pp. 373–379, 2004.
8. Rasmussen B.K., Epidemiology of headache, Cephalalgia 21, pp. 774–777, 2001.
9. Dowson AJ., Sorularınıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. 1. Baskı,; 3-204, 2003.
10. Vural O., Baş Ağrıları özel sayısı . Türkiye Klinikleri Nöroloji; 85-126, 2003.

11. Stovner LJ., Zwart JA, Hegan K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europa. Eur J Neurol; 13: 333-345, 2006.
12. Siva A., Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi No: 30.; 9-14, 2002.
13. İrkeç C., Migren ve İmmün Sistem, Türkiye Klinikleri Nöroloji Cilt: 1, Sayı:2, 124-126, 2003.
14. Wessman M., Terwindt G, Kaunisto A, Palotie A, Ophoff R., Migraine: a complex disorder. Lancet Neurol; 6: 521-32, 2007.
15. Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, Battistini S,. Familial hemiplegic migraine: a ion channel disorder. Brain Research Bulletin, Vol.56, Nos.3/4, pp.239-241, 2001.
16. Sanchez-del-Rio M., Reuter U.: Migraine Aura. Curr Opin Neurol.; 17: 289-293, 2004.
17. Uchini A., Lodi R., Di-Muzio A., Silvestri G., Servidei S., Lugaresi A., Iotti S., Zaniol P., Barbiroli B.: Abnormal Brain and Muscle Energy Metabolism Shown by ³¹P-MRS in Familial Hemiplegic Migraine., J Neurol Sci.: 129 (2); 214-22, 1995.
18. Whitty CWM.: Familial hemiplegic migraine. In: Rose FC, ed. Handbook of Clinical Neurology. New York: Elsevier, 141-53, 1986.
19. Bradley W.: Daroff R., Fenichel G., Marsden C. Neurology in Clinical Practise, Third Edition. Vol 2 ; 1846-1848, 1998.
20. Bolay H., M.A Moskowitz.: The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache., Rev Neurol. (161) : 6-7, 655-657, 2005.

21. Scarrone S., Podesta M., Cupello A., Finocchi C., Frassoni F., Gandolfo C. and Balestrino M.: Abnormalities of Na/K ATPase in migraine with aura.; *Cephalalgia*; 27, 128-132, 2007.
22. Bolay H., Dalkara T., Türkiye Klinikleri Nöroloji, Baş ağrıları Özel sayısı. Primer Baş ağrılarının Fizyopatolojisi; 1(2), 98-101, 2003.
23. Fusco M., D'Andrea G., Miccicè F., Stecca AD., Bernardini A., Leon C., Neurogenic inflammation in primary headaches., *Nuerol Sci*; 24: S61-S64, 2003.
24. Kowa H., Fusayasu E., Ijiri T., Ishizaki K., Yasui K., Nakaso K., et al.: Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura.; *Neurosci Lett*; 374: 129-31, 2005.
25. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J. The pathophysiology of primer headache. In: *Clinical Practice of Headache.*, (2nd ed) Oxford, Martin Dunitz,; 47-60, 2002.
26. Weiller C., May A., Limmroth V., Jupther M., Kaube H., Schayck RV., Coenen HH., Diener HC.: Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med.*; 1(7): 658-60, 1995.
27. Gallai V., Sarchielli P., Morucci P., Abbritti G., Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalalgia*; 13 (2): 84-91, 1993.
28. Welch KM., Ramadan NM., Mitochondria, magnesium and migraine. *J.Neurol Sci.*; 134 (1-2): 9-14, 1995.

- 29.** Cady RK., Sheftell F., Lipton RB et al.: Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials., Clin Therap; 22: 1035-48, 2000.
- 30.** Reuter U., Bolay H., Olesen IJ., Chiarugi A., Sanchez del Rio M., Letourneau R., Theoharides TC., Waeber C., Moskowitz MA., Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology., Brain; (124): 2490-2502, 2001.
- 31.** Reuter U., Chiarugi A., Bolay H., Moskowitz MA., Nuclear Factor- κ B as a Molecular Target for Migraine Therapy., Ann Neurol.; 51: 507-516, 2002.
- 32.** Swanson WJ., Dodick WD., and Capobianco JD., Headache and other craniofacial pain. In: Bradley GW., Daroff BR., Fenichel MG., Marsden DC. Neurology in Clinical Practice (third ed.). Butterworth-Heinemann.; 73: 1829-1878, 2000.
- 33.** De Belleruche J., Joseph R., D' Andrea G., Platelets and migraine. In: J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (eds), The Headaches., New York, Raven.; 185-191, 1993.
- 34.** Peroutka S.J.: Sympathetic look at genetic basis of migraine.; Headache.;42:378-381, 2002.
- 35.** Sanchez del Rio M., Reuter U., Moskowitz M.A.: Central and peripheral mechanisms of migraine., Funct Neurol.; 15 (Suppl 3): 157-162, 2000.
- 36.** D'Andrea G., Granella F., Perini F., Farruggio A., Leone M., Bussone G.: Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache.; Headache; 46: 585-591, 2006.
- 37.** Bradley W., Daroff R., Fenichel G., Jankovic J., Neurology in Clinical Practice, Beşinci Baskı, İkinci cilt, 2033-2038, Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008.

- 38.** Mathew NT., Akut migren ataklarının tedavisi. Başağrısı El kitabı Evans RW., Mathew NT 2. Baskı Lippincott Williams and Wilkins, Phidalphia, 60-87, 2005.
- 39.** Elkind A., Ishkanian G., Mereddy S., Overview of Treatment of Acute Migraine, Drug Development Research, 68: 441-448, 2007.
- 40.** Ambrosini A., Noordhout AM de., Sandor PS., Schoenen J., Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations, Cephalalgia; 23 (Suppl.1): 13-31, 2003.
- 41.** Benarroch Eduardo E.: The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective., Mayo Clin Proc; 68: 988-1001, 1993.
- 42.** Kayaalp S.O.: Tıbbi Farmakoloji, 8. Basım, 2.Cilt, 1102-1135, Hacette-Taş, Ankara, 1998.
- 43.** Low P.A., Pfeifer M.A.: Standardization of clinical test for practice and clinical trials. Low P.A. ed., Clinical autonomic disorders. vol. 1. Mayo Foundation, Minnesota, 287-296, 1993.
- 44.** Baser SM., Meer J., Polinsky RJ., Hallet M.: Sudomotor function in autonomic failure. Neurology; 41: 56-46, 1991.
- 45.** Nazlıel B., Yetkin I., Irkeç C., Koçer B.: Sympathetic Skin Response in Diabetic Neuropathy, Electromyogr. Clin. Neurophysiol.: 42: 181-185, 2002.
- 46.** Selçuk B., Atlı D., Kurturan A., İnandır M., Akyüz M.: Serebrovasküler Olay Sonrası Hemipleji Gelişen Hastalarda Sempatik Deri Yanıtları, Türk Fiz. Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 4: 18-23, 2003.

47. Ertekin C.: Santral ve Periferik EMG, 1. Basım, 889-905, Meta Basım, İzmir; 2006.
48. Gutrecht, J.A.: Sympathetic skin response, J. Clin. Neurophysiol, 11(5): 519-524, 1994.
49. Freeman R. Noninvasive evaluation of heart variability. In: Low PA (ed), Clinical autonomic disorders (2nd ed). Lipincott- Raven, Philadelphia, pp 297-307, 1997.
50. Malik M., Heart rate variability., Curr Opinion Cardiology; 13: 36-44, 1998.
51. Baron R., Ewing D.J.; Heart rate variability. In: Deuschl G, Eisen A (eds), Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the international federation of clinical neurophysiology (2nd ed). Amsterdam, Elsevier, 283-86, 1999.
52. Türkdoğan., Akyüz G.: Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi, Ed: Akyüz G.; Elektrodiagnoz., 437-469, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003.
53. Mosek A., Novak V., Opfer-Gehrking T.L., Swanson J.W., Low P.A; Autonomic Dysfunction in Migraineurs, Headache; 39: 108-117, 1999.
54. Havanka-Kanniainen H., Tolonen U., Myllylä V.V.; Autonomic dysfunction in adult migraineurs., Headache; 26(8): 425-30, 1986.
55. Stephen J., Peroutka, Migraine: A Chronic Sympathetic Nervous System Disorder., Headache; 44: 53-64, 2004.
56. Mikoma K., Takeshima T., Takahashi K.: Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine., Headache; (29): 86-89, 1989.

57. Yildiz SK., Yildiz N., Korkmaz B., Altunrende B., Gezici AR., Alkoy S.; Sympathetic skin responses from frontal region in migraine headache: A pilot study. *Cephalalgia*, 28, 696-704, 2008.
58. Drummond PD.; Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 53(2): 121-125, 1990.
59. Drummond PD., Effects of body heating and mental arithmetic on facial sweating and blood flow in unilateral migraine headache., *Psychophysiology*; 28: 172-176, 1991.
60. Nei M., Ho R.T., Sperling MR. ECG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy., *Epilepsia*; 41: 542-548, 2000.
61. Atasoy H.T., Atasoy N., Unal A.E., Sumer M.; Sympathetic Skin Response in Migraineurs and Patients With Medication Overuse Headache., *Headache*; 44: 305-310, 2004.
62. Mylius V., Braune H.J., Schepelmann K.; Dysfunction of the pupillary light reflex following migraine headache., *Clin Auton Res.*; 13: 16-21, 2003.
63. Avnon Y., Nitzan M., Sprecher E., Rogowski Z., Yarnitsky D.; Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs.; *Brain*; 127: 2099-2108, 2004.
64. Cortelli P., Pierangeli G., Parchi P., Contin M., Baruzzi A., Lugesesi E.; Autonomic nervous system function in migraine without aura.; *Headache.*; 31(7): 457-62, 1991.
65. Spierings E.L. *Migraine: Questions and Answers.*; West Palm Beach, Fla: Merit Publishing International: 41- 52, 2002.

66. Appel S., Kuritzky A., Zahavi I., Zigelman M., Akselrod S.; Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache.; *Headache.*; 32(1): 10-7, 1992.
67. Momose M., Tyndale-Hines L., Bengel F.M., Schwaiger M.; How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation ?; *Basic Res Cardiol.*; 96: 539-546, 2001.
68. Tukek T., Akkaya V., Demirel S., Sozen A.B., Kudat H., Atilgan D. et al.; Effect of valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation;. *Am J Cardiol*; 85: 896-9, A10, 2000.
69. Vuković V., Plavec D., Galinović I., Lovrenčić-Huzjan A., Budišić M., Demarin V.: Prevalence of Vertigo, Dizziness, and Migrainous Vertigo in Patients With Migraine., *Headache*; 47: 1427-1435, 2007.
70. Shahani B.T., Day T.J., Cros D., Khalil N., Kneebone C.S.: R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy.; *Arch Neurol*; Vol 7: 659-664, 1990.
71. Sanya E.O., Brown C.M., Von Wilmowsky C., Neundörfer B., Hilz M.J.: Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients.; *Acta Neurol Scand*: 111: 102-107, 2005.
72. Micieli G., Tassorelli C., Magri M., Sandrini G., Cavallini A., Nappi G.: Vegetative imbalance in migraine: A dynamic TV pupillometric evaluation; *Funct Neurol* (abstract), 4: 105-111, 1989.

73. Tabata M., Takeshima T., Burioka N., Nomura T., Ishizaki K., Mori N., Kowa H., Nakashima K.: Cosinor Analysis of Heart Rate Variability in Ambulatory Migraineurs; Headache; 40: 457-463, 2000.
74. Zigelman M., Kuritzky A., Appel S., Davidovitch S., Zahavi I., Hering R., Akselrod S.: Propranolol in the prophylaxis of migraine – Evaluation by spectral analysis of beat-to-beat heart fluctuations; Headache; 32: 169-174, 1992.
75. Pierangeli G., Parchi P., Barletta G., Chiogna M., Lugaesi E., Cortelli P.: Power spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability in migraine with and without aura; Cephalalgia; 17: 756-760, 1997.
76. Pogacnik T., Segal S., Pecnik B., Kiauta T.: Autonomic function testing in patients with migraine.; Headache.; 33: 545-550, 1993.
77. Gotoh F., Komatsumoto S., Araki N., Gomi S.: Noradrenergic nervous activity in migraine.; Arch Neurol. (abstract); 41: 951-955, 1984.
78. Thomsen L.L., Iversen H.K., Boesen F., Olesen J.: Transcranial doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks; Brain; 118(pt5): 1319-1327, 1995
79. Sadler R.M., Purdy R.A., Rahey S.: Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy.; Cephalalgia; 22: 482-4, 2002.
80. Mauskop A.: Vagal nerve stimulation for refractory migraine.; Neurology; 55: A65, 2001.

10. ÖZGEÇMİŞ

29.11.1978 tarihinde Amasya’da doğdum. İlköğretimimi Amasya’daki Yavuz Selim İlkokulu’nda, ortaöğretimimi ise Amasya Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 1997 yılında Gazi Üniversitesi’nde tıp fakültesinde eğitime başladım. 2003 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2003 Eylül Dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı’nı kazanarak 02.01.2004 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitime başladım. Evli ve 1 çocuk annesiyim.