

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
NÖROLOĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**MENSTRUAL MİGRENDE SEREBRAL VAZOMOTOR
REAKTİVİTEDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Serdar TAŞDEMİR
J.Tbp. Kd. Ütđm.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakóltesi
Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEĞİ**

**ANKARA
2013**

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**MENSTRUAL MİGRENDE SEREBRAL
VAZOMOTOR REAKTİVİTEDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Serdar TAŞDEMİR
J.Tbp. Kd. Ütđm**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalının Nöroloji Programı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Erdal EROĞLU
Doç. Tbp. Kd. Alb.**

**ANKARA
2013**

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Menstrual Migrende Serebral Vazomotor Reaktivitedeki Değişiklikler
“ konulu bu çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalında Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Kd. Alb. Erdal EROĞLU



Başkan : Prof. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA



Üye : Doç. Tbp. Yb. M. Güney ŞENOL



ONAY:

J.Tbp. Kd. Ütğm. Serdar TAŞDEMİR ' in 25.06.2013 tarihinde
savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri
tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 19 Nisan 2010 gün ve 2 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada menstrual migrende vazomotor reaktivitedeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında bana olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrendiklerimde ve nörolojiyi sevmemde büyük katkısı olan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum Sayın Hocam Doç. Tbp. Kd. Alb. Erdal EROĞLU ve diğer kıymetli hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki ODABAŞI, E.Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki GÖKÇİL, E.Prof. Tbp. Kd. Alb. Yaşar KÜTÜKÇÜ, Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih ÖZDAĞ, Doç. Tbp. Kd. Alb. Ümit Hıdır ULAŞ, Doç. Hv. Tbp. Bnb. V.Semai BEK, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. M.Tayfun KAŞIKÇI, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Oğuzhan ÖZ'e, yardımları nedeniyle Tbp. Yzb. Hakan AKGÜN ve Tbp. Yzb. Semih ALAY' a, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, klinik personeline ve çok sevdiğim eşime sonsuz teşekkür ederim.

Serdar TAŞDEMİR

J.Tbp. Kd. Ütğm.

ÖZET

MENSTRUAL MİGRENDE VAZOMOTOR REAKTİVİTEDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Amaç: Migren, günlük yaşamsal aktiviteleri bozarak, performans düşüklüğüne neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Uzun yıllardır bilinmesine karşın oluş mekanizması tam olarak anlaşılamamaktadır. Çeşitli nedenlere bağlı olarak da migren atakları tetiklenebilmekte, ancak bu tetikleyici mekanizmalarda net olarak ortaya konamamaktadır. Puberte ile birlikte kadınlarda migren prevalansının artması, gebelik, menstruasyon, menapoz, oral kontraseptif ilaçların migren üzerine olan etkisi migrenin kadın steroid hormonları ile ilişkili olabileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır. Menstruasyon dönemindeki migren ataklarının siklusun diğer zamanlarına göre daha şiddetli ve daha uzun geçtiği hastalar tarafından belirtilmektedir. Çalışmamızda menstrual dönemdeki hormonal seviyelerdeki değişikliklerle baş ağrısı arasındaki ve hormonal seviyelerle serebral hemodinami arasındaki ilişkinin araştırılarak muhtemel altta yatan serebral otoregulasyondaki bozukluğun varlığını ve hormonal değişikliklerle ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Metod: 26 menstrual migren hastanın (ortanca: 38) TCD ile mensin 3. günü ve 10. gününde bilateral MCA ve PCA kan akım hızları, pulsatilite indeksleri ve nefes tutma indeksine bağlı vazomotor değişikliklerini inceledik.

Bulgular: Çalışma sonucunda 3.günde MCA, PCA hızları ve PI'leri arasında anlamlı fark yoktu. MCA nefes tutma indeksine bağlı vazomotor reaktivitelerde anlamlı fark yoktu. PCA da ise 3. Günde (NTI:1,02) nefes tutma indeksleri 10. Güne (NTI: 1,14) göre anlamlı şekilde düşüktü (p: 0,012)

Sonuç: Menstrual dönemde östrojen ve diğer seks hormonlarının seviyelerindeki değişikliklere serebral vasküler yapıların verdiği cevaplardaki düzensizlik ve hiperaktivitenin, mikrosirkülasyon düzeyinde serebral metabolizmada bozukluğa neden olduğu ve özellikle otonomik sempatik liflerin ön sirkülasyona göre daha az yoğun olarak bulunduğu posterior

sirkülasyonda hiperkapniye bağlı vazodilatatör cevabın 3. günde azaldığı, bunun sonucunda nörojenik inflamatuvar süreçlerin devreye girmesiyle ağrıların tetiklendiği sonucuna varılmıştır. Bu durumun menstrual dönemde östrojenin düşük olmasına bağlı olarak seratonin dengesindeki dolaylı azalma ve bunun ağrı mekanizmalarına olumsuz etkisine veya östrojenin reseptör düzeyindeki fonksiyonel bozukluğa ve dolaylı olarak vasküler endotelial fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak mikrosirkülasyon düzeyinde serebral otoregölasyon fonksiyonundaki bozukluğa yol açtığı sonucuna varılmıştır. Altta yatan reseptör düzeyindeki bozuklukların gösterilmesi serebral otoregölasyondaki düzensizliğin mekanizmalarını ve seks hormonlarının oynadığı önemli rolü açıklayabileceğini düşündürmekte olup bu çalışmanın altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına önemli katkıları olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Menstrual Migren, Östrojen, MCA, PCA, Transkraniyal doppler, Serebral vazomotor reaktivite

Yazar Adı: Tbp. Ütđm. Serdar TAŞDEMİR

Danışman: Doç. Tbp. Kd. Alb. Erdal EROĞLU

ABSTRACT

CHANGES IN CEREBRAL VASOMOTOR REACTIVITY IN MENSTRUAL MIGRAINE

Objective: Migraine is one of the significant diseases that cause poor performance affecting vital activities. The pathogenesis is not clear exactly although it has been known for many years. The migraine attacks can be triggered due to various reasons, but these trigger mechanisms cannot be explained clearly. The prevalence of migraine in women increases with puberty; furthermore, pregnancy, menstruation, menopause and oral contraceptives affect the migraine. These cases raise the idea that female steroid hormones may be associated with migraine. The patients report that the migraine attacks during menstruation are longer and more painful than the other times of the cycle. In our study, we aimed to reveal the existence of a possible underlying malfunction of cerebral autoregulation and its relation with hormonal changes by researching the correlation between the changes in hormonal levels during the menstrual period and headache and the correlation between hormonal levels and cerebral hemodynamics.

Method: We researched bilateral MCA and PCA blood flow velocities, pulsative indexes and vasomotor changes depending on the breath-hold indexes of 26 migraine patients who were examined with TCD on the 3rd and 10th days of menstruation.

Results: At the end of the study there was no significant difference between the 3rd day and 10th day of the MCA, PCA blood flows and PI of these vessels. There was also no significant difference between vasomotor reactivities in MCA depending on breath-holding index. The 3rd day (BHI:1,02) BHI was considerably lower than the 10th day (BHI:1,14) in PCA. (p: 0,012)

Conclusion : The irregular responses of cerebral vascular structures to the changes in the levels of estrogen and other sexual hormones during

menstrual period and hyper activity causes malfunction of cerebral metabolisms in the level of micro circulation. Particularly, the vasodilator response depending hypercapnia in posterior circulation which has less sympathetic autonomic fibers than the front circulation, reduced on the 3rd day. As a result of this, pain is triggered by the neurogenic inflammatory processes. This case causes malfunction of cerebral autoregulation in the level of microcirculation owing to the reduction in the balance of serotonin and its negative effects on pain mechanisms or functional impairment in the receptor level of estrogen and consequently the impairment of vascular endothelial function. Demonstrating the underlying disorders in the level of receptor can clarify the mechanisms of the irregularity in cerebral autoregulation and the significant role of sexual hormones. Additionally, this study is thought to be highly conducive to better understanding the underlying pathophysiological mechanisms.

Key Words : Menstrual Migraine, estrogen, MCA, PCA, Transcranial doppler, Cerebral vasomotor reactivity

Author's name: Serdar TAŞDEMİR, MD

Consultant: Erdal EROĞLU, MD, Ass. Professor

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİGRENİN TARİHÇESİ.....	2
2.2. MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ	3
2.4. MİGREN EVRELERİ	7
2.5. MİGREN SINIFLAMASI	8
2.5.1. Aurasız Migren.....	10
2.5.2. Auralı Migren.....	10
2.6 MENSTRUAL MİGREN (MM).....	11
2.7 TRANSKRANİYAL DOPPLER	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU.....	21
3.2. TCD UYGULAMASI	22
3.3. İSTATİSTİK METODU	25
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	25

4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

VMR	:	Vazomotor Reaktivite
NTI	:	Nefes Tutma İndeksi
PI	:	Pulsatilite indeksi
MCA	:	Middle Cerebral Arter
PCA	:	Posterior Cerebral Arter
KYD	:	Kortikal Yayılan Depresyon (Cortical Spreading Depression)
MRG	:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
GABA	:	Gamma Aminobutirik Asit
CGRP	:	Calcitonin Gene Related Peptid
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografi
VIP	:	Vazointestinal Peptid
ICHD	:	International Clasification of Headache Disorders (Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması)
IHS	:	International Headache Society (Uluslararası Baş ağrısı Birliği)
MM	:	Menstrual migren
GIS	:	Gastrointestinal Sistem
Pg	:	Prostoglandinler
TNC	:	Trigeminal Nucleus Kaudalis
NO	:	Nitrik Oksit
fMRG	:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
5HT	:	5-Hidroksitriptamin
NMDA	:	N-Metil D Aspartat
TCD	:	Transkraniyal Doppler
PRL	:	Prolaktin
TRH	:	Troid Releasing Hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Menstrual Siklus	12
2.2 Temporal kemik pencere	15
2.3 Orbital pencere	15
2.4 Foramen magnum penceresi.....	15
2.5. TCD' de MCA görüntüsü	16
2.6. TCD ' de PCA görüntüsü.....	16
3.1. TCD protokolü	23
3.2. TCD kaydı süresince nefes tutma esnasında serebral kan akım değişikliği.....	23
3.3. Nefes Tutma İndeksinin hesaplanması.....	24
4.1. MCA ortalama hızları	26
4.2. PCA ortalama hızları	27
4.3. MCA PI	28
4.4. PCA PI.....	28
4.5. MCA NTI	29
4.6. PCA NTI.....	29

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması [International Classification Of Headache Disorders-ICHD II] (2004)	9
2.2. Aurasız Migren Tanı Kriterleri.....	10
2.3. Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	11
2.4. Menstrual Migren Tanı Kriterleri.....	13
4.1. MCA-PCA ortalama hızları.....	26
4.2. MCA-PCA PI	27
4.3. MCA-PCA NTI.....	29

1. GİRİŞ

Migren, ailesel geçiş özelliği gösterebilen, zonklayıcı, daha çok tek taraflı olabilen, çocukluk veya adolesan yaşlarda başlayabilen primer baş ağrısıdır (1). Çok eski çağlardan beri bilinmesine rağmen fizyopatolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Entegre nörovasküler teoriyle ağrı açıklanmaya çalışılmaktadır. Trigeminal sinirin uyarılması veya beyin sapındaki ağrıya duyarlı yapıların tetiklenmesi ile serebral vasküler yapılarda kan akım değişikleri ve nörojenik inflamasyonlar meydana gelerek ağrı ortaya çıkabilmektedir. Puberteyle birlikte kadınlarda prevelansının artması, çalışmalarda yetişkin dönemde kadında görölme sıklığı erkeğe oranla 2-3 kat daha fazla olduğunun tespit edilmesi, cinsiyete bağlı bu farklılığın hormonal değişimlerle migren arasında bağlantı olabileceği düşündürmüştür (2). Migrenli hastaların ağrı özellikleri menstruasyon döneminde değişiklik göstermekte, ağrı şiddeti, süresi artabilmektedir. Migrenli hastaların %46'sında menstruasyon döneminde de ağrıları olmakta, %14'ünde ise sadece menstruasyon döneminde ağrı görölmektedir (3).

Transkraniyal Doppler (TCD), büyük intrakraniyal arterlerin proksimal kısımlarından kan akım hızlarını ölçmeye yarayan non-invaziv bir ultrasonografi yöntemidir. Ucuz olması, uygulanım kolaylığı, non invaziv olması serebral kan akımı incelenmesinde TCD'nin en önemli avantajlarıdır.

Bu çalışmada menstrual migrenli hastalarda Transkraniyal Doppler yöntemi ile orta ve posterior serebral arter (MCA-PCA) kan akımları menstrasyonun 3. ve 10. günü incelenmiştir. Hastaların bu dönemlerdeki serebral kan akımları arasında fark olup olmadığını araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGRENİN TARİHÇESİ

Migren, bilinen en eski hastalıklardan biridir. Migren ifadesi Yunanca yarım baş ağrısı anlamında olan 'hemicrania'dan köken almakta olup, Latince'de 'hemigranea' ve 'migreneia' kelimeleri ile, Fransızca da ise 'migraine' olarak ifade edilmiştir. Migren ile ilgili ilk yazılar eski Mısırlılar tarafından M.Ö. 1200 yılında yazılmıştır. Bu dönemdeki yazılarda migrenden nevrojji ve zonklayıcı baş ağrısı olarak bahsedilmiştir. Hipokrat M.Ö.400 yılında, migren baş ağrısı öncesinde oluşan ve kusma ile sonlanan görsel aurayı tanımlamış, bu ağrıyı genellikle sağ gözde ışık parlaması, sonrasında şakaklarda başlayan, tüm baş ve boyun bölgesine yayılan şiddetli ağrı olarak tarif etmiştir. M.S. 2. Y.Y. da Kapadokya bölgesinde yaşayan Aretaeus başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tariflemiştir. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kaşifi olarak kabul edilmektedir (4). 1778'de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken, 1884'de James Ware baş ağrısının eşlik etmediği görsel auraları tanımlamıştır (4, 5). 1900 yılında Dely hipofiz bezi şişmesinin trigeminal sinire bası yapmasına bağlı olarak migren ağrılarının ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür (6). 1925 yılında Rothlin şiddetli ve tedaviye dirençli migren tipinde baş ağrısına sahip bir hastayı ergotamin tartratın ciltaltı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938 yılında ise John Graham ve Harold Wolff ergotaminin kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır (7).1944 yılında Leao ve daha sonraki yıllarda Olesen ve Lauritzen tarafından nörojenik teori öne sürülmüştür. Aura döneminde rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel bir kan akımı azalması yaptığını, sonrasında oluşan nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bunun da yayılan depresyon (spreading depresyon) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (8). Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile migren tedavisinde modern yaklaşımlar

başlamıştır (9). Son yıllarda yapılan çalışmalarla migren epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve genetiği ile ilgili önemli bilgilere ulaşılmıştır.

2.2. MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocukluk ve ergenlik çağında başlama eğiliminde olan migrenin 40 yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir (10). Migren prevalansı puberte öncesi erkeklerde hafif yüksek olmasına rağmen puberteyle birlikte kadında görülme sıklığı artar. Yetişkin dönemde kadında görülme sıklığı erkeğe oranla 2-3 kat daha fazladır. Cinsiyete bağlı bu farklılık hormonal değişimlere bağlanmış ve buna yönelik yeni teoriler üretilmiştir (2) Gelişmiş ülkelerde yapılan erişkin migren prevalans çalışmaları bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda % 12-24, erkeklerde ise % 5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 olarak tespit edilmiştir (11). Migren prevalansı ırklara göre değişim gösterebilir. Beyaz Amerikalılarda migren prevalansı % 20.4, Afrika kökenli Amerikalılarda % 16.2 ve asya kökenli Amerikalılarda % 9.2 olarak bulunmuştur (12). Aile bireylerinden birinde migren bulunması sözkonusu ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kat artırmaktadır. Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, çevresel faktörler, sosyokültürel seviye gibi bir çok neden tarafından etkilenmektedir (13).

2.3. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren baş ağrıları, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli tetikleyici faktörlere bağlı olarak vasküler ve nöronal yolların etkilenmesi sonucu ortaya çıkan, kişinin günlük yaşamsal faaliyetini etkileyerek iş gücü kaybına neden olan ve hayat konforuna olumsuz etkileri olan ağrılardır. Ağrılar ilk başlarda vasküler nedenlere bağlanırken, artan bilimsel kanıtlar neticesinde nörovasküler teorilerin migren ağrılarını açıklamada daha anlamlı olduğu kanaatine varılmaktadır. Vasküler teoride kraniyal vazokonstriksiyon ve vazo

dilatasyon ile migren ağrılarının ortaya çıkışı açıklanır. Nörovasküler teoride ise nöronal değişikliklere bağlı olarak vasküler değişikliklerle migren ağrısı açıklanır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile migren ağrısı sırasındaki beyin sapı aktivasyonu gösterilmiş, genetik ve nörofizyolojik inceleme ile hemiplejik migrende nörotransmitter salınımında kritik rol alan iyon kanalı mutasyonları saptanmıştır.

Baş bölgesindeki ağrılarda önemli rolü olan 5.kraniyal sinir olarak da bilinen Trigeminal sinirin, birinci dalı oftalmik sinir aracılığı ile piamater, araknoidmater ve dura materdeki damarları ve intrakranyal damarların proksimal kesimi inerve eder. Trigeminal inervasyonu bulunmayan beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmazken trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlıdır (14). Trigeminal sinirin periferik aksonları ağrı duyusunu trigeminal gangliona iletir. Trigeminal sinirin santral aksonları ile gangliona ulaşan ağrı duyusu, C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus kaudalise (TNC) iletir. Trigeminal sinirin periferik aksonların aktivasyonu ortodromik olarak ağrı duyusunu trigeminal gangliona taşıırken, antidromik olarak da içerdiği nöropeptitlerin (kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), substans P ve nörokinin A (NKA)) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyona, kan akımı artışına ve protein ekstravazasyonuna diğer bir ifadeyle, nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem vasküler yapıların çevresindeki trigeminal aksonların daha çok uyarılmasına ve sonuç olarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Migren modellerinde nörojenik inflamasyon gösterilmiş ve triptanlarla bu nörojenik inflamasyon bloke edilmiştir (15,16,17). TNC' den çıkan ağrı duyusu lifleri beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa ulaşır. Talamustan da kortekse, Brodmanın 3,1,2 alanı olan birincil duyu merkezine ve singulat kortekse ulaşır. Ağrılara eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumlu olduğu düşünülmektedir (18). Beyin sapındaki çoklu bağlantılar nedeniyle ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında superior salivator

nükleus uyarılması ganglion pterigopalatinum ve ganglion otikum aracılığı ile parasempatik aktivasyon ortaya çıkararak NO ve VIP salınmasına ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır (19).

Yapılan PET ve MRI çalışmalarıyla beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu gösterilmiş ve bu çalışmalar ışığında beyin sapının migrenin tetikleyicisi ya da başlangıç noktası olabileceği üzerinde durulmaktadır (20). Görüntüleme çalışmalarında trigeminovasküler nosiseptif uyarıların akomodasyonunda lokus seruleus ve dorsal rafe nükleusları gibi aminergic beyin sapı nükleuslarının önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Beyin sapındaki bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Bu yapıların trigeminovasküler sistemi direkt ve/veya indirekt olarak etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (21). Auralı migrenlilerin ağrıdan 20-40 dk. önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir oksipital lobdan kaynaklanan, kortikal yayılcı depresyon (KYD) neden olmaktadır. Leao' nun yayılan kortikal depresyonu olarak bilinen ve görüntüleme yöntemleri ile de desteklenen bu durum, görsel aura belirtilerinin altında yatan patofizyolojiyi göstermektedir. Kortikal depresyon, yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, hücre dışı iyon konsantrasyonunda ve nörotransmitterlerde geçici artış, hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte artma ve kan akımında azalmayla karakterize, ortalama 3 mm/dakika hızında yavaş yayılan bir dalganın korteks boyunca öne doğru ilerlemesidir. Oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel belirtilerle bağlantılı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Migren ağrısı sırasında da kortekste oligemi sürmekte, bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir (22,23,24,25,26).

5HT_{1B/D} reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmaktadır. Trigeminal aktivasyonu inhibe ederek nöropeptit salınımı ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir. Bu reseptörlerin spesifik agonistleri olan ergot alkaloidlerinin ve daha sonra keşfedilen triptanların kullanılması ile migren ağrıları azaltılabilmektedir (27,28).

Nöroeksitator aminler ve magnezyumdaki değişiklikler migrene yatkınlık nedeni olabilir. Mg⁺⁺, atak esnasında beyinde hücre içinde, ataklar arasında ise kanda azalır. Mens döneminde ortaya çıkan migren nöbetlerinde Mg⁺⁺ verilmesinin atakların şiddetinin ve süresinin hafiflemesine neden olduğu görülmüştür (29).

Otozomal dominant geçişli, auralı migrenin ağır bir formu olan ailevi hemiplejik migren hastalarında kanal patolojileri tespit edilmesi migren fizyopatolojisi açısından önemli adımlardan biridir. Yaklaşık ailelerin yarısında 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missense mutasyon saptanmıştır. FHM gen (FHM2) mutasyonu 1.kromozomda (1q23) Na,K-ATPaz geninde saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ailesel hemiplejik migrene SCNA1, SCL4A4 mutasyonlarının da neden olabileceğini göstermiştir. (30,31,32) Aurasız migrende daha farklı genlerin etkilenebileceği düşünülmektedir.

Hormonal dalgalanmalar ile migren arasında yakın ilişki vardır. Bu durumu açıklayan en önemli çalışma Somerville ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Somerville, menstrual siklusta geç luteal faz boyunca pik yapmış östrojenin ani azalması ile baş ağrısının tetiklendiği ileri sürmüştür. Somerville, premenstrual östrojen desteğinin şiddetli menstrual migren ataklarını geciktirdiğini, ancak progesteron verilmesinin migreni etkilemediğini ortaya koymuştur (33). Östrojen seviyesindeki dalgalanmalar menstrual migrene neden olabilecek biyokimyasal etkilere sahiptir. Östrojen ve progesteronun etkisi altındaki prostoglandinler (Pg) özellikle Pg F2 ve Pg E2 endometriyum tarafından üretilir ve uterusu yoğun kontraksiyonlara yol açar. Prostoglandinler enjekte edildiğinde lokal ağrıya neden olmakta, nosiseptif etkilerini düşürmekte ayrıca adrenerjik transmisyonu inhibe etmektedir. Bu şekilde nosiseptörler sensitize olmakta ve nörojenik inflamasyon oluşturmaktadır. Menstrual baş ağrısı ve dismenoresi olanda prostoglandinlerin artmış olduğu bulunmuştur. Östrojen geri çekilmesi, prostoglandinler yoluyla hipotalamusu ve uterusu etkileyerek migrene neden olabilir (34). 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri östrojen ve progesteron

tarafından modüle edilmektedir. 5-HT dopamini inhibe edip, TRH'yi stimüle ederek PRL salgılanmasını artırır. Sonuçta PRL seviyesi östrojenler tarafından arttırılmış olur. PRL'nin artışı ise hipotalamik 5-HT'nin salgılanmasını artırır (34). Melatonin, PRL salgısını arttırmaktadır. Sirkadiyen hipotalamik anormallik olduğu zaman hem migren tetiklenmekte hem de melatonin üretimi azalmaktadır. Menstrual migrenli hastalarda melatoninin luteal faz boyunca artmadığı, ancak kontrol grubunda arttığı gösterilmiştir (35). Östrojen serotonin üretimini arttırmakta, serotoninin geri alınmasını ve eliminasyonunu azaltmaktadır. Serotonin reseptör sensitivitesi östrojene maruz kaldıkça artar. Östrojen geri çekilmesi muhtemelen serotonerjik tonusu azaltmaktadır. Spesifik serotonin reseptör agonisti olan triptanlar menstrual migreni bu şekilde önleyebilmektedir (36).

2.4. MİGREN EVRELERİ

Migren atakları sadece baş ağrısının görüldüğü bir süreç değil, ağrıdan önce ve ağrı sonrası gözlenen semptomlar bütünüdür. Ağrıdan günler önce başlayan prodrom evresini, ağrıdan hemen önce görülen aura evresi takip eder. Baş ağrısı evresinden sonra ise postdrom evre olarak da bilinen düzelme evresi gözlenir. Çoğu olguda birden fazla evre görülürken migren tanısı için mutlaka olması gereken bir evre yoktur.

Prodrom evre: Baş ağrısından saatler hatta günler öncesinde başlayabilir. Bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında görülür. Bu evreden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu evre aura evresi gibi hastalar tarafından net olarak ayırt edilemez. Yakınmalar acıkma, susama, isteksizlik, huzursuzluk, depresyon, öfori, unutkanlık, dalgınlık şeklinde ortaya çıkabilir (37,38).

Aura Evresi: Bu evre baş ağrısından önce, ağrıyla beraber veya ağrı sonrasında görülen pozitif veya negatif karakterli fokal nörolojik belirtilerdir. Aura evresi 4 dakika ile 60 dakika arasında sürer. Genellikle aurayı takip eden bir saat içerisinde ağrı başlar. Aura görsel, duyuşal, motor fenomenler şeklinde, nadiren de lisan ve beyinsapı işlevlerindeki bozukluklar şeklinde

ortaya çıkabilir (39). Aura evresini bazen ağrı evresi izlemeyebilir. Görsel auralar yarı alanı görmeme, yarım görme alanında yada bütün görme alanında parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklinde, duysal auralar hemihipoestezi veya parestezi şeklinde, motor auralar hemiparezi veya pleji şeklinde, beyinsapı işlev bozukluğu çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi şeklinde, lisan bozuklukları afazi, dizartri şeklinde ortaya çıkabilir. Bu yakınmalar tek tek olabileceği gibi bir veya birkaçı beraberinde bulunabilir. (21)

Baş ağrısı Evresi: Baş ağrılarının özellikleri kişiden kişiye hatta aynı kişide farklı ataklarda değişiklik gösterebilir. Hastaların %40 da ağrı iki yanlı olabilirken genellikle tek taraflı başlar ve ilerleyen saatlerde aynı tarafta kalabileceği gibi karşı tarafa da yayılabilir (40). Ağrı zonklayıcı özelliindedir, şakak ve gözlere yayılım gösterir. Ensede de hissedilir. Ağrılar çoğunlukla orta ve ileri derecededir. Genellikle başladıktan 2-12 saat sonra maksimuma ulaşır ve yavaş yavaş azalır. Merdiven çıkma gibi günlük bedensel faaliyetler ağrıyı arttırır. Ağrı sırasında çoğunlukla fotofobi, fonofobi, osmofobi görülür. Mide bulantısı ve kusma ağrıya eşlik edebilir. Hastalar loş, karanlık bir ortam arayışı içine girebilir. Uyku ağrıyı dindirebilir. Ağrı çoğunlukla 4 saatten uzun sürer ve ilaç kullanılsa dahi genellikle 72 saat içinde sonlanır (39).

Postdrom evre: Ağrının azalarak kaybolduğu dönemdir. Ağrının bitmesine rağmen hastada halsizlik, yorgunluk, bitkinlik gibi yakınmalar olması nedeniyle atak bitmiş olarak değerlendirilmez. Saatlerce, bazen gün boyu sürebilir. Migrene bağlı yetersizlik hesaplanırken kişinin günlük yaşamını etkileyen ve performansını azaltan bu evre de hesaplanmalıdır (21).

2.5. MİGREN SINIFLAMASI

İlk baş ağrısı sınıflaması 1962'de yapılmıştır (41). 1988 yılında Olessen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Baş ağrısı Derneği" IHS daha önceki baş ağrısı sınıflamasında isimlendirme bütünlüğü olmadığı için baş ağrısı tanısında standart olacak ve klinik çalışmalarda kullanılacak

sınıflama sistemi oluşturmuştur (39). 1988 sınıflamasının özellikle yeni tanımlanan bazı başağrılarını içermemesi ve yetersiz kalması nedeniyle 2004 yılında IHS yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri kılavuzu yayınlamıştır (39).

Tablo 2.1. Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması [International Classification Of Headache Disorders-ICHD II] (2004) (39)

1.MİGREN

1.1. Aurasız Migren

1.2. Auralı Migren

1.2.1 Özgün Auralı Migren

1.2.2 Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

1.2.3 Baş Ağrısız Özgün Aura

1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

1.2.5 Sporadik Hemiplejik Migren

1.2.6 Baziler Migren

1.3. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.3.1 Tekrarlayıcı Kusma

1.3.2 Abdominal Migren

1.3.3 Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

1.4. Retinal Migren

1.5. Migren Komplikasyonları

1.5.1 Süreğen Migren

1.5.2 Migren Statusu

1.5.3 İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

1.5.4 Migrene Bağlı İnfarktlar

1.5.5 Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

1.6. Olası Migren

1.6.1 Olası Aurasız Migren

1.6.2 Olası Auralı Migren

1.6.3 Olası Süreğen Migren

2.5.1. Aurasız Migren

Ataklar halinde ortaya çıkan, genellikle tek taraflı, 4-72 saat arasında süren, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel faaliyetlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır.

Tablo 2.2. Aurasız Migren Tanı Kriterleri (39)

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

2.5.2. Auralı Migren

Klasik migren için kullanılan bir terimdir. Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 4 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura, görsel, duyuşsal, motor veya diğer fokal serebral veya beyin sapı semptomlarından oluşabilir. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.

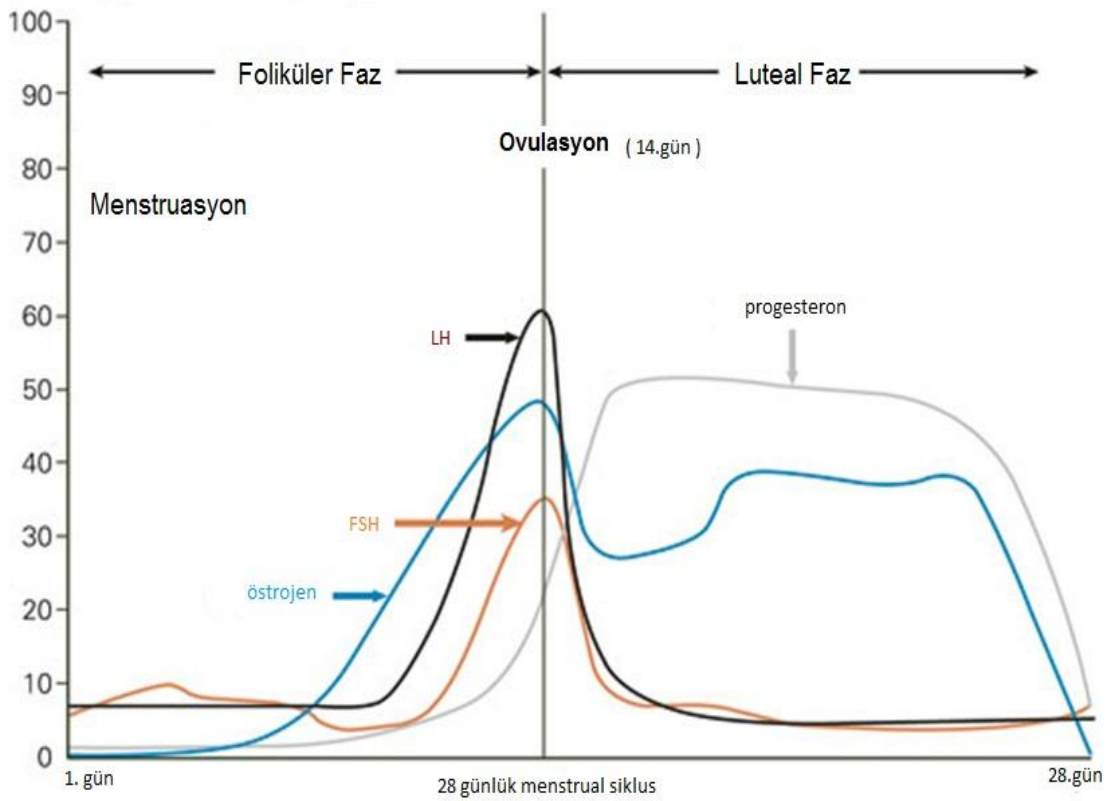
Tablo 2.3. Auralı Migren Tanı Kriterleri (39)

- A.** B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı
- B.** Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:
 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. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
 3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
 4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)
- C.** Organik hastalık işareti olmamalı

2.6. MENSTRUAL MİGREN (MM)

Düzenli aralıklarla görülen siklik menslerle karakterize olan sürece, menstrual siklus denir. Düzenli bir menstruasyon hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve buna bağlı olarak endometriumda meydana gelen siklik değişikliklere bağlıdır. Her siklus menstruasyonun birinci günü başlar ve bir sonraki menstruasyonun başlayacağı günün öncesinde biter. Ortalama siklus 28 gün olmakla birlikte 21-40 arasında olabilir. Foliküler, ovulasyon ve luteal faz olmak üzere üç evreden oluşur. Foliküler faz 7 gün ile 3 hafta arasında sürerken luteal fazın süresi değişiklik göstermez ve 14 gün sürer. Menstruasyon yeni bir siklusun başlayacağını işaret eder. Folikül stimulan hormon (FSH) bir önceki siklusun lüteal fazının sonlarına doğru yükselmeye başlar ve folikülün olgunlaşmasını sağlar. Gelişen folikül gittikçe artan düzeyde östradiol salgılar, luteinizan hormonun (LH) ovülasyon sırasındaki yükselişinden yaklaşık 12 saat önce östradiol zirveye ulaşır. Östradiol düzeyindeki bu ani artış, ön hipotalamusa pozitif feedback etki ile

LH/FSH artışına neden olur. Siklus ortasında görülen gonadotropin artışı, ovülasyona neden olur. Ovülasyonu sonrası yırtılan folikül, korpus luteum dönüşür. Luteal fazın başlangıcında serum östradiol düzeyinde hızlı bir düşme ve serum progesteron düzeyinde ise yükselme olur. Gelişen korpus luteum, artan miktarda progesteron ve östradiol salgılar ve bunların düzeyleri ovülasyonun yedinci gününde zirveye ulaşır. Sonrasında, korpus luteumda regresyon olur ve serum hormon düzeyleri düşer. Östrodiol ve progesteron siklusun 28. gününde en düşük seviyededir ve menstruasyon oluşur (42).



Şekil 2.1. Menstrual Siklus

Menstruasyona bağlı olarak ortaya çıkan migren atakları menstrual migren olarak isimlendirilmektedir. Menstruasyonun migreni tetiklediğine dair bilgiler uzun yıllardır bilinmektedir. Menarşla birlikte kadınlarda migren prevalansının artması, migrenli kadınlarda ağrıların frekans ve şiddetinin menstruasyonla birlikte artması (43), doğum kontrol haplarının migren şiddet ve frekansını etkilemesi (44), bazı kadınlarda gebelik süresince ve menopozla birlikte migren ağrılarının azalması gibi nedenler ovaryan

steroidlerle migren arasında bir bağın olduğunu göstermektedir (45). Perimenstrual dönem ve mens döneminde görülen migren ağrılarını menstrual migren kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur MM tanı kriterleri IHS 1988 kriterleri içersinde yer almamış, 2004 kriterleri içersinde ek bölümde yer almıştır. 2004 tanı kriterlerine göre, MM iki gruba ayrılmıştır. Bunlar pr menstrual aurasız migren ve menstruasyonla ilişkili aurasız migren. Bu kriterlere göre pr MM, menstruasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstrual siklusun 2'sinde var olan aurasız migren atağı olarak tanımlanmıştır. Menstruasyonla ilişkili migren ise perimenstrual dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir.

Tablo 2.4. Menstrual Migren Tanı Kriterleri (39)

Pr Menstrual Migren Tanı Kriterleri

- A.** Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan baş ağrısı atakları
- B.** Ataklar özellikle menstruasyondan 2 gün önce ve menstruasyondan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkar, en azından 3 menstrual siklusun 2'si süresince gözlenmelidir.

Menstrual siklusun diğer zamanlarında aurasız migren atağının olmaması gerekmektedir.

Menstruasyonla İlişkili Aurasız Migren Tanı Kriterleri

- A.** Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan başağrısı atakları
- B.** Ataklar özellikle menstruasyondan 2 gün önce ve menstruasyondan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkar, en azından 3 menstrual siklusun 2'si süresince gözlenmelidir.

Siklusun diğer zamanlarında da migren atakları olur.

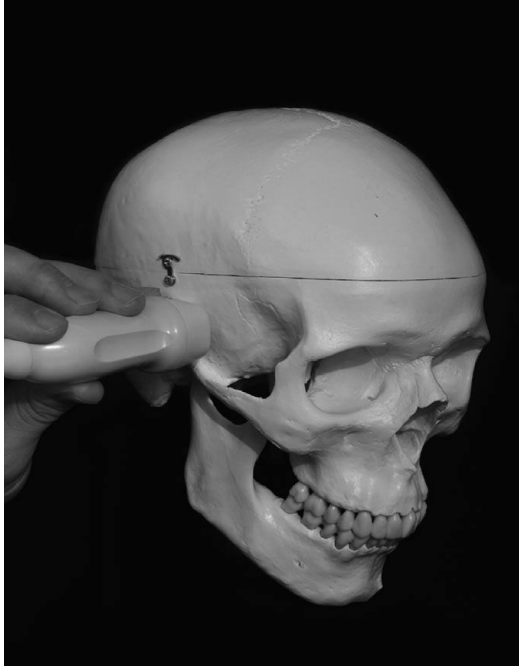
Not: Mensten bir gün önce -1, mensten bir gün sonra +1. gün; 0. gün yok.

Yapılan çalışmalarda MM'nin, kadınların %84'ünde sosyal aktivitede azalmaya, %58'inde aile içi aktivitede azalmaya, %15'inde spor yapamamaya ve %45'inde iş yaşamında kısıtlamalara neden olduğu saptanmıştır. Migrenlilerin %46'sında menstruasyonla ilişkili, %14'ünde ise pür MM varlığını saptamıştır. Migren hastalarının %40'ında ise başağrıları, menstruasyondan etkilenmemektedir (46). Menstruasyona bağlı migren ağrıların patofizyolojisi migren patofizyolojisi bölümünde anlatılmıştır.

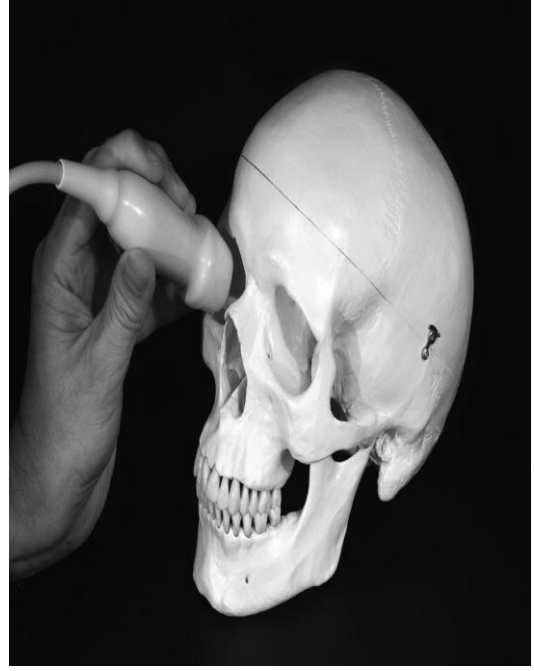
2.7 TRANSKRANİYAL DOPPLER

Transkraniyal Doppler (TCD), büyük intrakraniyal arterlerin proksimal kısımlarından kan akım hızlarını ölçmeye yarayan non-invaziv bir ultrasonografi yöntemidir. 1982'e kadar sadece ekstrakraniyal vasküler yapılar Doppler ile incelenebilirken, 1982 yılında Rune Aaslid, kafatasının kemik yapısını aşarak intrakraniyal vasküler yapıları incelemeyi başarmıştır. Bu yöntemde 2 MHz'lik problarla gönderilen pulse-wave dalgalar aracılığıyla kraniumun göreceli olarak daha ince kemik pencerelerinden istenilen derinliklerde seçilen örnek damar parçasındaki kan akışının karakteri incelenebilir. TCD ses dalgalarının geçişine izin veren akustik pencerede denen bölgelerden yapılır. Bu pencereler:

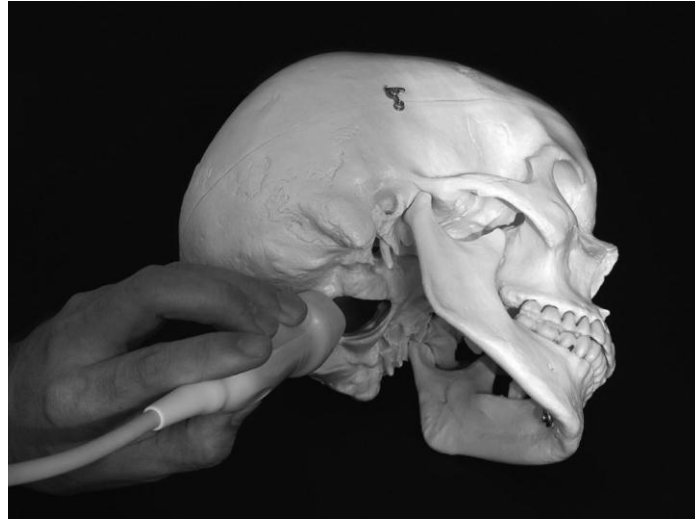
- 1- **Temporal kemik penceresi:** Transtemporal yaklaşımla iki taraflı anterior, orta ve posterior serebral arterler incelenebilir (Şekil 2.2.).
- 2- **Orbital pencere:** Transorbital yaklaşımla iki taraflı oftalmik arter ve internal karotis arter sifonu incelenebilir (Şekil 2.3).
- 3- **Foramen magnum penceresi:** Transforaminal veya subokspital yaklaşımla intrakraniyal vertebral arterler ve basiller arter incelenebilir (Şekil 2.4) (47).



Şekil-2.2 Temporal kemik pencere (48)



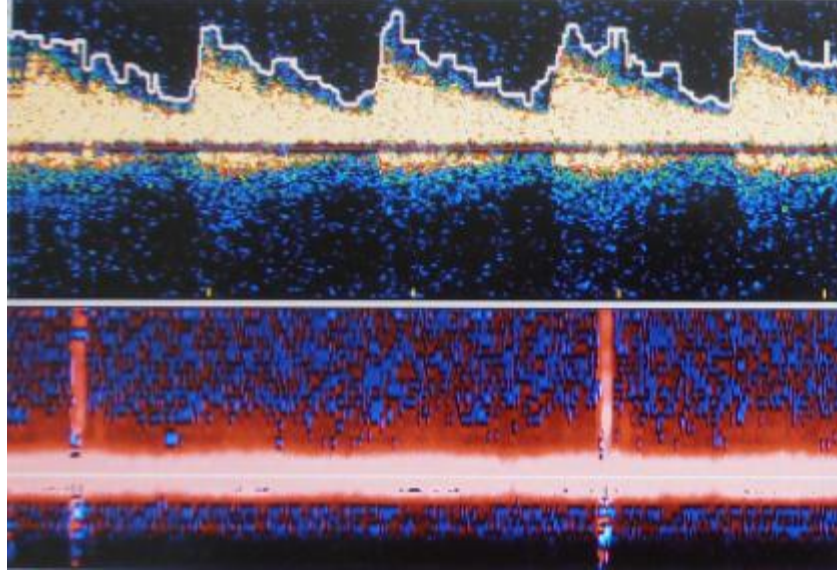
Şekil – 2.3 Orbital pencere (48)



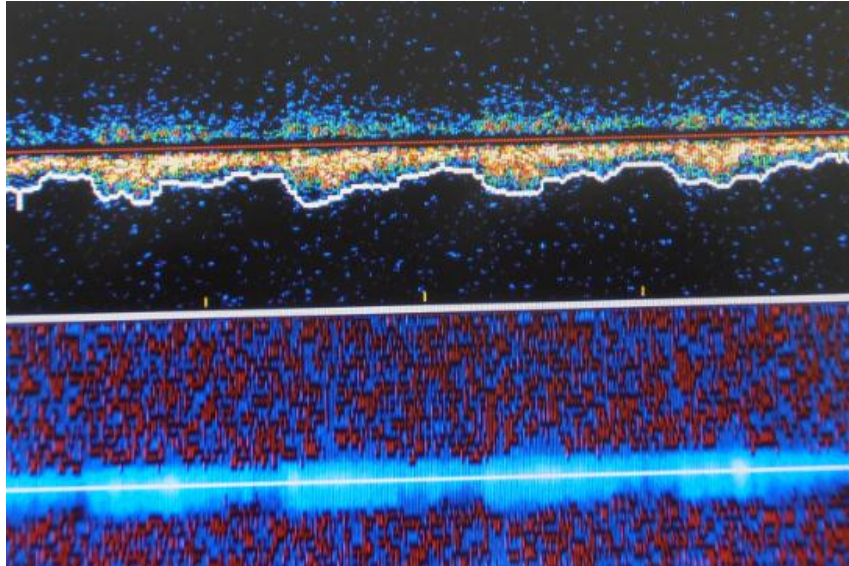
Şekil – 2.4 Foramen magnum penceresi (48)

Doppler ultrasonografide, kaynaktan çıkan belli frekanstaki ses dalgaları hareket eden nesneye çarptıktan sonra geri döner ve bir alıcı ile kaydedilir. Nesnenin hareket yönüne göre, gönderilen ve kaydedilen frekanslar arasında bir fark olur. Eğer nesne proba doğru yaklaşıyorsa kaydedilen frekans gönderilen frekanstan yüksek, probdan uzaklaşıyorsa kaydedilen frekans gönderilen frekanstan daha düşük olacaktır. Proba

yaklaşan akım kırmızı, probdan uzaklaşan akım ise mavi görülecektir. (Şekil 2.5, Şekil 2.6).



Şekil 2.5. TCD' de MCA görüntüsü



Şekil 2.6. TCD ' de PCA görüntüsü

Gönderilen ve kaydedilen frekans arasındaki farka “Doppler frekansı” denir. İncelenen damar lümeni içinde akan kan olduğuna göre, incelenen kesitte inceleme sırasında başta eritrositler olmak üzere, kanın şekilli

elemanlarının meydana getirdiği çok fazla sayıda Doppler frekansı bulunmaktadır. Bu frekansların uygun yöntemlerle dökümentasyonu bir dalga konfigürasyonu ortaya çıkarır.. Hız / zaman eğrisinde tepe nokta sistolik hızı, en alttaki nokta ise diyastolik hızı yansıtır. Bu arada dalga yönünün, kan akışının proba doğru olması ya da probdan uzaklaşmasına bağlı olarak değiştiği göz önünde bulundurulmalıdır. Değerlendirmedeki en önemli parametreler akım hızı, akım yönü, dalga konfigürasyonu ve ses karakteridir (49). Prob ile damar arasındaki açı, damarların yapısına bağlı olarak uygulanan her bir kişide değişmektedir. Eğer prob ile damar arasındaki açı 0 derecede olursa ölçülen değerler gerçek değerleri yansıtır. Ancak pratik uygulamada böyle bir açının elde edilmesi çok zordur. 0 derecede açı elde edilemediğinden ölçülen kan akım hızı değerleri hemen daima gerçek değerlerden daha azdır. Maksimum hız genellikle damarın merkezindeki akım hızını, minimum hız ise damar duvarına yakın hızı yansıtmaktadır. İntrakraniyal damarlardaki kan akımı laminer akım (laminer akımda akışkanlar düşük hızlarda karışma olayı göstermezler, tabakalar birbiri üzerinde kayarak hareket eder, yüksek hızlarda ise türbülans oluşur, akışkanda bir karışma olur) olduğundan hemen daima Vmax ile V mean arasındaki ilişki sabittir. Bu nedenle TCD ölçümlerinde parametre olarak Vmax ve V mean değerlerinin her ikisi de kullanılmaktadır. TCD ile ölçülen kan akım hızları (cm/sn), ölçülen damardaki mutlak kan akımına karşılık gelmemektedir (ml/dk). Mutlak kan akım hızları için damarın enine kesit yüzeyinin (cm²), damarın beslediği beyin dokusunun miktarının, prob ile ölçülen damar arasındaki açının bilinmesi gerekmektedir (50). Dopplerde dalga formlarının analizinde kullanılan ve proba damar arasındaki açıdan etkilenmeyen indekslerde vardır. Bu indeksler pulsatilete indeks (PI) ve rezistans indekstir (RI). $PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ şeklinde hesaplanır. PI, kardiyak siklus boyunca kan akım hızı değişikliklerini ifade eden bir büyüklüktür ve oransal bir ifade olduğu için birimi yoktur. İntrakraniyal vasküler direncin azaldığı, örneğin arteriovenöz malformasyonlarda, a.carotis interna darlıklarında, konjektif kalp yetmezliğinde, hiperkapnide intrakraniyal pulsatilete düşük bulunabilir.

Pulsatilité sistolik hızla birlikte artar ve özellikle kafa içi basıncının arttığı durumlarda yüksektir. Rezistans indeksi ise periferik akımdaki direnci gösterir ve kas – deri yatağını kanlandıran arterlerde yüksek, beyni kanlandıran arterlerde ise daha düşüktür (49,51)

TCD, intrakraniyal oklüzyon ve stenozların saptanması, boyundaki arterlerde saptanan stenozların intrakraniyal hemodinami üzerindeki etkilerinin saptanması, subaraknoit kanama sonrasında olduğu gibi vazospazmın araştırılması, intrakraniyal mikroembolizasyonların gösterilmesinde, beyin ölümünde, A-V malformasyonların ve besleyici arterlerin incelenmesinde, vasküler rezerv kapasitesinin gösterilmesinde, patent foramen ovale gösterilmesinde, posttravmatik yoğun bakımda takibinde, karotis endarterektomi sırasında ya da sonrasında takipte kullanılabilir. Bu incelemeler yapılırken klasik olarak akım hızları ölçümleri yanı sıra emboli sayımı, ortostatik test, asetozolamid veya CO₂ testi, vizüel stimülasyon testi ve kontrastlı doppler (Bubbles testi) gibi fonksiyonel monitorizasyon testleri de kullanılmaktadır (52).

Serebral perfüzyon basıncında oluşan değişikliklere karşın serebral kan akımının belirli aralıklarda tutulması gerekmektedir (53). Serebral otonöregülasyon denen bu durum genel olarak üç mekanizma ile çalışmaktadır:

- 1- Metabolik otonöregülasyon;** Bölgesel serebral metabolizma ile serebral kan akımının aracılığıyla dengeler
- 2- Miyojenik otonöregülasyon;** vasküler düz kasların kendi özelliği gereği transmural basınç arttığında Laplace yasası uyarınca damar çapı düzenler
- 3- Nörojenik otonöregülasyon;** sempatik sinir sistemi aracılığı ile santral kontrol sağlanır.

Ayağa kalkıldığı sırada özellikle sempatik sinir sistemi sayesinde vasküler ve musküler tonusun ayarlanmasıyla serebral kan akımının normal sınırlar içinde devam etmesini sağlar (53).

Yapılan çalışmalarda head up tilt (HUT) masasında Transkraniyal Doppler (TCD) ile MCA kan akım hızlarının monitorize edilmesinin serebral otoregülasyonu kolay ve doğru şekilde gösterebildiği dolayısıyla otonom sinir sistemi'ni etkileyen hastalıkların serebral kan akımına olan etkileri TCD ile incelenebileceğini bildirilmiştir (50).

TCD, akustik pencerelerden noninvazif olarak serebral kan akım hızını ve serebral vazomotor reaktiviteyi ölçebilir. TCD, geniş bazal serebral arterlerdeki değerlendirilmelerde kullanılmaktadır. Serebral arteriyel otoregülasyon çok küçük çaplı arter çaplarındaki değişiklikler ile oluşturulur. Normal basınç değişimleri sırasında bu geniş arterlerin çaplarında önemli değişiklikler olmamaktadır veya ortaya çıkan değişiklikler ihmal edilebilir düzeydedir. Küçük damarlardaki değişimler sonucu ortaya çıkan göreceli kan akım değişiklikleri otoregülasyon cevabı olarak değerlendirilebilir (54).

Otoregülasyon testleri statik yada dinamik testler olarak ikiye ayrılır. Statik testlerde arteriyel kan basıncının bazı farmakolojik ajanlara verdiği cevapların değerlendirilmesi yapılmaktadır. Dinamik testler kan basıncında dalgalanmaların olduğu izlenmiş ve daha güvenilir olarak görülmüştür. Dinamik testler çeşitli yöntemlerle yapılabilir:

- 1- Hastanın yatar pozisyonda iken baldırına bir manşet takılır ve damar 20 mmHg üstünde bir basınçla şişirilip iki dakika beklenir. Bu sırada MCA'ler üç derinlikte saptanıp kan akım hızları sürekli bir şekilde görüntülenir ve serebrovasküler direnç (Serebrovasküler direnç=arteryel kan basıncı/ortalama MCA kan akım hızı) hesaplanır. Sonrasında manşet ani olarak gevşetilir ve kan basıncı, MCA hızı ve serebrovasküler direnç değerlendirilir. Bu test, senkop ve vertebrobaziler kökenli iskemi atağı semptomları olan hastalarda yararlı sonuçlar vermektedir. (49,54)
- 2- Vazomotor reaktivite testi: CO₂ solutularak ya da bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetozamid enjeksiyonu sonrası kan akım hızlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi ile yapılır. Hastaya 2-3 dakika %5'lik CO₂ solutur yada bir karbonik anhidraz

inhibitörü olan asetolozamid enjeksiyonu ile serebral büyük damarlardaki akım değişikleri izlenir. Asetazolamid veya hiperkapni serebral vasküler yatakta vazodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açar. Bu durum serebral otoregölasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. TCD ile hiperkapni veya asetazolamid gibi vazoaktif ajanların uygulanması sırasında serebral kan akım hızlarının ölçümü ile serebral perfüzyon rezervi tayin edilebilir. Nöronal disfonksiyon serebral kan akım anormallikleri ile birlikte dir. Karbondioksit yöntemi, riskinin az olması, etkisinin güçlü olması ve daha doğru sonuçlar vermesi açısından en tercih edilenidir (49,54,55).

- 3- Tilt masası ile yapılan çalışmalarda, kan basıncı ve nabız kontrolü altında, yatarken ve ayağa kalkınca meydana gelen kan basıncı ve nabız değişikliklerine eşlik eden serebral kan akım değişiklikleri ortostatik inceleme olarak adlandırılır. Ayağa kalkma sonrasında serebral kan akım hızındaki %25 ve üzerindeki azalmalar dikkate alınmalıdır. Bu sıralarda hastalarda senkop belirti ve bulguları genellikle görülür. Bu gibi durumlarda da vazomotor reaktivitenin bozuk olduğu düşünölmelidir (56,57).

Sonuç olarak TCD çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan serebral kan akımlarındaki değişikleri tespit edebileceğimiz bir yöntemdir. Biz de çalışmamızda menstrual migrenli hastalarda menstruasyonun 3.günüdeki serebral hemodinami ile menstruasyonun 10.günü arasında fark olup olmadığını TCD ile araştırdık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Bu araştırma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine migren özelliğinde baş ağrısı yakınması ile başvuran bireyler üzerinde yapılmıştır. Ayrıntılı anamnez sonrası menstrual dönemde de aurasız migren özelliğinde baş ağrıları olan katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş olup kabul edenlerin olurları (imzalı bilgilendirilmiş onam formu ile) alındıktan sonra ilk aşamada demografik verileri, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri, alışkanlıkları kaydedildikten sonra, baş ağrısı özellikleri değerlendirilmiştir. Baş ağrısı öykü süresi, tetikleyicileri, sıklığı, varsa prodromal, aural belirtileri, ağrı tipi, şiddeti ve süresi, eşlik eden semptomlar, atak sırasında kullanılan ilaçlara alınan yanıt sırasıyla belirlenmiştir. Menstrual migren tanısı alan hastalar fizik muayeneleri yapılmış ve çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri değerlendirilmiştir. Ayrıntılı anamnez sonrasında menstrual dönemde aurasız migren özelliğinde baş ağrısı olan 2004 IHS tanı kriterlerine göre Menstrual Migren tanısı konulan 26 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. Menstrual migren tanılı hastalar
2. 18 yaşından büyük hastalar
3. TCD yapılayacağı gün atak sırasında olmaması
4. Bu çalışma için onay veren hastalar

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

1. Karotis arter hastalığı bulunanlar
2. Konnektif doku hastalığı, amiloidoz, karaciğer – böbrek ve tiroid hastaları
3. Malignitesi bulunan hastalar
4. Başka bir nörolojik veya kardiyolojik hastalığı olanlar

3.2. TCD UYGULAMASI

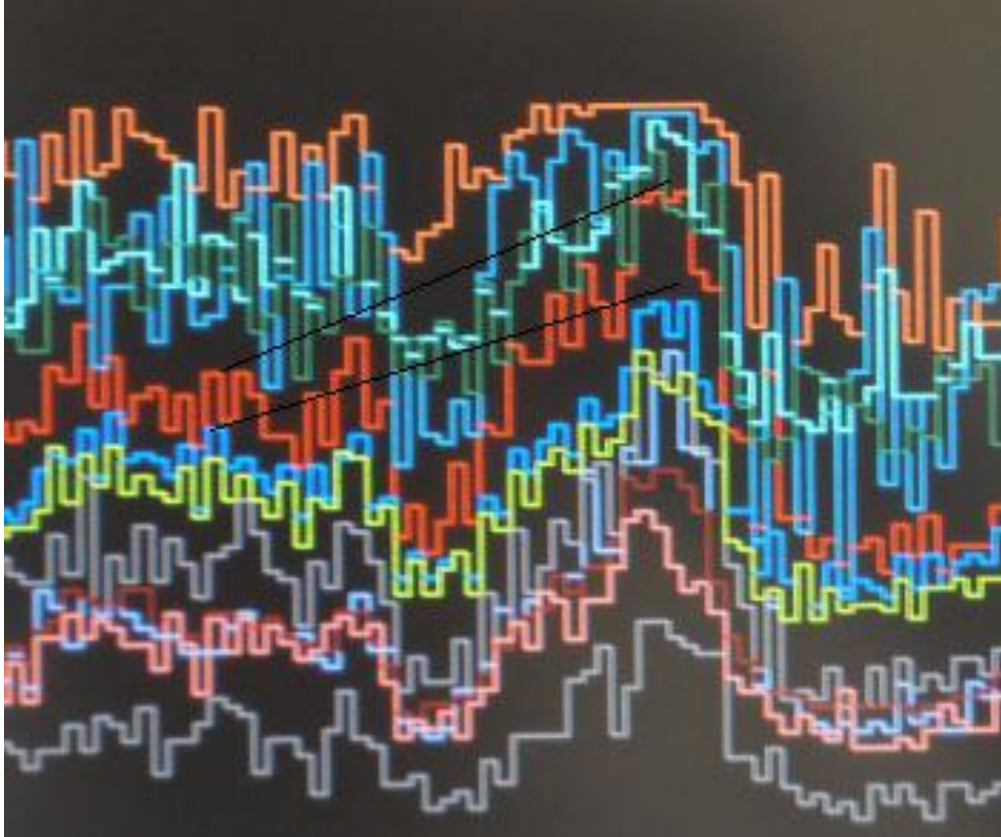
TCD uygulamaları bütün katılımcılarda sakin bir odaya alındıktan sonra DWL Multi-Dop X4 cihazı ile yapıldı. 2 Mhz prob vasıtası ile temporal kemik penceresinden önce orta serebral arterler daha sonra arka serebral arterler ayrı ayrı değerlendirildi. MCA ortalama olarak 45-55mm, PCA ise 52-69 mm derinlikte saptandı. Vasküler yapılar iki taraflı belirlendikten sonra her iki prob sabitlenerek kayıt alınmaya başlandı. Bazal serebral kan akımlarını değerlendirmek için hastalar yaklaşık 10 dakika istirahat ettikten sonra 5 dakikalık kayıt alındı. Bu 5 dakikalık kayıtların ortalaması bazal kan akım hızı olarak belirlendi. Daha sonrasında hastalar kooperasyon sağlamaları için gerekli şekilde bilgilendirildikten sonra hastaların nefes tutma indekslerinin (NTI) hesaplanması için 30 saniye süre ile nefeslerini alıp tutmaları istendi. 5 dakikalık ara ile bu işlem 3 defa tekrarlandı. Aynı protokol MCA ve PCA için ayrı ayrı uygulandı. TCD işlemi mensin 3. günü ve 10. günü ayrı ayrı değerlendirildi.

NTI çalışmasında standart olarak 30 saniye nefes tutmadan sonra alınan ilk nefesle ortaya çıkan kan akım hız artışının maksimum noktası

maksimum hız olarak belirlendi. Her hastada MCA ve PCA'dan aynı çalışma 3 kez tekrar edildi. Serebral kan akım hız ve NTI'leri offline olarak hesaplandı.



Şekil 3.1. TCD protokolü



Şekil 3.2. TCD kaydı süresince nefes tutma esnasında serebral kan akım değişikliği

Kırmızı çizgiler sağ MCA, mavi çizgiler sol MCA kan akım hızlarını göstermektedir.

Nefes Tutma İndeksi: Sağ (kırmızı) ve sol (mavi) orta serebral arterden bilateral transkraniyal doppler sonografi ile kan akım hız ölçümü yapılır. Ortalama istirahat akım hızı (Vist) sonrası “t” zamanda (bu çalışma için 30 sn) nefes tutma sonrası maksimum akım hızına (Vmaks) % akım değişimi olarak hesaplanır.

$$\frac{\left(\frac{V_{\max} - V_{\text{ist}}}{V_{\text{ist}}} \right) \times 100}{30 \text{ sn}} = \text{NTI}$$

Şekil 3.3. Nefes Tutma İndeksinin hesaplanması.

3.3. İSTATİSTİK METODU

Çalışmadaki hastalardan ölçüm yoluyla ya da skorlama yöntemi ile elde edilen bilgiler bilgisayar ortamına aktarılarak sayısallaştırıldı. Gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İncelenen tüm değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değerlerinin gösteriminde ise ortanca gösterimi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin mensturasyonun 3. günü ve 10.günü arasındaki farklılıklarını incelemek amacı ile Wilcoxon non-parametrik analiz uygulandı. Biyokimyasal belirteçlerin kendi arasında olan ilişkilerini belirleyebilmek amacı ile Spearman sıra korelasyon katsayısı hesaplandı. İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2007 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yerel Etik Kurulu'nun 16 Haziran 2010 gün ve 1491-880-10 / 1539 sayılı yazısı ile alınmıştır.

4. BULGULAR

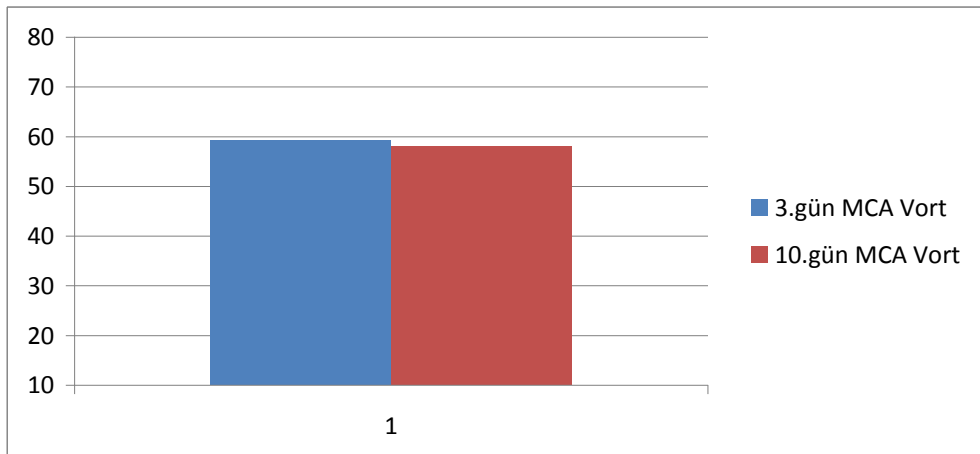
Çalışmaya 26 menstrual migren hastası dahil edildi. Hastaların sözlü beyanına ek olarak bakılan östrodiol, progesteron, FSH, LH değerleriyle de menstruasyon dönemlerinde olduğu tespit edildi. Hastalara menstruasyonun 3. günü ve 10. günü TCD yapıldı. Hastaların yaş ortancası 38, en büyük yaş 45, en küçük yaş ise 20. 3 hasta pür MM iken 23 hasta menstruasyonla ilişkili migrendi.

3. gün ve 10. gün ölçümlerinde MCA ve PCA ortalama hızları arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.1) (Şekil 4.1, 4.2)

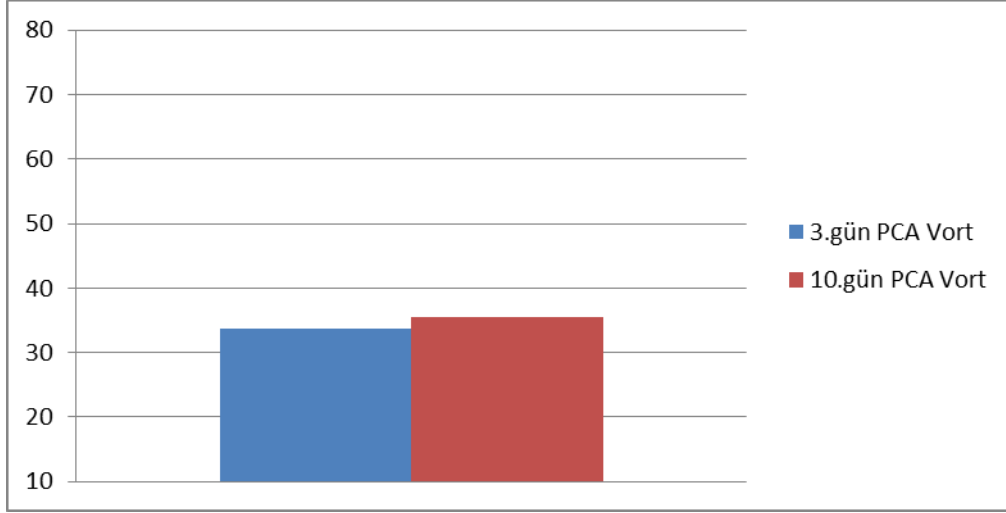
Tablo 4.1. MCA-PCA ortalama hızları

	3.gün			10.gün			Z	p*
	Median	Min	Max	Median	Min	Max		
MCA Vort	59,11	36,15	92,36	58,51	41,92	121,6	-0,574	0,566
PCA Vort	33,64	17,4	57,82	35,55	25,09	49,46	-0,979	0,328

*Wilcoxon



Şekil 4.1. MCA ortalama hızları



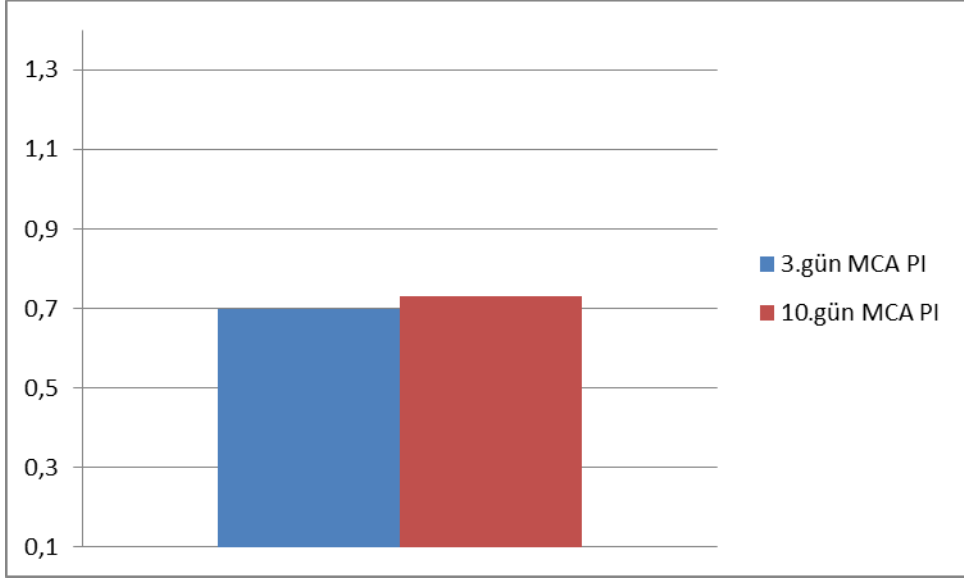
Şekil 4.2. PCA ortalama hızları

3. gün ve 10. gün ölçümlerde MCA ve PCA PI'leri arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.2) (Şekil 4.3, 4.4)

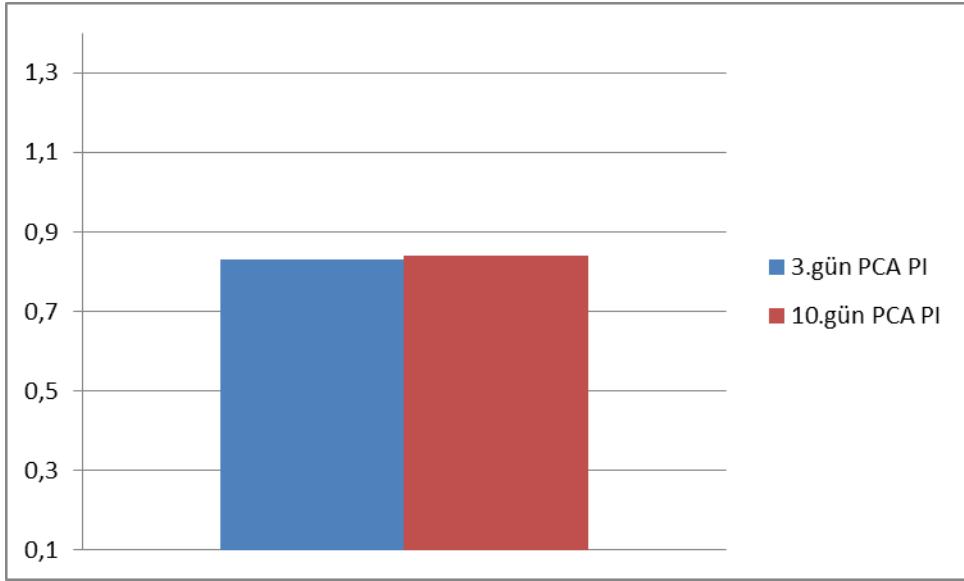
Tablo 4.2. MCA-PCA PI

	3.gün			10.gün			Z	p*
	Median	Min	Max	Median	Min	Max		
MCA PI	0,70	0,29	0,95	0,73	0,39	1,08	-1,371	0,17
PCA PI	0,83	0,61	1,81	0,845	0,67	1,86	-0,696	0,487

*Wilcoxon



Şekil 4.3. MCA PI



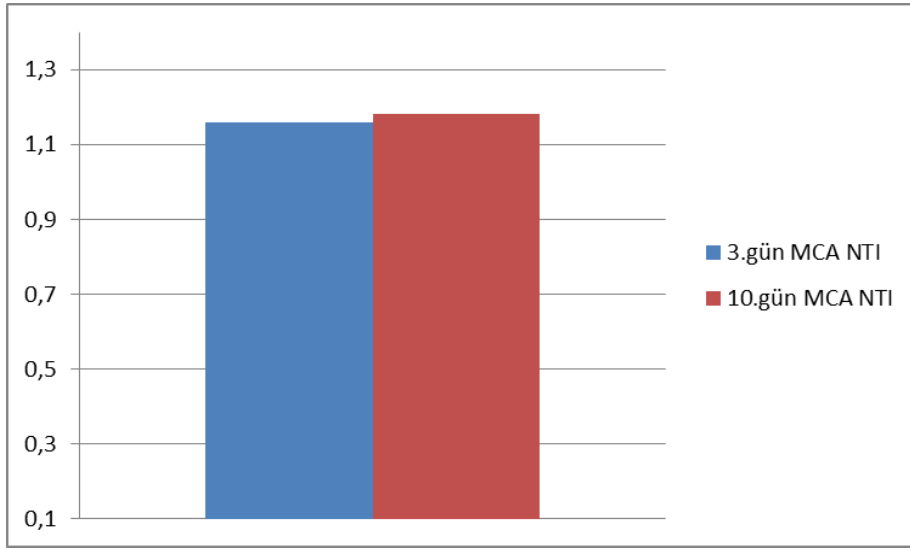
Şekil 4.4. PCA PI

3. gün PCA nefes tutma indeksi ile 10. gün PCA nefes tutma indeksi arasında anlamlı fark vardı. 3. gün PCA NTİ 10.güne göre düşüktü. MCA nefes tutma indeksleri arasında ise anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.3) (Şekil 4.5, 4.6)

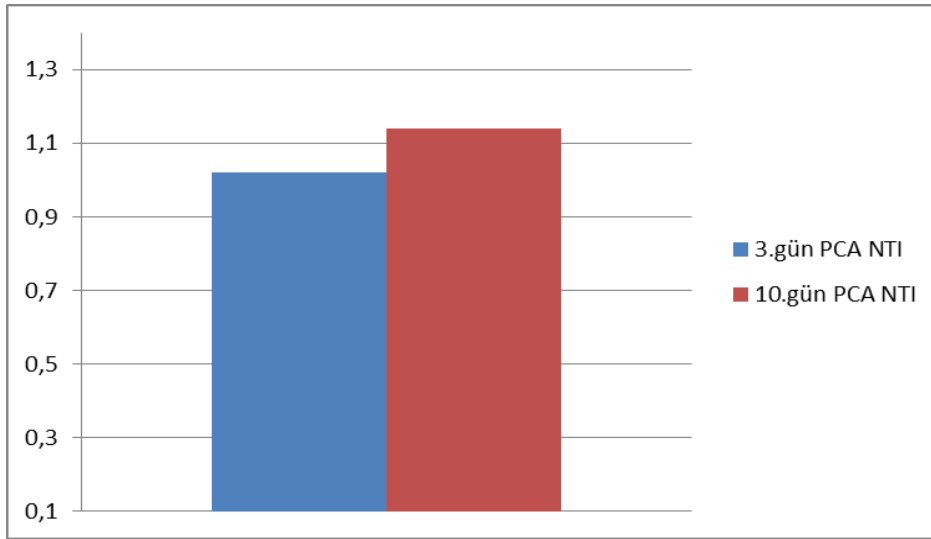
Tablo 4.3. MCA-PCA NTI

	3.gün			10.gün			Z	p*
	Median	Min	Max	Median	Min	Max		
MCA NTI	1,16	0,03	4,35	1,18	0,19	3,92	-1,001	0,317
PCA NTI	1,02	0,10	2,04	1,14	0,27	2,14	-2,52	0,012

*Wilcoxon



Şekil 4.5. MCA NTI



Şekil 4.6. PCA NTI

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda menstrual migrenli hastalarda hormonal seviyelerdeki hızlı değişikliklerle başağrısı ve serebral hemodinami arasındaki ilişkinin araştırılarak muhtemel altta yatan serebral otoregulasyondaki bozukluğun varlığını ortaya koymayı amaçladık. Bu çalışma sonucunda:

- a. Siklusun 3.gününde PCA'de nefes tutma indeksleri 10. güne göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.
- b. Menstrual migrenli hastalarda, menstrual dönemde östrojen ve diğer seks hormonları seviyelerindeki hızlı değişikliklere serebral vasküler yapıların verdiği cevaplardaki düzensizlik ve hiperaktivitenin mikrosirkülasyon düzeyinde serebral metabolizmada bozukluğa neden olduğu.
- c. Özellikle otonomik sempatik liflerin ön sirkülasyona göre daha az yoğun olarak bulunduğu posterior sirkülasyonda (85) hiperkapniye bağlı vazodilatatör cevabın azaldığı,
- d. Bu dönemde nörojenik inflamatuvar süreçlerin devreye girmesiyle ağrının tetiklendiği.
- e. Menstrual dönemde östrojenin düşük olması veya östrojen reseptör düzeyindeki fonksiyonel bozukluğuna bağlı olarak NO, serotonin, PG bağlantılı endotelial fonksiyon bozukluğu sonucu serebral otoregulasyonda bozulma olmakta. Bu durumun altta yatan reseptör düzeyindeki bozuklukların gösterilmesiyle serebral otoregulasyondaki düzensizliğin mekanizmalarını ve seks hormonlarının oynadığı önemli rolü açıklayabileceğini düşündürmektedir.

Migren uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasına bağlı olarak kesin tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Toplumda özellikle bayanlarda oldukça sık

görülmesi ve günlük yaşamsal aktiviteleri etkileyerek performans düşüklüğüne neden olması bu hastalığın anlaşılmasını gerekli kılan en önemli nedenlerin başında gelmektedir (21).

Migreni açıklamaya yönelik bir çok teori ortaya atılmıştır. Patofizyolojisi tek bir teoriyle açıklamak yetersiz kalmış ve entegre teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Vasküler ve nöronal teoriler birleştirilerek nörovasküler teorilerle patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır. Nörovasküler teoride atakların ortaya çıkışında beyin aşırı duyarlılığı ile ilişkili olabileceği ve beyin sapındaki bazı yapıların jeneratör rol üstlenerek atağı başlatabileceği fikri üzerinde durulmaktadır. Migren auraları daha çok vizüeldir. Ağrının başladığı tarafın karşı hemisferindeki alanlarında başlar. Öne doğru yayılan interiktal jeneralize nöronal hipereksitabiliteyi nöronal metabolik gereksinmedeki azalma ile ortaya çıkan yayılan depresyon ve oligemi izler. Yayılan depresyon meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive eder. Ağrı sırasında ise, yayılan depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas duramaterde 45 dk. kadar süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gelişir. Ağrının trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Serotonerjik ve aminerjik uyarı ile de serebral kan akımı düzenlenmekte ve bu durum kortikal nöronal uyarılabilirlik etkilenmektedir. Nöromedyatörlerin trigeminovasküler sistemi etkilemesi ile oluşan nörojenik inflamasyon ve vazodilatasyon ağrının oluşmasında rol almaktadır (58,59). Beynin fonksiyon ve yapısal olarak devamlılığını sağlamak için sürekli oksijen desteği alması gerekir. Beyin dokularında depolanan oksijenin lokal miktarı metabolik ihtiyaçlara göre daha azdır. Bundan dolayı gerekli oksijenasyon seviyelerinin sağlanması için bir takım mekanizmalar gereklidir. Sağlıklı insan beyni, küçük arterler ve kapillerin çaplarının değişmesi nedeniyle oksijen ve glukoz ihtiyacı ile birlikte kapillerdeki kan akımını ayarlayabilir ve bu fenomen "vasonöronal coupling" olarak isimlendirilir (60). Bu durum küçük prekapiller beyin arterlerinin serebrovasküler rezistansının kontrolü ile sağlanır. Sistemik perfüzyon basıncının fizyolojik değişimleri serebrovasküler otonöregülasyonla kompanse edilmektedir (59).

Nöronal aktivite ile lokal serebral kan akımı arasındaki bağlantı SPECT, PET, fMRG gibi çeşitli yöntemlerle incelenmiştir. Bu teknikler göreceli olarak yüksek uzaysal rezolusyona sahip olmalarına karşın zamansal rezolusyonlarının düşük olması nedeniyle anlık hemodinamik değişiklikleri göstermekte yetersizdirler. Pahalı olmaları, ulaşılabilirliklerinin zor olması, dışardan verilecek maddeye bağımlı olmaları, tekrarlanabilirliklerinin düşük olması, uygulama sürelerinin uzun ve bu sürede ileri derecede hasta uyumunun gerekliliği gibi nedenlere bağlı dezavantajları vardır. TCD, ucuz olması, daha kolay uygulanabilirliği ve anlık cevaplar ölçülebildiğinden hemodinamik değişiklikleri göstermede diğer tekniklere göre üstünlük sağlamaktadır (61,62,63).

Üreme çağında migren sıklığının kadınlarda daha fazla olması, menstruasyon, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve menapoz migrenin seyrinde değişikliklere neden olması, seks hormonları ile migren arasında bir bağlantının varlığını düşündürmektedir (2). Çalışmamızı menstrual migren hastalarında hormonal seviyelerdeki dalgalanmalarla serebral hemodinamideki değişiklikler arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla planladık.

Östrojen ve progesteronun etkilediği prostoglandinler özellikle Pg F2 ve PgE2 endometriyum tarafından üretilir ve uterusu yoğun kasılmalara neden olur. Prostoglandin enjeksiyonu lokal ağrıya neden olmakta, nosiseptif eşiğini düşürmekte ve adrenerjik transmisyonu inhibe etmektedir. Bu yolla nosiseptörler sensitize olmakta ve nörojenik inflamasyon oluşmaktadır. Pg E1 infüzyonu, migren benzeri baş ağrılarına ve abdominal kramplara neden olmakta, Pg F2 infüzyonu ise kramp, diyare, bulantı, senkop ve konsantrasyon güçlüğüne neden olmaktadır. Menstrual baş ağrıları ve dismenorezi olan hastalarda prostoglandin artışı saptanmıştır. Östrojen geri çekilmesi, prostoglandinler yoluyla hipotalamusu ve uterusu etkileyip MM'ye yol açabilir (64,65) Prostoglandin E1 artışının, perivasküler steril inflamatuvar yanıt oluşmasını ve bu arada damar permeabilitesi artışı nedeni ile dokuya sızan kininlerin ve bradikininin nosiseptörlerde ağrıya uyarıcı etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir (66). NO başlıca endotelden salgılanan,

vasküler tonus ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan, güçlü antiagregan ve kas gevşetici özelliği bulunan endojen bir moleküldür. NO 'in ana etkisi vazodilatasyondur. Merkezi sinir sisteminde glia hücreleri ve nöronlar tarafından sentezlenmektedir ve glutamat salınımına yol açmaktadır. NO'in nörotransmisyon ve nöronal dolaşımında rolü bulunmaktadır. Periferik nöronlarda sinir sonlarından duyuşsal uyarı iletilmesinde de NO 'in önemli olduğu düşünölmektedir (67). Lassen ve ark. 1995'de migrende NO hipotezini ortaya atmışlar, aynı yıl Fabricius migrende arginin ve NO yolu ile yaygın kortikal depresyonda serebrovasköler regölasyonu açıklamışlardır (67-69). Östrojen endotel hücrelerdeki reseptörlerine bağlanması vazodilatatör etkisi olan NO salınımına neden olarak serebral perfuzyonu artırabilmektedir. NO düzeyinde azalma arteriyal kompliansı azaltmaktadır. Baş ağrısız dönemde migren hastalarında NO yolağında aktivasyon olduğu ve serum elastaz aktivitesinde artış göröldüğü tespit edilmiş (70,71). Penotti ve arkadaşlarının Doppler ultrasonu kullanarak hiçbir hormon almayan 20-59 yaşlar arasındaki 120 kadının karotis ve beyin arterlerini incelemişler. Çalışmaya katılan menopoz öncesi kadınlarla kıyas edildiğinde, menopoz sonrası kadınların kan akışı önemli bir düşüş gözlenmiştir ve menopozdan sonraki zaman içersinde de kan akışı gitgide düşmüştür (72). Hiçbir önemli düşüş sadece yaşlılığa bağlanamaz. Postmenopozal dönemde bulunan 63 kadına östrojen replasman tedavisi öncesinde ve sonrasında Doppler akımını inceleyen başka bir çalışma yapılmış ve bu hormon tedavisi ile karotis sirkülasyonunda kan akımına olan direcin azaldığı, ikinci ayında ise kanlanmada artış olduğu gözlenmiştir (73). Çalışmamızda östrojen seviyesinin düşük olduğu menstruasyonun 3. günündeki MCA ve PCA kan akımında 10. güne göre anlamlı düşme yoktu. Bu durum serebral kan akım hızları sadece östrojen bağılı olarak düşmediğini gösterir. Bazı yazarlar östrojen veya progesteron gibi hormon tedavilerinin bazı hastalarda rahatlama yerine MM'de şiddetlenme gözlemlenmeleri nedeniyle magnezyum, prolaktin, opiyoid disregölasyonu, vitamin eksikliklerine bağılı olarak da bu ağrıların ortaya çıkabileceğini ifade etmektedirler (74-77).

Literatürde Menstrual migren de serebral hemodinami ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır ancak migren hastalarında yapılan serebral hemodinami çalışmaları çok farklı şekillerde yapılmış olup sonuçları da çok çelişkili görünmektedir. Çalışmalar migren hastalarında serebral kan akımını azalmış, artmış ve değişmemiş saptarken VMR değerlendirme de benzer şekilde çelişkilidir (81,82,83,84).

Karakurum ve arkadaşlarının (2002) yaptığı MM'li 15 hastanın SPECT çalışmasında menstrual dönemde atak sırasında 7 hastada hipoperfüzyon saptanmış. Bu 7 hastanın 4'ünde mid siklusta normal perfüzyon saptanmış. Hipoperfüze olan hastaların 2 tanesinde oksipital bölgede, 1 tanesinde temporal bölgede kalanlarda ise pariyetal bölgede hipoperfüzyon saptanmış. Bu 15 hastanın 3'ünde hem MM atağında hem de siklus ortasında hipoperfüzyon izlenmiş. 4 tanesinde sadece siklus ortasında hipoperfüzyon izlenmiş, 4 hastada ise herhangi bir değişiklik izlenmemiş (78).

Thie ve ark.'ları auralı ve aurasız migreni olan 100 hastayı baş ağrısının olmadığı dönemlerde TCD ile incelemiş ve kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında tüm intrakraniyal arterlerin ortalama akım hızlarının migrenlilerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte gözlerin kapatılmasına cevap olarak gelişen vasküler reaktivite posterior serebral arterden akım değişiklikleri ile ölçülmüş ve migrenlilerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (79). Rieke ve ark.'ları atak sırasında 30 migren hastasında, interiktal dönemde 30 migren hastasında ve 20 kişilik kontrol grubunda fonksiyonel TCD ve magnetoensefalografi çalışması yapmışlar. Migren grubunda kontrollere göre MCA'dan ölçülen ortalama kan akım hızlarını istirahatte başağrılı tarafta yüksek ve aynı tarafta CO₂'e vazomotor yanıtının düşük olduğunu tespit etmişler (80). Totaro ve ark.'larının bir çalışmasında baş ağrısız dönemlerde migrenlilerdeki serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmişlerdir 30 Auralı, 30 aurasız ve 30 kontrol grubunda ataksız dönemlerde TCD ile %5 CO₂ ve %95 O₂ karışım inhalasyonundan sonra hiperkapni sırasında vazomotor cevaplar değerlendirilmiştir. Spontan hiperventilasyon yaptırılarak hipokapni sırasında da değerlendirmişlerdir. Bir haftalık ara ile iki farklı ölçüm sonucunda CO₂ inhalasyonu sırasındaki

reaktivite indeksi her iki ölçüm içinde her üç grupta farklılık göstermiştir. Aurasız migren hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük değerler bulunmuştur. Hipokapni sonrasında ise reaktivite indeksi migren hastalarında ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu sonuç aurasız migren hastalarının serebral arteriollerinin hiperkapniye vazodilatatör cevabının kontrollere göre azalmış olduğunu göstermiştir. Bu durum da migrenlilerde zaten gelişmiş olan vazodilatasyona bağlı olabilmektedir (81) Çalışmamızda menstruasyonun 3. gününde posterior sirkülasyonda hiperkapniye vazodilatatör cevabın 10. güne göre azalmış olduğunu bulduk. Bu durum migrenlilerde zaten gelişmiş olan vazodilatasyonun menstruasyonun 3. gününde posterior dolaşımında daha belirgin olduğunu gösterebilir.

Fiermonte ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 15 auralı, 15 aurasız ve 15 kişilik kontrol grubunda TCD ile interiktal dönemlerde serebrovasküler CO₂ reaktivitesi değerlendirilmiş ve sonuçta auralı migren hastalarında artmış reaktivite bulmuşlardır (82). Harer ve ark.'ları CO₂ inhalasyonu ile hiperkapni oluşturarak auralı ve aurasız migrenlilerde atak sırasında vazoreaktivitenin azaldığını göstermişlerdir (83). Uzuner ve ark.'ları atak dışında migren hastalarında TCD ile yaptıkları çalışmada aurasız migrenlilerde görsel uyarıya karşı gelişen kan akım hızı değişiklikleri kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, auralı migrenlilerde iki taraflı olarak reaktivite kontrollere ve aurasız migren hastalarına göre artmıştır (84). Silvestrini ve ark.'ları tarafından yapılan ve ataksız dönemde 15 auralı, 15 aurasız migren hastası ile 30 kontrol olgusunda TCD ile hiperkapni ve mental ve motor aktivite sırasında MCA, ACA ve PCA'da akım hızlarındaki değişiklikler değerlendirilmiş ve tüm testlerde vasküler cevap kontrol ve hasta grubunda benzer bulunmuştur. Tek taraflı baş ağrısı olan hastalarda ise taraflar arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç, atak dışında auralı ve aurasız migrenlilerde serebrovasküler reaktivitede değişiklik olmadığını göstermiştir (54,70). 2011 de Uzuner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aurasız migren hastalarında hem atak döneminde, hem de atak dışında PCA' larda nörovasküler reaktivite kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (58). Çalışmamızda menstruasyonun 3. gününde posterior dolaşımında NTI düşük

olarak tespit ettik. Bu durum atak dışında menstrual dönemde nörovasküler reaktivitenin düşük olduğunu yani hiperkapniye bağlı menstrual dönemde posterior serebral arteriollerde dilatasyon kapasitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Özellikle otonomik sempatik liflerin ön sirkülasyona göre daha az yoğun olarak bulunduğu posterior sirkülasyonda (85) hiperkapniye bağlı vazodilatör cevabın 3. günde azaldığı, bunun sonucunda nörojenik inflamatuvar süreçlerin devreye girmesiyle ağrıların tetiklendiği sonucuna varılmıştır.

Migren hastalarında artmış arteriyel gerginlik, arteriyel tonustaki artıştan dolayı olabilir. Arteriyel tonusun regülasyonu ise otonomik, humoral, endotelial mekanizmalar görev alır. Migrende sempatik tonusta daha fazla artış, otonomik fonksiyonda bozulma ve serotonin gibi humoral faktörlerin hepsinin olaya katkısı olmaktadır. Ataklar arasında serotonin düzeyinde düşüş ve atak sırasında artış ile serotonin düzeyi bifazik vasküler cevap oluşturmaktadır (58).

Baş ağrılı dönemde meningeal arterioller ve kapiller düzeyde inflamasyona neden olduğu bu bölge damarlarındaki vazodilatasyon sonucu bazal serebral arterlerden bu bölgeye giden kan akımına karşı direnç azaldığından bazal serebral arterlerde kan akımı hızlanmaktadır. Bu nedenle migren hastalarında kan akım hızlarının artışı, bazal serebral arterlerin (PCA gibi) genişlemesinden değil, kortikal arterlerin genişlemesine bağlı olduğu düşünülmelidir. Vazoreaktivitenin değerlendirildiği bahsedilen çalışmalarda, ortak bulgu her iki migren tipinde de atak sırasında minimum kan akım hızının arttığı ve uyarıda kan akım hızının fazla değişmediği yönündedir. Vazoreaktivite uyarı ve istirahatteki kan akım hızları arasındaki farkın yüzdesel değişimi olarak ifade edildiğinden, sonuçta vazoreaktivitenin azaldığı yazarlar tarafından belirtilmiştir (58). Çalışmamızda menstrual dönemde vazomotor reaktivitenin posterior bölgelerde düşük olduğunu tespit etmemiz, mens dönemindeki migren ataklarının şiddetli ve daha uzun süreli olmasını bozulmuş posterior serebral otonomik regülasyon nedeniyle olduğunu gösterir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Menstrual dönemde östrojen ve diğer seks hormonlarının seviyelerindeki hızlı değişikliklere serebral vasküler yapıların verdiği cevaplardaki düzensizlik ve hiperaktivitenin mikrosirkülasyon düzeyinde serebral metabolizmada bozukluğa neden olduğu ve özellikle otonomik sempatik liflerin ön sirkülasyona göre daha az yoğun olarak bulunduğu posterior sirkülasyonda hiperkapniye bağlı vazodilatatör cevabın azaldığı, bunun sonucunda nörojenik inflamatuvar süreçlerin devreye girmesiyle ağrıların tetiklendiği sonucuna varılmıştır. Bu durumun menstrual dönemde östrojenin düşük olmasına bağlı olarak seratonin dengesindeki dolaylı azalma ve bunun ağrı mekanizmalarına olumsuz etkisine veya östrojenin reseptör düzeyindeki fonksiyonel bozukluğa ve dolaylı olarak vasküler endotelial fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak mikrosirkülasyon düzeyinde serebral otoregülasyon fonksiyonundaki bozukluğa yol açtığı sonucuna varılmıştır. Altta yatan reseptör düzeyindeki bozuklukların gösterilmesi serebral otoregulasyondaki düzensizliğin mekanizmalarını ve seks hormonlarının oynadığı önemli rolü açıklayabileceğini düşündürmekte olup bu çalışmanın altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına önemli katkıları olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız menstrual dönemdeki serebral vasküler alandaki değişiklikleri ortaya koyma bakımından anlamlıdır. Ancak çalışmanın bazı kısıtlayıcı yönleri de vardır. Kontrol grubu olmaması, bu dönemlerde sağlıklı insanların serebral hemodinamisinin belirlenmemesi çalışmanın dezavantajı olabilir. Hasta sayısı az olması çalışmanın diğer bir dezavantajıdır. Daha geniş gruplarda diğer intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapıların incelenmesi migren fizyopatoloji hakkında daha yararlı bilgiler elde edilmesine, böylece de tedavi için yeni stratejiler belirlenmesine yardımcı olabilir. Çalışmanın ağrısız dönemde yapılması bir başka dezavantajıdır. Menstrual dönemdeki atak sırasındaki çalışmalar ağrılı dönemdeki fizyopatoloji hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurologia. Sevent Edition. New York. Mc Graw Hill: 175-189, 1997
2. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis-part 2. Headache 2006;46:365-86.
3. Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. The Neurologist 2007;13:197-204.
4. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. Background to migraine. London: Heineman, 1967.
5. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 1938; 39: 737-63.
6. Adams RD, Victor M: Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10.
7. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 1938; 39: 737-63.
8. Adams RD, Victor M: Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10.
9. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. Therapy for headache. New York: Marcel Dekker Inc., 1990, 1-8.

10. Peatfield R, Campbell JK: Headaches, 1st edition, Health press LTD. 2002, 20-24.
11. Siva A. Basagrısı epidemiyolojisi. Editör Erdine S. Ağrı, üçüncü baskı,Nobel tıp kitapevi; 2007; s.235-9.
12. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study 2. Headache 2001; 41:646-57.
13. Silberstein SD, Stiles MA, Young WB, Peres M. Epidemiology of migraine. Atlas of Migraine and Other Headaches. Second Edition. Taylor and Francis 3:41-51,2005
14. Penfield, W.&McNaughton,F. Dural headache and innervation of the dura mater. Arch Neurol Psychiatr 1940;44,43-75
15. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanism in migraine headaches. Trend Pharmacol Sci 1992;13:307-11.
16. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol Sci 13 (8):307-11,1992
17. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in duramater. Br J Pharmacol 99 (1):202-6,1990
18. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. Cephalalgia 1999; 19 (6): 602-21

19. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 2002; 8 (2): 136-42.
20. Weiller C, May A, Limmroth V, Jupther M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995; 1 (7): 658-60
21. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Baş ağrısı Özel Sayısı, Editör : Prof.Dr.Okay Vural Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003
22. Lewis DW., Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Pediatr* 2004;16:628-636
23. Allan H. Ropper, Robert H. Brown. Baş ağrısı ve diğer kraniyofasiyal ağrılar. *Adams and Victor's Principle of Neurology*. (Çeviri editörü: Emre M.) Sekizinci baskı. Ankara, İstanbul. Güneş Kitapevi 2:144-168,2006
24. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 7:32,1944
25. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine *Arch Neurol* 56 (5):548-54,1999
26. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 107 (Pt 2):447-61,1984
27. Ferrari MD, & Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14, 129-33.

28. Cumberbatch MJ, Williamson DJ, Mason GS, Hill RG, & Hargreaves RJ. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist. *Br J Pharmacol* 1999;126:1478-86
29. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol*, 1992; 40: 287-292.
30. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al: Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003, 33:192-196.
31. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al: Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005, 366:371-377.
32. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G: Defective membrane expression of the Na⁺-HCO₃⁻-cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:15963-15968.
33. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine *Neurology* 1971;21:853-859.
34. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache *Neurology* 1999;53 (suppl 1):3-13.
35. Brun J, Claustrat B, Sadiet P. Nocturnal melatonin excretion decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia* 1995;15:136-139.

36. Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact. *Headache* 2006;46:55-60.
37. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol.* 15 (2):175-82,1995
38. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Baş ağrısının patofizyolojisi ve epidemiyolojisi, Primer baş ağrısı bozuklukları. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. (Çeviri editörü: Mustafa Ertaş, Gülşen Akman–Demir) İkinci baskı. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık 1:11-47; 2:62-147,2002
39. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 16-151.
40. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 23:23-32,1960
41. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society Criteria. *Neurology.* 44 (6 Suppl 4):S6-10,1994
42. Oktay K, Bükülmez O, Arıcı A. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Bölüm 6: S1119-S1144.
43. Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, Liu J, Zoma W, Rebar R. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache* 2005;45:1190-1201.
44. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC. Migraine and menstruation *Cephalalgia* 1990;10:305-10.

45. Loder E, Rizzoli P, Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review. *Headache* 2007;47 (2):329-340.
46. Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. *The Neurologist* 2007;13:197-204.
47. Santalucia P, Feldman E. The basic transcranial Doppler examination: technique and anatomy. In: Babikian VL, Wechsler LR, Toole JF, editors. *Transcranial Doppler ultrasonography*. 2nd ed. NewYork: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 13-32.
48. *Handbook on Neurovasculer Ultrasound* sf 106-107, Baskı Editorü *R.W. Baumgartner Zürich, 2006*
49. Asil T. Transkraniyal Doppler ve klinik kullanımı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19:173-6.
50. Uzuner N. İntrakranyal aterosklerozisde ultrasonografi. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004; 2 (2): 62-3.
51. Tegeler CH, Ratanakom D. Physics and principles. In: Babikian VL, Wechsler LR, Toole JF, editors. *Transcranial Doppler ultrasonography*. 2nd ed. New York: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 3-12
52. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*. 4.baskı. Ankara: Palme yayıncılık, 2000: 156-7.
53. Paulson, O.B., Strandgaard S. ve Edvinsson L., *Cerebral autoregulation*. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990. **2** (2): p. 161-92.

54. Newel DW, Aaslid R. Transcranial Doppler. First ed. New York: Raven Press,1992: 49-66.
55. Molinari F, Liboni W, Grippi G, Negri E. Relationship between oxygen supply and cerebral blood flow assessed by transcranial Doppler and near – infrared spectroscopy in healthy subjects during breath-holding. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation* 2006; 3: 16. doi:10.1186/1743- 0003-3-16.
56. Albina, G., Fernandez Cisneros L., Laino R., Nobo U.L., Ortega D. ve ark., Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope. *Europace*, 2004. 6 (1): p. 63-9.
57. Chern, C.M., Kuo T.B., Chao A.C., Sheng W.Y. ve Hu H.H., Spectral analysis of cerebrovascular regulation in patients with autonomic dysfunction. *J Chin Med Assoc*, 2003. 66 (7): p. 393-9.
58. Tekgöl Uzuner ve ark. Migren ağrılarında görsel uyarı ile arka serebral arterde oluşan nörovasküler reaktivite ve nefes tutma ile arka serebral arterde oluşan vaşküler reaktivitenin değerlendirilmesi, *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2011 17:1; 21-28
59. Lambert GA, Michalicek J, Storer RJ, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons. *Cephalalgia* 1999; 19: 631- 638.
60. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuraonal coupling. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 125-138.
61. Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Visual stimulation increases Tc-99m-

- HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med.* 1991; 32:210-215.
62. Connely A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, Belliveau JW, Varga-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology.* 1993; 188:125-130.
63. Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localisation of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci.* 1989;12:282-284.
64. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache *Neurology* 1999;53 (suppl 1):3-13.
65. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology* 1991;41:786-793.
66. Celentano DP, Stewart WF, Linet MS. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks. *J Clin Epidemiol* 1990;1-113.
67. D'Andrea, G., Cananzi A.R., Perini F., Alecci M., Zamberlan F. ve ark., *Decreased collagen-induced platelet aggregation and increased platelet arginine levels in migraine: a possible link with the NO pathway.* *Cephalalgia*, 1994. 14 (5): p. 352-6.
68. Olesen, J., Thomsen L.L., Lassen L.H. ve Olesen I.J., *The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches.* *Cephalalgia*, 1995. 15 (2): p. 94-100.

69. Olesen, J., Iversen H.K. ve Thomsen L.L., *Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain*. Neuroreport, 1993.
70. Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999;4-19: 218-222.
71. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998;18: 27- 32.
72. Penotti M, Farina M, Sironi L, et al. Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. *Obstet Gynecol.*1996;88:106-9
73. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord.* 1988; 14:177-87
74. Silberstein S, Merriam G (1991) Estrogens and progestins and headache. *Neurology* 41:86–93
75. MacGregor A (1999) Migraine in women. Martin Dunitz, London, pp 33–46
76. Pitcher DW, Papouchado M, Channer K, James MA (1996) Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ* 293:1540
77. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M (1990) Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 10 (6):305–310
78. Başak Karakurum, Seniha Naldöken, Hülya Ortapamuk, et al Menstrual migraine and SPECT, *J Headache Pain* (2002) 3:143–147

79. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K. Transcranial Doppler Evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990; 30:201- 208.
80. Rieke K, Galen CC, Baker L, Dalessio DJ, Schwartz BJ, Torruella AK, Otis SM. Transcranial Doppler ultrasound and magnetoencephalography in migraine. *J Neuroimaging* 1993; 3: 109-114.
81. Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997; 17: 191- 194.
82. Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FI, Soccorsi R, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity CO₂ in migraine with aura and without aura. A Transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 166-169.
83. Harrer C, Von Kummer R. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine: assessment by Transcranial Doppler Ultrasound. *J Neurol* 1991; 238: 23-26.
84. Uzuner N, Gücüyener D, Özdemir G. Nöron fonksiyonuna eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri (vasoneuralcoupling); Transkraniyal Doppler Sonografi çalışması. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1997; 3: 17-20.
85. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *AU Edvinsson L, Owman C, Sjöberg NO SO Brain Res.* 1976;115 (3):377.